

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım

Bedriye ÖNCÜ*, Selahattin ŞENOL**

ÖZET

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu sık karşılaşılan bir bozukluk olması, tedavi edilmediğinde psikiyatrik ve sosyal bozukluklara yol açması, kalıcı olup okul öncesi dönemden erişkinliğe dek gelişimsel farklılıklarla sürüp gitmesi ve başarı ile tedavi edilmesi gibi nedenlerden dolayı çocuk ve ergen psikiyatrisinin en önemli bozukluklarından biridir. Bu kadar sık karşılaşılan bir bozukluk olmasına karşın nedenlerine ilişkin kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Bu yazıda bütüncül bir bakış açısıyla konu ile ilgili yazın bilgisi gözden geçirilerek, bozukluğun nedenlerine yönelik araştırma sonuçları özetlenmeye çalışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, etiyoloji, bütüncül yaklaşım.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2002;5:111-119

SUMMARY

The Etiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: An Integrative Approach

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a common disorder that is persistent with a varying array of manifestations from preschool age through adulthood. The fact that it may be complicated with other psychiatric disorders and social problems, and the advantage of available treatment methods places ADHD among the most important disorders in child and adoles-

cent psychiatry. Despite the high prevalence of the disorder, there is no consensus for a single etiologic factor. This paper reviews the literature on the etiology of attention deficit hyperactivity disorder through an integrative perspective.

Key Words: Attention deficit hyperactivity disorder, etiology, integrative approach.

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun (DEHB) temel özelliği, kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, engellemeye yönelik denetim eksikliği nedeniyle davranışlarda ya da bilişte ortaya çıkan ataklık ve huzursuzluktur. Bunun sonucu olarak çocukta bulunduğu gelişim dönemine uymayan dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik vardır. Başlangıcı genellikle üç yaş dolaylarında olmakla birlikte, tanı düzenli öğrenim için gerekli dikkat süresi ve yoğunlaşmanın gelişmesinin beklendiği ilkökul yıllarında konmaktadır. DEHB'nin yaygınlığı ile ilgili araştırma sonuçları, özellikle olguların tanımlanmasına bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Pediatri örneğinde %2 (Costello ve ark. 1988) ve %11.2 (Bhatia ve ark. 1991), geniş ölçekli alan çalışmalarında ise %6 (Anderson ve ark. 1987) ve %9 (Bird ve ark. 1993) olarak bildirilmiştir. DSM kitapçığında (APA 1994) sıklığı %3-5 olarak öngörülmektedir. Çocuklarda en sık teşhis edilen psikiyatrik bozukluktur. Son verilere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansı %4-10 arasında değişmektedir (Jensen ve ark. 2001).

* Uz. Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,

** Doç. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

DEHB nedeni bilinmeyen heterojen bir bozukluktur. Bozukluğun oluşumunda organik ve sosyal nedenler üzerinde durulmuştur. Zaman içinde tanı çeşitli kuramlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Başlangıçta bu durumun "beyindeki bir hasar" sonucu olduğu düşünülmüştür. Bu düşünce, 1917 ve 1918 yıllarındaki salgında ensefalite yakalanan çocuklarla yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlardan kaynaklanmıştır (Cantwell 1996). 1947 yılında aşırı hareketlilik, şaşkınlık, dürtüsellik, perseverasyon ve bilişsel yetersizliği olan çocuklarda sonradan gösterilemeyen beyin hasarı olduğu belirtilmiş ve bu durum "minimal beyin zedelenmesi sendromu" olarak bildirilmiştir. Bazı klinisyenler hasar gösterilmedikçe beyin zedelenmesi denilemeyeceğini savunmuşlardır. 1960'larda koordinasyonu zayıf, öğrenme güçlüğü olan ve duygusal dengesizlik gösteren, ancak belirlenmiş nörolojik bozukluğu olmayan bir grup çocuk için "minimal beyin hasarı" tanımı kullanılmıştır. Bozukluk, 1983'de temel olarak dikkat eksikliği ve 1992'de zayıf engelleyici süreç gibi kavramlarla belirtilmiştir (Weiss 1996).

Konu ile ilgili araştırmalar, genetik, beyin görüntüleme, nörokimyasal değişiklikler ve psikososyal nedenleri belirlemeye yönelik olarak sürdürülmektedir. Frajil X sendromu, fetal alkol sendromu, kurşun zehirlenmesi, bedenin tiroid hormonuna yaygın direnç ve çok düşük doğum ağırlıklı çocuklar gibi DEHB belirtilerinin görüldüğünü bildiğimiz klinik durumlar vardır. Yine de bu olgular DEHB tanısı alan kişilerin çok küçük bir kısmını oluşturmaktadırlar (Cantwell 1996).

DEHB'nin etiyolojisi daha iyi anlaşıldığında çok etkenli olma olasılığı yüksektir, yani her olguda diğerinden farklı bir neden etkili olabileceği gibi, aynı olguda farklı etkenler bir arada olabilecektir. Genel olarak kabul edilen görüşe göre ise DEHB farklı patolojilerin ortak semptomatolojisidir (Arnold ve Jensen 1995). Bir organizmada ortaya çıkabilecek davranışsal belirtilerin sayısı sınırlıdır. Genetik yüklülük, doğum öncesi ya da sonrasında ortaya çıkan travmalar ve diğer etkenlere bağlı beyinde oluşabilecek çok çeşitli bozukluklar sonuçta benzer davranışsal belirtilere neden olabilirler.

