

# DİKKAT EKSİKLİĞİ HIPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU ETYOPATOGENEZİ ÜZERİNE VARSAYIMLAR

Özgür Yorbık\*, Rıdvan Akın\*\*, İsmail Yavaş\*\*\*

**ÖZET:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Etiyopatogenezi Üzerine Varsayımlar

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'nin etyopatogenezinde bir çok etken rol oynamakta ve yeni varsayımlar üzerinde durulmaktadır. Frontal korteks ile sensoriyal assosiyasyon korteksi ve frontal korteks ile lokus sereleus (LS) arasındaki paralel nöronal bağlantıların dikkat düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Prefrontal korteks (PFK), sensoriyal assosiyasyon korteksine olan inhibitör nöronal bağlantıları ile ilgisiz (dikkati dağıtan) uyarıları inhibe eder. Böylece kişi ilgilendiği uyarana dikkatini verip, konsantrasyonunu arttırmaktadır. PFK'in bu fonksiyonunun bozulması dikkatin sürdürülmesinde güçlükler neden olmaktadır. Son zamanlarda, çok basamaklı hipotez ile; norepinefrin, epinefrin ve dopamin arasındaki ilişkiler sonucunda, dikkatin ve impuls kontrolünün düzenlendiği ileri sürülmektedir. DEHB etyopatogenezinin dominant hemisferin inhibisyon yetersizliği ve hemisferik asimetri, tiroid hormonlarına genel direnç sendromu, gıda duyarlılığı ve allerji, otoimmünite, frajil x sendromu, eser elementler, kurşun zehirlenmesi, prenatal ve perinatal etkenler, prematürite, beyin hasarı, alle, çevre, psikososyal ortam, cinsiyet ve genetik etkenler ile ilgili olabileceği de ileri sürülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, etyoloji, çok basamaklı hipotez.

**SUMMARY:** HYPOTHESIS ABOUT THE POSSIBLE ETIOLOGIC FACTORS AND PATHOGENESIS OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

A millennium of etiologic factors to explain pathopsychophysiologic events leading to attention-deficit hyperactivity disorder are proposed. In modulation of attention, parallel neuronal projections of frontal cortex to sensorial association cortex and to locus cereleus are thought to involve. Prefrontal cortex (PFK) inhibits irrelevant stimulations with inhibitory neuronal projections to sensorial association cortex. Thus distractibility is lessened and concentration is improved. Recently a multistage hypothesis is proposed, which emphasizes the interaction of norepinephrine, epinephrine, and dopamine in modulation of attention and impulse control. Other reported factors included in the etiology of ADHD are; fragile X syndrome, prenatal and postnatal risks, allergy, sex, deficiency of trace elements, autoimmunity, the syndrome of generalized resistance to thyroid hormones, ineffective, inhibition of dominant hemispheres, lead poisoning, prematurity, brain damage, family and psychosocial environment.

**Key Words:** Attention deficit hyperactivity disorder, etiology, multistage hypothesis.

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), azalmış dikkat süresi, yaşa uygun olmayan hiperaktivite ve impulsivite, ya da her ikisinin birden görülmesiyle karakterize bir bozukluktur. DEHB şimdiye kadar farklı isimlerle adlandırılmıştır. 1900'lü yılların başlarında, geçirilmiş ensefalit nedeniyle nörolojik hasarı olan, yerinde duramayan, impulsif, aşırı hareketli çocuklar, hiperaktif sendrom tanısı alıyordu. 1960'larda ise özgün nörolojik hasarı olmayan, ancak öğrenme güçlüğü, emosyonel değişkenlik ve koordinasyon bozukluğu olan vakalar mini-

mal beyin hasarı olarak adlandırılıyordu. Sonraları bu durumun genetik temele bağlı olarak gelişen, anormal düzeyde uyarılma ve duyguları kontrolde yetersizlikle ilişkili olabileceği ileri sürüldü. Günümüzde ise etyolojide; beyin hasarı, genetik, nörokimyasal, nörofizyolojik, allerjik, psikososyal etkenler sorumlu tutulmaktadır (Harold ve ark. 1994). İleri sürülen etkenlerin neden sonuç ilişkisi olabileceği kadar, DEHB ile birlikte bulunabileceği unutulmamalıdır. Bu yazıda DEHB etyolojisinde sorumlu olduğu düşünülen etkenler gözden geçirilmiş ve özellikle, beyindeki çeşitli merkezlerin, nöronal bağlantıların ve nörotransmitterlerin fonksiyon bozuklukları üzerinde durulmuştur.

## DEHB'nda Prefrontal Korteks'in Rolü

\* Uzm. Öğr. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

\*\* Yrd. Doç. Dr., GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

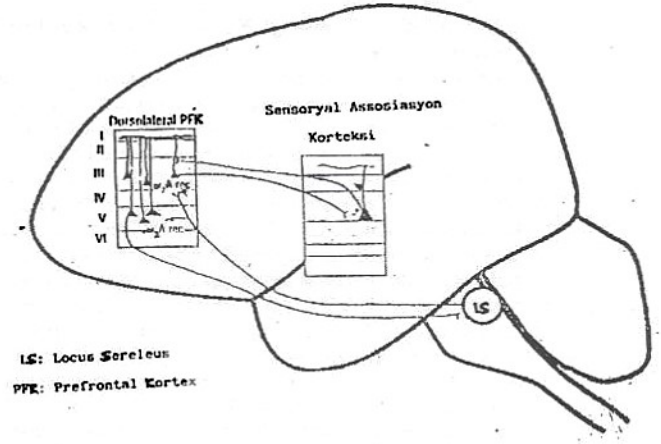
\*\*\* Yrd. Doç. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara



