

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etyolojisinde Çevresel Etkenler

Environmental Factors in the Etiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Hesna Gül, Bedriye Öncü Çetinkaya

Öz

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden ve yapılan tüm araştırmalara rağmen halen etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış, genetik, sosyal ve fiziksel faktörlerin etkili olduğu heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu yazıda tüm dünyada giderek daha çok ilgi toplayan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun çevresel faktörlerle olan etyolojik ilişkisi hakkında yürütülmüş araştırma sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Anahtar sözcükler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, çevresel maruziyet, etyoloji.

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder is a heterogeneous neurodevelopmental disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsivity in which genetic, social and physical factors are influential and despite the researches in this field, currently etiology is not fully understood. The aim of this review is to evaluate research on role of environmental factors in the etiology of attention deficit hyperactivity disorder, which is attracting more and more attention all over the world.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, environmental exposure, etiology.

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB), dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileriyle seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur (APA 2013). DSM-5'e (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) göre çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği ve/veya aşırı hareketlilik/dürtüsellik alanlarında en az 6 belirtinin en az iki farklı sosyal ortamda yaygın şekilde gözlenmesi, en az 6 ay süre ile gelişim düzeyiyle uyumsuz şekilde devam etmesi, işlevselliği bozması ve bu belirtilerin 12 yaşından önce başlaması sonucunda tanı konulabilmektedir. 17 yaş ve sonrasındaki başvurularda ise belirti sayısının herhangi bir alanda en az 5 olması gerektiği belirtilmiştir (APA 2013).

Tüm dünyada çocuk ve ergenlerdeki DEHB prevalansı %5-7.1, erişkinlerdeki prevalansı ise %2.5 olarak belirlenmiştir (Polanczyk ve ark. 2007, Simon ve ark. 2009, Willcutt 2012, Gallo ve Posner 2016). DEHB tanısının erkeklerde kızlardan 2-4 kat daha fazla konduğu bilinmektedir. Ancak bu durumun kızlarda daha geç yaşlarda tanı konması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir çünkü çocukluk dönemi sonrasında cinsiyetler arasındaki farkın azaldığı gözlenmektedir (Davies 2014). DEHB belirtilerinin

şiddeti ve görülme sıklığında yaşam evreleri boyunca değişiklikler olsa da, çoğunlukla belirtilerin okul öncesi dönemde bile var olduğu (Daley ve ark. 2009) ve %50'ye varan oranlarda erişkinlik döneminde de devam ettiği saptanmıştır (Spencer ve ark. 2007, Geissler ve Lesch 2011).

DEHB, yapılan tüm araştırmalara rağmen halen nedenleri tam olarak anlaşılama-mış, genetik, sosyal ve fiziksel faktörlerin etkili olduğu heterojen bir bozukluktur (Thapar ve ark. 2013). Bu yazıda son yıllarda dünyada ve ülkemizde giderek daha çok ilgi toplayan DEHB'nin etiolojisinde etkili olduğu düşünülen çevresel faktörler hakkında yürütülmüş olan araştırmaların sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Sigara Maruziyeti

Bilindiği gibi santral sinir sisteminin (SSS) gelişimi kompleks bir süreçtir ve bu sürecin herhangi bir aşamasındaki bozulma beyin fonksiyonları açısından ağır, kalıcı sonuçlara ve nörogelişimsel hastalıklara neden olmaktadır. SSS'ni etkileyen ve prenatal-postnatal dönemde en sık karşılaşılan toksik maddelerden biri sigaradır. Yapılan çalışmalar hamile kadınlarda sigara kullanım oranının yaklaşık %12 olduğunu ve bu kadınların çoğunlukla düşük sosyoekonomik düzeydeki kadınlardan oluştuğunu ortaya koymaktadır (Abuse 2005). İlk olarak Denson ve arkadaşları tarafından 1975 yılında ortaya atılan prenatal sigara maruziyetinin (PSM) çocukluk dönemi DEHB'sine neden olduğu hipotezi günümüze kadar pek çok çalışmada ele alınmış ancak bazı çalışmalarda dikkat eksikliği, hareketlilik, dürtisellik ve inhibisyon kontrolündeki sorunlarla PSM arasında doğrudan bir ilişki saptanırken (Ellis ve ark. 2012, Kovess ve ark. 2015, Palmer ve ark. 2016) bazılarında zayıf bir ilişki veya hiç ilişki olmadığı ortaya konmuştur (Denson ve ark. 1975, Biederman ve ark. 2012, Skoglund ve ark. 2014, Yolton ve ark. 2014, Gustavson ve ark. 2017).