DEHB'nin etiyolojisinde tek bir hipotez kabul görmese de, hipotezlerin çoğunu destekleyen kanıtlar vardır. Bu konudaki hipotezlerin çoğu genetik, doğum ya da doğum sonrasında çeşitli nedenlerle beyin işlevlerinde ortaya çıkan bozukluklar üzerinde dururken, bir kısmı

da sosyalizasyon üzerinde durur. DEHB belirtilerinin sosyoekonomik düzeyi düşük olan, ihmal edilmiş ya da istismara uğramış kişilerde biraz daha fazla görülmesi bütün hipotezleri destekler görünmektedir: Sosyalizasyon, model alma, olumsuz yaşam olaylarının fazla olması, genetik etkenler (sosyal kayma), travmatik (tehlikeli ortamlarda bulunma), doğumsal nedenler (yetersiz perinatal bakım), santral sinir sistemi enfeksiyonları (sosyoekonomik nedenlerle immun sistemi daha çok baskı altında kalmış kişiler), zehirlenmeler (kurşun) ve beyin gelişimi hipotezleri.

Yetiştirme yurtlarındaki çocukların dikkat sürelerinin kısa olduğu ve aşırı hareketli oldukları gözlenmiştir. Bu belirtiler uzun süreli duygusal yoksunluktan kaynaklanmakta ve çocuğun evlat edinilmesi gibi durumun düzelmesiyle ortadan kalkmaktadır. Zorlayıcı yaşam olayları, aile düzenindeki bozulma ve diğer anksiyete yaratan nedenler DEHB belirtilerinin ortaya çıkmasında ya da sürmesinde etkili olabilmektedir. Eğilim yaratan nedenler arasında çocuğun huyu, genetik-alesel nedenler ve toplumun davranış ve başarı ile ilgili beklentileri vardır (Taylor 1995, Weiss 1996).

GENETİK ETKENLER

Genetik araştırmaları ikiz, evlat edinme ve aile araştırmalarına dayanmaktadır. Bunlarda genetik geçiş ve olası özgül genetik bozukluklarla ilgili kanıtlar araştırılmaktadır. Ancak kesin sonuçlara henüz ulaşılamamıştır. DEHB olan çocukların birinci dereceden kan bağı olan akrabalarında da bozukluğun sık olduğu bulunmuştur. Monozigot ikizlerde dizigotlara göre daha fazla eş hastalanma (konkordans) olması ya da hiperaktif çocukların kardeşlerinde genel topluma göre iki kat fazla risk olması genetik kanıtlar olarak ileri sürülmüştür. Klinik örneklemelerde yapılan aile çalışmalarında DEHB olan çocukların anne babalarında DEHB olma riskinin 2 ile 8 kat fazla olduğu saptanmıştır (Faraone ve Biederman 1998). DEHB olan kişilerin hem anne babalarında hem de kardeşlerinde DEHB riskinin yüksek olması dikkat çekicidir. DEHB'de yapılan ikiz çalışmalarını incelendiğinde DEHB'nin genetik geçiş oranı .80 olarak tahmin edilmektedir. Bu veriler bize DEHB'de genetik etkenlerin önemli olduğunu göstermektedir. Ancak genetik geçişin 1.0'dan düşük olması genler dışındaki etkenlerin de (çevresel etkenler) DEHB etiyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir (Faraone ve Biederman 1998).

DEHB'nin nörobiyolojisinde daha sonra inceleyeceğimiz nörotransmitterlerin (katekolaminler ve olasılıkla serotonin) metabolizmasında bozukluğa yol açan genler üzerinde durulmakta ve etiyolojide sorumlu olabilecek bir gen bulma çalışmaları yoğun biçimde sürmektedir. Ancak bu alanda yapılan pek çok çalışmada elde edilen sonuçlar tutarlı değildir. DEHB, muhtemelen diğer psikiyatrik bozukluklarda da olduğu gibi birden fazla genin katılımıyla ortaya çıkmakta ve her gen hastalığın ortaya çıkması için katkıda bulunmaktadır.

DEHB'de araştırılan genler şunlardır:

Tiroid reseptör β geni: Hauser ve arkadaşları (1993) 3. kromozomdaki tiroid reseptör β genindeki bir mutasyonla DEHB arasında bir ilişki saptamışlardır. Otozomal dominant geçiş gösteren bu mutasyon sonucu bedende tiroid hormonuna genel bir direnç gelişir. Tiroid hormonuna genel direnci olan erişkin hastaların %42'si DEHB tanısı almışlardır. Daha sonra yapılan çalışmalarda tiroid hormon düzeyleri hiperaktivite/dürtüsellik düzeyleri ile ilişkili bulunmuş, ancak dikkat eksikliği ile ilgili bulunmamıştır (Hauser 1997). Tiroid hormonu replasman tedavisi ile davranışsal belirtilerin bir kısmı düzelmiş ve bu veriler DEHB'deki genetik yatkınlığın bir kısmından mutant tiroid reseptörlerinin sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Ancak DEHB olan büyük grupların taranması sonucu mutant reseptör oranı önemsiz (1/2500'den az) bulunmuştur (Weiss ve ark. 1993).

Dopamin reseptör genleri: Bunlar dopamin reseptörlerini kodlayan genlerdir. Şimdiye kadar araştırılan genler DRD2, DRD3, DRD4 ve DRD5'tir.