DEHB olan hastalar ile, prefrontal korteksinde (PFK) lezyonu olan hastalar arasında klinik tablo yönünden benzerlikler vardır. DEHB'nda gözlenen, dikkatin düzenlenmesinde yetersizlik, aşırı hareketlilik gibi belirtiler özellikle sağ hemisferin tutulduğu PFK lezyonu olan insanlar ve hayvanlarda görülebilmektedir. Sağ dorsal PFK'deki lezyonlarda ise, dikkati devam ettirmede yetersizlikler gözlenir. Aksine sağ orbital PFK'deki lezyonlarda, duygulanım bozukluklar, immatür davranışlar, sınırsızlık, aşırı hareketlilik oluşabilmektedir. Bununla uyumlu olarak DEHB olan hastalar, aynı yaştaki kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, daha küçük sağ PFK'e sahip oldukları gösterilmiştir. Görüntüleme çalışmalarında, PFK ve striatumda azalmış aktivite, posterior sensoryal ve motor kortekslerde ise artmış aktivite gösterilmiştir. Bu değişiklikler metilfenidat ile normale dönmektedir. DEHB olan hastalarda, frontal lob volümünde azalma, kaudat nukleusun normal simetrisinde azalma, ve rostral korpus kallosumda daha küçük kesit alanı gösterilmiştir. Yine frontal lob testleri ve nörofizyolojik testler de PFK disfonksiyonunu desteklemektedir (Arnsten ve ark. 1996).

Maymunlar üzerinde yapılan araştırmalarda; PFK'ten çeşitli bölgelere uzanan paralel bağlantıların, işlev halindeki bellek fonksiyonlarına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte PFK'in başlıca görevinin işlev halindeki bellek fonksiyonları üzerine etkili olarak davranışa rehberlik etmek olduğu ortaya konmuştur. Dorsolateral PFK'in piramidal hücreleri, sensoryal assosiyasyon korteksine, inhibe edici bağlantılar olarak ulaşır (Şekil 1). Elektrofizyolojik çalışmalar bu bağlantıların, sensoryal assosiyasyon korteksinde ilgisiz uyarıları inhibe ettiğini göstermiştir. Böylece PFK bağlantıları dikkat dağınıklığını azaltır, konsantrasyonu artırır. Ventromedial ve / ya da orbital PFK'ten subkortikal limbik nukleuslara uzanan paralel bağlantılar aracılığı ile, uygun olmayan duygusal yanıtlar inhibe edilmektedir. Prefrontal korteks ve anterior singulat korteksin bağlantılarının inhibitör özellik taşıdığı düşünülmektedir. Anterior singulatın, PFK bağlantılarına ek olarak, sensoryal assosiyasyon korteksi ile de bağlantıları vardır. Bu bölgenin uyarılması, ses uyarısına işitsel kortikal yanıtları inhibe etmektedir. SPECT, PET, fonksiyonel MRI ile yapılan görüntüleme çalışmaları, dikkatin

düzenlenmesinin anterior kortekslerin posterior kortekslere olan inhibitör etkileriyle olduğu hipotezini desteklemektedir. PFK bu fonksiyonlarını başlıca norepinefrin (NE) ve dopamin nörotansmitterleri aracılığıyla yerine getirmektedir (Arnsten ve ark. 1996).



Şekil 1.

#### DEHB'da Katekolaminler

Norepinefrin, PFK'te postsinaptik alfa-2A reseptörlerine etki ederek bilişsel fonksiyonları iyileştirir. Norepinefrin ile PFK'in inhibitör etkileri, dikkat ve bellek yetilerini arttırabilmektedir. Bilişsel fonksiyonlarla ilgili olduğu düşünülen Alfa-2A reseptörleri, 46 alan, PFK ve lokus sereleusta (LS) fazla olarak bulunur. Alfa-2 reseptörlerinin uyarılması, PFK ve lokus sereleus arasındaki karşılıklı etkiler ile bilişsel fonksiyonları düzenlemeye yardımcı olabilmektedir. Bunun yanında Alfa-2 agonistlerinin lokus sereleusa doğrudan etkileri bulunmaktadır. Alfa-2 agonistlerinin PFK ve anterior singulat kortekste bölgesel kan akımını arttırması da PFK'in düzenleyici mekanizmasını desteklemektedir (Arnsten ve ark. 1996).

Hayvanlarda, çıkan dopaminerjik sinir hücrelerinin zedelenmesi, amfetamine duyarlı hiperaktivite ortaya çıkarmaktadır. (Rutter ve ark. 1994). Frontal loblar, ventral tegmantal alan (VTA) ve substansia nigradan zengin dopaminerjik uyarılar alır. Maymunlarda dorsolateral kortekste dopamin miktarı azaltılırsa, bu bölgenin doğrudan çıkarılmasına benzer, işlevsel bellek fonksiyonlarında bozukluklar gözlenir. Stimulanların yararlı bir etkisi de, santral sinapslarda dopamini arttırmaktır. Bununla birlikte dopaminerjik agonistler DEHB semptomlarını iyileştirmede yeterli değildir. Kaldı ki dopaminin başlı-



ca metaboliti olan homovalinik asit (HVA) ile beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrarda yapılan çalışmalar DEHB'da dopamin eksikliği hipotezi ile uyumlu sonuçlar vermemiştir. Bunun nedeni; dopamin farklı reseptör tipleriyle, mezokortikal ve mezolimbik bağlantılarda farklı roller oynamaktadır. Örneğin D-1 reseptörleri işlev halindeki bellek için önemli iken, mezolimbik alandaki dopamin reseptörleri (özellikle D-3) kişinin ödülle verdiği yanıtta önemlidir. Maymunlarda bu alana dopamin verilmesi aktivite düzeyinde artmaya neden olur. Böylece mezolimbik dopamin sisteminin hiperfonksiyonu DEHB'da önemli olabilir (Pliszka ve ark. 1996).

