

Evaluating the relationship between Ex3 vNTR and rs3758653 polymorphisms in DRD4 genes in children with attention deficit hyperactivity disorder with respect to the dose of methylphenidate

Shahrokh Amiri¹, Negar Sardari Mamaghani¹, Sara Farhang¹, Sima Mansouri Derakhshan², Mahmoud Shekari Khaniani², Leila Mehdizadeh Fanid^{3*}

¹Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Tabriz University, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 11 July 2022

Accepted: 31 Aug 2022

ePublished: 1 Nov 2022

Keywords:

- ADHD
- EX3VNTR
- DRD4
- Methylphenidate dosage

Abstract

Background. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders starting at an early age with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and impulsivity. This study aimed to investigate the molecular alterations of the DRD4 gene, which have been linked to ADHD in previous studies with respect to the dose of methylphenidate.

Methods. The study population included all ADHD patients needing drug therapy aged 5-18 years referred to Bozorgmehr psychiatric clinic in Tabriz in 2017 for one year. After diagnosis, symptoms severity was assessed using the Conners Scale for ADHD Assessment. Then, 4 ml of blood was collected from each individual and DNA was extracted using salting out method. After performing polymerase chain reaction (PCR), the products were separated using specific restriction enzymes and then polymorphisms of Ex3 VNTR and rs3758653 of DRD4 gene were analyzed in 2% agarose gel. The last dose to achieve the therapeutic response was recorded in mg/kg. Then, we investigated the relationship between the doses of drug used to achieve the therapeutic response and the existence of the mentioned polymorphisms.

Results. The mean scores of all four domains showed a statistically significant decrease in the mean scores after 4 weeks of treatment compared to the mean scores of pre-treatments. Comparison of the above four areas showed a statistically significant decrease in all areas 8 weeks after treatment compared to pre-treatment.

Conclusion. There was no significant relationship between treatment response and type of polymorphism. There was no significant relationship between the average dose of drug and the polymorphisms of three replicates, four replicates, six replicates and more than six replicates in EX3VNTR in DRD4 gene. Between mean drug dose and CC, TC and TT genotypes in DRD4rs3758653, there was no statistically significant relationship.

Practical Implications. Determining the reduction of ADHD symptoms by taking methylphenidate and evaluating the relationship between presence or absence of DRD4 polymorphisms and the dosage of drug to achieve a better response to treatment can collect enough evidence to determine the dose of methylphenidate according to the molecular analysis of DRD4 gene in patients with ADHD. This can reduce doctor visits, save time, and decrease the drug side effects.

How to cite this article: Amiri SH, sardari Mamaghani N, Farhang S, Mansouri Derakhshan S, Shekari Khaniani M, Mehdizadeh Fanid L. A survey between DRD4 genes' EX3 VNTR and polymorphisms to the dose of Methylphenidate relation in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2022;44(5):390-402. doi: 10.34172/mj.2022.042. Persian.

*Corresponding author; Email: lfanid@yahoo.co.uk

Extended Abstract

Background

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders starting at an early age with symptoms associated with attention hyperactivity and impulsivity and impulsivity. Hence, molecular genetic investigation was carried out. Most of the ADHD molecular studies are being performed on the enzyme or receptor-related genes in the dopaminergic neurotransmission pathways, because symptoms of ADHD show a 70% improvement upon treatment with the psycho-stimulants such as methylphenidate. The dopamine receptor D4 (DRD4) gene has also been regarded as a leading candidate gene for ADHD. This study aimed to investigate the molecular alterations of DRD4 gene, that have been linked to ADHD in previous studies with respect to the dose of methylphenidate.

Methods

The study population included all ADHD patients needing drug therapy aged 5-18 years referred to Bozorgmehr psychiatric clinic in Tabriz in one year 2017. All 140 participants were diagnosed with ADHD according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV. Subjects were excluded from the study if there was any evidence of conduct disorder, mood disorder, anxiety disorder, Tourette's syndrome, pervasive development disorder, mental retardation (IQ<70) and neurological disorders, including epilepsy. After diagnosis of symptoms, severity was assessed using the Conners Scale for ADHD Assessment. Then, 4 ml of blood was collected in EDTA tubes and DNA was extracted using salting out method. After performing polymerase chain reaction (PCR), the products were separated using specific restriction enzymes and then analyzed by gel electrophoresis on 2% agarose polymorphisms of Ex3 VNTR and rs3758653 of DRD4 gene. After cutting the PCR product with restriction enzyme, the product was taken on agarose gel to determine the presence or absence of polymorphism. After enzymatic digestion, if the allele was T, the PCR product of 264 base pairs was cut into two fragments of 102bp and 162bp.

Therefore, two bands of 102bp and 162bp were observed in the electrophoresis of digested products in people with TT genotype. But in TC heterozygous people, three bands of 264bp, 102bp, and 162bp were observed, and in people with CC genotype, only 264bp band was observed. The last dose to achieve the therapeutic response was recorded in mg/kg. Then, we investigated the relationship between the doses of drug used to achieve the therapeutic response and the existence of the mentioned polymorphisms.

Results

The present study investigated the relationship between the dose of methylphenidate and the presence of Ex3 VNTR and rs3758653 polymorphisms in the DRD4 gene in the responders to methylphenidate in patients with ADFHD. According to the results, the DRD4 rs3758653 variable had the highest mean. The drug dose after eight weeks of treatment corresponded to the TC group and the lowest average drug dose in the same variable was related to the TT group, and in the DRD4EX3VNTR variable, the highest average drug dose after eight weeks of treatment was related to the triplicate group, and the lowest average drug dose in the same variable was related to the group of six repetitions and more than 6 repetitions. There was no statistically significant relationship between the average drug dose in the studied groups. The mean scores of all four domains showed a statistically significant decrease in the mean scores after four weeks of treatment compared to the mean scores of pre-treatments. Comparison of the above four areas showed a statistically significant decrease in all areas eight weeks after treatment compared to pre-treatment.

Conclusion

There was no significant relationship between treatment response and type of polymorphism. Also, there was no significant relationship between the average dose of drug and the polymorphisms of three replicates, four replicates, six replicates, and more than six replicates in EX3VNTR in DRD4 gene. In addition, there was no statistically significant relationship between the mean drug dose and CC, TC, and TT genotypes in DRD4rs3758653.

However, in the DRD4rs3758653 variable, the highest average drug dose after eight weeks of treatment was related to the TC group and the lowest average drug dose in the same variable was related to the TT group.

It can be concluded that, for the TC group of patients, we should prescribe a higher dose of methylphenidate from the very beginning of the treatment, and for the TT group, we should start the treatment with a lower dose of methylphenidate. In the DRD4EX3VNTR variable, the highest average

drug dose after eight weeks of treatment corresponded to the triplicate group and the lowest average drug dose in the same variable corresponded to the groups of six repetitions and more than six repetitions. Therefore, for patients with three repetitions, we should start the treatment with a higher dose of the drug, and for patients with six repetitions and more than six repetitions, we should start the treatment with a lower dose of the drug.

