

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Prenatal ve Postnatal Özellikler

Prenatal and Postnatal Characteristics in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Saliha BAYKAL¹, Ayşin NALBANTOęLU², Tuğçe YILDIZ¹, Meriç MERİÇLİ¹

1. Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdaę

2. Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdaę

İletişim Bilgileri

Sorumlu Yazar: Saliha BAYKAL

Yazışma Adresi: Namık Kemal Üniv. Araştırma ve Uygulama Hastanesi, 59100, Merkez, Süleymanpaşa, Tekirdağ

Tel: +90 (282) 250 55 00

E-Posta: salihabaykal35@ hotmail.com

ÖZET

Amaç: Prenatal ve yaşamın erken döneminde nöromotor gelişimi etkileyen birçok faktör yaşamın ileriki evrelerinde ortaya çıkabilecek bilişsel, sosyal ve davranışsal sorunlarla ilişki gösterebilir. Bu çalışmada, prenatal ve postnatal dönem özellikleri sorgulanarak DEHB tanılı klinik örneklem ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmak, DEHB için ayrımlaşan olası risk faktörlerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde değerlendirilen ve DSM-V tanı kriterlerine göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı almış 64 çocuk ve ergen, 40 sağlıklı kontrol ile sosyodemografik özellikler, prenatal ve postnatal özellikler bakımından karşılaştırılmıştır. Araştırmada sosyodemografik veri formu, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞ G – ŞY) yarı yapılandırılmış görüşme formu ve Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği (4-18 yaş) (ÇDDÖ) kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmanın sonucunda DEHB ve sağlıklı kontrol grubu arasında annenin gebelik yaşı, gebelikte sigara kullanımı, perinatal komplikasyonlar, hipoksi ve küvez bakımı, doğum ağırlığı, doğum boyu ve anne sütü alma süresi bakımından anlamlı bir fark bulunmazken, ebeveyn ayrılığı, gebelikte multivitamin kullanımı, ifade edici dil becerilerinin gelişimi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır.

Sonuç: DEHB toplumda sık görülen ve sıklıkla komorbid psikiyatrik hastalıkların eşlik ettiği, sosyoekonomik yükü yüksek bir bozukluktur. Çevresel etiyolojik faktörlerin ortaya konulması genetik predispozisyonu olan bireylerde DEHB kliniğinin ortaya çıkmasını önlemede yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: DEHB, etiyolojik faktörler, prenatal dönem, postnatal dönem

ABSTRACT

Aim: Several factors affecting neurodevelopment in the prenatal period and early stage of life may be related to cognitive, social and behavioral problems that may emerge later. This research was intended to compare a clinical sample diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) with a healthy control group by examining pre- and postnatal characteristics, and to investigate potential differentiating risk factors for ADHD.

Materials and Methods: Sixty-four children and adolescents assessed at the Namık Kemal University Medical Faculty Child and Adolescent Mental Health and Diseases clinic and diagnosed with ADHD based on DSM-V diagnostic criteria were compared with 40 healthy controls in terms of sociodemographic, pre- and postnatal characteristics. A sociodemographic data form, the semi-structured Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL) and the Child Behavior Checklist (4-18 years) (CBCL) were used.

Results: No statistically significant differences were determined between the ADHD and healthy control groups in terms of mother's gestational age, smoking during pregnancy, perinatal complications, hypoxia and incubator care, birth weight, birth length or duration of receipt of mother's milk. However, significant differences were determined in terms of parental separation, multivitamin use during pregnancy and development of expressive language skills.

Conclusion: ADHD is a common disorder with a high socioeconomic burden and is frequently accompanied by comorbid psychiatric diseases. Revelation of environmental etiological factors will help prevent the emergence of clinical manifestations of ADHD in genetically predisposed individuals.

