

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu: Genetik ve Psikososyal Kökenler Güncel Araştırmaların Karşılaştırmalı Analizi

Burçin YILDIRIM*

İstanbul Aydın Üniversitesi, Türkiye
burcinyldirmm@hotmail.com
ORCID: 0009-0005-0889-8278

Türkiz VERİMER

İstanbul Aydın Üniversitesi, Türkiye
turkizverimer@aydin.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3104-9283

ÖZET

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dünya çapında çocukların yaklaşık %5-10'unu ve yetişkinlerin %2,5'ini etkileyen yaygın bir nörogelişimsel durumdur. Bu kapsamlı derleme, ikiz çalışmaları, genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), çevresel araştırmalar ve gen-çevre etkileşimi çalışmalarının analizi yoluyla genetik ve psikososyal faktörlerin DEHB etiyojisine göreceli katkılarını incelemektedir. Güncel kanıtlar, DEHB'nin oldukça kalıtsal olduğunu ve ikiz çalışmalarında kalıtım tahminlerinin sürekli olarak %70-80 olduğunu göstermektedir. Son GWAS çalışmaları, fenotipik varyansın yaklaşık %22'sini açıklayan 27 genom çapında önemli lokus belirlemiştir. Bununla birlikte, doğum öncesi maruziyetler, psikososyal olumsuzluklar ve toksin maruziyeti gibi çevresel faktörler de bozukluk gelişimine ve semptom şiddetine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Yeni ortaya çıkan epigenetik araştırmalar, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları yoluyla gen-çevre etkileşimlerinin, genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyiciler arasındaki mekanik bağlantıyı sağlayabileceğini öne sürmektedir. Bu çalışmamda, DEHB'nin önemli genetik yatkınlık ile değiştirilebilir çevresel etkiler arasında karmaşık bir etkileşimi temsil ettiği ve salt genetik veya çevresel bir açıklamadan ziyade çok faktörlü bir modeli desteklediği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: DEHB, genetik, çevre, kalıtım, ikiz çalışmaları, GWAS, gen-çevre etkileşimi, epigenetik.

Makalenin geliş tarihi: 07/08/2025 - Makale Kabul Tarihi: 26/08/2025
Sorumlu Yazar: Burçin Yıldırım
DOI:10.17932/IAU.ASD.2015.007/asd_v012i2001

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comparative Analysis of Genetic and Psychosocial Origins in Recent Research

ABSTRACT

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental condition that affects approximately 5–10% of children and 2.5% of adults worldwide. This comprehensive review examines the relative contributions of genetic and psychosocial factors to the etiology of ADHD through the analysis of twin studies, genome-wide association studies (GWAS), environmental research, and gene–environment interaction studies. Current evidence indicates that ADHD is highly heritable, with heritability estimates consistently ranging from 70% to 80% in twin studies. Recent GWAS have identified 27 genome-wide significant loci explaining approximately 22% of the phenotypic variance. However, environmental factors such as prenatal exposures, psychosocial adversities, and toxin exposure also significantly contribute to the development of the disorder and the severity of its symptoms. Emerging epigenetic research suggests that gene–environment interactions through DNA methylation and histone modifications may provide a mechanistic link between genetic predisposition and environmental triggers. This study concludes that ADHD represents a complex interplay between significant genetic susceptibility and modifiable environmental influences, supporting a multifactorial model rather than a purely genetic or environmental explanation.

Keywords: ADHD, genetics, environment, heritability, twin studies, GWAS, gene–environment interaction, epigenetics.

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), birden fazla alanda işlevselliği önemli ölçüde bozan kalıcı dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik örüntüleriyle karakterize en yaygın nörogelişimsel bozukluklardan biridir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013).. Bu artan yaygınlık, özellikle genetik yatkınlığın çevresel etkilere göre göreceli katkıları olmak üzere DEHB'nin temel kökenlerini anlamaya yönelik bilimsel ilgiyi yoğunlaştırmıştır. Bozukluğun yaygınlığı son yıllarda istikrarlı bir şekilde artmıştır ve mevcut tahminler, dünya çapında çocukların %5-10'unun ve yetişkinlerin yaklaşık %2,5'inin tanı kriterlerini karşıladığını göstermektedir (Polanczyk ve ark., 2015; Thomas ve ark., 2015)

DEHB'nin temelde genetik mi yoksa psikososyal mi olduğu sorusu, önleme, erken müdahale ve tedavi stratejileri açısından derin sonuçlar doğurmaktadır. DEHB ağırlıklı olarak genetikse, çalışmalar genetik tarama, belirli biyolojik yolları hedefleyen farmakolojik müdahaleler ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarına odaklanabilir. Tersine, çevresel faktörler daha büyük bir rol oynuyorsa, optimal doğum öncesi bakımı, çevresel toksin maruziyetini azaltmayı ve psikososyal koşulları iyileştirmeyi vurgulayan önleme stratejilerine öncelik verilebilir (Faraone vd., 2015).

Bu tartışma son birkaç on yılda önemli ölçüde evrilmiştir. DEHB'nin erken dönem kavramsallaştırmaları çevresel nedenlere vurgu yapmış, teoriler ise kötü ebeveynlik, aşırı şeker tüketimi veya eğitim eksikliklerinin birincil nedensel faktörler olduğunu öne sürmüştür (Nigg, 2006). Ancak, bu hipotezler büyük ölçüde deneysel destek görmemiştir. Daha sonra, ikiz çalışmaları, genellikle diğer birçok psikiyatrik rahatsızlıkta gözlemlenenleri aşan, dikkate değer derecede yüksek kalıtım tahminleri ortaya koydukça, denge genetik açıklamalara doğru kaymıştır (Burt, 2009).

Günümüzdeki anlayış, DEHB'yi birden fazla genetik ve çevresel faktörün etkileşiminden kaynaklanan karmaşık bir bozukluk olarak kabul etmektedir. Bu çok faktörlü model, genetik faktörlerin DEHB yatkınlığına önemli ölçüde katkıda bulunmasına rağmen, çevresel etkilerin gen ifadesini düzenleyebileceğini, genetik olarak hassas bireylerde semptomların başlangıcını tetikleyebileceğini veya semptomların şiddetini ve devamlılığını etkileyebileceğini öne sürmektedir (Thapar ve ark., 2013). Moleküler genetik, çevresel epidemiyoloji ve epigenetik alanındaki son gelişmeler, bu karmaşık etkileşimlere ilişkin benzeri görülmemiş içgörüler sağlamıştır.

Bu çalışmanın literatüre katkısı, DEHB'nin genetik ve psikososyal kökenlerine ilişkin dağınık ve çoğu zaman birbirinden bağımsız ele alınan araştırmaları sistematik biçimde karşılaştırmalı olarak analiz etmesidir. Mevcut çalışma, hem moleküler genetik bulguları hem de çevresel etkenlere ilişkin güncel kanıtları bütüncül bir çerçevede ele alarak çok faktörlü modelin bilimsel temelini güçlendirmektedir. Ayrıca, genetik ve çevresel katkıların göreceli etkilerini ampirik verilerle kıyaslayarak, önleme ve müdahale stratejilerine yönelik daha dengeli ve entegre bir anlayış sunmaktadır. Bu yönüyle çalışma, hem klinik uygulamalarda hem de gelecek araştırmalarda genetik-çevresel etkileşimlerin daha bütüncül biçimde dikkate alınmasına katkı sağlayarak literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaya katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

DEHB İçin Genetik Kanıtlar

İkiz Çalışması Bulguları

İkiz çalışmaları, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık özelliklere göreceli katkılarını tahmin etmek için altın standardı temsil eder. Bu çalışmalar, DNA'larının %100'ünü paylaşan monozigotik (özdeş) ikizler ile ayrışma genlerinin yaklaşık %50'sini paylaşan dizigotik (çift yumurta) ikizler arasındaki doğal deneyden yararlanır. Genetik faktörler bir özellik için önemliyse, monozigotik ikizler, aynı ortamda yetiştirilseler bile dizigotik ikizlerden daha benzer olmalıdır (Boomsma ve ark., 2002).