Dopamin D_2 reseptör geni (DRD2): Comings ve arkadaşları 1991 yılında yapılan bir asosiyasyon çalışmasında DRD2 geninin A1 alelinin DEHB'de önemli olabileceğini göstermişlerdir. DEHB'de görülen katekolaminerjik sistem regülasyon bozukluğu göz önüne alındığında hastalığın etiyolojisi için önemli bir aday genidir. Ancak bu çalışmadan sonra replikasyon çalışması yapılmamıştır.

Dopamin D_4 reseptör geni (DRD4): 11 kromozomda üzerinde yerleşen bu genin 7 tekrar aleli DEHB'de en çok çalışılan ve DEHB etiyolojisinde ümit veren bir genidir. Hiperaktivite ve DRD4 arasında bir ilişki olabileceği fare çalışmalarında da gösterilmiştir (Rubinstein 1997). Farelerde DRD4 bloke edildiğinde dorsal striatumda dopamin sentezinin arttığı bulunmuştur. Bu farelerde yenilik arama davranışında azal-

ma saptanmıştır. Bu da DRD4 ile insandaki yenilik arama arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Faraone ve arkadaşlarının (2001) yaptığı metaanalizde bu konuda yapılan 8 olgu kontrol çalışması ve 14 aile temelli çalışma değerlendirilmiş, DEHB ve DRD4 7 tekrar aleli arasında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yine de DRD4 7 tekrar alelinin insanlarda DEHB'ye yatkınlık oluşturduğu şu andaki verilerle kesin olarak söylenememektedir.

Dopamin D_5 reseptör geni (DRD5): 4. kromozomda yer alan bu genin 148 bp aleli araştırılmaktadır. Ancak şimdiye kadar elde edilen veriler yetersizdir.

Dopamin taşıyıcı (transporter) geni (DAT): 5. kromozomda yer alan DAT 1 geninin 480bp'lık 10 tekrar aleli incelenmektedir. Türkiye ve İngiltere'de DEHB tanısı almış çocukların incelendiği bir çalışmada (Curran 2001) İngiliz çocuklarda DAT1 geninin 480bp aleli ve DEHB arasında ilişki saptanmış ancak bu ilişki Türk çocuklarda bulunmamıştır. DAT1 geniyle ilgili veriler henüz yetersizdir, ancak ümit vericidir.

Payton ve arkadaşlarının (2001) yaptığı bir çalışmada DRD3, DRD4, DRD5 gibi dopamin reseptörlerini ve dopaminle ilişkili enzimleri kodlayan genleri [tirozin hidroksilaz (TH), dopamin beta hidroksilaz (DebetaH), katekol-o-metil transferaz (COMT) ve monoamin oksidaz A (MAO-A)] araştırmak için DEHB tanısı almış 150 çocuk ve ailesi ile çalışılmış, ancak DEHB ve araştırılan genler arasında ilişki bulunamamıştır.

DEHB etiyolojisinde araştırılmış ve belirgin bir ilişki saptanmamış diğer genler şunlardır: Serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan triptofan hidroksilaz geni (TPH) (Tang ve ark. 2001), dopa dekarboksilaz geni (DDC) (Hawi 2001), alfa 1 C (ADRA 1 C) ve alfa 2 C (ADRA 2 C) gibi adrenerjik reseptör genleri, noradrenalin taşıyıcı geni, serotonin taşıyıcı geni, serotonin taşıyıcı promoter bölgesi (5 HTLPR), GABA genleri, androjen reseptörleri.

Bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde daha çok dopaminerjik sistemin genetiğinde yoğunlaşma olduğu görülmektedir. Oysa dopaminden sentezlenen noradrenalin DEHB'de özellikle görsel dikkat, uyanıklık, öğrenme ve yürütücü işlevlerde önemlidir. Noradrenerjik sistemin genetiğiyle ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiği söylenebilir.

Özetle; DEHB'de incelenen genlerden en çok üzerinde durulan ve olumlu bulguların elde edildiği genler DRD4 ve DAT1 genleridir. Ancak henüz bu genlerin

etkisi konusunda kesin bir şey söylemek olası değildir. Sonuç olarak DEHB'ye orta derecede etkili pek çok genin etkileşimi neden oluyor denebilir (Faraone ve Biederman 1998).

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVATE BOZUKLUĞUNUN NÖROBİYOLOJİSİ

Dopamin (DA) ve dopaminden sentezlenen noradrenalinin (NA) dikkat, konsantrasyon ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi diğer bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir (Stahl 2000). Wender (1971), minimal beyin hasarı olan çocuklarda serotonin, noradrenalin ve dopamin metabolizmasında bozukluk olabileceğini ileri sürmüştür. DEHB olan bireylerin, beyindeki dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttıran santral sinir sistemi uyarıcılarına (metilfenidat, d-amfetamin, pemolin) ve antidepresanlara verdiği olumlu yanıt katekolamin metabolizmasındaki bozukluğu destekler gibi görünmektedir. Uyarıcılar katekolamin salınımını arttırır ve geri alınmasını azaltır. Trisiklik antidepresan ilaçlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri de hiperaktiviteyi azaltır. Ancak genelde süreçten sorumlu tek bir nörotransmitter belirlenmemiştir (Weiss 1996).