Key words: ADHD, etiology, prenatal period, postnatal period

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik ve yürütücü fonksiyonlarda çeşitli defisitler ile karakterize, çocukluk çağı başlangıçlı en sık psikiyatrik bozukluklardan biridir. DEHB DSM-5'te (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında sınıflanmıştır(1). Etiyolojisi kesin olarak belirlenememiş olmakla birlikte genetik, nörobiyolojik, psikososyal ve çevresel etmenler gibi çoklu etyolojik faktörün DEHB'nin oluşumunda rol aldığına ilişkin kanıtlar vardır. Aile, ikiz ve evlat edinme araştırmaları DEHB etiolojisinde genetik faktörlerin önemine dikkat çekmiş ve araştırmalar DEHB için kalıtılabilirlik oranının %60-80 aralığında değiştiğini göstermiştir. Bu verilerin yanında çok sayıda genetik dışı faktör DEHB için risk faktörü olarak tartışılmış ve gen çevre etkileşimi üzerinde durulmuştur(2).

Prenatal dönemde fetusun nörogelişimini etkileyen birçok faktör yaşamın ileriki evrelerinde ortaya çıkabilecek bilişsel, sosyal ve davranışsal sorunlarla ilişki gösterebilir. Prenatal dönemde mikronutrisyonel çevrenin özellikleri, maternal yüksek stres düzeyi, maternal sigara kullanımı DEHB ve diğer nörogelişimsel bozukluklar için risk oluşturabilir(3-6). Prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal hipoksi, antepartum hemoraji DEHB etiolojisi ile ilişkisi tartışılan diğer faktörlerdir. Ayrıca postnatal dönemde DEHB tanılı çocukların gelişimsel özelliklerini değerlendiren çalışmalar sözel kavrama, ifade edici ve alıcı dil gelişimi, motor koordinasyon, duyguları tanıma alanlarında sağlıklı gelişen çocuklara göre gecikme gösterdiklerine dikkat çeker(7).

Bu araştırmada, prenatal ve postnatal dönem özellikleri sorgulanarak DEHB tanılı klinik örneklem ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmak, DEHB için ayrılaşan olası risk faktörlerini araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca iki grup arasında postpartum gelişim özellikleri bakımından herhangi bir farklılık olup olmadığı incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde değerlendirilen ve DSM-V tanı kriterlerine göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı alan, 6-18 yaş aralığında 64 çocuk ve ergen çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları sağlam çocuk polikliniğine başvuran 6-18 yaş aralığında 40 sağlıklı çocuk ve ergenden oluşturulmuştur. DEHB grubunun seçiminde otistik

spektrum bozukluğu, entelektüel yeti yitimi, özgül öğrenme bozukluğu, psikotik bozukluklar, bipolar bozukluk ve kronik tıbbi hastalık öyküsüne sahip olma dışlama ölçütleri olarak belirlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun seçiminde geçmişte ya da şimdi psikiyatrik bir hastalık varlığı, kronik bir hastalığa sahip olma dışlama kriterleri olarak alınmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul etmiş DEHB ve kontrol grubu için katılımcıların ebeveynlerinden alınan bilgiler doğrultusunda, araştırmacı tarafından sosyodemografik özellikler, özgeçmiş, soygeçmiş, prenatal ve postnatal dönem bilgileri, gelişim basamakları, çalışmanın işleme ve dışlama ölçütlerinin yeniden değerlendirildiği sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Çocuk ve ergenlerde, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG – ŞY) yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak komorbiditeler belirlenmiştir. Ayrıca Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği (4-18 yaş) (ÇDDÖ) ile sorunlu alanlara ilişkin ebeveyn puanlamaları elde edilmiştir. Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından (14/01/2016 tarih ve 2016/15/01/15 protokol numarası) onaylanmıştır.

Ölçme araçları

ÇDŞG-ŞY: Bu çizelge çocuk ve ergenlerin DSM–III–R ve DSM–IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve ark. tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur(8). ÇDŞG-ŞY için Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır(9).

ÇDDÖ: Achenbach ve Edenbrock (1983) tarafından geliştirilmiştir(10). Ölçeğin 1991formunun Türkçeye çevirisi Erol ve Kılıç tarafından yapılmış ve ülkemizdeki 1985 formuyla (Akçakın 1985) sürekliliğini sağlayabilmek amacıyla çeviriler gözden geçirilmiştir (Erol ve Şimşek, 1998). ÇDDÖ'den “İçe Yönelim Sorunları” ve ”Dışa Yönelim Sorunları” olmak üzere iki ayrı davranış belirti puanı elde edilmektedir. İçe yönelim grubu ”sosyal içe dönüklük”, “somatik yakınmalar”, “anksiyete/depresyon”, dışa yönelim grubu ise “suça yönelik davranışlar” ve “saldırgan davranışlar” alt ölçeklerinin toplamından oluşmaktadır. Ayrıca her iki grubun dışında “sosyal sorunlar”, “düşünce sorunları” ve “dikkat sorunları” da ölçekte yer almaktadır.