بررسی ارتباط پلی مورفیسم های Ex3 vNTR و rs3758653 در ژن DRD4 با دوز متیل فنیدیت در کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش فعالی

شاهرخ امیری^۱، نگار سرداری ممقانی^۱، سارا فرهنگ^۱، سیما منصوری درخشان^۲، محمود شکاری خانیانی^۳، لیلا مهدیزاده فانید*^۳

^۱مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲گروه ژنتیک پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳گروه علوم اعصاب شناختی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه. اختلال نقص توجه و بیش فعالی (ADHD) یکی از شایع ترین اختلالات روانپزشکی با شروع در سن کودکی است که سردسته علایم آن بیش فعالی، نقص توجه و تکانشگری هستند. هدف این مطالعه بررسی تغییرات مولکولی ژن DRD4 و ارتباط آن با ADHD با توجه به دوز متیل فنیدیت بود.
روش کار. جامعه آماری تحقیق شامل تمام افراد ۵ تا ۱۸ ساله مبتلا به ADHD شهر تبریز بود که به درمانگاه روانپزشکی بزرگمهر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده و نیازمند درمان دارویی بودند. شدت علایم با استفاده از مقیاس کانرز ارزیابی شد. سپس ۴ میلی لیتر خون از هرکدام از افراد گرفته شده و DNA با استفاده از روش Salting out استخراج شد. بعد از انجام PCR محصولات با استفاده از آنزیم های محدود کننده اختصاصی به قطعات مورد نظر تقسیم شده و بعد از ژل الکتروفورز در آگاروز ۲ درصد، پلی مورفیسم های Ex3 vNTR و rs3758653 ژن DRD4 بررسی گردید. آخرین دوز مصرفی برای رسیدن به پاسخ درمانی بر اساس میلی گرم بر کیلوگرم ثبت شد. سپس وجود رابطه بین دوز داروی مصرف شده برای دستیابی به پاسخ درمانی و وجود پلی مورفیسم های ذکر شده بررسی شد.

یافته ها. در مقایسه میانگین نمرات چهار حیطه فوق، در تمامی حیطه ها میانگین نمرات بعد از ۴ هفته درمان کاهش معنی دار آماری نسبت به میانگین نمرات پیش از درمان داشته اند. در مقایسه چهار حیطه فوق در تمامی حیطه ها علایم ۸ هفته پس از درمان نسبت به علایم پیش از درمان کاهش معنی دار آماری داشته اند.
نتیجه گیری. بین وجود پاسخ به درمان و نوع پلی مورفیسم رابطه معنی دار آماری دیده نشد. بین میانگین دوز دارو و پلی مورفیسم های ۳ تکرار و ۴ تکرار و ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار در پلی مورفیسم EX3VNTR در ژن DRD4 رابطه معنی دار آماری دیده نشد. بین میانگین دوز دارو و ژنوتیپ های CC و TC و TT در پلی مورفیسم rs3758653 موجود در ژن DRD4 رابطه معنی دار آماری دیده نشد.

پیامدهای عملی. تعیین میزان کاهش علایم ADHD با مصرف متیل فنیدیت و تعیین وجود یا عدم وجود پلی مورفیسم های DRD4 و بررسی رابطه بین دوز دارو برای رسیدن به پاسخ به درمان می تواند موجب جمع آوری شواهد کافی برای تعیین دوز متیل فنیدیت با توجه به آنالیز مولکولی ژن DRD4 در بیماران مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش فعالی شود. این عامل می تواند باعث کم شدن مراجعه ها به پزشک جهت تنظیم دوز دارو، صرفه جویی در زمان و کاهش تجربه عوارض جانبی آن دارو شود.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۴/۲۰
پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۹
انتشار برخط: ۱۴۰۱/۸/۱۰

کلیدواژه ها:

- بیش فعال
- EX3VNTR
- DRD4
- دوز متیل فنیدیت

مقدمه

اختلال نقص توجه و بیش فعالی (attention deficit hyperactivity disorder) یکی از شایع ترین اختلالات روانپزشکی با شروع در سن کودکی است^۱ که سردسته علایم آن بیش فعالی، نقص توجه و تکانشگری هستند^۱ ویژگی های اختصاصی این اختلال بازه توجه کوتاه، حواس پرتی و برآورده نکردن خواسته های والدین است. تشخیص ADHD به طور اولیه بر اساس سابقه

اختلال نقص توجه و بیش فعالی (attention deficit hyperactivity disorder) یکی از شایع ترین اختلالات روانپزشکی با شروع در سن کودکی است^۱ که سردسته علایم آن بیش فعالی،

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: lfanid@yahoo.co.uk

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

MPH می‌تواند با توجه به علایم و عوارض جانبی، روش‌های درمانی ایمن را برای ما معرفی کند.^{۱۹} با توجه به این که تاکنون در جمعیت ایرانی مطالعه‌ای راجع به ارتباط ژنوم با دوز درمانی MPH در مبتلایان به ADHD انجام نگرفته است، هدف ما در این مطالعه این است که تغییرات مولکولی ژن DRD4 را - که ارتباط آن با ADHD در مطالعات قبلی ثابت شده است - با توجه به دوز متیل فنیدیت بررسی کنیم. این مطالعه و مطالعات دیگر در این زمینه به ما کمک خواهد کرد که بتوانیم در آینده‌ای نه چندان دور با آنالیز مولکولی ژن DRD4 در بیماران، دوز متیل فنیدیت را بدون اینکه نیاز به مراجعه مکرر به پزشک جهت تنظیم دوز یا تجربه عوارض جانبی آن دارو باشد به طور قطع تعیین کنیم.

هدف اصلی این پژوهش بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های Ex3 VNTR و rs3758653 در ژن DRD4 با دوز دارو در پاسخ دهندگان به متیل فنیدیت در مبتلایان به اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی است. البته تعیین میزان کاهش علایم ADHD با مصرف متیل فنیدیت و تعیین وجود یا عدم وجود پلی‌مورفیسم‌های DRD4 و بررسی رابطه بین دوز دارو برای رسیدن به پاسخ به درمان و وجود پلی‌مورفیسم DRD4 از اهداف دیگر این مطالعه هستند. به نظر می‌رسد با جمع شدن شواهد کافی، امکان تعیین دوز متیل فنیدیت با توجه به آنالیز مولکولی ژن DRD4 در بیماران مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی به وجود خواهد آمد، که این عامل می‌تواند باعث کم شدن مراجعه به پزشک جهت تنظیم دوز دارو، صرفه جویی در زمان و کاهش تجربه عوارض جانبی آن دارو شود.