Yetmişlerden beri yapılan birçok hayvan deneyi ve klinik çalışmalarla DEHB'ye DA ve NA kullanımındaki bozukluğun neden olabileceği gösterilmiştir. Örneğin bazı hayvan deneylerinde hiperaktif ve dürtüsel davranışların katekolamin sistemindeki bozukluklardan kaynaklandığı gösterilmiştir (Quinn 1995). Dopaminin, dikkat eksikliği sendromundaki hiperaktivite ve öğrenme sorunlarında (Oades 1987), DEHB'de sorunlu olduğu düşünülen operan ödül mekanizmalarında ve çalışma belleğinde (Goldman-Rakik 1991) önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca dopamin işlev bozukluğunun aşırı hareketlilik, dikkatsizlik, tikler, diskineziler ve kendini yaralama (self-mutilasyon) gibi davranışlara yol açabildiği tartışılmaktadır (Oades 1987). Bu etkiler Tourette sendromunda görülebilir. Oades (1987) buna ek olarak östrojenin hiperaktivite gelişimindeki potansiyel rolü üzerinde de durmuştur. Östrojenin dopamin reseptör agonisti olarak etki gösterme potansiyelinin DEHB'de semptomlarda görülebilecek cinsiyet farklılıklarından sorumlu olabileceğini savunmuştur.

Hayvanlar ve insanlarda yapılan çok sayıda çalışmada DEHB'de idrar, kan ve beyin omurilik sıvısı gibi farklı beden sıvılarında katekolamin dengesinde bozukluğa işaret eden bulgular elde edilmiştir. Ancak

sonuçlar tutarlı değildir. Pek çok çalışma dopamin turnoverinde bir azalmaya işaret etmektedir. Ancak Castellanos (1997) bunun aksine beyin omurilik sıvısında DA metaboliti olan homovalinik asiti (HVA) aşırı hareketliliği olan çocuklarda daha yüksek düzeylerde bulmuştur.

Daha önce yapılan SPECT (single photon emission computed tomography) araştırmalarında nükleus kaudatus ve periventriküler bölgede perfüzyon bozukluğu izlenmekle birlikte dopaminerjik sistemin görüntülenmesine yönelik araştırmalar çok sınırlıdır (İlgin ve ark. 1998). DEHB için hayvan modellerinde nörotransmisyonunda temel bozukluğa ilişkin bilgiler dopaminerjik eksiklik, noradrenerjik fazlalık olduğu yolunda bulgularla sınırlı olduğundan (Kostrzewa ve ark. 1994) bu iki sistemin birlikte değerlendirilmesi patofizyolojiyi aydınlatılabilir.

Alkol ve psikoaktif madde kullananlarda DEHB bulgularının daha sık gözlenmesi üzerine Carrol ve Rounsaville'nin (1993) kokain kullanıcılarında yaptıkları araştırmalarında tedavi arayışı içinde olan kokain kullanıcılarının %34.6'sının çocukluk döneminde DEHB tanı ölçütlerini karşıladığı belirlenmiştir. Bu oran tedavi arayışı içinde olmayan gruba göre oldukça farklı bir sonuçtur. Çocukluk çağında DEHB belirtileri olan kokain kullanıcılarının kendi çabaları ile DEHB'yi tedavi etme girişimleri olarak değerlendirilebilecek bu sonuç; DEHB olgularında dopaminerjik yollarda presinaptik ya da postsinaptik bir patoloji olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Nitekim dopamin taşıyıcı proteinin dopamin gerialımını ve dolayısı ile kokain metabolizmasını etkileyen bir presinaptik yapı olarak DEHB ile ilişkisinin olduğunu ileri süren bir araştırma (Cook ve ark. 1995) ile D₂ reseptörlerinin DEHB'de normal olgulardan farklılık gösterdiğini ileri süren, metilfenidat tedavisi öncesi normale oranla artmış, tedavi sonrasında ise normal sınırlarda gözlenen D₂ reseptör araştırması (İlgin ve ark. 1998) bu tanı grubunda daha ayrıntılı PET ve SPECT araştırmalarının gereğini ve hem presinaptik, hem de postsinaptik dopaminerjik görüntüleme ajanlarıyla yeni araştırmaların yapılması gereğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak DA ve NA ile bunların metabolitlerinin DEHB sendromundaki rolü konusundaki bilgilerimiz henüz kısıtlıdır. Genel olarak DA ve NA metabolizmasında bir azalmadan söz edilmektedir. Ancak bu modeller tek bir dopaminerjik sistem olduğu varsayımını temel almaktadırlar. Serotonin ve katekolamin sistemleri arasındaki etkileşim nedeniyle tek

nörotransmitter yaklaşımı oldukça basit bir açıklama olacaktır. Bu nedenle bozukluktaki nörokimyasal düzensizliğin kesin açıklaması henüz yapılamamaktadır.

FRONTAL LOB DİSİNHİBİSYONU VE FRONTO SUBKORTİKAL YOLAKLARDA İŞLEV BOZUKLUĞU TEORİSİ

Nörokimyasal çalışmaların verdiği çelişkili sonuçlar araştırmacıları beyindeki çeşitli anatomik yapıların nasıl işlev gösterdiğini ve bu farklı yapılardaki işlev bozukluklarının DEHB belirtileriyle nasıl bir ilişkisi olabileceğini araştırmaya yönlendirmiştir.