### Lokus Seroleus, Sempatik Sinir Sistemi ve Dikkat Sistemleri

DEHB'da ileri sürülen varsayımları daha iyi anlayabilmek için lokus seroleus, sempatik sinir sistemi ve dikkat sistemlerinden söz etmek yerinde olacaktır:

Hayvan araştırmalarına dayanarak, lokus seroleusun, dikkat fonksiyonunda önemli rol oynadığını ve başlıca Noradrenerjik nöronları içerdiğini söyleyebiliriz. Noradrenerjik sistem iki öğeden oluşur.

1) Santral norepinefrin sistemi (başlıca lokus seroleustan kaynaklanır).

2) Periferik sempatik norepinefrin sistemi (spinal kordtaki intermediolateral hücre alanlarından kaynaklanır)

Lokus seroleustan kaynaklanan norepinefrin nöronları, tüm serebral korteksi, ortabeyni ve spinal kordu tutar. (Şekil 2). Bununla birlikte lokus seroleus, intermediolateral hücre alanlarıyla dorudan bağlantı yapmaz. Lokus seroleus ve sempatik sinir sistemi birbirinden bağımsızdır ve kısmen bilinen yollarla etkileşirler. Dışarıdan gelen bir uyarı hem santral norepinefrin sistemini hem de periferik sempatik sistemi aktive eder. Santral norepinefrin beyin sinyali / gürültü oranını arttırmada, periferik epinefrin ise vücudun strese yanıtını harekete geçirmede rol oynar. Lokus seroleus özgül uyarılara yanıtta çok aktiftir. Lokus seroleus nöronları, norepinefrin salgılandığında, postsinaptik kortikal nöronların spontan aktiviteleri azalır. Fakat kortikal nöronlar özgül uyarılara daha güçlü yanıt verirler. Böylece sinyal/gürültü oranı gelen uyarı için arttırılır.

Uyarıya verilen yanıtta, periferik sempatik sistem de rol oynar. bunu daha iyi anlayabilmek

için lokus seroleusun afferent bağlantılarını tanımlamak yerinde olacaktır. Şekil 2'de gösterildiği gibi lokus seroleus, propositus hipoglossi (PrH) den inhibitör uyarılar alırken, parajigantosellularis (PGi)'ten güçlü eksitator uyarılar alır. PFK'ten olan bağlantılar lokus seroleusun aktivitesini etkileyebilir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, propositus hipoglossinin davranışları yönlendirmek için, uyarıya yönelik olan kafa, göz ve kulak kepçesi hareketlerini etkileyerek rol oynadığı ortaya konulmuştur. Parajigantosellularis; nukleus traktus solitariustan vücudun vegetatif durumunu bildiren (kan basıncı, volüm, kan pH'ı gibi) kompleks uyarılar alır. Yine spinal kordtan ve beyin sapı sensoryal nukleuslarından duyu uyarıları alır. Parajigantosellularisin yalnızca lokus seroleus ile bağlantıları olmayıp, intermediolateral hücrelere eksitator uyarılar göndererek, periferik sinir sistemini güçlü bir şekilde aktive eder. Böylece değişik uyarılar lokus seroleus ve sempatik sinir sistemini aynı anda aktive ederler ki, lokus seroleus aktivasyonu ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu arasında önemli bir ilişki gözlemlenir. Her iki sistem de dışarıdan gelen uyarılara yanıtta önemlidir. Lokus seroleus, bilgi işlemi için korteksi hazırlar, periferik sempatik sinir sistemi ise yanıt için fiziksel olanakları (kan akımı değişikliği gibi) hazırlar (Pliszka ve ark. 1996).

Strese uyum ve görevdeki iyi performansın; katekolaminlerin temel düzeylerinin düşüklüğü ve mental stres sırasında akut salınımın yüksekliği ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Bu açıkça ortaya koymaktadır ki katekolaminlerin statik temel düzeylerinden çok, dinamik katekolamin salınımını araştırmak gerekmektedir (Pliszka ve ark. 1996).

Yukarıda belirttiğimiz gibi periferik sinir sisteminin aktivitesi, lokus seroleus aktivitesiyle bağlantılıdır. Her iki sistemin aktivasyonu parajigantosellularis ile olmaktadır. Üstelik değişen periferik katekolamin miktarlarının santral etkileri olduğu bulunmuştur. Sağlıklı erişkinlerde, kan beyin engelini geçemeyen epinefrinin intravenöz verilmesi, plaseboya göre bilişsel fonksiyonları daha iyi düzeye getirmiştir. Yine stres süresince, idrar epinefrin düzeyinde artma gösteren normal çocuklar, seçici dikkat ve dikkatin sürdürülmesinde daha iyi iken, epinefrin düzeyleri düşük olanların verilen görevleri yapmada daha başarısız oldukları gösterilmiştir. DEHB'da temel periferik norepinefrin salınımı yüksek



iken, stres süresince çok az arttığı ileri sürülmüştür. Oysa DEHB olan çocuklarda kontrol gruplarına göre daha düşük idrar epinefrin düzeyleri bulunmuştur. Stimulanlar idrar epinefrin miktarını arttırmaktadırlar. Mc Cracken (1991) stimulanlara bağlı epinefrin yükselmesinin ilaç etki mekanizmasının bir parçası olabileceğini belirtmiş ve iki mekanizma ileri sürmüştür (Şekil 2):

1. Stimulanlar, santral epinefrin geri alınımını bloke ederek, epinefrin miktarını arttırabilirler. Santral epinefrin, lokus sereleusu inhibe eder.