Aynı şekilde hamile kalma esnasında ve hamilelik sürecinde paternal sigara kullanımı ve çocukta DEHB ilişkisini araştıran çalışmalarında bir kısmında pozitif bir ilişki saptanmışken (Zhu ve ark. 2014, Biederman ve ark. 2017) diğer bölümünde ilişki olmadığı belirtilmektedir (Kovess ve ark. 2015). PSM ve DEHB ilişkisinde çalışmaların ortaya koyduğu diğer bir önemli sonuç davranım sorunları ve bunlarla ilişkili dışı atım bozuklukları komorbiditesidir. Wakschlag ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada PSM maruziyeti olan erkek çocuklarına olmayanlara göre daha sık DEHB ve komorbid karşı olma karşıt gelme (KOKG) bozukluğu tanısı konduğu, ancak sadece DEHB tanısı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur. Maughan ve arkadaşlarının (2001) yaptığı prospektif çalışmada da PSM ve davranım sorunları arasında pozitif bir doz-cevap ilişkisi saptanmış, ancak aynı ilişki DEHB belirtileri ve PSM arasında gözlenmemiştir. Yakın dönem büyük örneklemli bir olgu-kontrol çalışmasında ise PSM maruziyetinin komorbid dışavurum bozukluklarının eşlik ettiği DEHB riskini önemli ölçüde arttırdığı ancak yalnız DEHB varlığı ve PSM arasındaki ilişkinin kısmen daha zayıf olduğu vurgulanmıştır (Joelsson ve ark. 2016).

Çalışmaların ele aldığı diğer önemli bir konu PSM ve genetik yatkınlıktan hangisinin DEHB'nin gerçek nedeni olduğu sorusudur. Obel ve arkadaşlarının 2009 yılında, sigara kullanan ve kullanmayan gebeler ve çocukları ile yaptıkları çalışmada, PSM-DEHB arasında ilişki olduğu ancak bu ilişkinin sigara kullanımı miktarı azaldıkça hafiflediği ortaya konmuştur. Bu sonuç genetik yatkınlıktan ziyade maruziyet şiddetinin DEHB belirtilerini arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (Obel ve ark. 2010). Bu sonucu

destekler şekilde annenin alkol ve madde kullanımı ile çocuklarındaki DEHB ilişkisini araştıran bir ikiz çalışmasında da, genetik faktörler kontrol altına alındığında PSM-DEHB arasındaki ilişkinin devam ettiği belirlenmiştir (Knopik ve ark. 2006).

