

# DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNDA KALSİYUM BAĞIMLI FOSFOLİPAZ A<sub>2</sub> DÜZEYLERİ

Bengü Dilaver\*, Özgür Yorbık\*, Abdullah Olgun\*\*, Şerif Akman\*\*\*, Teoman Söhmen\*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) belirtileri ile esansiyel yağ asidi eksikliği belirtileri arasında benzerlikler olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, fosfolipid metabolizması DEHB etyolojisinde ve klinik tablosunda rol oynayabilir. Bu çalışmanın amacı DEHB olan erkek çocukların sekretuar kalsiyum bağımlı fosfolipaz A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) düzeylerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmaktır. **Yöntem:** DEHB olan 39 erkek çocuğun ve yaş, cinsiyet, ırk, sosyoekonomik düzey açısından DEHB grubuna benzer olan 18 normal kontrolün serum sPLA<sub>2</sub> düzeyleri karşılaştırılmıştır. **Sonuç:** Serum sPLA<sub>2</sub> düzeyleri bakımından DEHB ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır (p>.05). **Tartışma:** Bu çalışma, DEHB'nin PLA<sub>2</sub> disfonksiyonu ile birlikte olmadığını düşündürmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, fosfolipaz A<sub>2</sub>, fosfolipidler

**SUMMARY: CALCIUM-DEPENDENT PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub> LEVELS IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER**

**Objective:** Several previous studies indicated that some physical symptoms reported in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) are similar to symptoms in animals and humans deprived of essential fatty acids. Thus, phospholipid metabolism may play a role in the pathogenesis and clinical presentation of ADHD. **Method:** The serum activity of secretory calcium-dependent phospholipase A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) in 39 boys with ADHD was compared with 18 age, sex and socioeconomic status matched normal controls. **Results:** There was no statistically significant difference between the mean sPLA<sub>2</sub> activity levels of boys with ADHD and normal controls. **Discussion:** This study suggested that ADHD may not associated with dysfunction of PLA<sub>2</sub>.

**Keywords:** Attention deficit hyperactivity disorder, phospholipase A<sub>2</sub>, phospholipids

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gelişimsel olarak dikkati sürdürmekte güçlük, davranışsal ve bilişsel dürtüsellik ve aşırı hareketlilik ile karakterizedir (American Psychiatric Association 1994). Okul çağı çocuklarında % 3-5 oranında görülür, etyolojisi bilinmemektedir ancak biyolojik ve çok etkenli olduğu düşünülmektedir (McCracken 2000). Katekolaminerjik nörotransmisyonadaki işlev bozukluklarının DEHB'nin patofizyolojisiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. DEHB'de en çok dopaminerjik sistem üzerinde çalışma yapılmıştır (Kirley ve

ark. 2002). Çeşitli çalışmalarda DEHB'de bildirilen belirtilerin, esansiyel yağ asidi (EYA) eksikliği belirtilerine benzediği bildirilmiştir (Burgess ve ark. 2000, Mitchell ve ark. 1987, Richardson ve ark. 2000). Ayrıca DEHB olan çocuklarda, plazma dihomogamma-linoleic acid (DGLA), arachidonic acid (AA) ve docosahexaenoic acid (DHA) düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur (Mitchell ve ark. 1987). Erişkin DEHB olan olguların serumlarında toplam doymuş, toplam doymamış, toplam omega-6 (n-6), omega-3 (n-3), DHA (22:6n-3) düzeyleri düşük; toplam tekli doymamış yağ asidi ve docosapentaenoic asit düzeyleri ise yüksek olarak tespit edilmiştir (Younng ve ark. 2004). Hayvanlarda, uzun süreli n-3 ÇDYA eksikliğinde frontal kortekste veziküler dopamin ve dopaminin D2 reseptörüne bağlanması azalır (Delion ve ark. 1994, Zimmer ve ark. 1998). İlginç olarak, n-3 ÇDYA eksikliğinde dik-

\* Uzm. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi AD, Ankara.

\*\* Yrd. Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Ankara.