DEHB olan çocuklarda silik nörolojik bulgular sık görülmektedir. Ancak çocukların önemli bir bölümünde beyinde yapısal hasara ilişkin bir belirti yoktur. Bilgisayarlı beyin tomografisi sonuçları tutarsızdır. Korpus kallosumun iki ön bölgesi olan rostrum ve rostral cismi DEHB olan çocuklarda kontrollerden belirgin derecede küçük bulunmuştur. Bu bulgular DEHB'de frontal lob gelişimi ve işlevinde bozukluk olduğu kuramını desteklemiştir (Giedd ve ark. 1994). Semrud Clikeman ve arkadaşları da (1994) araştırmalarında korpus kallosumun splenial bölgesinin normal gelişim gösteren kontrollerden daha küçük olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar bu bulgunun dikkatsizliği açıklayabileceğini ileri sürmektedirler. Ross ve arkadaşları (1994) araştırma sonuçlarının "DEHB'de temel eksikliğin tepkilerin engellenmesindeki zorluk olduğu" savını desteklediğini ve bunun da prefrontal korteksin dorsolateral kısmının dışı ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Castellanos ve arkadaşları (1994) araştırma sonuçlarının önceki MRI araştırmalarında bildirilen düşük korpus kallosum hacmi ile birlikte değerlendirildiğinde DEHB'de frontal-striatal döngüde gelişimsel bozukluğu desteklediğini bildirmişlerdir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında DEHB olan çocukların frontal loblarında beyin kan akımı ve metabolik hızında azalma olduğu gözlenmiştir (Kaplan ve ark. 1994, Weiss 1996).

Frontal lobun görevleri gelen bilgileri sıraya koyma, şimdiki deneyimleri geçmiş deneyimlerle ilişkilendirme, davranışları denetleme, uygun olmayan tepkileri baskılama ve gelecekteki amaçlar için organizasyon ve planlar yapmadır. Bunlara frontal lobun yürütücü (eksekütif) işlevleri de denmektedir. Yürütücü işlevlerin temelinde dikkati başlatmak, sürdürmek, inhibe edebilmek ve dikkati başka yöne

çekebilme yetisi vardır (Initiate, Sustain, Inhibit, Shift attention, kısaca ISIS). Dolayısıyla frontal loblardaki işlev bozukluğu dikkat, dürtü kontrolü, ve/veya bilişsel etkinliklerdeki bozukluğa yol açabilmektedir. Bu konuda Zametkin ve arkadaşlarının (1990) yaptığı çalışma bir kilometre taşı niteliğindedir. Çocukluğunda hiperaktivite öyküsü bulunan ve çocuklarında da hiperaktivite olan erişkinlerle yapılan PET çalışmasında, denekler sözel bir dikkat testini uygularken beyin glikoz metabolizması ölçülmüştür. Hiperaktif erişkinlerin beyin glikoz metabolizmasının hiperaktif olmayan erişkinlere göre daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu azalmanın özellikle premotor korteks ve superior prefrontal korteks (dikkat ve motor etkinlikten sorumlu olduğu düşünülen bölgeler) bölgelerinde belirgin olduğu görülmüştür.

DEHB'deki aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtilerinden sorumlu dopaminerjik ve noradrenerjik yollar dikkat bozukluğundan sorumlu yollardan farklı gibi görünmektedir (Stahl 2000). Nigrostriatal dopamin yolağı DEHB'deki aşırı hareketlilik ve dürtüsellik açıklamaya adaydır. Bu yolak motor aktiviteyi kontrol etmektedir. Castellanos'a (1997) göre DEHB'de nigro striatal yolakta dopamin aktivitesinde relatif bir artış söz konusudur. Mezokortikal dopamin yolağı ve lokus seruleustan prefrontal bölgeye projekte olan noradrenerjik nöronların işlev bozukluğunun da dikkat eksikliğinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

Sonuç olarak DEHB'de tek bir patofizyolojik profil yoktur, ancak elimizdeki veriler, dikkat ve motor davranışı düzenleyen fronto subkortikal yollarda işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir (Biederman ve Spencer 2000).

DEHB'DE ÇEVRESEL ETKENLER

Bazı çevresel etkenlerin de DEHB gelişiminde sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Bunlar pre ve perinatal sorunlar, toksinler (kurşun ve çeşitli besin katkı maddeleri), şeker zehirlenmesi ve DEHB olan çocuklarda artmış vitamin ve besin gereksinimi gibi bilimsel verilerle doğruluğu desteklenmemiş etkenleri de içermektedir (Cantwell 1996). DEHB'nin etiolojisinden sorumlu olabilecek pek çok çevresel etken araştırılmış, ancak bu etkenler de bütün olguları açıklama konusunda yetersiz kalmışlardır.

Özellikle boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkıları (Boris ve Mandel 1994) ve yüksek miktarda şeker tüketimi (Kanarek 1994, Wolraich ve ark. 1994)

üzerinde durulmuştur. Bazı çocukların salisilatlar, besin koruyucular ya da hazır satılan besinlere eklenen suni tatlandırıcılara hassas ya da allerjik olabilecekleri öne sürülmüştür. Ancak diyetten katkılı yiyeceklerin çıkarılmasının DEHB belirtilerini etkilemediği gösterilmiştir (Conner 1980). Yüksek miktarda şeker tüketimi ile DEHB belirtileri arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmışsa da, daha sonra bu konuda yapılan sistematik ve kontrollü araştırmalar sonucu desteklememişlerdir (Faraone ve Biederman 1998).