Tablo. 1 Prenatal dönem sigara maruziyeti ile ilişkili çalışmalar

Çalışma	Örneklem	Ölçümü	Özellikleri ve DEHB ölçümü	Sonuç
Denson ve ark. (1975)	60 DEHB tanısı konan çocuk ve annesi, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış (5-15 yaş)	Anne özbidir	DEHB tanısı: klinik görüşme	DEHB çocukların annelerinde hamilelik boyunca kullanılan sigara ortalaması:14, kontrol grubu annelerinin:6.
Makin ve ark. (1991)	91 çocuk (6-9 yaş arasında)	Anne özbidir	Çocuklar intrauterin dönemdeki sigara maruziyetine göre PSM+, PSM- ve pasif maruziyet + şeklinde gruplara ayrılarak her gruba ayrıntılı nöropsikolojik test bataryaları ve Conners ebeveyn formları uygulanmıştır.	PSM daha fazla davranım problemi ile ilişkili bulunmuş. Annenin intrauterin dönemde aktif sigara kullanımının pasif içiciliğe göre çocuktaki davranım sorunlarını daha fazla arttırdığı belirlenmiştir.
Fried ve ark. (1992)	126 prenatal dönem sigara, esrar ve alkol maruziyeti olan 72 aylık bebek çalışmaya dahil edilmiştir.	Anne özbidir	Bebekler dürtüsellik ve dikkat açısından hem klinikte yapılandırılmış gözlemler hem de ebeveyn ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Conners ebeveyn formları kullanılmış.	PSM ve dürtüsellik arasında pozitif doz-cevap ilişkisi saptanmıştır. Annenin aktif içici olması halinde bu ilişki daha güçlü bulunmuştur.
Fergusson ve ark. (1993)	1265 çocukla yapılmış, 15 yıllık bir izlem çalışması	Anne özbidir	Annenin hamilelikte ve sonrasında günlük sigara kullanımı belirlenmiş, çocuğun DEHB ve davranım sorunları ebeveyn-öğretmen Conners formları ile tespit edilmiş, ailesel-sosyal ve ebeveyn ilişkili diğer sorunlar sorgulanmıştır.	PSM ve dikkat eksikliği belirtileri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Hamilelikteki günlük sigara kullanımı 20den fazla olan annelerin çocuklarında problem davranış skorları daha yüksek bulunmuştur.
Milberger ve ark. (1996)	140 DEHB erkek (6-17 yaş arasında) ve 120 kontrol erkek çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.	Anne özbidir	KD-SADS ve klinik görüşme	DEHB li erkek çocukların PSM maruziyeti:%22, kontrol grubunun: %8. PSM+ grupta zeka düzeyi daha düşük bulunmuştur. PSM, DEHB için risk faktörüdür.
Leech ve ark. (1999)	608 çocuk ve annesi, uzun dönem izlenmiş	Anne özbidir	Hamileliğin 4.,7. Ayları, doğum, doğum sonrası 8. ve 18. aylar ve sonrasında 3,6,10. yaşlarda hem bebeğin gelişimi hemde annenin sigara-madde kullanımı değerlendirilmiştir. Continuous Performance Task (CPT) kullanılmış.	2. ve 3. Trimesterdeki PSM ile dikkati sürdürme güçlükleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