روش کار

در این مطالعه مقطعی توصیفی، جامعه آماری پژوهش شامل تمام افراد ۵ الی ۱۸ ساله مبتلا به ADHD شهر تبریز در طول سال ۱۳۹۶ بودند که به درمانگاه روانپزشکی بزرگمهر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده و نیازمند درمان دارویی بودند. نمونه‌گیری به روش نمونه‌گیری در دسترس بود که از بین بیماران مراجعه کننده به درمانگاه بزرگمهر بر اساس معیارهای ورود و خروج انجام شد. با توجه به سن این افراد، از والدین تمام اعضای نمونه، رضایت نامه کتبی گرفته شد.

کودکان مبتلا به اختلال ADHD که طبق پروتکل تشخیصی و آماری بیماری‌های روانی (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder (DSM-IV) توسط یک روانپزشک کودک و نوجوان تشخیص داده شدند و در نهایت ۱۴۰ بیمار مبتلا به

دقیق بیمار، ارزیابی وضعیت اخیر و سطح عملکردی‌اش است. این معیارها تصدیق می‌کنند که علایم باید قبل از سن ۷ سالگی وجود داشته باشند.^۲

کودکان مبتلا به ADHD در خطر رفتارهای ضد اجتماعی گسترده، مصرف مواد مخدر و انواع اختلالات روانپزشکی هستند که این موارد نشانگر اهمیت تشخیص و درمان به موقع ADHD هستند.^۳ انواع مداخلاتی که برای درمان ADHD استفاده می‌شوند شامل درمان‌های دارویی و غیر دارویی مانند آموزش رفتاری والدین علاوه بر مداخلات روانشناختی، رفتاری و مدرسه‌ای هستند.^۴ داروی متیل فنیدیت (Methylphenidate) یک محرک تایید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) است.

اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی یک بیماری ژنتیکی عصبی در نظر گرفته می‌شود که ژنتیک پیچیده‌ای دارد.^۵ چندین مطالعه ژنومی مانند مطالعات موردی شاهدهی و مطالعات مبتنی بر خانواده جهت کشف لوکوس‌های ADHD انجام شده‌اند^۶ و در مطالعات متاآنالیز چندین ژن مرتبط با ADHD مانند SLC6A3/DAT1 (ژن ناقل دوپامین)^۷ و DRD4 (ژن گیرنده دوپامین)^۸ مطرح شده‌اند. ژن DRD4 که روی کروموزوم ۱۱ است ارتباط خاصی با ADHD دارد، چرا که گیرنده‌های دوپامین در ناحیه‌ای از مغز بیان می‌شوند (مانند سینگولیت قدامی) که به عنوان مرکز مهم توجه^۹ و بازداری^{۱۰} شناخته شده‌اند.

علاوه بر پلی‌ژنیک و چندعاملی بودن ADHD، عامل مهم دیگر ناهمگون بودن ژن‌های دخیل در این اختلال در گروه‌های سنی مختلف است. برای مثال به خوبی ثابت شده است که سن بر عملکرد شناختی مرتبط با ADHD اثر می‌گذارد.^{۱۱}

امروزه انتخاب اول در درمان دارویی ADHD داروی متیل فنیدیت (MPH) است.^{۱۲} در مطالعات مختلف نشان داده شده است که MPH اثرات بیشتری از پلاسبو در بهبود علایم ADHD دارد^{۱۳} که به طور قطع اثر خود را با مهار کردن ناقل دوپامین (encoded by DAT/SLC6A3 gene) و یا ناقل نورآدرنالین (encoded by NET/SLC6A2 gene) نشان می‌دهد.^{۱۴} میزان پاسخ‌دهی به درمان با متیل فنیدیت در کارآزمایی‌های انجام شده از ۲۵ تا ۷۸ درصد متفاوت است.^{۱۵} این مقدار تفاوت به دلایل: ۱. تعریف چگونگی پاسخ به درمان ۲. معیارهای تشخیصی ۳. نمونه مورد مطالعه ۴. خروج از مطالعه و ۵. میزان دوز متیل فنیدیت در مطالعات مختلف انجام شده قابل توجه است.^{۱۶}

بعضی از بیماران عوارض جانبی متیل فنیدیت را بیشتر از اثرات درمانی تجربه می‌کنند.^{۱۸} بنابراین در مبتلایان به ADHD کشف و تایید انواع مختلف ژن‌های دخیل در پاسخ به درمان با

آنزیم محدودگر مخلوط شد و به آرامی میکروتیوپ تکان داده شد و به مدت ۱۶ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد داخل بن ماری گذاشته شد.

بعد از انجام برش محصول PCR با آنزیم محدود کننده محصول روی ژل آگارز برده شد تا وجود یا عدم وجود پلی‌مورفسم مشخص گردد. بعد از هضم آنزیمی در صورتی که الی T باشد محصول PCR ۲۶۴ جفت بازی به دو قطعه ۱۰۲bp و ۱۶۲bp برش داده می‌شود. لذا افرادی که ژنوتایپ TT داشته باشند در الکتروفورز محصولات هضم شده دو باند ۱۰۲bp و ۱۶۲bp مشاهده می‌شود. ولی در افراد هتروزیگوت TC، سه باند ۲۶۴bp، ۱۰۲bp و ۱۶۲bp مشاهده و در افرادی که ژنوتایپ CC را داشته باشند فقط باند ۲۶۴bp مشاهده می‌شود.

یافته‌ها

تعداد ۱۴۰ بیمار مبتلا به ADHD وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۲۲ نفر مونث (۱۵/۷ درصد) و ۱۱۸ نفر مذکر بودند (۸۴/۳ درصد). میانگین سنی این بیماران $۸/۷ \pm ۲/۵$ سال بود. بررسی ژنتیکی در ۱۲۲ مورد از این ۱۴۰ بیمار به عمل آمد و ۱۸ مورد به دلیل عدم مراجعه برای پیگیری از مطالعه حذف شدند. پاسخ به درمان، در بین ۱۲۲ بیمار بعد از ۴ هفته درمان با متیل فنیدیت در ۵۶ نفر (۴۲/۲ درصد) و بعد از ۸ هفته درمان در ۸۴ نفر (۶۹/۴ درصد) مشاهده شد که با جنس ($P=۰/۹۸$) یا میانگین سنی ($P=۰/۳۹۶$) ارتباطی نداشت.

در ابتدا جهت بررسی توزیع داده‌ها آزمون کولموگروف اسمیرنوف انجام شد که طبق نتایج حاصل شده، داده‌ها توزیع غیرطبیعی داشتند ($P<۰/۵$) و در نتیجه جهت مقایسه نتایج از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. برای مقایسه دو به دویی زمان‌های مورد بررسی، از تصحیح بن فرنی (bonferroni correction) استفاده شد.

ADHD وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۲۲ نفر مونث و ۱۱۸ نفر مذکر بودند.