\*\*\* Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Ankara.

\*\*\*\* Prof. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi AD, Ankara.

kat, motivasyon, uyarıcı ve ödülle verilen yanıtta azalmalar gözlenir (Frances ve ark. 1995). Bu nedenle fosfolipid metabolizmasının DEHB'nin etyolojisinde ve klinik tablonun oluşumunda önemli rolü olabilir.

Tüm çoklu doymuş yağ asitleri (ÇDYA) fosfolipidler içinde depolanmışlardır. Fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)'nin, fosfolipitlerin sn-2 konumundan ÇDYA ayrılmasında işlevi vardır. Bu reaksiyon sonucunda serbest ÇDYA ile lisofosfolipid meydana gelir. Oluşan serbest ÇYA, prostaglandinler, lökötrienler, tromboksanlar gibi bir çok bileşiğin oluşumu için gereklidir ve bu ürünler sinir sistemi dokusunun normal işlevinde rol oynarlar. PLA<sub>2</sub> işlevinde önemli olan başlıca reseptörler dopamin D2, serotonin 5HT<sub>2</sub>, muskarinik ve glutamat reseptörleridir (Horrobin ve Bennett 1999). Şimdiye kadar memelilerde PLA<sub>2</sub> aktivitesi gösteren bir çok enzim tanımlanmış ve klonlanmıştır (Kudo ve Murakami 2002). PLA<sub>2</sub> reseptör (PLA<sub>2</sub>R), sekretuar PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>)'nin özgül tipleri tarafından meydana getirilen çeşitli biyolojik yanıtları düzenler. Örneğin Grup IB sPLA<sub>2</sub>, endojen PLA<sub>2</sub>R'nün ligandı olarak işlev görür; hücre çoğalmasını, göçünü ve lipid mediator üretimini başlatır (Hanasaki ve Arita 2002).

Fosfolipidler sinyal iletiminde, reseptör affinitesinde ve nöronal yanıtta çok önemli olmasına karşın, fosfolipid metabolizması DEHB'de iyi çalışılmamış bir alandır. Bu çalışmanın varsayımı: "DEHB olan çocuklarda sPLA<sub>2</sub> aktivitesi normal çocuklardan farklıdır" şeklinde oluşturulmuştur. Bu iki şekilde olabilir: 1. DEHB'de sPLA<sub>2</sub> aktivitesi normallere göre artmıştır; çünkü DEHB'de dopaminerjik hipoaktivitesini telafi etmek için nöronlar ikincil mesajcıları arttırabilirler. Bu durumda sPLA<sub>2</sub> aktivitesinin artması beklenir. 2. DEHB'de sPLA<sub>2</sub> aktivitesi azalmıştır; çünkü sPLA<sub>2</sub> dopamin D2 reseptörlerinin sPLA<sub>2</sub> aktivitesinin düzenlenmesinde rolü vardır. Bu çalışmanın amacı DEHB olan çocuklarda ve sağlıklı kontrollerde kalsiyum bağımlı sekretuar PLA<sub>2</sub> aktivite düzeylerini araştırmaktır.

## YÖNTEM

Gülhane Çocuk Psikiyatrisi AD'na başvuran yaşları 7-10 arasında olan, DSM-IV (American