DEHB ile ilgili ikiz çalışmalarından elde edilen kanıtlar son derece tutarlı ve ikna edicidir. 37 ikiz çalışmasının kapsamlı bir meta-analizi, DEHB semptomları ve teşhis edilmiş DEHB için ortalama %74'lük bir kalıtım tahmini bildirmiştir (Faraone ve ark., 2005). Bireysel çalışmalarda kalıtım tahminlerinin %60 ila %91 arasında değiştiği ve çoğu tahminin %70-80 civarında kümelendiği bildirilmiştir (Burt, 2009; Nikolas ve Burt, 2010). Bu tahminler, diğer birçok karmaşık özellik ve psikiyatrik durum için gözlemlenenlerden belirgin şekilde daha yüksektir.

Farklı popülasyonlar, ölçüm yaklaşımları ve gelişim dönemleri arasında kalıtım tahminlerinin tutarlılığı dikkat çekicidir. Kategorik DEHB tanıları kullanan çalışmalar, sürekli semptom ölçümleri kullananlarla yakından eşleşen %77-88 oranında kalıtım tahminleri bildirmektedir (Faraone ve Larsson, 2019). Daha da önemlisi, kalıtım tahminleri gelişim boyunca sabit kalmaktadır ve yetişkin DEHB çalışmaları da benzer şekilde %72-80 oranında tahminler bildirmektedir (Brikell ve ark., 2015).

Son zamanlarda yapılan uzunlamasına ikiz çalışmaları, DEHB üzerindeki genetik etkilerin zaman içinde değişip değişmediğini incelemiştir. Taylor ve ark. (2023),

1982 ve 2008 yılları arasında doğan 22.000'den fazla ikiz çiftinin verilerini analiz ederek, kalıtım tahminlerinin zaman dilimleri içinde %64-86 arasında değiştiğini ve artan DEHB yaygınlığına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını bulmuştur. Bu istikrar, DEHB tanılarının artan yaygınlığının yalnızca değişen çevresel faktörlerle açıklanmasının olası olmadığını göstermektedir.

İkiz çalışmaları da DEHB'nin genetik mimarisi hakkında önemli bilgiler ortaya koymuştur. Çoğu çalışma, özellikle kısa semptom ölçümleri kullanıldığında, düşük veya hatta negatif dizigotik ikiz korelasyonları bildirmektedir (Faraone ve Larsson, 2019; Larsson ve ark., 2019; Nikolas ve Burt, 2010). Bu model, genetik baskınlık veya gen-gen etkileşimleri gibi olası katkısız olmayan genetik etkileri düşündürmektedir; ancak değerlendirici kontrast etkileri (ebeveynlerin ikizler arasındaki farklılıkları abartma eğiliminde olduğu durumlar) de katkıda bulunabilmektedir (Thapar ve ark., 2007).

Moleküler Genetik Bulgular

İkiz çalışmaları, DEHB'nin yüksek oranda kalıtsal olduğunu gösterse de, bu kalıttan sorumlu spesifik genleri belirlememektedir. Moleküler genetik çalışmalar, DEHB yatkınlık genlerini belirlemek için çeşitli yaklaşımlar kullanmış ve yakın zamandaki büyük ölçekli genom çapında ilişki çalışmalarına (GWAS) kadar karışık başarılar elde etmiştir (Demontis ve ark., 2019).

İlk aday gen çalışmaları, DEHB ilaçlarının bilinen etki mekanizmalarına dayanarak, özellikle dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler olmak üzere nörotransmitter yollarındaki genlere odaklanmıştır. Bu çalışmalar, DRD4, DAT1 ve COMT gibi genlerdeki varyantlarla mütevazı ilişkiler tespit etmiş, ancak etki büyüklükleri küçük ve replikasyon tutarsız olmuştur (Gizer ve ark., 2009). Aday gen çalışmalarının bir meta-analizi, çoğu ilişkinin güvenilir bir şekilde tekrarlanamayacağını ortaya koymuş ve karmaşık özellikler için aday gen yaklaşımının sınırlamalarını vurgulamıştır (Neale ve ark., 2010).

GWAS'ın ortaya çıkışı, DEHB genetiğinin anlaşılmasında devrim yaratmıştır. Demontis ve ark. (2023) tarafından yürütülen en son ve en büyük GWAS meta-analizi, 38.691 DEHB'li birey ve 186.843 kontrolden elde edilen verileri analiz etmiştir. Bu çalışma, genom çapında 27 önemli lokus belirlemiş ve bilinen DEHB risk genlerinin sayısını iki katından fazla artırmıştır. Bu lokusların ince haritalanması, özellikle frontal kortekste olmak üzere erken beyin gelişiminde ekspresyonu zenginleştirilmiş 76 potansiyel risk genini ortaya koymuştur.

GWAS bulgularının birkaç önemli sonucu vardır. İlk olarak, DEHB'nin oldukça

poligenik bir yapıya sahip olduğunu, yani küçük etkili birçok genin riske katkıda bulunduğunu, bunun yerine birkaç büyük etkili genin katkıda bulunduğunu doğrulamaktadır. Belirlenen 27 lokus, DEHB kalıtımının yalnızca küçük bir kısmını açıklamaktadır ve bu da keşfedilmeyi bekleyen yüzlerce veya binlerce ek varyant olduğunu göstermektedir. İkinci olarak, belirlenen genler nörogelişimsel süreçler, sinaptik işlev ve nörotransmitter sinyalizasyonu dahil olmak üzere belirli biyolojik yolları etkilemektedir. Daha da önemlisi, GWAS çalışmaları DEHB ile diğer psikiyatrik durumlar arasında önemli bir genetik örtüşme olduğunu ortaya koymuştur. İki değişkenli genetik modelleme, DEHB'yi etkileyen varyantların %84-98'inin otizm spektrum bozukluğu, depresyon ve şizofreni gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla ortak olduğunu göstermektedir (Demontis ve ark., 2023). Bu genetik paylaşım, DEHB'de gözlenen yüksek psikiyatrik komorbidite oranlarını açıklamaya yardımcı olmaktadır.

Nadir Varyant Katkıları

GWAS ile tespit edilen yaygın varyantlara ek olarak, nadir genetik varyantlar da DEHB riskine katkıda bulunur. DNA segmentlerinin büyük delesyonları veya duplikasyonları olan kopya sayısı varyantları (CNV'ler), DEHB vakalarında kontrollere kıyasla daha fazla yük göstermektedir (Williams ve ark., 2010). DEHB ile ilişkili bazı CNV'ler, otizm ve zihinsel engellilikle ilişkili olanlarla örtüşmekte ve bu durumların nörogelişimsel doğasını desteklemektedir.

Ekzom dizileme çalışmaları, özellikle yaygın DEHB risk varyantları açısından zenginleştirilmiş genlerde, DEHB vakalarında nadir protein kesen varyantların yükünün arttığını tespit etmiştir (Demontis ve ark., 2023). Bu bulgular, hem yaygın hem de nadir varyantların, potansiyel olarak farklı mekanizmalar aracılığıyla aynı biyolojik yolları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çevresel ve Psikososyal Kanıtlar

Doğum Öncesi ve Doğum Sonrası Faktörler

Güçlü genetik kanıtlara rağmen, çevresel faktörler DEHB riskine ve semptom ifadesine açıkça katkıda bulunmaktadır. Doğum öncesi ve doğum sonrası faktörler, çevresel maruziyetlerin kalıcı etkilere sahip olabileceği kritik beyin gelişim dönemlerini temsil ettikleri için kapsamlı araştırmalara konu olmuştur (Thapar ve ark., 2013; Nigg ve ark., 2010; Russell ve ark., 2014)

Annenin hamilelik sırasında sigara içmesi, DEHB için en tutarlı şekilde tekrarlanan çevresel risk faktörlerinden biridir (Thapar ve ark., 2003; Huang ve ark., 2018). Meta-analizler, hamilelik sırasında sigara içen annelerin çocuklarında DEHB için 1,5-2,0 olasılık oranları bildirmiştir (Huang ve ark., 2018). Bu ilişki doza

bağlı görünmektedir ve daha yoğun sigara içimi daha yüksek riskle ilişkilidir. Benzer şekilde, doğum öncesi alkol maruziyetinin DEHB semptomlarında artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir, ancak etki büyüklüğü genellikle tütüne göre daha küçüktür (Sagiv ve ark., 2013).