DEHB belirtilerinin ortaya çıkmasında bazı toksinler de sorumlu tutulmuştur. Kurşun zehirlenmesinde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebilmektedir (Minder ve ark. 1994). Ancak pek çok DEHB olan çocuk kurşunla hiç temas etmediği gibi, yüksek miktarlarda kurşunla temas eden bazı çocuklarda da bu belirtiler görülmemektedir.

DEHB'nin perinatal etkenlerle ilgisi de araştırılmaktadır. Zapitelli ve arkadaşlarının yaptığı (2001) bir metaanalizde 1976-2001 yılları arasında yayınlanan 51 makale incelenmiş ve DEHB'li çocukların pre-peri ya da postnatal strese diğer çocuklara göre daha çok maruz kaldıkları saptanmıştır. Gebelik ve doğum sorunlarından DEHB ile ilişkili olabilecek özel bazı durumlar şunlardır: Perinatal ve neonatal hipoksi, intrauterin rubella, diğer enfeksiyon ve parazitler, postnatal ensefalit, menenjit, beslenme bozuklukları, eklampsi, annenin sağlığının bozuk olması, anne yaşı, postmaturite, doğumun süresi, düşük doğum ağırlığı ve doğum öncesi kanamalar (Faraone ve Biederman 1998, Arnold ve Jensen 1995). DEHB gelişiminde sorumlu olabilecek gebelik ve doğum komplikasyonlarının çoğu fetusta hipoksiye yol açan sorunlardır (Faraone ve Biederman 1998).

Konuyla ilgili çalışmalarda bozukluğun nedenleri arasında prenatal toksik etkenler, prematür doğum ve prenatal dönemde gelişmekte olan sinir sistemine fiziksel hasarın bulunduğu bildirilmektedir. Annenin gebelik öncesi ya da gebelik sırasındaki tıbbi durumu (Brophy 1985, McIntosh ve ark. 1995) ve doğum komplikasyonlarının (Firestone ve Prabhu 1983) çocuktaki hiperaktivite için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Szatmari ve arkadaşları (1990), 1 000 gramdan daha düşük doğum ağırlığı ile psikiyatrik bozukluk ilişkisini araştırmışlar ve kontrollerde %6.9 iken araştırma grubunun %16'sında DEHB saptamışlardır. Yazarlar oranın davranım ve duygulanım bozukluklarında yükselmediğini, düşük doğum ağırlığının

DEHB'ye özgü bir risk nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak nörogelişimsel sorunlar kontrol edildiğinde düşük doğum ağırlığı ile DEHB arasındaki bu ilişki anlamlı bulunmamıştır. Minder ve arkadaşları (1994) gebelik sorunları, doğum komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan hastalıklarının oranına göre hiperaktif ve kontrol grupları arasında farklılıklardan çok benzerliklerin olduğunu bulmuşlardır.

Şenol ve arkadaşları (2001) doğum komplikasyonu açısından DEHB olan çocukları karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu olan tanı grupları ile karşılaştırdıkları araştırmalarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

DEHB'nin etiolojisinde psikososyal çevrenin önemi de araştırılmıştır. Uzunlamasına çalışmalarda erken yaşta kayıplar ya da ayrılıklar yaşayan çocukların DEHB belirtileri gösterdikleri görülmüştür (Arnold ve Jensen 1995). Ancak DEHB etiolojisinde psikososyal etkenlerin birincil rolü olduğu düşünülmektedir. DEHB olan çocuklarda çok farklı annesiz-çocuk ilişkisi örüntüleri ve ailelerde işlev bozuklukları görülebilmektedir. DEHB olan ergenlerin ailelerinin, normal ergenlerin ailelerine göre olumsuzlukları daha çok dile getirdikleri saptanmıştır. Ancak bu durumun DEHB belirtilerinden daha çok davranım bozuklukları ve karşı olma karşı gelme bozukluğu belirtilerinin gelişimine katkıda bulunacağı düşünülmektedir (Cantwell 1996).

DEHB ETİYOLOJİSİNDE KATKISAL-ETKİLEŞİM (İTERAKTİF-ADDİTİF) MODELİ

Bütün DEHB olgularında etiyojijiyi açıklayabilecek tek bir hipotez bulunmadığı için klinik amaçlar için şöyle bir çalışma modeli öne sürülebilir (Arnold ve Jensen 1995). DEHB belirtileri genellikle stres altında, kişinin alışık olmadığı durumlarda, yapılandırılmamış ortamlarda ve yapılması gereken işlerin karmaşık olduğu durumlarda şiddetlenir. Çocuğuna destekleyici ve tutarlı bir ortam sağlayabilen bir erişkin, çocuğunun bazı belirtileriyle başa çıkmasına yardımcı olabilir. Ancak genetik yatkınlığı olan bir çocuğun anne babası da olasılıkla çocuğuna böyle tutarlı ve yapılandırılmış bir ortam sağlayacak durumda olmayacaktır. Anne baba iyi niyetli olmasına karşın evde karmaşık bir ortam olabilir. Destekleyici ve yapılandırılmış bir ortama gereksinimi olan çocuklarda evdeki karmaşık ortam, var olan DEHB belirtilerini şiddetlendirebilir ya da komorbid durumların gelişmesine yol açabilir.