Day ve ark. (2000)	672 anne ve bebek, hamilelikten 3. Yaş kadar izlenmiş.	Anne öz bildirim	Hamilelikteki her trimester sonunda ve bebeğin 3. yaşında değerlendirme yapılmış. Kullanılan ölçekler: Toddler Davranış Listesi, SNAP, Routh Aktivite Ölçeği	PSM ile bebeğin 3 yaşındaki KOKGB, agresif davranışlar ve dürtüsellik belirtileri arasında pozitif ilişki saptanmış (en güçlü ilişki karşı gelme davranışı ile). Dürtüsellik ve akran ilişkileri problemleri doğum sonrası sigara maruziyeti ile de ilişkili bulunmuş.
Maughan ve ark. (2001)	5770 anne-çocuk çifti	Anne öz bildirim	5-10-16. yılda kontrol edilmiş. Rutter A2 Davranış Skorlama Ölçeği kullanılmış	PSM çocukluk çağı davranım bozukluğu belirtileri ile ilişkili bulunmuş (pozitif doz-cevap ilişkisi). Ancak PSM-DEHB ve PSM-ergenlik dönemi antisosyal davranışlar arasında ilişki bulunmamış.
Richardson ve ark. (2002)	593 çocuk, doğumdan 10 yaşa kadar izlenmiş	Anne öz bildirim	Continuous Performance Task (CPT) kullanılmış.	PSM ve dikkat eksikliği arasında ilişki saptanmamış.
Kahn ve ark. (2003)	161 anne çocuk çifti - 5 yıllık izlem	Anne öz bildirim	Klinik görüşme ve Conners Ölçekleri, Genetik analizler	Homozigot DAT alleleline sahip çocuklarda sadece PSM+ olması durumunda hiperaktivite ve dürtüsellik yüksek bulunmuş.
Bastra ve ark. (2003)	1186 anne-çocuk çifti (çocuklar 5.5 -11 yaş arasında)	Anne öz bildirim	Anne ve öğretmen ölçekleri ile değerlendirilmiş	PSM + çocuklarda artmış dikkatsizlik ve dışa yönelim sorunları saptanmış.
Thapar ve ark. (2003)	1452 ikiz (5-16 yaş)	Anne öz bildirim	Ebeveyn ve öğretmen ölçekleri ile DEHB (Du Paul DEHB Ölçeği), anketler ile de annenin hamilelikte sigara kullanımı ve diğer ailesel risk faktörleri araştırılmış.	Genetik etkenler kontrol edildiğinde bile PSM-DEHB ilişkisi anlamlı bulunmuş.
Noland ve ark. (2005)	330 anne-çocuk	Anne öz bildirim, anne idrar örnekleri	Çocuklara 4 yaşta CPT ve Resim Silme Testi uygulanmış.	Prenatal kokain maruziyetinden bağımsız olarak PSM ve dikkati sürdürme sorunları ilişkili bulunmuş.
Wakschlag ve ark. (2006)	448 erkek çocuk, 19 yaşa kadar izlenmiş	Anne öz bildirim	19 yaşa kadar takip edilen erkek çocuklarda hem klinik değerlendirme yapılmış hem de ebeveyn bildirim ölçekleri kullanılmış	PSM+ erkek çocuklarda KOKGB ve DEHB birlikteliği yüksek bulunmuş, ancak tek başına DEHB de