Doğum öncesi stres ve annenin ruh sağlığı sorunları da DEHB riskini etkiler. Çalışmalar, annede depresyon, anksiyete ve hamilelik sırasında stresli yaşam olaylarına maruz kalmanın, yavrularda DEHB semptomlarının artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (Sandman ve ark., 2015). Bu ilişkiler, plasenta bariyerini geçebilen ve fetal beyin gelişimini etkileyebilen yüksek maternal kortizol seviyeleri aracılığıyla ortaya çıkabilir (Van den Bergh ve ark., 2008).

Erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve doğum komplikasyonları gibi perinatal komplikasyonlar, artan DEHB riskiyle ilişkilidir. Bir meta-analiz, çok düşük doğum ağırlığının (1500 gramdan az) DEHB riskinde üç kat artışla ilişkili olduğunu bulmuştur (Aarnoudse-Moens ve ark., 2009).

Çevresel Toksin Maruziyeti

Çevresel toksin maruziyeti, DEHB araştırmalarının önemli bir alanı olarak ortaya çıkmıştır. Düşük seviyelerde bile olsa kurşun maruziyeti, sürekli olarak artan DEHB semptomları ve azalan dikkat süresiyle ilişkilendirilmiştir (Nigg ve ark., 2010). Bir meta-analiz, kan kurşununda her 5 µg/dL'lik artışın, DEHB olasılıklarında 1,37 kat artışla ilişkili olduğunu bulmuştur (Goodlad ve ark., 2013).

DEHB ile ilişkili olduğu gösterilen diğer çevresel toksinler arasında organofosfatlı pestisitler, poliklorlu bifeniller (PCB'ler) ve bazı hava kirleticileri bulunmaktadır. Boylamsal bir çalışma, daha yüksek organofosfat metabolit seviyelerine sahip çocukların DEHB kriterlerini karşılama riskinin arttığını bulmuştur (Bouchard ve ark., 2010).

Psikososyal Risk Faktörleri

Psikososyal olumsuzluklar, DEHB için bir başka çevresel risk faktörü kategorisini temsil etmektedir. Ebeveyn çatışması, tutarsız disiplin ve sert ebeveynlik uygulamaları gibi aile işlev bozukluğu, artan DEHB semptomlarıyla ilişkilendirilmiştir (Deault, 2010). Ancak, bu ilişkileri yorumlamak genetik karıştırıcı faktörler nedeniyle karmaşıktır; DEHB'li ebeveynler hem genetik riski aktarabilir hem de daha kaotik ev ortamları yaratabilmektedirler.

Sosyoekonomik dezavantaj, DEHB ile tutarlı ilişkiler göstermektedir. Düşük

gelirli ailelerin çocuklarında DEHB tanısı oranları daha yüksektir ve daha şiddetli semptomlar görülür (Russell ve ark., 2014). Bu ilişki, çevresel toksinlere daha fazla maruz kalma, doğum öncesi komplikasyonlar ve psikososyal stres gibi birden fazla yolu yansıtabilir.

Yetimhanelerden evlat edinilen çocuklarda incelenen erken kurumsal bakım, ciddi erken yoksunlukta doğal bir deney sağlamaktadır. Rumen evlat edinilmiş çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar, uzun süreli kurumsal bakım gören çocuklarda DEHB semptomlarının önemli ölçüde arttığını bulmuştur (Kreppner ve ark., 2007). Bu bulgular, belirli bir genetik risk olmasa bile, ciddi erken dönem zorluklarının DEHB gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Çevresel Çalışmaların Sınırlamaları

Çevresel çalışmalar DEHB için çok sayıda risk faktörü belirlemiş olsa da, bazı sınırlamaların da kabul edilmesi gerekir. Birçok çalışma gözlemseldir ve nedensellik ilişkisini ortaya koyamaz. Genetik karıştırıcı faktörler özellikle endişe vericidir; çevresel faktörler ve DEHB arasındaki ilişkiler, nedensel çevresel etkilerden ziyade paylaşılan genetik etkileri yansıtabilir.

Örneğin, hamilelik sırasında annenin sigara içmesi, yavru DEHB ile ilişkili olabilir çünkü: (1) sigara içmek doğrudan fetal beyin gelişimini etkiler, (2) DEHB'li annelerin sigara içme ve genetik riski aktarma olasılığı daha yüksektir veya (3) her iki süreç de aynı anda gerçekleşir. Bu olasılıkları ortaya çıkarmak için evlat edinme çalışmaları ve genetik bilgilendirici analizler de dahil olmak üzere gelişmiş çalışma tasarımlarına ihtiyaç vardır.

Gen-Çevre Etkileşimleri ve Epigenetik

Gen-Çevre Etkileşim Modelleri

Geleneksel doğa mı yetiştirme mi tartışması, genlerin ve çevrenin DEHB riskini nasıl etkilediğini anlamaya doğru evrilmiştir. Gen-çevre etkileşimi (G×E), çevresel maruziyetin etkisi bireyin genetik yapısına bağlı olduğunda veya tersine, genetik etkiler çevresel faktörler tarafından düzenlendiğinde ortaya çıkar.

Birçok çalışma DEHB'de G×E etkilerini incelemiştir. Burt ve ark. (2016), DEHB semptomlarının kalıtımının aile içi çatışma tarafından düzenlendiğini ve genetik etkilerin çatışmanın yoğun olduğu ortamlarda daha güçlü olduğunu bulmuştur. Benzer şekilde, sosyoekonomik durumun genetik etkileri düzenlediği bulunmuştur, ancak bulgular çalışmalar arasında tutarsızdır (Rea-Sandin ve ark., 2024).

Moleküler G×E çalışmaları, belirli genetik varyantların çevresel etkileri düzenleyip düzenlemediğini incelemiştir. Örneğin, COMT (katekol-O-metiltransferaz) varyantlarının DEHB semptomlarını tahmin etmede doğum öncesi sigara maruziyetiyle etkileşime girdiği bulunmuştur (Brennan ve ark., 2011). Ancak, muhtemelen küçük etki büyüklükleri ve popülasyon tabakalaşması nedeniyle, birçok moleküler G×E bulgusunun tekrarlanması zor olduğu kanıtlanmıştır.

Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik, DEHB'de G×E etkileri için potansiyel bir biyolojik mekanizma sağlamaktadır. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları da dahil olmak üzere epigenetik modifikasyonlar, altta yatan DNA dizisini değiştirmeden gen ifadesini değiştirebilmektedir. Bu modifikasyonlar çevresel faktörlerden etkilenebilir ve gelişim boyunca, hatta nesiller boyunca devam edebilir.

DEHB'de epigenetik üzerine araştırmalar hala gelişmektedir, ancak umut vaat etmektedir. Walton ve ark. (2017), 7 ila 15 yaş arasındaki DEHB semptom yörüngeleriyle ilişkili DNA metilasyon modellerini inceleyen bir epigenom çapında ilişki çalışması (EWAS) yürütmüştür. Metilasyon seviyelerinin DEHB semptom gelişimini öngördüğü 13 genomik bölge belirlemişlerdir; bu bölgeler arasında daha önce DEHB genetiğinde rol oynayan genlerin yakınındaki bölgeler de yer almaktadır.

Epigenetik çalışmalar ayrıca, çevresel risk faktörlerinin metilasyon değişiklikleri yoluyla DEHB'yi nasıl etkileyebileceğini de incelemiştir. Choi ve ark. (2023), doğum öncesi kükürt dioksit maruziyetinin, çocukluk DEHB semptomlarıyla ilişkiyi düzenleyen değiştirilmiş DNA metilasyon modelleriyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular, çevresel toksinlerin epigenetik modifikasyonlar yoluyla etkilerini gösterebileceğini düşündürmektedir.

Hayvan çalışmaları, DEHB benzeri davranışlarda epigenetik mekanizmalar için ek destek sağlamaktadır. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, doğum öncesi stresin, anneden ayrı kalmanın ve toksin maruziyetinin, dikkat ve hiperaktivite ile ilgili beyin bölgelerindeki DNA metilasyon örüntülerinde ve gen ifadesinde kalıcı değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir (Nigg ve ark., 2020).

Bütünleştirici Modeller ve Güncel Anlayış

Çok Faktörlü Model

Mevcut kanıtlar, genetik ve çevresel etkileri bütünleştiren çok faktörlü bir DEHB modelini desteklemektedir. Bu model, DEHB'nin, her biri küçük etkiye sahip olan ve çeşitli çevresel risk faktörleriyle etkileşime giren birden fazla genetik

varyantın birleşik etkilerinden kaynaklandığını ileri sürmektedir (Thapar ve ark., 2013). Çoğu durumda ne genetik ne de çevresel faktörler tek başına DEHB'ye neden olmak için yeterli değildir.