İstatistiksel analiz

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi aşamasında, SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Sayımla elde edilen verilerin parametrik dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilkins testi ile belirlendi. Parametrik dağılım gösteren değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Parametrik dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili karşılaştırmaları ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan DEHB grubunun ($n=64$) yaş ortalaması 8.75 ± 0.34 (6-16), kontrol grubunun ($n=40$) yaş ortalaması 10.75 ± 0.45 (6-17) olarak bulundu ve gruplar arasında yaş dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.65$). DEHB grubu 50 erkek ve 14 kız, sağlıklı kontrol grubu ise 17 kız ve 23 erkek çocuk ve ergenden oluştu. İki grupta cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.03$).

DEHB grubunda olguların %4.7 ($n=3$) depresif bozukluk, %14.1 ($n=9$) anksiyete bozukluğu, %7.8 ($n=5$) karşı olma-karşı gelme bozukluğu, %4.7 ($n=3$) davranım bozukluğu, %20.3 ($n=13$) dışa atım bozukluğu eşlik ediyordu.

İki grubun anne ve baba yaşları, anne baba birliktelik durumları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). DEHB grubunda annelerin gebelik yaşları 27.27 ± 5.16 (ortalama \pm SS) iken, sağlıklı kontrol grubunda annelerin gebelik yaşları 25.67 ± 5.80 (ortalama \pm SS) idi ve gruplar arasında annelerin gebelik yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.16$). Gebeliğin planlanan bir gebelik olması, sağlıklı kontrol grubunda ($n=32$, %80) DEHB grubuna ($n=33$, %57.9) göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.02$). Gebelik döneminde multivitamin preparatı kullanımı sağlıklı kontrol grubunda DEHB grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu. Grupların prenatal dönem özelliklerinin karşılaştırması tablo 1'de verilmiştir

Tablo 1: DEHB ve sağlıklı kontrol grubunun prenatal özelliklerinin karşılaştırılması

	DEHB grubu n(%)	Kontrol grubu n(%)	χ^2	p
Gebelikte psikososyal stres faktörü	19(%31.7)	10(%25)	0.51	0.47
Düşük tehlikesi	3(4.8)	4(%10)	1.01	0.31
Gebelikte annede sağlık sorunu	9(%14.8)	5(%12.5)	0.10	0.74
Gebelikte sigara kullanımı	9(%14)	7(%17.5)	0.13	0.71
Gebelikte multivitamin kullanımı	27(%44.3)	31(%77.5)	10.91	0.001**
Gebelikte demir kullanımı	51(%81)	28(%70)	1.64	0.20

Ki-kare testi, $p < 0.05$ ** DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB grubu (n=3, %4.8) ve sağlıklı kontrol grubu (n=2, %5) postpartum küvez bakımı açısından karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($\chi^2=0.01$, $p=0.97$). Grupların postnatal dönem özelliklerinin karşılaştırılması tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: DEHB ve sağlıklı kontrol grubunun postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

	DEHB grubu Ortalama±SS	Kontrol grubu Ortalama±SS	p
Doğum haftası	37.08±2.16	37.42±1.33	0.45
Doğum ağırlığı (gr)	3226.27±549.94	3293.33±777.94	0.05
Doğum boyu(cm)	48.83±8.91	50.36±2.82	0.12
Anne sütü alma süresi(ay)	14.17±9.65	15.79±14.98	0.21
Desteksiz yürüme (ay)	12.36±2.47	12.72±3.16	0.19
Tek kelime kullanımı(ay)	15.63±5.94	11.54±2.07	<0.001**
İki kelimelik cümle kurma(ay)	26.54±9.67	21.0±4.0	<0.001**

Student T test, $p < 0.05$ **, SS:Standart sapma, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