				anlamli artış saptanmamış.
Knopik ve ark. (2006)	1458 ergen ve ikiz eşleri	Anne özbildirim	Hamilelikte alkol kullanımı olan annelerin ikizleri, alkol kullanımı olmayan grupla karşılaştırılmış. Çocuklardaki DEHB klinik olarak saptanmış.	PSM, annenin hamilelikte alkol kullanımı durumunda bile DEHB için anlamli bir prediktor olarak belirlenmiş.
Cornelius ve ark. (2007)	357 Ergen ane/çocuk çifti, çocuklar 6 yaşta değerlendirilmiş	Anne özbildirim ve idrar kotinin seviyesi	CBCL ve Conners gibi ebeveyn formları ile değerlendirilmiş.	PSM+ çocuklarda daha fazla hiperaktivite ve dikkat sorunu saptanmış.
Todd ve Neuman (2007)	812 anne-ikiz çifti değerlendirilmiş (çocuklar 7-19 yaş arasında)	Anne özbildirim	CHRN4 geni polimorfizmi ve PSM arasındaki ilişki araştırılmış. Çocuklar için klinik değerlendirme ve CBCL yapılmış.	Exon-5 polimorfizmi ve DEHB kombine tip arasında anlamli ilişki saptanmış. Bu etkileşim DRD4 ve DAT1 genleri için daha önce bildirilen etkileşimlerle PSM arasındaki ilişkiyi desteklemiştir Bu durum. PFK de kombine tip DEHB gelişiminin sinaps temelli bir sorun olduğu şeklinde yorumlanmıştır.
Neuman ve ark. (2007)	747 anne-ikiz çifti	Anne özbildirim	DRD4 ve DAT1 alleli ve PSM arasındaki ilişki araştırılmış	DAT1 440 alleleline sahip PSM+ çocuklarda, PSM- olanlara göre DEHB 2.9 kat daha fazla saptanmış.
Becker ve ark. (2008)	305 çocuk ve anne	Anne özbildirim	Bebekler 3 aylıktan yapılan görüşmede PSM taranmış, 15 yaşta ise klinik değerlendirme (KD-SADS) ve DAT 1 polimorfizmi bakılarak PSM-DEHB ilişkisi araştırılmış.	Homozigot DAT1 10 r alleleline sahip PSM + erkek çocuklarda hareketlilik- dürtüsellik daha yüksek.
Obel ve ark. (2009)	20.936 anne-bebek çifti,	Anne özbildirim	19 yıllık izlem, ebeveyn ve öğretmen ölçekleri kullanılmış.	PSM+ çocuklarda daha fazla dikkat eksikliği ve hareketlilik belirtileri saptanmış.
Thapar ve ark. (2009)	815 anne çocuk çifti, 20 fertilitte merkezinden alınarak incelenmiş. (4-11 yaşlar arasında değerlendirme yapılmış)	Anne özbildirim	Çocuklar ve anneler genetik olarak ilişkili-ilişkili olmayan şekilde iki gruba ayrılmış ve gruplardaki PSM-DEHB ilişkisi araştırılmış. Du Paul DEHB ölçeği kullanılmış.	Çocuklardaki DEHB'nin genetik ilişkili, PSM+ grupta anlamli olarak daha fazla olduğu saptanmış. Bu durum, PSM etiolojide etkili olsa da genetik etkenlerin daha ön planda olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Agrawal ve ark. (2010)	1342 anne-ikiz çifti	Anne özbildirim	Telefon görüşmeleri yolu ile bilgi alınarak PSM ve düşük doğum ağırlığı, davranım bozukluğu ve DEHB arasındaki ilişki araştırılmış.	Anne DEHB belirtileri kontrol edildiğinde PSM ve DEHB arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır.
Ball ve ark. (2010)	2024 erişkin (Collaborative Perinatal Project kapsamında)	Özbidirim	Yaşam boyu DEHB belirtileri erişkinlikte ve retrospektif olarak çocukluk döneminde taranmıştır.	PSM ve çocukluk çağı DEHB'si arasında ilişki saptanmamıştır.
Lindbland ve Hjert (2010)	982.856 anne-çocuk çifti (İsviçre doğum kohortu)	Anne özbildirim	DEHB tedavisi verilenler DEHB kabule edilerek analiz edilmiştir.	PSM ve DEHB arasındaki ilişki için odds oranı: 2.86 olarak belirlenmiştir, ancak genetik etkenlerin kontrol edilmemiş olması kısıtlılık olarak belirtilmiştir.
Minnes ve ark. (2010)	381 PSM+ ve - çocuk	Anne özbildirim	4,6,9 ve 10. Yaşlarda kontrol edilmiştir. CBCL kullanılmış.	PSM ve dışı atım sorunları arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
Cornelius ve ark. (2011)	330 anne ve ergen çifti değerlendirilmiştir (10 yaşta).	Anne özbildirim	CBCL, Conners, Stroop testi kullanılmış	PSM ve dürtüsellik, dikkat sorunları, inhibisyon kontrolünde zorlanma arasında ilişki saptanmıştır
Obel ve ark. (2011)	868.449 anne-çocuk çifti (1987-2001 yılı arasında doğan ve 2006 yılına kadar izlenen çocuklar)	Anne özbildirim	7-8 yaşta DEHB tanısı için klinik değerlendirme yapılmıştır	PSM ve DEHB arasındaki ilişkide hazard oranı:2.0
Biederman ve ark. (2012)	140 DEHB erkek çocuk, 140 DEHB kız çocuk, 120 sağlıklı erkek çocuk, 122 sağlıklı kız çocuk çalışmaya dahil edilmiştir	Anne özbildirim	KDSADS	PSM-DEHB ve DEHB ilişkili sorunlar arasında ilişki yok. Analizler ebeveyn DEHB öyküsü kontrol edildiğinde de ilişki yok.
Ellis ve ark. (2012)	995 okul öncesi yaş çocuğunun (4 yaş)	Anne özbildirim	Ebeveyn özellikleri ve DEHB belirtileri arasındaki ilişki araştırılarak, diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde PSM maruziyetinin DEHB üzerindeki etkisi belirlenmiştir	Okul öncesi çağı çocuklarında diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde bile PSM ve DEHB-KOKGB arasındaki ilişkinin devam ettiği gözlenmiştir. DEHB için OR:2.59, KOKGB için OR:2.69
Skoglund ve ark. (2014)	İsviçre'de 1992-2000 arasında doğan 813.030 çocuk, kuzen ve kardeşleri ile çalışılmış (geniş toplum tabanlı kohort çalışması)	Anne özbildirim	1992-2000 yılları arasında doğan çocuklar 3 yaştan 2009 yılının sonuna kadar izlenmiştir.	PSM-DEHB ilişkisinin kardeş ve kuzen analizleri sonrasında anlamsızlaştığı bu ilişkinin ölçülemeyen ailesel faktörlere bağlı olduğu ortaya konmuştur.