Psychiatric Association 1994) tanı ölçütlerine göre DEHB (bileşik tip) tanısı konulan, 39 erkek çocuk çalışmaya alınmıştır. DSM-IV'e göre DEHB tanısının konulmasında annelerin doldurduğu Yıkıcı Davranım Bozukluklarının DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (YDB-TDÖ) kullanılmıştır. Ölçeğin değerlendirilmesinde tanı ölçütlerini karşılayan DSM-IV ölçüt sayısı ve ölçek puanları kullanılmıştır. Ölçekte dikkat, hiperaktivite/dürtüsellik sorunları 0 (yok), 1 (biraz), 2 (fazla) ve 3 (çok fazla) olarak puanlanmıştır. Ölçek puanlarının değerlendirilmesinde "yok" ve "biraz" işaretlemelerinde sorunun olmadığı kabul edilmiştir. Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Ercan ve arkadaşları (2001) tarafından yapılmıştır. Fiziksel ve psikiyatrik herhangi bir hastalığı olmayan ve benzer sosyodemografik özellikleri olan 18 erkek çocuk kontrol grubu olarak seçilmiştir. Normal kontrol grubunu oluşturan çocuklar Milli Eğitim Bakanlığı Yalçın Eski Yapan İlköğretim Okulu'ndan, herhangi bir tıbbi hastalık öyküsü olmayan 7-10 yaş aralığındaki erkek çocuklar arasından rasgele seçilmiştir. DEHB ve normal kontrol grubuna alınan çocukların anne ve/veya babalarına çalışma hakkında bilgi verilmiş, çocukların çalışmaya katılması için ailelerinden ve çocukların kendilerinden yazılı ve sözlü izin alınmıştır. Çocuklardaki fiziksel ve psikiyatrik hastalıklar öykü, fizik muayene ve psikiyatrik görüşme ile dışlanmıştır. DEHB olan çocuklara ve sağlıklı çocuklara herhangi bir özgül diyet uygulanmamıştır. Çalışmaya sadece DSM-IV (American Psychiatric Association 1994)'e göre bileşik tip DEHB olan çocuklar alınmıştır. Epilepsi nöbeti, ciddi kafa travması, organik beyin hasarı, ya da diğer akut ya da kronik fiziksel ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olan, son bir ayda herhangi bir ilaç kullanımı olan çocuklar çalışmaya alınmamışlardır.

Kan örneklerinin toplanması ve sPLA<sub>2</sub>'nin ölçümü: Bir gece açlık sonrasında venöz kan örnekleri deneklerden alınmış, 3 saat içinde kan örnekleri 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Örneklerin serumları ayrılıp analiz edilene kadar -80°C'de saklanmıştır. PLA<sub>2</sub> ölçümleri ticari bir kit (Secretory Phospholipase A<sub>2</sub> Kit, Catalog

# 907-002, Assay Designs, Inc., MI USA) ile yapılmış, ölçümde üretici firmanın önerdiği yöntem uygulanmıştır.

DEHB ve kontrol grubunun PLA<sub>2</sub> değerlerinin karşılaştırılmasında student t testi kullanılmış, testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi .05 olarak alınmıştır.

## SONUÇLAR

Her iki grubun da (DEHB ve kontrol) yaş aralığı 7-10 yıldır (yaş ortalamaları sırasıyla: 7.8±0.9 yıl; 7.6±0.8 yıl). İki grup arasında çocukların yaşları bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık bulunmamıştır (t=.993; p>.05).

DEHB ve normal grupta sPLA<sub>2</sub> aktivite düzeyleri tablo 1'de gösterilmiştir. DEHB ve kontrol grubu arasında serum sPLA<sub>2</sub> aktivite düzeyleri bakımından istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır (t=.140; p>.05).

## TARTIŞMA

Fosfolipidlerin sinyal iletiminde, reseptör affinitesinde ve nöronal yanıtta önemli olmaları nedeniyle, biz bu çalışmada DEHB olan çocuklarda sPLA<sub>2</sub> aktivitesini araştırdık. Ancak, DEHB olan çocukların sPLA<sub>2</sub> düzeylerinin normallerden farklı olmadığı gözlemlendi. Bu durum DEHB'nin serum sPLA<sub>2</sub> işlev bozukluğu ile ilgili olmadığını düşündürmektedir. PLA<sub>2</sub> enziminin hücredeki etkisinin araştırılmasında, hücre içi ya da hücre zarı enzim aktivitelerinin ölçümü daha uygun olabilir. Benzer şekilde enzimin periferik aktivite ölçümleri ile merkezi sinir sistemindeki aktivitesi arasında farklılıklar olabilir. Diğer ta-

raftan PLA<sub>2</sub> enziminin bir çok alt tipleri vardır ve fosfolipid metabolizmasından sorumlu olan tek enzim sPLA<sub>2</sub> enzimi değildir (Hanasaki ve ark. 2002). Bu nedenle diğer enzimlerin ve alt tiplerin özgül olarak araştırılması fosfolipid metabolizmasının DEHB'de rolü olup olmadığını daha iyi ortaya koyacaktır. Çünkü DEHB'da bu çalışmanın aksine fosfolipid metabolizmasında sorunlara işaret eden dolaylı ve doğrudan kanıtlar mevcuttur. Bu kanıtlar aşağıda tartışılmıştır.