پس از شروع درمان دارویی با متیل فنیدیت (Ritalin[®])، شدت علائم برای بار دوم در هفته ۴ و در صورت عدم دستیابی به پاسخ، مجدد در هفته ۸ با استفاده از مقیاس کانرز ارزیابی شد. میزان پاسخ به درمان بر اساس تغییر در نمره به دست آمده تعیین شد. آخرین دوز مصرفی برای رسیدن به پاسخ درمانی بر اساس میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن ثبت شد. سپس وجود رابطه بین دوز داروی مصرف شده برای دستیابی به پاسخ درمانی و وجود پلی‌مورفسم‌های یاد شده بررسی شد.

پس از تعیین، تشخیص و توضیح دادن هدف مطالعه و اخذ رضایت از والدین جهت شرکت در مطالعه، شدت علائم با استفاده از مقیاس کانرز ارزیابی و ثبت شد. سپس ۴ میلی‌لیتر خون در لوله‌های حاوی EDTA از هر کدام از افراد اخذ شده و DNA با استفاده از روش Salting out استخراج شد. در مرحله بعد واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)، واکنش تکراری متوالی با استفاده از پرایمرهای الیگونوکلوئوتیدی (AGAGTGGTGCCCCCTTTAG, CAAGACCGTGAGCTAGGTAGG, CGTACTGTGCGCCTCAACGA, GACACAGCGCCTGCGTGATGT DRD4-، DRD4-E3 F، rs3758653-R، rs3758653-F به ترتیب برای (E3R) و DNA پلی‌مرازی برای تکثیر متوالی DNA مورد نظر استفاده شد.

بعد از انجام PCR، محصولات با استفاده از آنزیم‌های محدود کننده اختصاصی به قطعات مورد نظر تقسیم شده و بعد از ژل الکتروفورز در آگاروز ۲ درصد، پلی‌مورفسم‌های VNTR Ex3 و rs3758653 ژن DRD4 بررسی شد.

آنزیم محدودگر مورد استفاده، EcoR I برای ژنوتایپینگ پلی‌مورفسم rs3758653 بود. برای انجام RFLP در محصول PCR در این واریانت، مطابق بروشور آنزیم ابتدا درون یک میکروتیوپ، ۱۰ میکرولیتر مخلوط واکنش PCR با ۷ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۲ میکرولیتر ۱۰X Buffer مربوطه آنزیم و ۱ میکرولیتر

جدول ۱. میانگین شدت علائم و دوز دارو، ۴ هفته و ۸ هفته بعد از درمان

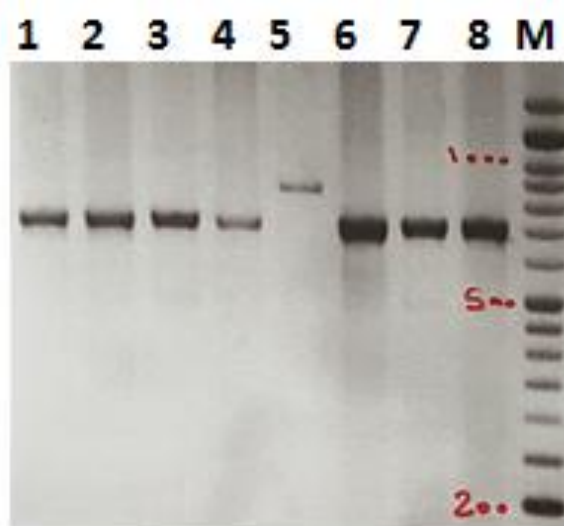
حیطه	میانگین نمرات		P value	دوز دارو	
	۴ هفته پس از مداخله	۸ هفته پس از مداخله		دوز شروع	دوز ۴ هفته پس از مداخله
ADHD	۶۴/۴۲ ± ۱/۲۷	۵۸/۸۲ ± ۱/۲۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۴۹	۰/۰۱۵
بیش فعالی	۵۷/۵ ± ۱/۱۷	۵۳/۱۶ ± ۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۱	۰/۰۸۷
نقص توجه	۶۳/۵۷ ± ۱/۲۵	۵۷/۲۳ ± ۱/۲	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۶	۰/۰۸۸
مخالفت جویی	۵۷/۲۵ ± ۱/۰۷	۵۲/۲۷ ± ۱/۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۹	۰/۰۴۲

حیطه ADHD پیش از درمان کاهش ۶ واحدی داشت. حیطه بیش فعالی کاهش ۴ واحدی، حیطه نقص توجه کاهش ۶ واحدی و حیطه مخالفت جویی کاهش ۵ واحدی داشت. میانگین دوز داروی مصرفی در ابتدای مداخله $28/0 \pm 0/9$ ، چهار هفته پس از مداخله $27/80 \pm 0/93$ و هشت هفته پس از مداخله $28/96 \pm 0/93$ بود. با توجه به نتایج به دست آمده، در هیچ کدام از دوزها ارتباط معنی‌دار مستقیم یا معکوس با نمره علائم دیده نشد (ضریب همبستگی $>0/20$).

نتایج حاصل از بررسی توزیع قطعات حاصل از ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم ex3VNTR در جمعیت مورد مطالعه در ژن DRD4:

در مقایسه میانگین نمرات چهار حیطه بالا، در تمام حیطه‌ها میانگین نمرات بعد از ۴ هفته درمان کاهش معنی‌دار آماری نسبت به میانگین نمرات پیش از درمان داشته‌اند. ($P < 0/05$). در مقایسه چهار حیطه بالا در تمام حیطه‌ها، علائم ۸ هفته پس از درمان نسبت به علائم پیش از درمان کاهش معنی‌دار آماری داشته‌اند ($P < 0/05$).

طبق جدول ۱، میانگین در حیطه ADHD پیش از درمان کاهش ۱۵ واحدی داشت. حیطه بیش‌فعالی کاهش ۱۲ واحدی، حیطه نقص توجه کاهش ۱۴ واحدی و حیطه مخالفت جویی کاهش ۱۱ واحدی داشت. در مقایسه چهار حیطه بالا در تمام حیطه‌ها علائم ۸ هفته پس از درمان نسبت به علائم ۴ هفته پس از درمان کاهش معنی‌دار آماری داشتند ($P < 0/05$). میانگین در



شکل ۱. نتایج الکتروفورز محصولات PCR برای پلی‌مورفیسم (ex3VNTR) ژن DRD4 در نمونه‌های بیمار ADHD. ستون ۲ مربوط به نمونه ۶ تکرار/۶ تکرار و بقیه ستون‌ها مربوط به نمونه‌های ۴ تکرار/۴ تکرار هستند. M: DNA Ladder (50bp).