Zhu Liang ve ark. (2014)	84803 tek doğan çocukta DEHB ve ebeveyn sigara kullanımı arasındaki ilişki araştırılmış	Ebeveyn öz bildirim	Güçler-Güçlükler Anketi uygulanmış. DEHB tanısı konan çocuklar ulusal sağlık sistemi üzerinden taranarak belirlenmiş.	Hem anne hem babanın sigara kullanımının çocukta DEHB ile ilişkili olduğu, ancak annenin sigara kullanımının etkisinin daha güçlü olduğu saptanmış.
Obel ve ark. (2015)	1991-2006 yılları arasında doğan ve 2011 yılına kadar izlenen çocuklar (N=968.665)	Ulusal veri sistemi	DEHB'li çocuklar kardeşleri ile karşılaştırılmış, ve genetik faktörler kontrol altına alınarak PSM-DEHB ilişkisi araştırılmış	PSM-DEHB ilişkisinin kardeş analizleri ile ortadan kalktığı, ancak DEHB-düşük doğum ağırlığı ilişkisinin kardeş analizlerinde bile devam ettiği saptanmış.
Joelsson ve ark. (2016)	1991-2005 yılları arasında tek doğan tüm DEHB'li çocuklar (N=10.132) kontrol grubu ile karşılaştırılmış (N=38.811).	Ulusal veri sistemi	Tek başına DEHB tanısı-PSM ile komorbid durumların eşlik ettiği DEHB-PSM ilişkisi araştırılmış. Ulusal veri sistemi kullanılmış.	PSM'nin komorbid durumların eşlik ettiği DEHB riskini önemli ölçüde arttırdığı ancak PSM-yalnızca DEHB arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı araştırılması gerektiği sonucuna ulaşılmış.
Brinksma ve ark. (2017)	Ergenlik dönemindeki 1667 genç DEHB belirtileri ve prenatal-perinatal faktörler açısından araştırılmış	Öz bildirim	CBCL ve genetik analizler	MAOA aktivitesindeki düşüklük, düşük doğum ağırlığı, 5-HTTLPR LL alleli pozitifliği, doğum komplikasyonları ve PSM maruziyeti ile ergenlik dönemi DEHB belirtileri arasında pozitif ilişki olduğu saptanmış.
Biederman ve ark. (2017)	140 DEHB, 122 sağlıklı kız çocuk	Öz bildirim	Hamilelik oluşumu esnasında babanın sigara kullanımı ve DEHB ilişkisi araştırılmış.	Babanın sigara kullanımı ve DEHB ilişkili bulunmuş. (OR:1.5)
Gustavson ve ark. (2017)	Norveç anne-çocuk çalışması kohortu kullanılmış (n>100000)	Öz bildirim	Annenin yalnızca DEHB'li çocuğa hamileliğindeki diğer hamileliklerdeki sigara kullanımı, babanın ve büyükannenin sigara kullanımları ile DEHB arasındaki ilişki de araştırılmış. Ulusal veri sistemi kullanılmış	PSM-DEHB ilişkisinin babanın sigara kullanımı-DEHB ilişkisi ve büyükannenin hamileliğindeki sigara kullanımı-torunundaki DEHB ilişkisinden daha güçlü olmadığı saptanmış.