2. Kan akımında periferik epinefrin etkileri (artmış nabız, kan basıncı gibi), lokus sereleusa sensoryal afferentler ile taşınır. Lokus sereleus inhibe olur, dışarıdan gelen uyarılara daha güçlü yanıt verir (Pliszka ark. 1996).

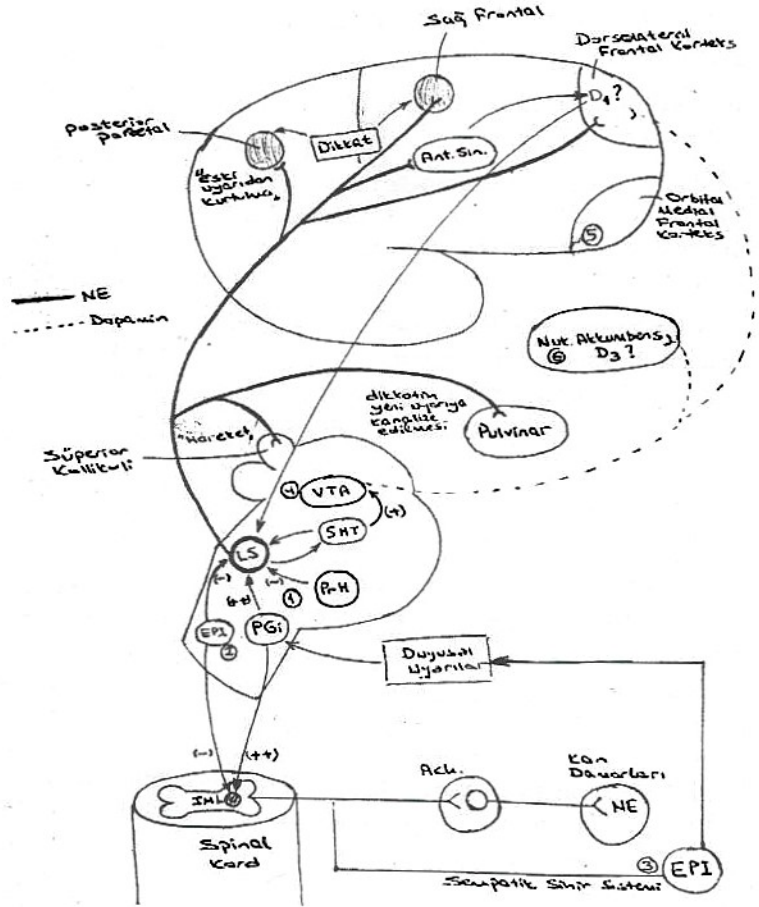
Dikkat fonksiyonları beyinde her birinin özgül rolü bulunan çeşitli alanlara dağılmıştır. Görsel dikkat sistemi başlıca ikiye bölünebilir (Şekil 2):

1) Posterior dikkat sistemi; sağ süperior parietal alan, süperior kollikuli ve pulvinar içerir. Posterior sistem mevcut uyarıları geri plana iter ve yeni uyarılara yönelir.

Sağ süperior parietal alanın, yeni bir uyarı geldiğinde, eski uyarıdan kurtulmada görevi vardır. Süperior kollikuli yeni uyarıya dikkatin odaklanmasındaki harekette rol oynar. Pulvinar ise dikkatin yeni uyarıya kanalize edilmesinde önemlidir. Posterior dikkat sisteminde başlıca noradrenerjik sistem görev yapar. Yazılar posterior dikkat sisteminde, norepinefrinin yeni uyarıya yönelme ve kanalize olmada önemli olduğunu ileri sürmektedirler.

2) Anterior ya da yönetici sistem; anterior singulat girus ve bunun prefrontal yapılarla bağlantılarını içerir. Anterior sistem, frontal lob fonksiyonlarını etkiler. Eğer bir kişi bilgiyi işleyip, bu-

na bir yanıt verecekse, anterior singulat aktif hale geçer. Anterior singulatın parietal lob ve dorsolateral PFK ile yoğun bağlantıları vardır. Anterior singulat hem dopamin hem de Noradrenerjik sistemlerin etkisi altındadır. Norepinefrin, PFK nöronlarının spontan aktivitesini azaltır, ancak özgül uyarılara yanıtını arttırır. Dopamin ise PFK spontan aktivitesini ve kortikal nöronların yeni uyarılara yanıtını baskılar. PFK'e gelen dopaminerjik uyarılar, yeni bilgileri dışlamaya ve bireyi yanıtı hazırlamaya yardımcı olurlar.



Şekil 2. VTA: Ventral Tegmental Alan; 5HT: Serotonin; LS: Lokus Sereleus; PrH: Propositus Hipoglassi; PGI: Parajigantosellularis; Ant. Sin: Anterior SingulatGirus; IML: Intermediolateral hücre kolun; NE: Norepinefrin; ACh: Asetilkolin; EPI: Epinefrin

(J. Am. Child Adolesc. Psychiatry, 35:3, March 1996'dan alınmıştır.)