جدول ۲. وضعیت انواع پلی‌مورفیسم و پاسخ به درمان بعد از ۴ و ۸ هفته

ژنوتایپ ex3VNTR در ژن DRD4	پاسخ به درمان در هفته ۴	پاسخ به درمان در هفته ۸	کل بیماران
۳ تکرار/۳ تکرار	۶	۹	۱۰
۴ تکرار/۴ تکرار	۴۴	۶۶	۹۲
۶ تکرار/۶ تکرار	۳	۵	۹
۸ تکرار/۸ تکرار	۰	۰	۱
۹ تکرار/۹ تکرار	۱	۲	۲
۴ تکرار/۵ تکرار	۱	۱	۲
۶ تکرار/۳ تکرار	۱	۱	۳
۶ تکرار/۴ تکرار	۰	۰	۲

در طی ۸ هفته بین سه گروه ۳ تکرار و ۴ تکرار و ۶ تکرار و بیشتر از ۶ تکرار تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P=0/051$). تعداد افراد پاسخ دهنده به درمان با پلی مورفیسم rs3758653 در ژن DRD4 بعد از ۴ هفته درمان، ۱۴ نفر ژنوتیپ TT، ۳۵ نفر TC و ۷ نفر CC داشتند. تحلیل دوز با متغیر rs3758653 DRD4 در نمونه‌هایی که در ۴ هفته پاسخ به درمان داشتند مشخص کرد که بیشترین میانگین دوز دارو در بین این ۳ گروه در TC هم در بدو ورود هم بعد از ۴ هفته درمان با متیل فنیدیت و کمترین میانگین دوز دارو در بین ۳ گروه در همان زمان‌های ذکر شده در گروه TT دیده شد. حداقل و حداکثر دوز دارو برای هر سه گروه نیز تعیین شد که بیشترین و کمترین دوز دارو مربوط به گروه TC است. میانگین دوز مصرف بیماران در ۴ هفته بین سه گروه CC، TC، TT تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. ($P=0/342$)

تعداد افراد پاسخ دهنده به درمان با EX3VNTR در ژن DRD4 بعد از ۴ هفته درمان ۶ نفر با ۳ تکرار، ۴۴ نفر با ۴ تکرار و ۹ با ۶ تکرار یا بیشتر بود. بیشترین میانگین دوز دارو در بین این ۳ گروه در گروه ۳ تکرار هم در بدو ورود هم بعد از ۴ هفته درمان با متیل فنیدیت و کمترین میانگین دوز دارو در بین ۳ گروه در همان زمان‌های یاد شده در گروه ۴ تکرار دیده شد. حداقل و حداکثر دوز دارو برای هر سه گروه نیز تعیین شد که کمترین دوز دارو هم در بدو ورود هم بعد از ۴ هفته درمان با متیل فنیدیت مربوط به گروه ۶ تکرار و بیشتر از ۶ تکرار بود و بیشترین دوز دارو در همان زمان‌های یاد شده مربوط به گروه ۴ تکرار است. میانگین دوز داروی مصرفی بیماران در ۴ هفته بین سه گروه ۳ تکرار و ۴ تکرار و ۶ تکرار و بیشتر از ۶ تکرار تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P=0/171$).

در نهایت برای مقایسه کلی میانگین دوز دارو بین متغیرهای DRD4EX3VNTR و DRD4rs3758653 بعد از ۴ هفته و ۸ هفته درمان، در جدول ۳ آورده شده است:

RFLP برای محصول PCR برای پلی مورفیسم (rs3758653) ژن DRD4 با استفاده از آنزیم EcoR I مطابق پروتکل شرکت تولید کننده آنزیم انجام شد. سپس قطعات حاصل از انجام RFLP روی ژل ۲ درصد الکتروفورز گردید و طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی در دستگاه ژل داکت مشاهده شد.

بر اساس نتایج، افراد پاسخ دهنده به درمان با پلی‌مورفیسم rs3758653 در ژن DRD4 بعد از ۸ هفته درمان، ۳۰ نفر ژنوتیپ TT، ۴۳ نفر TC و ۱۲ نفر CC داشتند.

بیشترین میزان دوز دارو در بین این ۳ گروه در TC، هم در بدو ورود هم بعد از ۸ هفته درمان با متیل فنیدیت و کمترین میزان دوز دارو در بین ۳ گروه در همان زمان‌های یاد شده در گروه TT دیده شد (نتایج به دست آمده در طی ۴ هفته و ۸ هفته مشابه هستند). حداکثر و حداقل (MAX و MIN) دوز دارو برای هر سه گروه نیز تعیین شد که کمترین دوز دارو مربوط به گروه TC و بیشترین دوز دارو مربوط به گروه TT بود. میانگین دوز مصرف بیماران در ۸ هفته بین سه گروه CC، TC، TT تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. ($P=0/112$)

تعداد افراد پاسخ‌دهنده به درمان با EX3VNTR در ژن DRD4 بعد از ۸ هفته درمان، ۱۰ نفر با ۳ تکرار، ۳۶ نفر با ۴ تکرار و ۳۸ با ۶ تکرار یا بیشتر بود. میانگین دوز دارو برای این بیماران هم در بدو ورود و هم بعد از ۸ هفته درمان نیز محاسبه شد. بیشترین میانگین دوز دارو در بین این ۳ گروه هم در بدو ورود هم بعد از ۸ هفته درمان با متیل فنیدیت در گروه ۳ تکرار دیده شد و کمترین میانگین دوز دارو در بین ۳ گروه در بدو ورود در گروه ۴ تکرار و بعد از ۸ هفته درمان با متیل فنیدیت در گروه ۶ تکرار و بیشتر از ۶ تکرار دیده شد. حداکثر و حداقل دوز دارو برای هر سه گروه نیز تعیین شد که کمترین دوز دارو هم در بدو ورود هم بعد از ۸ هفته درمان با متیل فنیدیت مربوط به گروه ۶ تکرار و بیشتر از ۶ تکرار بود و بیشترین دوز دارو در همان زمان‌های ذکر شده مربوط به گروه ۴ تکرار است. میانگین دوز داروی مصرفی بیماران

جدول ۳. میانگین دوز دارو بین متغیرهای DRD4EX3VNTR و DRD4rs3758653 بعد از ۴ هفته و ۸ هفته درمان (داده‌ها به صورت (MIN, MAX) و (MEAN±SD) گزارش شده‌اند.)