PSM: Prenatal sigara maruziyeti, KOKGB:Karşı Olma Karşıt Gelme Bozukluğu, CPT: Continuous Performance Task, PAM: Prenatal alkol maruziyeti, PKM: Prenatal kokain maruziyeti, PEM:Prenatal Eroin Maruziyeti, CBCL:Child Behavior Checklist, KD-SADS: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version, FAS: Fetal alkol Sendromu, OF:Organofosfat

Bunun aksine genetik yatkınlığın asıl neden olabileceğini ortaya koyan güçlü çalışmalarında bulunmaktadır. Örneğin Obel ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları çalışmada, PSM maruziyeti olan çocukların yaklaşık iki kat daha fazla DEHB belirtisi-ne sahip olduğu, ancak bu çocuklar kardeşleri ile eşleştirilerek veriler tekrar analiz edildiğinde bu ilişkinin önemsizleştiği gözlenmiştir (Obel ve ark. 2009). Agrawal ve arkadaşları da PSM ve DEHB arasındaki pozitif ilişkiyi annenin DEHB belirtilerini kontrol altına alarak tekrar analiz etmiş ve ilişkinin anlamsızlaştığını, genetik yatkınlığın DEHB etiyojisi için daha güçlü bir hipotez olduğunu belirtmişlerdir (Agrawal ve ark. 2010). Thapar ve arkadaşları genetik yatkınlığın mı yoksa PSM nin mi daha etkili olduğu sorusuna net bir yanıt verebilmek için, fertilitate merkezlerindeki gebe kadınları incelemiş, genetik yapının benzer olduğu anne-bebek çiftlerinde PSM ve DEHB ilişkisi yüksekken, benzerliğin az olduğu grupta ilişkinin anlamsızlaştığını gözlemiştir (Thapar ve ark. 2009). Benzer şekilde Obel ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında (2015) PSM-DEHB ilişkisinin kardeş analizleri sonrasında ortadan kalktığı belirlenmiş, bu ilişkinin doğrudan bir ilişki olmadığı, sigara kullanan annelerin kendilerindeki genetik DEHB yatkınlığının ve çevresel faktörlerin etkisinin bu duruma neden olduğu ortaya konmuştur (Obel ve ark. 2015). Ayrıca 2017'de yayınlanan bir çalışmada anne-babanın hamilelikler esnasındaki sigara kullanımı ve büyükannenin anneye hamileliği sırasındaki sigara kullanımı da araştırılmış, anne kaynaklı PSM-DEHB ilişkisinin güçlü olmadığı saptanmıştır (Gustavson ve ark. 2017).

Genetik alanındaki önemli bir çalışma grubu da gen-çevre etkileşiminin PSM-DEHB ilişkisindeki yerini belirlemeye yönelik çalışmalardır. Bu alanda yapılan çalışmaların başında Dopamin Taşıyıcısı geni (DAT) ve dopamin reseptör genleri (DRD1-5) gelmektedir. Becker ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmada ne DAT1 geni ne de PSM doğrudan DEHB belirtileri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından biri, sadece homozigot DAT1 10 r allele sahip ve aynı zamanda PSM+ olan erkeklerde belirtilerin anlamlı şekilde yüksek olduğudur. Bu sonucu destekler şekilde Kahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (2003) homozigot DAT allele sahip PSM + bireylerin heterozigot allele sahip PSM - bireylere göre daha fazla DEHB belirtilerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Kahn ve ark. 2003).