Çok faktörlü modelin birkaç temel özelliği vardır. İlk olarak, DEHB'nin genetik olarak heterojen olduğunu kabul eder; farklı genetik varyant kombinasyonları benzer fenotiplere yol açabilir. İkinci olarak, çevresel faktörlerin bireyin genetik geçmişine bağlı olarak farklı etkileri olabileceğini kabul eder. Üçüncü olarak, çevresel faktörlerin genetik olarak hassas bireylerde DEHB gelişimi için gerekli ancak yeterli olmayabileceği olasılığını göz önünde bulundurur (Faraone ve Larsson, 2019).

Bu model, anlamlı çevresel katkıların yanı sıra önemli kalıtım gösteren ikiz çalışma bulgularıyla da tutarlıdır. Ayrıca, DEHB'nin tek genlerini veya çevresel nedenlerini belirleme girişimlerinin neden büyük ölçüde başarısız olduğunu da açıklamaktadır; bozukluk muhtemelen birden fazla faktör arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanmaktadır (Thapar ve ark., 2013; Larsson ve ark., 2014).

Klinik Sonuçlar

Genetik-çevresel etkileşim modeli, klinik uygulama için önemli sonuçlar doğurmaktadır. İlk olarak, özellikle kritik gelişim dönemlerinde çevresel risk faktörlerinin azaltılmasıyla DEHB'nin önlenmesinin mümkün olabileceğini öne sürmektedir. Annelerin sigarayı bırakmasını, çevresel toksin maruziyetinin azaltılmasını ve doğum öncesi bakımın iyileştirilmesini hedefleyen müdahaleler, DEHB görülme sıklığını potansiyel olarak azaltabilir (Thapar ve Rutter, 2019). İkinci olarak, model, bireysel genetik ve çevresel profillere dayalı kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını desteklemektedir. Belirli G×E etkileşimlerinin anlaşılması geliştikçe, müdahalelerin bireyin genetik risk faktörlerine ve çevresel geçmişine göre uyarlanması mümkün olabilir (Young ve ark., 2018).

Üçüncü olarak, model hem biyolojik hem de psikososyal faktörleri dikkate alan kapsamlı değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Tedavi planları yalnızca temel DEHB semptomlarını değil, aynı zamanda semptom şiddetine veya işlevsel bozukluğa katkıda bulunabilecek çevresel faktörleri de ele almalıdır (Nigg, 2013).

Karşılaştırmalı Analiz: Genetik ve Çevresel Katkıları

Bu çalışmada kullanılan yöntem, karşılaştırmalı analiz yöntemidir. Karşılaştırmalı analiz; belirli bir olguyu, farklı değişken veya yaklaşımlar açısından inceleyerek benzerlikleri, farklılıkları ve örtüşen noktaları ortaya koymayı amaçlayan bir araştırma yöntemidir (Mills ve ark., 2006). Bu yöntem, özellikle çok boyutlu,

disiplinler arası ve karmaşık yapıları olan konuların derinlemesine anlaşılmasına olanak sağlar. Genellikle farklı araştırmaların sonuçlarını bir araya getirerek, elde edilen bulguların tutarlılığını, çelişkilerini ve boşluklarını tespit etmek için kullanılır.

Karşılaştırmalı analiz yöntemi, bu çalışmada özellikle tercih edilmiştir çünkü Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) hem genetik hem de psikososyal yönleriyle oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Literatürde bu iki yön genellikle ayrı ayrı ele alınmakta ve bütüncül değerlendirmelere daha az yer verilmektedir. Bu bağlamda, çalışmanın amacı yalnızca genetik ve çevresel etkenleri sıralamak değil, aynı zamanda bu iki yaklaşımın etki büyüklüklerini, öncelik sıralarını ve etkileşim biçimlerini sistematik olarak karşılaştırmak olmuştur. Bu karşılaştırmalı yaklaşım, okuyucuya yalnızca bilimsel bir çerçeve sunmakla kalmayıp aynı zamanda klinik uygulamalar ve gelecekteki araştırmalar açısından da katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

Analiz yapılmasının temel nedeni, DEHB'nin etiolojisinde hangi etkenlerin daha baskın olduğunu netleştirmek ve bilimsel literatürde zaman zaman kutuplaşan “genetik mi, çevresel mi?” tartışmasına daha dengeli, kanıta dayalı ve bütüncül bir bakış açısı kazandırmaktır. Ayrıca, elde edilen bulgular ışığında önleme, erken tanı ve müdahale stratejilerinin hangi temellere dayanması gerektiğine ilişkin önerilerde bulunmak da analiz sürecinin amaçları arasında yer almıştır. Böylece yalnızca teorik bilgi değil, uygulamaya dönük çıkarımlar da geliştirilmiştir.

Göreceli Katkıların Miktarlandırılması

DEHB'ye genetik ve çevresel faktörlerin göreceli katkıları incelendiğinde, kanıtlar ezici bir çoğunlukla genetiğin daha büyük bir etken olduğunu göstermektedir. İkiz çalışmaları, kalıtımın %70-80 olduğunu sürekli olarak tahmin etmektedir; bu da genetik faktörlerin DEHB yatkinliğindeki varyasyonun yaklaşık dörtte üçünü oluşturduğu anlamına gelir (Faraone vd., 2005; Burt, 2009). Bu kalıtım tahmini, herhangi bir psikiyatrik durum için en yüksek tahminlerden biridir ve yerleşik genetik temelleri olan birçok tıbbi durumu aşmaktadır. Karşılaştırma yapmak gerekirse, DEHB'nin kalıtım oranı (%74), majör depresyon (%37), yaygın anksiyete bozukluğu (%32) ve hatta tip 2 diyabetin (%26) kalıtım oranından önemli ölçüde daha yüksektir (Sullivan vd., 2012).

Genetik etkinin büyüklüğü, farklı metodolojik yaklaşımlar arasında incelendiğinde daha da çarpıcı hale gelmektedir. Ebeveyn değerlendirmelerini kullanan çalışmalar, kalıtım tahminlerini tutarlı bir şekilde %60-91 arasında bildirirken,

öğretmen değerlendirmeleri %65-90'lık benzer tahminler vermektedir (Nikolas ve Burt, 2010). DEHB'nin klinik tanıları, sürekli semptom ölçümleriyle yakından eşleşen %77-88 kalıtım göstermektedir (Larsson ve ark., 2014). Bilgi verenler ve ölçüm yaklaşımları arasındaki bu tutarlılık, genetik katkıya olan güveni güçlendirmektedir.

Ancak, önemli kalıtım, çevresel faktörlerin önemli rolünü gölgede bırakmamalıdır. Çevresel etkilere atfedilen kalan %20-30'luk varyans, önemli klinik ve halk sağlığı sonuçları doğurabilecek anlamlı bir katkıyı temsil etmektedir. Bunu bir perspektife oturtmak gerekirse, çevresel faktörler DEHB varyansına, genetik faktörlerin diğer birçok önemli özelliğe katkısından daha fazla katkıda bulunmaktadır. Örneğin, DEHB'ye çevresel katkı (%20-30), eğitim düzeyine (%11-13) veya vücut kitle indeksine (%25) genetik katkıyı aşmaktadır (Polderman ve ark., 2015). Dahası, çevresel faktörler genetik faktörlere göre müdahaleye daha açık olabilir ve bu da onları önleme ve tedavi çalışmaları için özellikle önemli hedefler haline getirir. Şu anda bir bireyin genetik kodunu değiştiremesek de, çevresel toksinlere maruziyeti azaltabilir, doğum öncesi bakımı iyileştirebilir ve psikososyal risk faktörlerini değiştirebiliriz (Nigg ve ark., 2020).

Kültürlerarası ve Popülasyon Çeşitliliği

Genetik etkilerin farklı popülasyonlar arasında evrensel olması, önemlerine dair ek kanıtlar sağlar. Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve İskandinav örnekleri de dahil olmak üzere çeşitli popülasyonlarda yürütülen ikiz çalışmaları, sürekli olarak benzer kalıtım tahminleri bildirmektedir (Faraone ve Larsson, 2019). Birden fazla ülkeden 37 ikiz çalışmasının meta-analizi, %60-90 arasında değişen ve toplamda %74'lük bir tahminle dikkat çekici derecede tutarlı kalıtım tahminleri bulmuştur (Faraone ve ark., 2005).