متغیر زمان	TT	TC	CC	۳ تکرار	۴ تکرار	۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار
۴ هفته	۲/۰۹±۲۲/۲۵ (۱۰/۰۰ و ۵۰/۰۰)	۲/۲۷±۲۹/۳۴ (۵/۰۰ و ۶۰/۰۰)	۲/۸۱±۳۳/۲۸ (۱۵/۰۰ و ۴۰/۰۰)	۴۳/۳±۲۸/۸۸ (۲۰/۰۰ و ۴۰/۰۰)	۳/۱۸±۲۷/۲۲ (۸/۰۰ و ۶۰/۰۰)	۳/۸۲±۲۷/۸۱ (۵/۰۰ و ۵۰/۰۰)
۸ هفته	۳/۱۲±۲۵/۸۷ (۸/۰۰ و ۷۰/۰۰)	۳/۶۵±۲۹/۱۲ (۶/۰۰ و ۶۰/۰۰)	۲/۳۱±۲۶/۲۷ (۱۵/۰۰ و ۴۰/۰۰)	۲/۰۸±۳۲/۸۱ (۲۰/۰۰ و ۴۰/۰۰)	۲/۵۲±۲۷/۱۵ (۸/۰۰ و ۷۰/۰۰)	۳/۱۴±۲۶/۳۳ (۶/۰۰ و ۴۵/۰۰)

نتیجه گرفت که برای گروه TC از بیماران از همان ابتدای درمان دوز بالاتری از متیل فنیدیت تجویز شود و برای گروه TT درمان را با دوز پایین‌تری از متیل فنیدیت آغاز کرد. در متغیر DRD4EX3VNTR بیشترین میانگین دوز دارو بعد از ۸ هفته درمان مربوط به گروه ۳ تکرار و کمترین میانگین دوز دارو در همین متغیر مربوط به گروه ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که برای بیماران با ۳ تکرار درمان را با دوز بالاتری از دارو شروع کرده و برای بیماران با ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار درمان با دوز کمتری از دارو آغاز شود. علاوه بر این که عوامل ژنتیکی به طور کلی نقش مهمی در بروز تمام بیماری‌ها دارند، اهمیت سابقه خانوادگی در اختلالاتی مثل ADHD، احتمال قوی‌تر بودن نقش عوامل ژنتیکی را بیشتر می‌کند. به همین دلیل مطالعات مختلف سعی در یافتن عوامل اتیولوژیک و همچنین عوامل موثر در علائم و پیش‌آگهی آن کرده‌اند. برای مثال مطالعات قبلی DAT1 و DRD4 را به عنوان عوامل خطر ژنتیک برای ADHD و همچنین نشانگر احتمالی در پاسخ دهی به متیل فنیدیت نشان داده‌اند.^{۱۱} هر چند این نتایج در برخی مطالعات تایید نشده است. برای مثال در مطالعه انجام گرفته توسط گبرایلا و همکاران^{۱۰} هیچ ارتباطی بین ADHD و آلل R۷ ژن DRD4 و آلل R۱۰ ژن DAT1 یافت نشد که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. هر چند در این مطالعه مشخص شد که بیماران مبتلا به همبودی‌های دیگر (Comorbidities) فراوانی کمتری از ژنوتیپ آلل R۷ ژن DRD4 و آلل R۱۰ ژن DAT1 را نشان دادند.^{۲۰}

در مطالعه انجام گرفته توسط نوموا و همکاران^{۲۱} که روی ۳۷۴ بیمار با ADHD در رده سنی ۶-۱۲ سال به صورت آینده‌نگر انجام گرفت، رابطه معناداری بین ژنوتیپ DRD4 و پاسخ به درمان با متیل فنیدیت به صورت پاسخ بهتر در کودکان با آلل R۷ هموزیگوت وجود داشت.^{۲۱} نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه ما همخوانی نداشت.

در مطالعه انجام گرفته توسط زینی و همکاران^{۲۲}، تاثیر پلی‌مورفیسم ژن‌های دوپامینرژیک (DAT1, DRD4) و سروتونرژیک (HTR1B, HTR2A, 5-HTT) در پاسخ به درمان ۱۱۱ بیمار که برای آنها متیل فنیدیت تجویز شده بود، بررسی شد. در این مطالعه هیچ ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم ژن‌های مورد مطالعه و پاسخ به درمان و یا حتی عوارض دارویی نیز وجود نداشت.^{۲۲} در مطالعه ما نیز بین پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی و پاسخ به درمان با متیل فنیدیت رابطه معنی‌دار آماری دیده نشد که با مطالعه بالا همخوانی دارد.

همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود در بین افراد پاسخ دهنده به درمان با متیل فنیدیت بعد از ۴ هفته بیشترین میانگین دوز دارو در گروه TC و کمترین میانگین دوز دارو مربوط به گروه TT است. حداکثر دوز دارو مربوط به گروه TC و ۴ تکرار (۶۰) و حداقل دوز دارو مربوط به گروه TC و ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار (۵) است.

در بین افراد پاسخ دهنده به درمان با متیل فنیدیت بعد از ۸ هفته بیشترین میانگین دوز دارو در گروه ۳ تکرار و کمترین میانگین دوز دارو مربوط به گروه TT است. حداکثر دوز دارو مربوط به گروه TT و ۴ تکرار (۷۰) و حداقل دوز دارو مربوط به گروه TC و ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار است.

در متغیر DRD4rs3758653 بیشترین میانگین دوز دارو بعد از ۸ هفته درمان مربوط به گروه TC و کمترین میانگین دوز دارو در همین متغیر مربوط به گروه TT است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که برای گروه TC از بیماران از همان ابتدای درمان دوز بالاتری از متیل فنیدیت را تجویز کنیم و برای گروه TT درمان را با دوز پایین‌تری از متیل فنیدیت آغاز کنیم.

در متغیر DRD4EX3VNTR بیشترین میانگین دوز دارو بعد از ۸ هفته درمان مربوط به گروه ۳ تکرار و کمترین میانگین دوز دارو در همین متغیر مربوط به گروه ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که برای بیماران با ۳ تکرار درمان را با دوز بالاتری از دارو شروع کرده و برای بیماران با ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار درمان را با دوز کمتری از دارو آغاز کنیم.

بحث

مطالعه حاضر به بررسی رابطه بین دوز متیل فنیدیت و وجود پلی‌مورفیسم‌های Ex3 VNTR و rs3758653 در ژن DRD4 در پاسخ دهندگان به متیل فنیدیت در مبتلایان به اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی پرداخته و طبق نتایج بدست آمده مشخص شد که در متغیر DRD4rs3758653 بیشترین میانگین دوز دارو بعد از ۸ هفته درمان مربوط به گروه TC و کمترین میانگین دوز دارو در همین متغیر مربوط به گروه TT است و در متغیر DRD4EX3VNTR بیشترین میانگین دوز دارو بعد از ۸ هفته درمان مربوط به گروه ۳ تکرار و کمترین میانگین دوز دارو در همین متغیر مربوط به گروه ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار است که رابطه آماری معنی‌داری بین میانگین دوز دارو در گروه‌های مورد بررسی دیده نشد. همچنین، در متغیر DRD4rs3758653 بیشترین میانگین دوز دارو بعد از ۸ هفته درمان مربوط به گروه TC و کمترین میانگین دوز دارو در همین متغیر مربوط به گروه TT گزارش شد. بنابراین می‌توان

متابولیسم کبدی افراد است که می تواند بر سطح سرمی دارو موثر باشد ولی در مطالعات قبلی و همچنین در مطالعه ما اندازه گیری نشده است و پیشنهاد می شود در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد. گری و نیکولاس^{۲۰} در طی مطالعه متاآنالیز خود ارتباط بین ADHD با پلی مورفیسم DRD4 exon III 7-repeat را ارزیابی کردند و تفاوت بارزی در مورد ارتباط بین ADHD و DRD4 7R بین افراد اروپایی-قفقازی و جنوب آمریکا در مقابل افراد خاورمیانه مشاهده کردند.^{۲۰} در مطالعه ما بین وجود پاسخ به درمان و نوع پلی مورفیسم رابطه معنی دار آماری دیده نشد که با نتایج مطالعه بالا همخوانی دارد.