Allerjiler, subklinik kurşun zehirlenmesi, yetersiz beslenme, travma, taciz gibi diğer stres yaratan durumlar genetik yüklülük nedeniyle zaten sınırda işlev gösteren bir santral sinir sisteminde DEHB belirtilerinin tanı konabilecek düzeye yükselmesine neden olabilir. Bu modelde genetik predispozisyonu olmayan kişiler bile yeterince strese maruz kaldığında belirtilerin şiddeti tanı konabilecek düzeye gelebilir. Genetik predispozisyonu olan bir çocuk streslere daha duyarlı olacaktır. Ciddi genetik yüklülüğü olan çocuklar ise en destekleyici ortamlarda bile DEHB belirtilerini göstereceklerdir.

Klinik uygulamada bu modelin dikkate alınması hastalarla ilgili ayrıntılı klinik değerlendirme yapılmasını gerektirir ve girişimler açısından bize farklı seçenekler sunabilir.

Bu model DEHB'nin modern toplumlarda sorun haline gelmesini de açıklamaya yardımcı olur (Arnold ve Jensen 1995). Tarih öncesi avcı-toplayıcı toplumlarda evrim, beklenmedik bir ses duyduğunda dikkatini hemen ona kaydırabilen kişileri desteklemiş olabilir. Hareketli, dikkatini hızla kaydırabilen ve belirli bir düzeyde dürtüselliliği olan kişilerin avcı ya da savaşçı olarak daha başarılı olmaları olasıdır. Günümüz insanı çok da uzak olmayan avcı-toplayıcı yılların genetik birikimini taşımaktadır. Ancak bu özellikler modern toplumlarda kişiyi sıkıntıya sokabilen özelliklerdir. Çevresel isteklerin karmaşıklığı ile DEHB belirti-

lerinin ortaya çıkması arasında olası bir ilişki vardır. Dolayısıyla çevre daha karmaşık bir duruma gelip, çevrenin bireyden istekleri arttıkça, DEHB belirtilerini gösteren ve tanı ölçütlerini karşılayan kişilerin sayısı artabilir. Bunun nedeni biyolojinin değişmesi değil, kişinin biyolojik dikkat kapasitesinin modern toplumda gün geçtikçe daha çok zorlanmasıdır. Bunun sonucu olarak önümüzdeki yıllarda daha çok çocuğa DEHB tanısı konması olası gibi görünmektedir.

Günümüzün karmaşık ortamının aşırı uyarıcı olması olasılığı da vardır (Arnold ve Jensen 1995). Video ve bilgisayar oyunları, televizyon, okul sonrası etkinlikler ve değişen bakıcılar gibi etkenler çocukların dikkat sistemlerinde down regülasyona neden oluyor olabilir. Pek çok yeni ve karmaşık uyarana alışmış bu çocukların dikkat sistemlerinin, dersler ve okulla ilgili daha düşük düzeydeki uyarılara yanıt vermekte yetersiz kalma olasılığı vardır.

Sonuç olarak, DEHB genetik, biyolojik ve psikososyal etkenler gibi çoklu nedenleri olan bir beyin rahatsızlığıdır. Ancak bunların DEHB'ye nasıl neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bazı olgularda genetik etkenler önemlidir. Nadir görülen durumlarda etkili tek bir gen sorumluyken (troid β reseptör geni), çoğunlukla da etkisi düşük pek çok genin birlikte bulunması söz konusudur. Bazı olgularda ise genlerin etkisi ya çok azdır ya hiç yoktur ve neden olumsuz çevresel etmenlerdir (Faraone ve Biederman 1998).

KAYNAKLAR

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Baskı, Washington DC, (Türkçe çev.: Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar; S Şenol, Ş Şener. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995).

Anderson JC, Williams S, McGee R ve ark. (1987) DSM-III disorders in preadolescent children: Prevalence in a large sample from the general population. Arch Gen Psychiatry, 44: 69-76.

Arnold LE, Jensen PS (1995) Attention-Deficit disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry, VI. Baskı, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), Baltimore, Williams and Wilkins, s.2295.

Bhatia MS, Nigam VR, Bohra N ve ark. (1991) Attention deficit disorder with hyperactivity among pediatric outpatients. J Child Psychol Psychiatry, 32:297-306.

Biederman J, Spencer TJ (2000) Genetics of childhood disorders: XIX. ADHD, Part 3: Is ADHD a noradrenergic disorder? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 39:1330-1332.

Bird HR, Gould M, Staghezza B (1993) Patterns of diagnostic comorbidity in a community sample of children aged 9 through 16 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 32: 361-368.

Boris M, Mandel FS (1994) Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. Ann Allergy, 72(5):462-468.

Brophy MH (1985) Zinc and childhood hyperactivity. Biol Psychiatry, 21(7):704.

Cantwell DP (1996) Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 35:978-986.

Carrol KM, Rounsaville BJ (1993) History and significance of childhood ADHD in treatment seeking cocaine abusers. Compr Psychiatry, 34:75-82.

Castellanos FX (1997) Towards a pathophysiology of attention deficit/ hyperactivity disorder. Clin Pediatr, 36:381-393.

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.

Comings DE, Comings BG, Muhleman D ve ark. (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA, 266:1793-1800.

Conner CK (1980) Food Additives and Hyperactive Children.