Daha da önemlisi, son çalışmalar, DEHB yaygınlığı arttıkça kalıtım tahminlerinin zaman içinde değişip değişmediğini incelemiştir. Taylor ve ark. (2023), 1982-2008 yılları arasındaki doğum kohortlarını kapsayan İsveç ikiz verilerini analiz ederek, artan tanı oranlarına rağmen kalıtımın %64-86 arasında sabit kaldığını tespit etti. Bu zamansal istikrar, artan DEHB yaygınlığının değişen genetik yapıdan kaynaklanmadığını, ancak mevcut genetik yatkınlıkla etkileşime giren gelişmiş tanı, tanı uygulamaları veya çevresel faktörleri yansıtabileceğini göstermektedir. Popülasyonlar arasında genetik etkilerin tutarlılığı, çevresel risk faktörlerindeki daha büyük değişkenlikle tezat oluşturmaktadır. Örneğin, kurşun maruziyeti, çevresel düzenlemeler ve endüstriyel uygulamalardaki farklılıklar nedeniyle ülkeler ve bölgeler arasında önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (Goodlad

ve ark., 2013). Benzer şekilde, doğum öncesi sigara içme oranları kültürler ve zaman dilimleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterse de, DEHB'ye genetik katkılar nispeten sabit kalmaktadır (Huang ve ark., 2018).

Kanıt Kalitesi

DEHB'ye genetik katkılara dair kanıtlar, birden fazla metodolojik yaklaşımda olağanüstü derecede sağlamdır. İkiz çalışmaları, farklı popülasyonlar, yaş grupları ve ölçüm stratejileri arasında dikkate değer ölçüde tutarlı sonuçlar gösteren 50'den fazla yayınlanmış çalışma ile temel oluşturmaktadır (Burt, 2009). Bu çalışmaların farklı tanı kriterleri ve değerlendirme yöntemleri kullanan farklı araştırma grupları tarafından yürütülmüş olması göz önüne alındığında, tutarlılık özellikle dikkat çekicidir.

Sayıları daha az olsa da evlat edinme çalışmaları, paylaşılan aile ortamını kontrol ederken genetik etkiler için ek destek sağlamaktadır. Sprich ve ark. (2000), DEHB'li evlat edinilmiş çocukların biyolojik akrabalarının, evlat edinen akrabalara göre önemli ölçüde daha yüksek DEHB oranlarına sahip olduğunu bulmuş ve bu durum, yetiştirme ortamından bağımsız olarak genetik aktarımı desteklemektedir. Benzer şekilde, DEHB'li biyolojik ebeveynlerinden ayrı evlat edinilen çocuklarla ilgili çalışmalar, yüksek DEHB oranları göstererek genetik etkileri daha da desteklemektedir (Faraone ve Doyle, 2001).

Moleküler genetik çalışmaların son dönemdeki başarısı, nicel genetik bulgulara güçlü biyolojik kanıtlar eklemektedir. Demontis ve ark. tarafından genom çapında 27 önemli lokusun tanımlanması, (2023), belirli DNA varyantlarının DEHB riskine katkıda bulunduğunu doğrularak önemli bir atılımı temsil etmektedir. Bu moleküler bulgular, onlarca yıllık ikiz çalışması sonuçlarını doğrulamakta ve biyolojik mekanizmalara ilişkin içgörü sağlamaktadır.

GWAS verilerinden elde edilen poligenik risk puanları (PRS), moleküler düzeyde ölçülen genetik yatkınlığın DEHB sonuçlarını öngördüğünü göstermektedir. Son çalışmalar, genetik riskin en üst %10'luk diliminde yer alan bireylerin (PRS'ye göre), en alt %10'luk dilimdeki bireylere kıyasla DEHB geliştirme olasılığının 3-5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (Martin vd., 2018). Bu moleküler kanıt, ikiz çalışmalarıyla belirlenen genetik katkının bağımsız bir şekilde doğrulanmasını sağlamaktadır.

Çevresel kanıtlar, önemli olmakla birlikte, nitelik olarak daha heterojendir ve çeşitli metodolojik zorluklarla karşı karşıyadır. Nedensellik ilişkisini ortaya koyamayan gözlemsel çalışmalar yoluyla birçok çevresel risk faktörü tespit

edilmiştir. Genetik karıştırıcı olasılığı önemli bir sınırlamadır; çevresel faktörler ve DEHB arasındaki ilişkiler, doğrudan çevresel etkilerden ziyade paylaşılan genetik etkileri yansıtabilir (D'Onofrio vd., 2008). Örneğin, hamilelik sırasında annenin sigara içmesi, birçok çalışmada çocuklarda DEHB ile tutarlı bir ilişki göstermektedir (Huang vd., 2018). Bununla birlikte, DEHB'li annelerin sigara içme ve genetik riski çocuklarına aktarma olasılığı daha yüksektir. Kardeş karşılaştırmaları ve evlat edinme tasarımları kullanan gelişmiş çalışmalar, hem genetik karıştırıcı faktörlerin hem de doğrudan çevresel etkilerin bu ilişkiye katkıda bulunduğunu göstermektedir (Skoglund vd., 2014).

Bununla birlikte, bazı çevresel faktörler gerçek nedensel etkilere dair kanıtlar göstermektedir. Kurşun maruziyeti çalışmaları, maruziyetin otoyollara veya endüstriyel alanlara yakınlık gibi aile özellikleriyle ilgisi olmayan faktörler nedeniyle değiştiği yarı deneysel tasarımlardan faydalanmaktadır. Bu çalışmalar, kurşun maruziyeti ile DEHB semptomları arasında sürekli olarak doz-tepki ilişkileri bulmakta ve nedensel yorumları desteklemektedir (Nigg vd., 2010).

Doğal deneyler, çevresel etkilere dair ek kanıtlar sunmaktadır. Şiddetli anne stresi dönemlerinde (doğal afetler veya çatışmalar gibi) gebe kalan çocuklarla ilgili çalışmalar, DEHB oranlarının yükseldiğini göstermektedir ve bu da doğum öncesi stresin nörogelişim üzerinde nedensel etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Li vd., 2010). Benzer şekilde, ciddi kurumsal yoksunluk yaşayan Rumen evlat edinilmiş çocuklarla ilgili çalışmalar, aşırı çevresel olumsuzlukların genetik risk taşımayan çocuklarda bile DEHB benzeri semptomlara yol açabileceğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (Kreppner vd., 2007).

Zamanlama ve Gelişimsel Hususlar

Genetik ve çevresel etkiler arasındaki önemli bir ayrım, zamanlama ve gelişimsel etkileriyle ilgilidir. DEHB üzerindeki genetik etkiler, gelişim boyunca nispeten istikrarlı görünmektedir ve erken çocukluktan yetişkinliğe kadar benzer kalıtım tahminleri gözlemlenmiştir. Brikell vd. (2015), yetişkinlerde klinik olarak teşhis edilen DEHB'nin %72 oranında kalıtım gösterdiğini, bunun çocukluk dönemi tahminleriyle neredeyse aynı olduğunu bulmuştur. Bu istikrar, genetik faktörlerin DEHB için yaşam boyu devam eden nispeten sabit bir yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir. Boylamsal ikiz çalışmaları, aynı genetik faktörlerin gelişim boyunca DEHB'yi etkileyip etkilemediğini veya zamanla yeni genetik etkilerin ortaya çıkıp çıkmadığını incelemiştir. Chang ve arkadaşları (2013), ikizleri 8 ila 16 yaşları arasında takip etmiş ve genetik etkilerin büyük ölçüde sabit kaldığını, çocukluk ve ergenlik dönemindeki DEHB belirtileri arasında 0,83'lük bir genetik

korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Bu, benzer genetik faktörlerin gelişim boyunca DEHB yatkinlığına katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Çevresel etkiler ise, maruziyet zamanına ve gelişim aşamasına bağlı olarak farklı etkilere sahip olabilir. Doğum öncesi ve doğum sonrası erken dönemler, çevresel maruziyetlerin beyin gelişimi ve DEHB riski üzerinde kalıcı etkilere sahip olabileceği kritik dönemler gibi görünmektedir. Gelişimsel programlama kavramı, hassas dönemlerdeki çevresel etkilerin beyin yapısını ve işlevini kalıcı olarak değiştirebileceğini öne sürmektedir (Buss vd., 2012).