بین اثرگذاری متیل فنیدات (MPH)، به عنوان یک مهارکننده حمل و نقل دوپامین (DA) در کودکان مختلف مبتلا به اختلال نقص توجه و بیش فعالی (ADHD) تفاوت های شخصی وجود دارد. یکی از عوامل تعدیل کننده و موثر در این تفاوت در فعالیت دوپامین در مغز افراد مختلف است که توسط ژن های مربوط به دوپامین تنظیم می شود و این ژن ها شامل حامل دوپامین، گیرنده D2 دوپامین و گیرنده D4 دوپامین هستند.

در مطالعه لیدی و همکاران^{۲۱} در سال ۲۰۰۹ که یک مطالعه دو سو کور بود، ۵۸ کودک مبتلا به ADHD (سنین ۶ تا ۱۲ سال) دارونما و یا دارو با دوزهای ۰/۱۵، ۰/۳، یا ۰/۶ میلی گرم بر کیلوگرم را سه بار در روز در طی ۹ هفته دریافت کردند.^{۲۱} کاهش معنی داری در علائم در همه ژنوتیپ ها مشاهده شد ($P < 0.001$). بین ژنوتیپ های مختلف DAT SLC6A3 و DRD2 و دوزهای متیل فنیدیت رابطه معنی دار آماری وجود دارد، زیرا کودکان ۹/۹ DAT اثر بیشتری از دوز را در مقایسه با کودکان ۱۰/۹ و ۱۰/۱۰ و کودکان DRD2 A2 / A2 نشان دادند ($P < 0.001$). اما بین دوز دارو و پاسخ به درمان در ژن DRD4 اثر متقابل معنی داری وجود نداشت. این مطالعه مطابق با نتایج مطالعه ما بود.

به دلیل تغییرپذیری قابل توجه فرد در واکنش دارویی به اختلال نقص توجه و بیش فعالی (ADHD)، علاقه زیادی به شناسایی پیش بینی کننده های ژنتیکی اثرات درمانی وجود دارد. در مطالعه فرهلیچ و همکاران^{۲۲} نقش چهار ژن احتمالی مرتبط با کاته کول آمین در تعدیل دوز متیل فنیدیت (MPH) و پاسخ به دارو در دوزهای مختلف بررسی شده است. هشتاد و نه کودک ۷ تا ۱۱ ساله مبتلا به ADHD در این کارآزمایی بالینی دو سو کور بررسی شدند. از نظر آماری مهم ترین اثر متقابل ژن به میزان دوز در کاهش علائم اختلال نقص توجه و بیش فعالی در کودکان مورد بررسی در پلی مورفیسم های DRD4 و DAT مشاهده شد، در حالی که کودکانی که فاقد آلل DRD4 10 بودند در مقایسه با

چون و همکاران^{۲۳} مطالعه ای با هدف بررسی ارتباط بین آلل های DRD4 و پاسخ به درمان با متیل فنیدیت در کودکان کره ای مبتلا به ADHD انجام دادند. در طی این مطالعه ۸۳ کودک با ADHD در کره جنوبی مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی این کودکان به مدت ۸ هفته تحت درمان با متیل فنیدیت قرار گرفتند. پیشرفت بیش از ۵۰ درصد در ADHD rating scale IV پس از ۸ هفته به عنوان پاسخ خوب به درمان و پیشرفت کمتر از ۵۰ درصد به عنوان پاسخ نامناسب در نظر گرفته شدند. سپس ژنوتیپ DRD4 در دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه از وجود ارتباط بین ۴ آلل DRD4 و پاسخ درمانی مناسب به متیل فنیدیت در کودکان کره ای مبتلا به ADHD حمایت می کند.^{۲۳} اما در مطالعه ما بین تعداد تکرار و پاسخ به درمان رابطه معنی دار آماری دیده نشد که با نتایج مطالعه بالا همخوانی ندارد.

همرمن و همکاران^{۱۱} نیز مطالعه ای با هدف بررسی ارتباط بین DRD4 با دوز پاسخ دهی متیل فنیدیت در کودکان با ADHD انجام دادند. ۴۵ کودک بین سنین ۷-۱۵ سال با ADHD در این مطالعه فارماکوژنتیک شرکت کردند که نتیجه مطالعه نشان داد کودکانی با ADHD با آلل RY نیاز به دوز بالاتری از متیل فنیدیت جهت بهبود علائم دارند. این مطالعه نشان داد که آلل RY ژن DRD4 پلی مورفیسم VNTR با نتایج درمان در ارتباط است.^{۱۱} نتایج این مطالعه نیز با نتایج مطالعه ما همخوانی نداشت. این تفاوت می تواند مربوط به نژاد مورد بررسی باشد.

لئونگ و همکاران^{۲۴} طی مطالعه ای که با هدف بررسی ژن DRD4 در کودکان چینی با ADHD انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که شیوع آلل RY در ژن DRD4 در افراد ADHD افزایش می یابد. جمعیت مورد بررسی در این مطالعه ۳۲ کودک چینی با ADHD با سطح IQ طبیعی که به ریتالین جواب می دادند، بود. نتایج حاکی از آن است که هیچ کدام ژن RY را نداشتند و در عوض شیوع قابل توجهی از آلل RY در این نمونه ها نسبت به گروه قومی همسان مشاهده شد، که این افزایش در افراد مورد آزمایش نزدیک به افزایش مشاهده شده در آلل RY در کودکان با ADHD اروپایی تبار بود. مطالعات ژنتیکی اخیر نشان داده اند آلل RY در آسیایی ها به احتمال زیاد از آلل RY مشتق شده است. ایشان پیشنهاد دادند که مشاهده افزایش شیوع آلل RY در کودکان چینی مبتلا به ADHD همچنان با آلل RY کودکان اروپایی تبار با ADHD سازگار است.^{۲۴} در مطالعه ما بیشترین آلل موجود در جمعیت مورد بررسی، آلل ۴ تکرار و پس از آن ۳ تکرار و ۶ تکرار بود که این تکرار می تواند با تفاوت نژاد شرکت کنندگان توجیه شود. از طرفی، یکی از عوامل موثر بر این مطالعات،

منابع مالی

مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری منابع مالی این طرح را تأمین کرده است.