TARTIŞMA

DEHB toplumda sık görülen, psikiyatrik komorbiditelerin yüksek oranda eşlik ettiği, yaşamın çoklu alanlarında bozulmaya yol açtığı bilinen nörogelişimsel bir bozukluktur. Etiyolojisine yönelik genetik ve nörogörüntüleme çalışmalarının yanı sıra çevresel etkenlerin bozukluğun oluşumuna katkısını araştıran çalışmalarda giderek artmaktadır. Bu araştırmada DEHB tanılı bireylerin sosyodemografik özellikleri, prenatal ve postnatal dönem özellikleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

DEHB için en önemli etiyolojik faktör genetik etkenler olmakla birlikte ikizler ile yapılan araştırmalar bozukluğun oluşumunda %10-25 oranında çevresel faktörlerin rolü olabileceğini belirtmektedir(11). Anne yaşı, gebelikte sigara kullanımı, psikososyal stres faktörleri, preterm doğum, fetal stres, antenatal kanama ve düşük doğum ağırlığı DEHB ile ilişkili olabilecek genetik dışı etkenler arasında sayılmaktadır. DEHB'nin patofizyolojisini açıklamaya yönelik yapılan farmakolojik, radyolojik ve hayvan çalışmaları; dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemlerinin DEHB etyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Bunlar arasında özellikle dopaminerjik sistem genleri en çok araştırılmış olanlardır. Sebebi ise i) dopamin transporter proteinini inhibe ederek etki gösteren uyarıcı ajanların tedavideki etkinliği, ii) nörogörüntüleme çalışmalarında frontostriatal yolak gibi dopaminden zengin alanların disfonksiyonu, iii) nöropsikolojik çalışmalarda dopaminerjik nörotransmisyonla duyarlı olan yürütücü işlev bozukluklarının saptanmış olmasıdır. Bu bilgiler ışığında çevresel risk faktörü olarak tanımlanan faktörlerin fetusun nöral gelişimini bozarak ve nörotransmitter fizyolojisini değiştirerek bozukluğun oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Subkortikal dopaminerjik sistem DEHB'nde içinde olduğu birçok psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde önemlidir. Hayvan çalışmaları özellikle dopaminerjik sistemin perinatal dönemde kırılgan olduğu ve perinatal hipoksinin mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik yollarda hasara neden olarak nörogelişimsel bozukluklara yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir(12). DEHB'de perinatal, maternal ve fetal özellikleri inceleyen toplum temelli bir araştırma preterm doğum (<32 hafta), 5. dakika APGAR skorunun 7'den düşük olmasını DEHB ile ilişkili bulmuştur. Ancak bu çalışmanın sonuçları DEHB için perinatal risk faktörü olarak tanımlanabilecek faktörlerin ancak %2.8 gibi düşük oranlarda olduğuna işaret etmiştir(13). Araştırmamızda doğum haftası, gebelik ve doğum komplikasyonları, postpartum küvez bakım gereksinimi bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Düşük doğum ağırlığı literatürde DEHB etiyolojisinde rol aldığı vurgulanan bulgulardan olmakla

birlikte araştırmamızda gruplar arasında doğum ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak olguların APGAR skorları bilinmediğinden postpartum hipoksi öyküsü bakımından grupların karşılaştırması yapılamadı.

Annenin gebelik yaşı ve bebek bakımında yetkin hissetmesi ile DEHB arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır (13, 14) . Araştırmamızın sonuçları iki grup arasında anne gebelik yaşları bakımından bir fark ortaya koymadı. Ancak ebeveyn birlikteliği değerlendirildiğinde DEHB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla ebeveyn ayrılığı tespit edildi. Ayrıca DEHB tanılı grupta plansız gebelik oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu değişkenlerin ebeveyn stres düzeyini artırarak ve ebeveynlik becerilerini olumsuz etkileyerek DEHB etiyojisine dolaylı katkıda bulunuyor olabileceği düşünöldü.