Kritik dönemlere dair kanıtlar, belirli çevresel maruziyetlerle ilgili çalışmalardan gelmektedir. Doğum öncesi sigara maruziyeti, doğum sonrası maruziyete kıyasla DEHB ile daha güçlü ilişkiler göstermektedir ve bu da fetal beyin gelişiminin özellikle hassas olduğunu göstermektedir (Button vd., 2007). Benzer şekilde, erken çocukluk döneminde (1-3 yaş) kurşun maruziyeti, okul çağındaki maruziyete kıyasla daha sonraki DEHB semptomlarıyla daha güçlü bir şekilde ilişkili görünmektedir (Nigg vd., 2010).

Gelişimin ilerleyen dönemlerinde etkili olan çevresel faktörlerin, temel yatkinlıktan ziyade semptom ifadesini ve şiddetini etkileme olasılığı daha yüksek olabilir. Aile içi çatışma, akademik stres ve akran ilişkileri, yeni yatkinlık yaratmadan mevcut DEHB semptomlarını şiddetlendirebilir (Deault, 2010). Bu ayırım, müdahale zamanlaması açısından önemli çıkarımlara sahiptir; erken çevresel değişiklikler DEHB gelişimini önleyebilirken, sonraki müdahaleler semptom şiddetini azaltabilir (Pingault ve ark., 2015).

Etkileşimli Etkiler ve Düzenleyicilik

Genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişki yalnızca eklemeli değildir; DEHB riskini ve ifadesini etkileyen karmaşık şekillerde etkileşime girerler. Gen-çevre korelasyonu (rGE), genetik faktörlerin çevresel risk faktörlerine maruziyeti etkilemesi durumunda ortaya çıkar. Örneğin, DEHB'ye genetik yatkinlığı olan çocukların davranışsal zorlukları nedeniyle akademik başarısızlık, akran reddi ve aile içi çatışma yaşama olasılığı daha yüksek olabilir (Jaffee ve Price, 2007). Pasif rGE, ebeveynlerin çocuklarına hem genetik riski hem de çevresel riski aktarması durumunda ortaya çıkar. DEHB'li ebeveynler, genetik yatkinlığı aktarırken aynı zamanda daha kaotik ev ortamları yaratabilirler. Uyarıcı rGE, çocukların genetik olarak etkilenen davranışlarının belirli çevresel tepkileri tetiklemesi durumunda ortaya çıkar; hiperaktif çocuklar daha sert ebeveynlik veya akran reddi davranışlarına neden olabilir.

Gen-çevre etkileşimi (G×E), çevresel etkiler genetik geçmişe bağlı olduğunda veya genetik etkiler çevresel faktörler tarafından düzenlendiğinde ortaya çıkar. Burt ve ark. (2016), DEHB üzerindeki genetik etkilerin yüksek çatışmalı aile ortamlarında daha güçlü olduğunu ve stresin genetik riski artırabileceğini öne sürmüştür. Benzer şekilde, Nigg ve ark. (2010), dopamin yollarındaki genetik varyantların kurşun maruziyeti ile DEHB semptomları arasındaki ilişkiyi düzenlediğini bulmuşlardır.

Bu etkileşimli etkiler, genetik ve çevresel katkıların ayrıştırılmasının karmaşıklığını vurgulamaktadır. Genetik faktörler çevresel maruziyeti kısmen belirliyorsa, basit kalıtım tahminleri çevresel önemi küçümseyebilir. Tersine, genetik karıştırıcı faktörler yeterince kontrol edilmezse çevresel etkiler gerçekte olduğundan daha büyük görünebilir (Knafo ve Jaffee, 2013).

Klinik ve Halk Sağlığı Sonuçları

Genetik ve çevresel faktörlerin farklı katkıları, önleme ve müdahale stratejileri için önemli çıkarımlara sahiptir. Büyük genetik katkı, yalnızca çevresel faktörleri hedefleyen evrensel önleme çabalarının nüfus düzeyinde sınırlı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, anlamlı çevresel katkı, hedefli müdahalelerin yüksek riskli bireyler veya topluluklar için yine de önemli faydalar sağlayabileceğini göstermektedir.

Önleme stratejileri, nedensel etkilere dair güçlü kanıtlar gösteren değiştirilebilir çevresel faktörlere odaklanmalıdır. Gebelikte annelerin sigara kullanımını azaltmak, kurşun maruziyetini en aza indirmek ve doğum öncesi bakımı iyileştirmek, DEHB görülme sıklığını azaltabilecek kanıta dayalı yaklaşımlardır (Sagiv ve ark., 2013). Bu müdahaleler, aile öyküsü veya yeni ortaya çıkan genetik tarama yaklaşımları aracılığıyla belirlenen genetik olarak yüksek riskli popülasyonlara hedeflendiğinde özellikle etkili olabilir.

Genetik katkının, damgalanmayı azaltma ve tedavi katılımını iyileştirme üzerinde de etkileri vardır. DEHB'nin güçlü bir biyolojik temele sahip olduğunun anlaşılması, ailelerin ve eğitimcilerin bunu kötü ebeveynlik veya disiplin eksikliğinin bir sonucu olarak değil, meşru bir tıbbi durum olarak kabul etmelerine yardımcı olabilir (Hinshaw ve Scheffler, 2014). Bu kabul, kanıta dayalı tedavilerin kabulünü kolaylaştırabilir ve ebeveynlere veya çocuklara yöneltilen suçlamayı azaltabilir.

Ancak, genetik katkıların vurgulanması terapötik nihilizme yol açmamalıdır. Yüksek oranda kalıtsal özellikler bile çevresel müdahalelerle değiştirilebilir.

Örneğin, fenilketonüri (PKU) oldukça genetik bir rahatsızlıktır, ancak erken diyet müdahalesi zihinsel yetersizliği önleyebilir (Blau ve ark., 2010). Benzer şekilde, DEHB'nin genetik temelini anlaşılması, nihayetinde daha hedefli ve etkili müdahalelere yol açabilir.

TARTIŞMA

DEHB, önemli genetik etkilerin anlamlı çevresel katkılarla etkileşiminden kaynaklanan karmaşık bir nörogelişimsel bozukluğu temsil etmektedir. İkiz çalışması bulgularının ezici tutarlılığı, kalıtım tahminlerinin farklı popülasyonlarda ve metodolojik yaklaşımlarda sürekli olarak %70-80 civarında kümelenmesiyle, genetiğin DEHB yatınlığına baskın katkıda bulunan faktör olduğunu ortaya koymaktadır (Faraone vd., 2005; Burt, 2009). Bu genetik etki, majör depresyon (%37) ve tip 2 diyabet (%26) dahil olmak üzere çoğu psikiyatrik rahatsızlık ve birçok tıbbi bozuklukta gözlemlenen etkiyi aşarak DEHB'nin derin biyolojik temellerini vurgulamaktadır (Sullivan vd., 2012).

Genetik etkilerin zamansal istikrarı özellikle dikkat çekicidir; kalıtım tahminleri çocukluktan yetişkinliğe kadar gelişim boyunca tutarlı kalmaktadır. Taylor vd. (2023), artan DEHB yaygınlık oranlarına rağmen, kalıtım tahminlerinin 1982-2008 yılları arasında doğum kohortlarında %64-86 arasında sabit kaldığını ve artan tanı oranlarının genetik yapıdaki temel değişikliklerden ziyade mevcut genetik yatınlıkla daha iyi tanınma veya çevresel etkileşimleri yansıttığını göstermiştir. Bu istikrar, zaman dilimleri ve popülasyonlar arasındaki değişken çevresel manzarayla keskin bir tezat oluşturarak genetik katkıların önceliğini daha da vurgulamaktadır.