- New York: Plenum; Aktaran; Faraone S, Biederman J (1998). Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44:951-958.
- Cook EJ, Stein MA, Krasowski MD ve ark. (1995) Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Gen*, 56:993-998.
- Costello EJ, Costello AJ, Edelbrock C ve ark. (1988) Psychiatric disorders in pediatric primary care. *Arch Gen Psychiatry*, 45:1107-1116.
- Curran S, Mill J, Tahir E ve ark. (2001) Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Turkish samples. *Mol Psychiatry*, 6(4):425-428.
- Faraone S, Biederman J (1998) Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44:951-958.
- Faraone SB, Doyle AE, Mick E ve ark. (2001) Meta- Analysis of the association between the 7 repeat allele of the dopamin D4 receptor gene and ADHD. *Am J Psychiatry*, 158:1052-1057.
- Firestone P, Prabhu AN (1983) Minor physical anomalies and obstetrical complications: their relationship to hyperactive, psychoneurotic, and normal children and their families. *J Abnorm Child Psychol*, 11:207-216.
- Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ ve ark. (1994) Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 151:665-669.
- Goldman-Rakik P (1991) Working memory and the mind. *Sci Am*, 267:110-117.
- Hauser P, Zemetkin AJ, Martinez P ve ark. (1993) Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med*, 8:328:997-1001.
- Hauser P, Soler R, Brucker-Davis F ve ark. (1997) Thyroid hormones correlate with symptoms of hyperactivity but not inattention in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 22:107-114.
- Hawi Z, Foley D, Kirley A ve ark. (2001) Dopa decarboxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder: no evidence for association in Irish population. *Mol Psychiatry*, 6:420-424.
- İlgin N, Gökçora N, Atavcı S ve ark. (1998) D-2 Receptor Imaging with I-123 IBZM Brain SPECT in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Joint Congress of EANM and World Federation of 38. Nuclear Medicine and Biology, Berlin, Germany.
- Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM ve ark. (2001) Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): Implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr*, 22(1):60-73.
- Kanarek RB (1994) Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? *Nutr Rev*, 52:173-175.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA (1994) "Attention-Deficit Disorders" ve "Disruptive Behavior Disorders". Synopsis of Psychiatry. 8. Baskı, Baltimore, Williams and Wilkins, s.1063-1069 ve 1069-1075.
- Kostrzewa RM, Brus R, Kolbfleisch JH ve ark. (1994) Proposed animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Res Bull*, 34:161-167.
- McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS (1995) Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *Int J Neurosci*, 81: 35-46.
- Minder B, Das Smaal EA, Brand EF ve ark. (1994) Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil*, 27:393-399.
- Oades RD (1987) Attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD): the contribution of catecholaminergic activity. *Prog Neurobiol*, 29:365-391. Aktaran Zemetkin JA, Liotta W (1998). The neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry*, 59 (suppl): 17-23.
- Payton A, Holmes J, Barret JH ve ark. (2001) Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet*, 105(5): 464-470.
- Quinn PO (1995) Neurobiology of attention deficit disorder. A comprehensive guide to attention deficit disorder in adults: research, diagnosis and treatment. KG Nadeau, NY Brunner/Mazel (Ed), s.18-35.
- Ross RG, Hommer D, Breiger D ve ark. (1994) Eye movement task related to frontal lobe functioning in children with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33: 869-874.
- Rubinstein M, Philips TJ, Bunzow JR ve ark. (1997) Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and metamphetamine. *Cell*, 90:991-1001.
- Semrud Clikeman M, Filipek PA, Biederman J ve ark. (1994) Attention-deficit hyperactivity disorder: Magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33:875-881.
- Stahl SM (2000) Essential Psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications, 2. Baskı, Cambridge University Press.
- Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P ve ark. (1990) Psychiatric disorders at five years among children with birthweights less than 1000g: a regional perspective. *Dev Med Child Neurol*, 32: 954-962.
- Şenol S, Şener Ş, Ergenekon E ve ark. (2001) The impact of pre-and perinatal factors on attention-deficit and disruptive behavior disorders. *Turk J Pediatr*, 43:231-236.
- Tang G, Ren Di Xin R, Qian Y ve ark. (2001) Lack of association between the tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and ADHD in Chinese Han population. *Am J Med Genet*, 105:485-488.
- Taylor E (1995) Syndromes of attention deficit and overactivity. *Child and Adolescent Psychiatry; Modern Approaches*, M Rutter, E Taylor, L Hersov (Ed), 3. Baskı, Oxford, Blackwell Science, s.285-307.
- Weiss RE, Stein MA, Trommer B ve ark. (1993) Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr*, 123(4):539-545.
- Weiss G (1996) Attention deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatry, M Lewis (Ed)*, 2. Baskı, Baltimore Williams and Wilkins, s.544-563.

Wender P (1971) Minimal brain dysfunction in children. New York: Wiley-Liss. Aktaran: Swanson JM (2001), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun biyolojik temelleri: nöroanatomi ve genetik. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Özgül Öğrenme Güçlüğü sy 23-35. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi.

Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ ve ark. (1994) Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. N Engl J Med, 3;330:301-307.

Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M (1990) Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. N Engl J Med, 323:1413-1415.

Zapitelli U, Pinto M, Grizenko N (2001) Pre-, peri- and postnatal trauma in subjects with attention deficit hyperactivity disorder. Can J Psychiatry, 46 (6): 542-548.