DEHB etiyojisinde gebelikte annenin sigara kullanımının çocukta DEHB gelişimine yatkınlık oluşturduğu genel kabul gören bir bilgi olmakla birlikte karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde gebelikte sigara kullanımının DEHB için riski artırmadığını gösteren yayınlarda vardır(6,13,15,16). Bizim araştırmamızda DEHB grubu ve sağlıklı kontrol grubunda annelerin gebelik döneminde sigara kullanımları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Konsepsiyon öncesi ve prenatal dönemde folik asit ve multivitamin kullanımının çocukta davranışsal problemler ve hiperkinetik bozukluk gelişimi arasında ilişki olup olmadığını inceleyen bir araştırmada, erken dönem maternal folik asit kullanımı ile hiperkinetik bozukluklar ve DEHB tedavisi alma arasında bir ilişki bulunmazken, multivitamin kullanımı ile hiperkinetik bozukluk tanısında %30 ve DEHB medikasyonunda ise %21'lik azalma saptandı(17). Araştırmamızda da bu sonuçlar ile uyumlu olacak şekilde sağlıklı kontrol grubundaki annelerde DEHB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde gebelik döneminde daha fazla multivitamin kullanımı olduğu belirlendi.

Dyck ve ark. DEHB tanılı 53 çocuğu sayı, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile dil, motor beceriler, zeka, sosyal biliş ve yürütücü fonksiyonlar bakımından karşılaştırdıkları araştırmada, DEHB tanılı grubun bu alanlarda tipik gelişim gösteren gruba göre 2-7 kat daha fazla yetersizlik gösterdiklerini ortaya koydular. DEHB grubunda ifade edici dil becerileri ile sözel çalışma belleği yetileri arasında yüksek korelasyon söz konusuydu (7). Araştırmamızın sonuçları bu sonuçlar ile uyumlu olarak DEHB'li çocukların ifade edici dil gelişimi alanında sağlıklı gelişen gruba göre gecikmeli gelişim gösterdiklerini ortaya koydu.

Araştırmada değerlendirilen örneklem grubunun küçük olması, verilerin katılımcıların sağlık kayıt bilgileri üzerinden değil ebeveynlerden geriye dönük bilgi alınması şeklinde elde edilmiş olması, gruplar arasında cinsiyet bakımından eşleşme olmaması, çevresel faktörlerin genetik predispozisyonlardan bağımsız olarak değerlendirilmiş olması araştırmanın önemli kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak; DEHB'nin çevresel etiyolojik faktörlerine ilişkin araştırmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bunlar göz önünde bulundurularak daha büyük örneklem grubu ile genetik karıştırıcı faktörlerin çevresel risk faktörleriyle birlikte ele alınacağı ileriki araştırmalar sayesinde daha nesnel sonuçlara ulaşmak mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA). DSM V Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. E. Köroğlu (Çev). Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2014.
2. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13(5):333-44.
3. Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51(5):594-602.
4. Rice F, Jones I, Thapar A. The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: A review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(3):171-83.
5. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(3-4):245-61.
6. Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 2005;57(6):359-71.
7. Dyck MJ, Piek JP. Developmental delays in children with ADHD. *J Atten Disord* 2014;18(5):466-78.
8. Kaufman J, Birmaher B and Brent D (1997) Schedule for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(7):980-988.
9. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşamboyu Şekli-Türkçe

Uyarlamasının Geçerliliği ve Güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2004;11(3):109-116.

10. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington VT. 1991.
11. Ben Amor L, Grizenko N, Schwartz G, Lageix P, Baron C, Ter-Stepanian M, Zappitelli M, Mbekou V, Joobert R. Perinatal complications in children with attention-deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(2):120-6.
12. Boksa P, El-Khodori BF. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27(1-2):91-101.
13. Gustafsson P, Kallen K. Perinatal, maternal and fetal characteristics of children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder: results from a population based study utilizing the Swedish Medical Birth Register. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(3):263-8.
14. Claycomb CD, Ryann JJ, Miller LJ, Schnakenberg-Ott SD. Relationship among attention deficit hyperactivity disorder, induced labor and selected physiological and demographic variables. *Clin Psychol* 2004;60(6):689-93.
15. Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 2007;20:7-26.
16. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, Rutter M, Harold G. Prenatal smoking might not cause attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry* 2009;66(8):722-7.
17. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Pre-conceptual and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake, behavioral problems, and hyperkinetic disorders: A study based on the Danish National Birth Cohort (DNCCB). *Nutr Neurosci* 2017;9:1-9.