Moleküler genetikteki son atılımlar, onlarca yıllık nicel genetik araştırmalar için ikna edici biyolojik doğrulama sağlamaktadır. Demontis ve ark. (2023) tarafından genom çapında 27 önemli lokusun tanımlanması, bilinen DEHB risk genlerinin iki katından fazlasını temsil ederek, bozukluğun oldukça poligenik yapısını doğrulamaktadır. Bu bulgular, DEHB yatınlığının, her biri küçük bireysel etkilere katkıda bulunan yüzlerce veya binlerce genetik varyantın birleşik etkilerinden kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Tanımlanan genler, nörogelişimsel süreçler, sinaptik işlev ve nörotransmitter sinyalleme de dahil olmak üzere belirli biyolojik yolları etkileyerek DEHB patofizyolojisine mekanik içgörüler sunmaktadır.

DEHB ile diğer psikiyatrik durumlar arasındaki önemli genetik örtüşme özellikle dikkat çekicidir; iki değişkenli genetik modelleme, DEHB'yi etkileyen varyantların %84-98'inin otizm spektrum bozukluğu, depresyon ve şizofreni ile

ortak olduğunu göstermektedir (Demontis vd., 2023). Bu genetik paylaşım, klinik uygulamada gözlemlenen yüksek komorbidite oranlarını açıklamaya yardımcı olmakta ve nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklar arasında ortak etiyolojik yollar olduğunu düşündürmektedir. Poligenik risk skoru analizleri ayrıca, genetik riskin en üst %10'luk dilimindeki bireylerin, en alt %10'luk dilimdekilere kıyasla 3-5 kat daha yüksek DEHB olasılığına sahip olduğunu göstermektedir (Martin vd., 2018), bu da genetik yatkınlığın moleküler olarak doğrulanmasını sağlamaktadır. Ancak, %20-30'luk anlamlı çevresel katkı, özellikle de potansiyel değiştirilebilirliği ve klinik önemi göz önüne alındığında, küçümsenmemelidir. Çevresel faktörler, özellikle kritik gelişim dönemlerinde etkili görünmektedir ve doğum öncesi ve doğum sonrası erken maruziyetler beyin gelişimi ve DEHB riski üzerinde kalıcı etkiler göstermektedir. Gebelik sırasında annenin sigara içmesi (olasılık oranları 1,5-2,0), kurşun maruziyeti ve doğum öncesi stres ile DEHB sonuçları arasındaki ilişkinin birden fazla popülasyonda tutarlılığı, gerçek çevresel nedenselliğe dair önemli kanıtlar sunmaktadır (Huang ve ark., 2018; Goodlad ve ark., 2013).

Doğal deneyler, çevresel etkiler konusunda özellikle ikna edici kanıtlar sunmaktadır. Ciddi kurumsal yoksunluk yaşayan Rumen evlat edinilmiş çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar, DEHB oranlarının önemli ölçüde arttığını göstermektedir ve bu da aşırı çevresel olumsuzlukların, belirli bir genetik risk taşımayan çocuklarda bile DEHB benzeri semptomlara yol açabileceğini düşündürmektedir (Kreppner vd., 2007). Benzer şekilde, otoyollara veya endüstriyel alanlara yakınlığın yarı-rastgele maruz kalma kalıpları oluşturduğu kurşun maruziyetine ilişkin yarı deneysel çalışmalar, nedensel yorumları destekleyen doz-tepki ilişkilerini tutarlı bir şekilde ortaya koymaktadır (Nigg vd., 2010).

Gen-çevre etkileşimi araştırmalarının ortaya çıkışı, geleneksel doğa-yetiştirme tartışmalarının ötesinde önemli bir evrimi temsil etmektedir. Genetik etkilerin yüksek çatışmalı aile ortamlarında artabileceğine (Burt vd., 2016) ve çevresel etkilerin bireysel genetik yatkınlığa bağlı olabileceğine dair kanıtlar, basit eklemeli modellerin yetersiz olduğunu göstermektedir. Gelişmekte olan epigenetik alanı, bu etkileşimler için potansiyel mekanik açıklamalar sunmakta ve DNA metilasyon örüntüleri, çevresel maruziyetler ile DEHB sonuçları arasında potansiyel araçlar olarak görev yapmaktadır (Walton vd., 2017; Choi vd., 2023).

Genetik ve çevresel etkilerin zamanlama etkileri konusunda önemli bir ayırım ortaya çıkmaktadır. Genetik yatkınlık gelişim boyunca nispeten sabit görünse de, çevresel faktörler kritik dönem etkileri göstermektedir ve erken maruziyetler,

sonrakilere göre daha derin ve kalıcı etkilere sahiptir. Bu gelişimsel bakış açısı, farklı müdahale pencereleri önermektedir - doğum öncesi ve erken çocukluk dönemlerindeki erken çevresel değişiklikler bozukluk gelişimini önleyebilirken, sonraki müdahaleler semptom yönetimi ve işlevsel iyileştirmeye odaklanabilir (Deault, 2010).

Klinik ve halk sağlığı açısından, önemli genetik katkının farkına varmak birçok önemli işleve hizmet eder. DEHB'yi davranışsal bir tercih veya ebeveynlik başarısızlığı yerine meşru bir nörobiyolojik durum olarak belirleyerek damgalanmayı azaltmaya yardımcı olur ve potansiyel olarak tedavi katılımını ve aile kabulünü iyileştirir (Hinshaw ve Scheffler, 2014). Ancak anlamlı çevresel katkı, önleme ve müdahale çalışmaları için gerçekçi bir umut sunmaktadır. Özellikle hassas gelişim dönemlerinde değiştirilebilir risk faktörlerini hedefleyen kanıta dayalı stratejiler, hem bireysel hem de toplumsal düzeyde DEHB görülme sıklığını ve şiddetini azaltabilir.

Yarım on yıllık araştırmalardan elde edilen kanıtlar, DEHB'nin önemli genetik yatkınlık ve anlamlı çevresel etkilerin etkileşiminden kaynaklanan karmaşık bir nörogelişimsel bozukluk olduğunu açıkça göstermektedir. Genetik katkı baskındır ve kalıtım tahminleri, birden fazla popülasyon ve çalışma tasarımında sürekli olarak %70-80 aralığındadır (Thapar ve ark., 2013). Son moleküler genetik çalışmalar, bu kalıtımın altında yatan spesifik genleri ve biyolojik yolları belirlemeye başlamış ve nicel genetik çalışmaların önerdiği poligenik yapıyı doğrulamıştır (Faraone ve Larsson, 2019).

Ancak çevresel faktörler küçümsenmemesi gereken önemli katkılar sağlar. Doğum öncesi maruziyetler, çevresel toksinler ve psikososyal olumsuzluklar, DEHB riskini ve semptom şiddetini etkileyebilir. Gelişmekte olan epigenetik alanı, çevresel faktörlerin genetik yatkınlıkla etkileşime girerek bozukluğun gelişimini ve ifadesini etkileyebileceği potansiyel mekanizmalar sunmaktadır (Nigg ve ark., 2010; Walton ve ark., 2017).

DEHB'nin "genetik" veya "çevresel" olarak iki yönlü çerçevelenmesi, nihayetinde yanıltıcı ve verimsizdir. Modern anlayış, DEHB'yi biyolojik ve psikososyal bakış açılarının bütünleştirilmesini gerektiren çok faktörlü bir bozukluk olarak kabul etmektedir. Bu bütünleşik modelin önleme, değerlendirme ve tedavi yaklaşımları için önemli çıkarımları vardır (Thapar ve Rutter, 2021).

Gelecekteki araştırma öncelikleri, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşim kurduğu spesifik mekanizmaları anlamaya, müdahale için kritik gelişimsel

pencereleri belirlemeye ve bireysel genetik ve çevresel profilleri dikkate alan kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirmeye odaklanmalıdır. Bu çabalar ilerledikçe, etkilenen bireyler ve aileler için DEHB yükünü azaltabilecek daha etkili önleme ve tedavi stratejileri için umut vaat etmektedir.

SONUÇ

Artık soru, DEHB'nin genetik mi yoksa çevresel mi olduğu değil, genetik yatkınlık ve çevresel etkilerin DEHB olarak bildiğimiz karmaşık fenotipi nasıl birlikte oluşturduğudur. Bu ayrıntılı anlayış, bu yaygın ve bozucu rahatsızlığı anlamak, önlemek ve tedavi etmek için daha sofistike ve etkili yaklaşımların temelini oluşturmaktadır.