### Çok Basamaklı Hipotez

(Şekil-2'deki sayılar, lezyonların nerede olabileceğini göstermektedir.)

1. Parajigantosellülaris (PGI) deki temel bozukluk lokus sereleus ve sempatik sinir sisteminin



aşırı tonik aktivitesine neden olur. Strese yanıt olarak çıkan fazık bir aktivasyon yerine, norepinefrin sistemi çok yüksek bir düzeyde boşuna, amaçsız çalışır. Merkezi sinapslarda norepinefrinin fazla salınımı kortikal aktivitenin inhibisyonuna ve gelen uyarılar için, lokus sereleusun sinyal/gürültü oranını arttırabilme yeteneğinin kaybına yol açar. Posterior dikkat sistemi eski uyarıları geri plana atıp, yeni verilere geçiş yapma yeteneğini kaybedecektir. Bunun sonucu olarak dikkat dağınıklığı oluşacaktır.

2. Santral Epinefrin (EPI)'de eksiklikler olabilir. Bu da lokus sereleus ve periferik sempatik sistemin tonik aktivitesine neden olur.

3. Periferik epinefrin sisteminde disfonksiyon bulunabilir. Mc Cracken'in (1991) ileriye sürdüğü gibi stimulan yanıtında periferik epinefrin artışı önemli olabilir. Böylece lokus sereleus, periferden gelen sensoryal afferentler aracılığıyla, daha düşük aktivite düzeyinde tekrar düzenlenir.

4. Beyin sapı mekanizmalarında yetersizlik olabilir. Beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri ile yapılan çalışmalar beyin sapı disfonksiyonunu desteklemektedir (Lahat ve ark. 1995). Normalde, ventral tegmantal alandan, frontal kortekse olan dopaminerjik uyarılar yeni bilgileri dışlamaya ve bireyi yanıt hazırlamaya yardımcı olurlar. Ventral tegmantal alanın bu aktivasyonundaki yetersizlik lokus sereleustan kaynaklanıyor olabilir. Şöyle ki normalde, lokus sereleus ile Raphe çekirdeği ve Raphe çekirdeği ile Ventral tegmantal alan arasında bağlantılar vardır. Raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlar, ventral tegmantal alandaki dopaminerjik nöronların ateşlenmesini kolaylaştırır. Lokus sereleus Raphe çekirdeğine inhibitör uyarılar gönderir. Bir uyarı geldiğinde, lokus sereleus, posterior dikkat sistemini hazırladıktan sonra, Raphe çekirdeğine ulaşan inhibitör uyarıları keser ve Raphe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlar ile ventral tegmantal alandan dopamin salınımı kolaylaştırır. Dopamin dikkat fonksiyonunun yerine getirilmesinde geç olarak rol oynar. Yoğun lokus sereleus ateşlenmesi Raphe çekirdeğini uygun şekilde inhibe edecek ve ventral tegmantal alandan, yeni bilgileri dışlamaya ve bireyi yanıt hazırlamaya yardımcı olan dopamin fonksiyonu aksayacaktır.

5. Dorsolateral ya da mediyoorbital kortekste bozulmalar olabilir. Burada dopamin reseptör alt

grupları önemli olabilir. İşlev halindeki belleğin yalnızca D-1 reseptörleri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Böylece DEHB olan çocuklar global dopamin eksikliğine sahip olmayabilirler, fakat tedavide D-1 agonistleri genel dopamin agonistlerine göre daha yararlı olabilir.

6. Ventral striatal alandaki nukleus akkumbenste dopamin aktivitesinin artması, hayvanlarda aktivitenin artmasına neden olur. Quay (1988) bu mezolimbik sıklustaki daha yüksek aktivitenin ödüllendirici uyarıya karşı daha büyük duyarlılığa yol açtığını ileri sürmüştür. Bu alanda dopamin reseptörleri özellikle D-3 subtipi çokça bulunur ve hipersensitif olabilir.

7. Son olarak, dorsolateral korteksin, lokus sereleus ile doğrudan bağlantısı vardır. Böylece bağlantı tam bir siklus haline gelir. Bu bölgenin primer lezyonu lokus sereleus kontrolündeki hiyerarşik yapılanmada yetmezliğe neden olabilir (Pliszka ve ark. 1996).

DEHB patofizyolojisinde düşünülen diğer mekanizmalar ise şunlardır:

#### **Dominant Hemisferin İnhibisyon Yetersizliği ve Hemisferik Asimetri**

DEHB olan çocuklarda, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırmalı yapılan MRI tetkiklerinde kaudat nukleusun başı değerlendirilmiştir. Normal çocukların %72,7'sinde sol<sağ asimetrisi varken, DEHB olan çocukların %63,6'sında sol>sağ asimetrisinin olduğu bulunmuştur. DEHB'da bu asimetrisinin, sol kaudat nukleusun küçüklüğünden kaynaklandığı ve erkek hastalarda bunun daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar kaudat nukleus asimetrisinin nörotransmitter sistemindeki asimetriyle ilgili olabileceğini ve yine bununla ilgili olarak DEHB'da dominant hemisferin inhibisyon yetersizliğinin, davranışsal belirtileri ortaya çıkarabileceğini ileri sürmektedirler (Hynd ve ark. 1993).