DEHB'unun klinik özellikleri ile anormal fosfolipid metabolizmasının klinik belirtileri arasında benzerlikler vardır. Örneğin cinsiyet oranı, minor fiziksel anormallikler, uyku sorunları, alerjiler, saç ve ciltte kuruluk, sık idrara çıkma, motor koordinasyon problemleri, silik nörolojik ve bazı somatik belirtiler her iki grupta da benzerdir (Colquhoun ve Bunday 1983, Richardson ve Puri 2000). Mitchell ve arkadaşları (1987), DEHB olan çocuklarda, yaş ve cinsiyet karşılaştırmalı kontrollere göre, plazma dihomogamma-linoleic acid (DGLA), arachidonic acid (AA) ve docosahexaenoic acid (DHA) düzeylerini daha düşük olarak bulmuşlardır. Mitchell ve arkadaşlarının çalışmasında, DEHB olan çocuklarda polidipsi, poliüri belirtileri, okuma, öğrenme, dil ve diğer sağlık sorunları daha sık olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde, Stevens ve arkadaşları DEHB olan çocuklarda plazma ÇDYA yoğunluklarının düşük olduğunu ve ÇDYA düşüklüğü ile davranış, öğrenme ve sağlık sorunları arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Stevens ve ark. 1995, 1996). DEHB olan çocuklarda emzirme sürelerinin düşük olduğu ileri sürülmüştür (Öktem ve Sonuvar 1993, Stevens ve ark. 1995, Yorbık ve ark. 1998, 2003). Anne sütü AA ve DHA gibi uzun zincirli ÇDYA'ni içerir; bir çok formül

**Tablo 1:** DEHB olan çocuklarda ve sağlıklı kontrolde serum kalsiyum bağımlı fosfolipaz A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) aktivite düzeyleri

	DEHB olan çocuklar (n : 39)		Sağlıklı kontroller (n : 18)		t	p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma		
sPLA <sub>2</sub> aktivite düzeyi (U/ml)	.67	.22	.66	.19	.140	.9

mamada bu yağ asitleri yoktur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diyete uzun zincirli yağ asidi ilavesinin bebeğin bilişsel gelişimine olumlu etkisinin olduğu ileri sürülmüştür (Birch ve ark. 2000, Willatts ve ark. 1998, 2000). Bu dolaylı ve doğrudan kanıtlar, DEHB'nin bir alt grubunda yağ asidi metabolizması anormalliklerinin önemli olabileceğini düşündürmektedir.

DEHB'de çeşitli belirtilerin oluşumunda fosfolipid metabolizmasının düzenlenmesinde rolü olan PLA<sub>2</sub> enzimi aday olabilir. PLA<sub>2</sub> nöronların yapı ve işlevlerini etkileyebilmektedir. Bir çok ikincil mesajcı sistemi PLA<sub>2</sub>'ye bağımlı olarak çalışır. Grup IB sPLA<sub>2</sub>'nin hücre çoğalmasında, göçünde ve lipid mediatör üretiminde işlevi olduğu ileri sürülmüştür (Hanasaki ve ark. 2002). DEHB bir çok minör fiziksel anormallik-lerle birlikte (Firestone ve ark. 1976, Lerer 1977, Quinn ve Rapoport 1974). Bu durum olasılıkla programlı hücre ölümü, göçü ve hücrenin tekrar şekillenmesi (cell remodelling) anormalliklerinden kaynaklanmaktadır (Richardson ve Puri 2000).