منافع متقابل

مولفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مولفان

شاهرخ امیری، سارا فرهنگ، نگار سردرای ممقانی، سیما منصوری درخشان و محمود شکاری خانبانی طراحی این مطالعه، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را برعهده داشته‌اند. لیلا مهدیزاده فایند مقاله را تالیف نموده و شاهرخ امیری نسخه نهایی آن را خوانده و تأیید کرده است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

همه داده‌های ایجادشده در این مطالعه در این مقاله گنجانده شده است.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

کودکان دارای آلل DAT 10 بهبود بیشتری را در علائم در دوزهای یکسان نشان دادند ($P=0.08$). افرادی که فاقد آلل چهار تکرار هستند در مقایسه با ناقلین آلل ۴ تکرار بهبود کمتری در دوزهای مختلف MPH را نشان دادند، اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0.02$). در نهایت در این مطالعه بیان شده است که ژن DAT و DRD4 ممکن است با تفاوت‌های فردی در پاسخ دوز MPH همراه باشد. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه ما مطابقت نداشته و نتایجی مخالف با مطالعه ما را بیان می‌دارد.

در مطالعه هم‌مرم و همکاران^{۱۱} بیان شده است که کودکان مبتلا به ADHD که آلل R۷ در ژن DRD4 دارند، برای بهبود علائم و عادی‌سازی علائم به دوزهای بالاتر متیل‌فنیدات نیاز دارند. این مطالعه فارماکوژنتیک نشان می‌دهد که آلل ۷ تکرار ژن DRD4 در پلی‌مورفیسم VNTR با نتایج درمان ارتباط دارد که نتایج این مطالعه هم‌جهت با نتایج مطالعه ما است.

نتیجه‌گیری

بین وجود پاسخ به درمان و نوع پلی‌مورفیسم رابطه معنی‌دار آماری دیده نشد. بین میانگین دوز دارو و پلی‌مورفیسم‌های ۳ تکرار و ۴ تکرار و ۶ تکرار و بیش از ۶ تکرار در EX3VNTR در ژن DRD4 رابطه معنی‌دار آماری دیده نشد. بین میانگین دوز دارو و پلی‌مورفیسم‌های CC و TC و TT در DRD4rs3758653 رابطه معنی‌دار آماری دیده نشد.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز با شماره مرجع IR.TBZMED.REC.1397.019 تأیید شده است.

References

1. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, Budoff M, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51(6):952-65. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.02.298
2. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamphetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006;10(23):iii-146. doi: 10.3310/hta10230
3. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(suppl1):i2-7. doi: 10.1136/adc.2004.059006
4. Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1584-604. doi: 10.1542/peds.2012-0974

5. Lahey BB, Van Hulle CA, Singh AL, Waldman ID, Rathouz PJ. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology. *Archives of general psychiatry*. 2011 Feb 7;68(2):181-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.192
6. Ashmore K, Cheng F. Genome-wide association studies on attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical and Experimental Pharmacology*. 2013;3(1):119. doi: 10.4172/2161-1459.1000119
7. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics*. 2009;126(1):51-90. doi: 10.1007/s00439-009-0694-x
8. Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Human molecular genetics*. 1993 Jun 1;2(6):767-73. doi: 10.1093/hmg/2.6.767
9. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*. 1990 Mar;13(1):25-42. doi: 10.1146/annurev.ne.13.030190.00325
10. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(6):891-6. doi: 10.1176/ajp.156.6.891
11. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*. 2004;14(4):564-74. doi: 10.1089/cap.2004.14.564
12. Addamo PK, Farrow M, Hoy KE, Bradshaw JL, Georgiou-Karistianis N. The effects of age and attention on motor overflow production—a review. *Brain Research Reviews*. 2007;54(1):189-204. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.004
13. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), National Institute for Clinical Excellence (Great Britain). Osteoarthritis: national clinical guidelines for care and management in adults. Royal College of Physicians.
14. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, Castro MS, Stein MA, Brinkman WB, Graham AJ, Langberg JM, Kahn RS. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(11):1129-39. doi: 10.1016/j.jaac.2011.08.002
15. Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Current neuropharmacology*. 2008 Dec 1;6(4):322-8. doi: 10.2174/157015908787386069
16. Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert review of neurotherapeutics*. 2011 Oct 1;11(10):1443-65. doi: 10.1586/ern.11.137
17. Hegvik TA, Jacobsen KK, Fredriksen M, Zayats T, Haavik J. A candidate gene investigation of methylphenidate response in adult attention-deficit/hyperactivity disorder patients: results from a naturalistic study. *Journal of Neural Transmission*. 2016;123(8):859-65. doi: 10.1007/s00702-016-1540-7
18. Fredriksen M, Halmøy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(6):508-27. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.07.016
19. Gajria K, Lu M, Sikirica V, Greven P, Zhong Y, Qin P, Xie J. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder—a systematic literature review. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:1543. doi: 10.2147/ndt.s65721
20. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human genetics*. 2009 Jul;126(1):13-50. doi: 10.1007/s00439-009-0663-4
21. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of neural transmission*. 2008;115(11):1573-85. doi: 10.1007/s00702-008-0119-3
22. Gabriela ML, John DG, Magdalena BV, Ariadna GS, Francisco DL, Liz SM, et al. Genetic interaction analysis for DRD4 and DAT1 genes in a group of Mexican

- ADHD patients. *Neuroscience letters*. 2009 Feb 27;451(3):257-60. doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.004
23. Naumova D, Grizenko N, Sengupta SM, Joober R. DRD4 exon 3 genotype and ADHD: Randomised pharmacodynamic investigation of treatment response to methylphenidate. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;20(6):486-95. doi: 10.1080/15622975.2017.1410221
24. Zeni CP, Guimarães AP, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Hutz MH, et al. No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(3):391-4. doi: 10.1080/15622975.2017.1410221
25. Cheon KA, Kim BN, Cho SC. Association of 4-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and response to methylphenidate treatment in Korean ADHD children. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(6):1377-83. doi: 10.1038/sj.npp.1301244
26. Leung PW, Lee CC, Hung SF, Ho TP, Tang CP, Kwong SL, et al. Dopamine receptor D4 (DRD4) gene in Han Chinese children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Increased prevalence of the 2-repeat allele. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005;133(1):54-6. doi: 10.1002/ajmg.b.30129
27. Nikolaidis A, Gray JR. ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2010;5(2-3):188-93. doi: 10.1093/scan/nsp049
28. Leddy JJ, Waxmonsky JG, Salis RJ, Paluch RA, Gnagy EM, Mahaney P, et al. Dopamine-related genotypes and the dose-response effect of methylphenidate on eating in attention-deficit/hyperactivity disorder youths. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2009;19(2):127-36. doi: 10.1089/cap.2008.046
29. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, Castro MS, Stein MA, Brinkman WB, et al. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(11):1129-39. doi: 10.1016/j.jaac.2011.08.002