Castellanos ve arkadaşlarının (1994) yaptıkları çalışmada MRI ile sol ve sağ kaudat nukleuslar volümetrik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada farklı olarak, DEHB olan çocuklarda sol ve sağ kaudat nukleusların eşit büyüklükte olduğu, ancak kontrol grubundaki çocuklarda sağ>sol asimetrisinin bulunduğu ileri sürülmüştür.

#### **Tiroid Hormonunda Yaygın Direnç Sendromu**

DEHB'nun, tiroid hormonuna yaygın direnç sendromu olan çocuklarda daha sık görüldüğü

ileri sürülmüştür (Weiss ve ark. 1993, Hauser ve ark. 1993). Bu hastalığın  $\beta$  tiroid reseptörlerini etkileyen genetik mutasyondan kaynaklandığı, tiroid hormonlarına pitüiter ve periferik doku yanıtının azaldığı ileri sürülmektedir (Male 1994, Usala 1994). Bununla birlikte DEHB olan çocuklarda tiroid hormonuna yaygın direnç sendromu prevalansı oldukça seyrek (Weiss ve ark. 1993) ve yapılan çalışmalarda DEHB ile bu sendrom arasında genetik bağlantıyı destekleyen sonuçlar bulunamamıştır (Weiss ve ark. 1994).

#### **Otoimmünite**

Antinöronal antikorlara bağlı olarak oluştuğu düşünülen, merkezi sinir sistemi disfonksiyonunun prototipi Sydenham Koresi'nde DEHB ile uyumlu semptomlar görülebilmektedir (dürtüsellik, konsantrasyonda güçlük, dikkat süresinin kısalığı). Bu çalışmalar Grup A (beta) hemolitik streptokok enfeksiyonlarıyla hiperaktivitenin birlikte olabileceğini ortaya koymaktadır (Louise ve ark. 1993, Swedo ve ark. 1994, Swedo ve ark. 1993).

#### **Anne Sütü, Gıda Duyarlılığı ve Allerji**

Öktem ve Sonuvar (1993)'ın yaptıkları çalışmada, anne sütü alma süresi dikkat eksikliği grubunda ortalama 5.5 ay, hiperaktiviteli dikkat eksikliği gösteren çocuklarda 1-2 ay iken, kontrol grubundaki ortalama 12 ay olarak belirlenmiştir.

DEHB etyolojisinde gıda duyarlılığının da rol oynadığı düşünülmektedir (Boris ve Mandel 1994). Diet ve enzim potansiyel desensitizasyon (EPD) tedavisinden hastaların yarar görmesi hiperkinetik sendromda gıda allerjisini desteklemektedir (Egger ve ark. 1992). Feingold (1976), gıda eklerinin (suni renklendiriciler ve unlar) ve doğal salisatların hiperaktiviteye neden olduğunu ve bunların eliminasyonunun dramatik iyileşme meydana getirdiğini ileri sürmüştür. Ancak çeşitli çift kör çalışmalarda bu gösterilememiştir. Bazı yazarlar diet yönelimli tedaviyi uygun görmemektedirler (Kraummel ve ark. 1996).

DEHB olan hastalarda 9-13 yaş grubunda, allerjik hastalıklar (astma, kronik dermatitis, rinit, ürtiker) daha sık görülmektedir (Mc Gee ve ark. 1993).

#### **Frajil X Sendromu**

Frajil X sendromu olan hastaların %35'inde DEHB, %51'inde öğrenme güçlüğü vardır (Hegaman ve ark. 1994). Ancak DEHB olan çocukla-

rın zekalarıyla ilgili problemleri yok iken (Öktem ve Sonuvar 1993), frajil X sendromunda zeka problemleri vardır (Cavines 1991). Ayrıca DEHB'nda frajil X sendromu çok küçük bir oranı oluşturmaktadır (Öktem 1996).

#### **Prenatal ve Perinatal Etkenler**

DEHB etyolojisinde prenatal ve perinatal etkenlerin de önemli olabileceği vurgulanmıştır. DEHB'nun doğum öncesi kanama, annenin yaşı, sosyal sınıf, travmanın uzaması (2. Dönem), birinci dakikadaki apkar skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chandola ve ark. 1992). Doğum sırasında bebeğin karşılaştığı zorluklar (kordon dolanması, mor doğum, sezeryen, forseps uygulanması) dikkat eksikliği grubunda daha yüksektir (Öktem ve Sonuvar 1993). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin de dikkat eksikliği bozukluğu belirtileri bilinmektedir. Erken doğum öyküsü, dikkat eksikliği grubunda %20 iken, bu oran kontrol grubunda %8'dir. (Öktem 1996). Hamilelikte sigara içenlerin çocuklarında (Milberg ve ark. 1996) ve özellikle gebeliğin 3. trimestrine kadar alkol alanların çocuklarında DEHB belirtilerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Korkman ve ark. 1994). Bu etkenler merkezi sinir sisteminde minimal ve kolayca ayırt edilemeyen beyin hasarı meydana getiriyor olabilir (Kaplan 1994).

#### **Merkezi Sinir Sistemi İmmatüritesi ya da Hasarı**

Merkezi sinir sistemi immatüritesi ya da hasarı DEHB'nda olası etyolojik etkenlerdendir. DEHB olan bazı çocukların nörolojik muayenelerinde minör anormallikler görülmektedir (Martin ve ark. 1984). Bununla birlikte hastaların çoğunda doğum travması ya da serebal zedelenme öyküsü yoktur ve bilgisayarlı tomografi çalışmalarında anatomik farklılık gözlenmemiştir (Harcherick ve ark. 1985). Ancak bazı araştırmalarda ise, hafif kafa travmalarıyla dikkat eksikliği arasında önemli bağlantılar olduğu ileri sürülmüştür (Segalowitz ve ark. 1995).