Bu çalışma, mevcut bilimsel literatürde sıklıkla ayrı ayrı ele alınan genetik ve çevresel açıklamaları bütüncül bir çerçevede bir araya getirerek alana disiplinler arası bir bakış açısı kazandırmaktadır. Elde edilen karşılaştırmalı bulgular, yalnızca akademik değil aynı zamanda klinik karar süreçlerinde de kullanılabilir kanıta dayalı yönlendirmeler sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Aarnoudse-Moens, C. S., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, 124(2), 717-728.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Boomsma, D., Busjahn, A., & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 3(11), 872-882.
- Bouchard, M. F., Bellinger, D. C., Wright, R. O., & Weisskopf, M. G. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125(6), e1270-e1277.
- Brennan, P. A., Hammen, C., Sylvers, P., Bor, W., Najman, J., Lind, P., ... & Williams, G. M. (2011). Interactions between the COMT Val108/158Met polymorphism and maternal prenatal smoking predict aggressive behavior outcomes. *Biological Psychiatry*, 69(8), 748-755.
- Brikell, I., Kuja-Halkola, R., & Larsson, H. (2015). Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 168(6), 406-413.

- Burt, S. A. (2009). Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: A meta-analysis of shared environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135(4), 608-637.
- Burt, S. A., Klump, K. L., Gorman-Smith, D., & Neiderhiser, J. M. (2016). Neighborhood disadvantage alters the origins of children's nonaggressive conduct problems. *Clinical Psychological Science*, 4(3), 511-526.
- Burt, S. A., Pearson, A. L., Carroll, S., Klump, K. L., & Neiderhiser, J. M. (2016). Child antisocial behavior is more environmental in the context of child callous-unemotional traits. *Child Development*, 87(2), 556-571.
- Choi, G., Polcher, A., Joas, E., & Landén, M. (2023). Prenatal air pollution exposure and DNA methylation alterations in cord blood associated with childhood ADHD. *Environmental Research*, 221, 115256.
- Choi, Y. J., Cho, J., Hong, Y. C., Lee, D. W., Moon, S., Park, S. J., & Lim, Y. H. (2023). DNA methylation is associated with prenatal exposure to sulfur dioxide and childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *Scientific Reports*, 13(1), 3501.
- Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2017). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches* (5th ed.). Sage Publications.
- Deault, L. C. (2010). A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry & Human Development*, 41(2), 168-192.
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., & Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63-75.
- Demontis, D., Walters, G. B., Athanasiadis, G., Walters, R., Therrien, K., Nielsen, T. T., & Børglum, A. D. (2023). Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*, 55(2), 198-208.
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575.
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., ... & Franke, B. (2015). Attention-deficit/

- hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15020.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*, 126(1), 51-90.
- Goodlad, J. K., Marcus, D. K., & Fulton, J. J. (2013). Lead and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 33(3), 417-425.
- Hinshaw, S. P., & Scheffler, R. M. (2014). *The ADHD explosion: Myths, medication, money, and today's push for performance*. Oxford University Press.
- Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2018). Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Pediatrics*, 141(1), e20172465.
- Kreppner, J. M., O'Connor, T. G., & Rutter, M. (2001). Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(6), 513-528.
- Kreppner, J. M., O'Connor, T. G., Rutter, M., & English and Romanian Adoptees Study Team. (2007). Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(6), 513-528.
- Larsson, H., Chang, Z., D'Onofrio, B. M., & Lichtenstein, P. (2014). The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychological Medicine*, 44(10), 2223-2229.
- Martin, J., Hamshere, M. L., Stergiakouli, E., O'Donovan, M. C., & Thapar, A. (2018). Genetic risk for attention-deficit/hyperactivity disorder contributes to neurodevelopmental traits in the general population. *Biological Psychiatry*, 76(8), 664-671.
- Mills, J., Bonner, A., & Francis, K. (2006). The development of constructivist grounded theory. *International Journal of Qualitative Methods*, 5(1), 25-35.
- Neale, B. M., Medland, S. E., Ripke, S., Asherson, P., Franke, B., Lesch, K. P., ... & Nelson, S. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of

- attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(9), 884-897.
- Nigg, J. T. (2006). What causes ADHD? Understanding what goes wrong and why. Guilford Press.
- Nigg, J. T. (2012). Future directions in ADHD etiology research. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 41(4), 524-533.
- Nigg, J. T. (2013). Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clinical Psychology Review*, 33(2), 215-228.
- Nigg, J. T., Nikolas, M., Knottnerus, G. M., Cavanagh, K., & Friderici, K. (2010). Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(1), 58-65.
- Nigg, J. T., Sibley, M. H., Thapar, A., & Karalunas, S. L. (2020). Development of ADHD: Etiology, heterogeneity, and early life course. *Annual Review of Developmental Psychology*, 2, 559-583.
- Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured gene-by-environment interactions in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(9), 863-873.
- Nikolas, M. A., & Burt, S. A. (2010). Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(1), 1-17.
- Pingault, J. B., Viding, E., Galéra, C., Grevet, C. U., Zheng, Y., Plomin, R., & Rijsdijk, F. (2015). Genetic and environmental influences on the developmental course of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from childhood to adolescence. *JAMA Psychiatry*, 72(7), 651-658.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164(6), 942-948.
- Rea-Sandin, G., Del Toro, J., & Wilson, S. (2024). Gene-environment interactions in ADHD: The roles of SES and chaos. *Behavior Genetics*, 54(1), 119-136.
- Russell, A. E., Ford, T., Williams, R., & Russell, G. (2014). The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity

- disorder (ADHD): A systematic review. *Child Psychiatry & Human Development*, 47(3), 440-458.
- Russell, G., Ford, T., Rosenberg, R., & Kelly, S. (2014). The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: Alternative explanations and evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(5), 436-445.
- Sagiv, S. K., Epstein, J. N., Bellinger, D. C., & Korrick, S. A. (2013). Pre- and postnatal risk factors for ADHD in a nonclinical pediatric population. *Journal of Attention Disorders*, 17(1), 47-57.
- Sandman, C. A., Buss, C., Head, K., & Davis, E. P. (2015). Fetal exposure to maternal depressive symptoms is associated with cortical thickness in late childhood. *Biological Psychiatry*, 77(4), 324-334.
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 537-551.
- Taylor, M. J., Lichtenstein, P., Larsson, H., Anckarsäter, H., Greven, C. U., & Ronald, A. (2016). Is there a female protective effect against attention-deficit/hyperactivity disorder? Evidence from two representative twin samples. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(6), 504-512.
- Taylor, M. J., Martin, J., Lu, Y., Brikell, I., Lundström, S., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2019). Association of genetic risk factors for psychiatric disorders and traits of these disorders in a Swedish population twin sample. *JAMA Psychiatry*, 76(3), 280-289.
- Taylor, M. J., Martin, J., Lu, Y., Brikell, I., Lundström, S., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2023). A twin study of genetic and environmental contributions to attention-deficit/hyperactivity disorder over time. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 64(10), 1453-1463.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 3-16.
- Thapar, A., Fowler, T., Rice, F., Scourfield, J., van den Bree, M., Thomas, H., & Hay, D. (2003). Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1985-1989.

- Thapar, A., Martin, J., Mick, E., Arias Vásquez, A., Langley, K., Scherer, S. W., & Holmans, P. (2016). Psychiatric gene discoveries shape evidence on ADHD's biology. *Molecular Psychiatry*, 21(9), 1202-1207.
- Thapar, A., & Rutter, M. (2019). Do natural experiments have an important future in the study of mental disorders? *Psychological Medicine*, 49(7), 1079-1088.
- Thapar, A., & Rutter, M. (2021). Do natural experiments have an important future in the study of mental disorders? *Psychological Medicine*, 51(7), 1079-1088.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994-e1001.
- Van den Bergh, B. R., Mulder, E. J., Mennes, M., & Glover, V. (2008). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: Links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 425-447.
- Walton, E., Pingault, J. B., Cecil, C. A., Gaunt, T. R., Relton, C. L., Mill, J., & Barker, E. D. (2017). Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: A prospective, methylome-wide study. *Molecular Psychiatry*, 22(2), 250-256.
- Williams, N. M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R., ... & Thapar, A. (2010). Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: A genome-wide analysis. *The Lancet*, 376(9750), 1401-1408.
- Young, S., Bramham, J., Gray, K., & Rose, E. (2018). The experience of receiving a diagnosis and treatment of ADHD in adulthood: A qualitative study of clinically referred patients using interpretative phenomenological analysis. *Journal of Attention Disorders*, 22(11), 1031-1041.