Bu doğrudan ve dolaylı kanıtlara karşın, bu çalışma DEHB'de sPLA<sub>2</sub> işlev bozukluğu olmadığını düşündürmektedir. Ancak, PLA<sub>2</sub>'nin bir çok alt tipi vardır. Bu alt tiplerin bu çalışmada çalışılmamış olması çalışmada önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Ayrıca, periferik kandan sPLA<sub>2</sub> ölçümleri merkezi nöronal aktiviteyi göstermeyebilir. Çalışmanın diğer bir sınırlılığı, eşlik eden tanuların araştırılmamış olmasıdır.

DEHB'de fosfolipit metabolizmasını araştıran çok az çalışma vardır. Daha büyük örneklem gruplarında, nöronlarda fosfolipit metabolizmasında önemli olabilecek diğer enzimlerin ve PLA<sub>2</sub> tiplerinin araştırılması DEHB'de fosfolipit metabolizmasının olası rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

Birch EE, Garfield S, Hoffman DR ve ark. (2000) A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 42(3): 174-181.

Burgess JR, Stevens L, Zhang W ve ark. (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 71(1 Suppl): 327S-330S.

Colquhoun I, Bunday S (1981) A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses* 7(5): 673-679.

Delion S, Chalon S, Herault J ve ark. (1994) Chronic dietary  $\gamma$ -linolenic acid deficiency alter dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr* 124: 2466-2476.

Ercan ES, Amado S, Somer O ve ark. (2001) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 8(3): 132-138.

Firestone P, Lewy F, Douglas VI (1976) Hyperactivity and physical anomalies. *Can Psychiatr Assoc J* 21(1): 23-26.

Frances H, Monier C, Bourre JM (1995) Effects of dietary alpha-linolenic acid deficiency on neuromuscular and cognitive functions in mice. *Life Sci* 57(21): 1935-1947.

Hanasaki K, Arita H (2002) Phospholipase A2 receptor: a regulator of biological functions of secretory phospholipase A2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68-69: 71-82.

Horrobin DF, Bennett CN (1999) New gene targets related to schizophrenia and other psychiatric disorders: enzymes, binding proteins and transport proteins involved in phospholipid and fatty acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60(3): 141-167.

Kirley A, Hawi Z, Daly G ve ark. (2002) Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 27(4): 607-619.

Kudo I, Murakami M (2002) Phospholipase A2 enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 68-69: 3-58.

Lerer RJ (1977) Do hyperactive children tend to have abnormal palmar creases? Report of a suggestive association. *Clin Pediatr (Phila)* 16(7): 645-647.

McCracken JT (2000) Attention-Deficit Disorders. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*' nin içinde Sadock BJ, Sadock VA (ed) Williams and Wilkins, Philadelphia, s: 2679-2692.

Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH ve ark. (1987) Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin Pediatr (Phila)* 26(8): 406-411.

Öktem F, Sonuvar B (1993) Dikkat eksikliği tanısı alan

çocukların özellikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 4(4): 267-272.

Quinn PO (1974) Rapoport J.L. Minor physical anomalies and neurologic status in hyperactive boys. *Pediatrics* 53(5): 742-747.

Richardson AJ, Puri BK (2000) The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63(1-2): 79-87.

Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML ve ark. (1996) Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiol Behav* 59(4-5): 915-920.

Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL ve ark (1995) Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 62(4): 761-768.

Willatts P, Forsyth JS (2000) The role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant cognitive development. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 63(1-2): 95-100.

Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK ve ark. (1998) Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet* 352(9129): 688-691.

Yorbuk Ö, Kırmızıgül P, Demirkan S ve ark. (2003) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda anne sütü alma süreleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 10(3): 115-120.

Yorbuk Ö, Söhmen G, Ceylan S ve ark. (1998) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda prenatal, natal, postnatal etkenlerin araştırılması. 8 inci Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, 26-29 Nisan, Sapanca.

Young GS, Maharaj NJ, Conquer JA (2004) Blood phospholipid fatty acid analysis of adults with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Lipids* 39(2):117-23.

Zimmer L, Hembert S, Durand G ve ark. (1998) Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci Lett* 240(3):177-181.