#### **Eser Elementler, Kurşun Zehirlenmesi**

Etyolojide rol oynadığı düşünülen diğer etken eser elementlerdir. Serum çinko düzeylerinde (Bekaroğlu ve ark. 1996), plazma, eritrosit, saçlarda, magnezyum, bakır, demir, kalsiyum düzeylerinde düşüklükler saptanmıştır (Kozielec ve ark. 1994). Kan ve saçta araştırılan kurşun düzeylerinde ise artma gösterilmiş ve kurşun ze-



hirlenmesinin etyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Eppright ve ark. 1996, Minder ve ark. 1994, Leung ve ark. 1994).

### EEG Anormallığı

DEHB'nda EEG anormallikleri saptanmıştır EEG'de %44.4 normal bulgular; %28.89 oranında özgül olmayan bulgular; %26.67 oranında ise belirgin bozukluklar görülmüştür (Öktem ve Sonuvar 1993). Bazı olgularda zamanla bulgular normale dönmektedir (Kaplan ve ark. 1994). Bazı araştırmacılar DEHB'nun alt tiplerini ayırt etmede EEG tekniklerinin yararlı olduğunu ileri sürmektedirler (Kuperman ve ark. 1996).

### Genetik Etkenler

Genetik etkenlerin de etyolojide yeri vardır. DEHB'da monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre konkordans daha yüksektir. Hiperaktif çocukların kardeşlerinde genel populasyona göre iki kat daha fazla DEHB görülür. Bir kardeşte önde gelen belirti hiperaktivite iken diğerinde dikkatsizlik olabilir. Evlat edinilmiş DEHB olan çocukların biyolojik anne babalarında, daha yüksek oranda DEHB görülmektedir (Kaplan 1994). Günümüzde daha çok polijenik geçiş düşünülmektedir (Goodman 1989).

### Aile, Çevre, Psikososyal Ortam

Aile, çevre ve psikososyal ortamın etyolojideki yeri araştırılmıştır. Ciddi evlilik sorunları, evlat edinilmiş olma, düşük sosyoekonomik düzey, geniş aile yapısı, anne ve babanın suç işlemeye yatkın yapılarının bulunması, annenin mental hastalığının olması, risk etkenleri olarak değerlendirilmiştir (Biederman ve ark. 1995). Çevresel etkenler, tüm sosyal olumsuzluklar olasılıkla hastalığın dikkat eksikliği kısmında rol oynar; mutsuz aile ortamı, evlilik sorunları, birbiriyle çelişen anne baba tutumları hiperaktivitenin eşlik ettiği davranım bozuklukları riskini arttırmaktadır (Sandberg 1996). Kurumlardaki çocuklar sıklıkla DEHB semptomlarını gösterirler. Bu belirtilerin uzamış emosyonel yoksunluktan ileri geldiği ileri sürülmüştür. Nitekim evlat edinme gibi çözümlerle yoksunluk etkenleri ortadan kaldırıldığında belirtiler kaybolmaktadır (Kaplan ve ark. 1994).

### Cinsiyet

DEHB'nda cinsiyetin de rolü olduğu ileri sürülmüştür. DEHB erkeklerde daha sık olarak gözlenir (Öktem ve Sonuvar 1993). Kızlarda hastalığın

daha çok dikkat ögesi belirginken, erkeklerde hiperaktivite ögesi belirgindir. Cinsiyet farklılığına dayanan bu deliller, genetik geçişli, biyolojik temeli olan hiperkinetik hastalığın etyolojisini güçlendirmektedir (Sandberg 1996).

### Sonuç

DEHB etyolojisinde bir çok etken öne sürülmektedir. Çok basamaklı hipotezde, norepinefrin, epinefrin, dopamin, serotonin fonksiyonlarının aksaması ve beyinde dikkat ile ilgili çeşitli merkezlerin yeterince fonksiyon görmemesi sonucunda dikkat dağınıklığı olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar gıda duyarlılığının etyolojideki yerinin tartışmalı olduğunu ortaya koymuştur. Genetik etkenler, prenatal ve perinatal etkenler, aile, çevre, psikososyal ortamın önemli olduğu vurgulanmıştır. Tiroid hormonuna genel direnç sendromunun etyolojideki yeri tartışmalıdır. Eser elementlerin eksikliği ve kurşun zehirlenmesi olası etyolojik etkenlerdir. İleri sürülen bütün etkenlere karşın DEHB'nun kesin nedeni bilinmemektedir.

### KAYNAKLAR

- Arnsten AFT, Steere JC, Hunt RD (1996) The contribution of alfa-2 Noradrenergic mechanism to prefrontal cortical cognitive function. *Arch. Gen. Psychiatry.* 53: 443-455
- Bekaroğlu M, Arslan Y, Gedik Y (1996) Realationships between serum free acids and zinc and attention deficit hyperactivity disorder. *J. Child, Psychiatry* 37(2): 225-227.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV ve ark. (1995) Family-environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch-Gen-Psychiatry.* 52(6): 464-70.
- Boris M, Mandel FS (1994) Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann-Allergy.* 72(5): 462-8.
- Cavines VS (1991) *Fragile X. Harrison's Principle of internal Medicine* içinde Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ ve ark (ed). Mc Graw-Hill, Inc. New York. S: 2057.
- Chandola CA, Robling MR, Peters TJ ve ark. (1992) Pre and perinatal factors and the risk of subsequent referral for hyperactivity. *J-Child-Psychol-Psychiatry.* 33(6):1077-90.
- Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P ve ark. (1994) Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry.* 151: 1791-1796.
- Egger J, Stolla A, Mc Ewen LM (1992) Controlled trial of hyposensitisation in children with food-induced hyperkinetic syndrom. *The Lancet* 339: 1150-53.



- Eppright TD, Sanfacon JA, Horwitz EA (1996) Attention deficit hyperactivity disorder, infantile autism, and elevated blood lead. *Mo-Med*. 93(3): 136-8.
- Feingold BF (1976) Hyperkinesis and learning disabilities linked to the ingestion of artificial food colors and flavors. *J. Learning Disabil*. 58(154).
- Goodman R (1989) Genetic factors in hyperactivity. *BMJ*. 298(6685): 1407-8.
- Harcherick DF, Cohen DJ, Ort S ve ark. (1985) Computed tomographic brain scanning in four neuropsychiatric disorder of childhood. *Am J Psychiatry* 142(6):731-4.
- Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P ve ark. (1993) Attention deficit hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Eng J Med* 328:997-1001.
- Hegaman RJ, Wilson P, Stalay LW ve ark. (1994) Evaluation school children at high risk for fragile x syndrome utilizing buccal cell FMR-1 testing. *Am-J-Med-Genet*. 51(4): 474-81.
- Hynd GW, Hem KL, Novoy ES ve ark. (1993) Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J-Child-Neurol*. 8(4): 339-47.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Greb JA (1994) Kaplan And Sadock's Synopsis of Psychiatry. Wililam & Wilkons, Baltimore, Maryland.
- Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L (1993) Antineuronal antibodies in movement disorder. *Pediatrics* 92: 39-43.
- Korkman M, Hilakivi CLA, Autti RI (1994) Cognitive impairments at two years of age after prenatal alcohol exposure or perinatal asphyxia. *Neuropediatrics*. 25(2): 101-5.
- Kozielec T, Starobrat Hermelin B, Katkowiak L (1994) Deficiency of certain trace elements in children with hyperactivity. *Psychiatry-Pol* 28(3): 345-53.
- Kraummel DA, Seligson FH, Guthrie HA (1996) Hyperactivity is candy cause? *J-Child-Neurol*. 6 Suppl:S9-12.
- Lahat E, Avital E, Barr J ve ark. (1995) BAEP studies in children with attention deficit disorder. *Dev-Med-Child-Neurol*. 37(2):119-23.
- Leung AK, Rabson WL, Fagon JE ve ark. (1994) Attention deficit hyperactivity disorder. Getting control of impulsive behavior. *Postgrad-Med*. 95(2): 153-60.
- Mala E (1994) Hyperkinetic disorder-a new wiew? *Cesk-Psychiatry*. 90(4): 209-12.
- Martin CA, Welsh RJ, Mckay SE ve ark. (1984) Hyperactivity (attention deficit disorder). *J Fam Pract* 19(3):372-3.
- Mc Gee R, Stanton WR, Sears MR (1993) Allergic disorders and attention deficit in children. *J-Abnorm-Child-Psychol*. 21(1):79-88.
- Milberg S, Biederman J, Faraone SV ve ark. (1996) Is maternal smoking during pregnancy a risk faktör for attention deficit hyperactivity disorder in children. *Am-J-Psychiatry*. 153(9):1138-42.
- Minder B, Das Smaal EA, Brant EF ve ark. (1994) Exposure the lead and specific attention problems in school children. *J-Learn-Disabl*. 27(6):393-9.
- Öktem F, Sonuvar B (1993) Dikkat eksikliği tanısı alan çocukların özellikleri *Türk Psikiyatrisi Dergisi* 4:(4) 267-272.
- Öktem F (1996) Dikkat eksikliği bozukluğu. *Katkı Pediatrı Dergisi Cilt:17 Sayı:5*. 826-849.
- Pliszka SR, Mc Cracen JT, Mass JW (1996) Catecholamines in attention deficit hyperactivity disorder. *J. Am. Ac Child. Adolesc. Psychiatry*. 35:3.
- Rutter M, Taylor E, Hersov L (1994) Child and Adolescent Psychiatry. Blackwell Science LTD Editorial Office. Cambridge.
- Kuperman S, Johnson B, Arndt S ve ark. (1996) Quantitative EEG difference in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD. *J. Am. Child Adolesc. Psychiatry*. 35(8):1009-1017.
- Sandberg S (1996) Hyperkinetic or attention deficit disorder. *British Journal of Psychiatry*. 169. 10-17.
- Segalowitz SJ, Lawson S (1995) Subtle symptoms associated with self reported mild head injury. *J-Learn-Disabl*. 28(5): 309-19.
- Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS (1994) Speculation antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorder of childhood. *Pediatrics* Vol. 93 No. 2, 323-326.
- Swedo SE, Leonard HL, Scapiro MB ve ark. (1993) Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St vitus dance *Pediatrics* 91: 706-713.
- Usala SJ (1994) Resistance to thyroid hormone in children. *Curr-Opin-Pediatr*. 6(4): 468-75.
- Weiss R, Stein M, Duck S ve ark. (1994) Low intelligence but not attention deficit hyperactivity disorder is associated resistance to thyroid hormone caused by mutation R316H in the thyroid hormone receptor  $\beta$  gene. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1525-1528.
- Weiss RE, Stein MA, Trommer B ve ark. (1993) Attention deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatrics*. 123(4): 539-545.