Yapılan bir ikiz çalışmasında da DAT1 440 alleli ve DRD4de yedili tekrar allele sahip PSM+ ikizlerde olmayanlara göre DEHB belirtileri yüksek bulunmuştur (Neuman ve ark. 2007). Nikotinik asetilkolin polimorfizmi ile ilgili bir genetik çalışmada ise CHRNA4 geni ile DEHB arasında doğrudan bir ilişki saptanmamış, yalnızca PSM+ olgularda bu ilişkinin anlamlı olduğu gözlenmiştir (Todd and Neuman 2007). Ergenlik dönemindeki DEHB belirtileri ile genetik ve çevresel faktörleri aynı anda ele alan yeni bir çalışmada ise aday genler ve DEHB arasında önemli bir ilişki saptanmazken, MAOA genotipi ile ilgili düşük aktivite, düşük doğum ağırlığı, 5-HTTLPR LL alleli pozitifliği, doğum komplikasyonları ve PSM'nin bu dönemdeki DEHB belirtilerini yordadığı belirlenmiştir (Brinksma ve ark. 2017). Bu çalışma, DEHB belirtilerini ve gen-çevre ilişkisi incelenirken yaşın ve yaşamsal dönemin ele alınması gerektiğini vurgulayan ilk çalışmalardan biridir.

Diğer yandan düşük doğum ağırlığı- DEHB ilişkisini inceleyen bir çalışmada, PSM'nin düşük doğum ağırlığına neden olduğu için DEHB ile ilişkili olduğu fikri öne sürülmüştür (Indredavik ve ark. 2010) ve bu alanda yapılan çalışma sayısının yetersiz olduğu gözlenmektedir. Ayrıca nikotinik asetilkolin reseptörlerinin yoğun olduğu,

duyusal işleme ve dikkatin düzenlenmesinde etkili kortikotalamik beyin bölgelerinin PSM den nasıl etkilendiği de henüz bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, prenatal nikotin maruziyetinin reseptör düzeyindeki bozulmalarla DEHB'ye neden olduğu hipotezini öne sürse de bu yolakla ilgili çalışma sayısı da henüz yetersizdir (Heath and Piccioletto 2009, Yoltun, Cornelius ve ark. 2014).

Sigara maruziyetinin önemli bir türde postnatal maruziyettir. Amerikada yapılan bir çalışmada ebeveynlerin bildirdiği postnatal sigara maruziyet oranı %25 iken, bu maruziyetin biyolojik belirteci olarak bilinen kotinin düzeyi ölçümleri ile çocuklarda %50 düzeyinde pasif içicilik oranı belirlenmiştir (Pirkle ve ark. 2006). Doksanlı yıllarda bu alanda yapılan çalışmalar postnatal sigara maruziyeti ile davranım sorunları arasında pozitif bir doz cevap ilişkisi olduğunu ortaya koymaktadır (Weitzman ve ark. 1992, Williams ve ark. 1998). Daha sonraki çalışmalarda da bu sonuçları destekler şekilde kotinin düzeyi ile dışavurum belirtileri, agresyon, antisosyal davranışlar ve diğer davranım sorunları arasında pozitif bir ilişki olduğu, bu ilişkinin özellikle erkek çocuklarını etkilediği ortaya konmuştur (Fagnano ve ark. 2008, Hamer ve ark. 2011, Richardson ve ark. 2011). Ayrıca annenin hamilelik döneminde sigara kullanımı, yaş, cinsiyet, ırk, okul öncesi eğitim alma, diğer sağlık sorunları, kurşun maruziyeti gibi bazı önemli faktörlerin kontrol edildiği bir regresyon analizi çalışmasında da, postnatal sigara maruziyetinin DEHB oranını 1.5 kat artırdığı belirlenmiştir (Max ve ark. 2013).

Sigara maruziyeti-DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarla ilgili kısıtlılıklardan da bahsetmek istiyoruz. Bu çalışmaların çoğunluğu annelerin geriye dönük olarak hamilelik döneminde sigara kullanımı olup olmadığı ile ilgili toplanan veriler ışığında yapılmış ve maruziyetin şiddeti çoğunlukla ölçülemediği. Sigara kullanan hamile kadınların kendilerinin de DEHB olma riski yüksektir. Buna ek olarak, sigara kullanan annelerle ilgili birçok ek risk faktörünün çalışmalarda yeterince ele alınmadığı gözlenmektedir. Bu ek riskler arasında sıklıkla düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyden olan bu kadınlardaki ergenlik dönemi gebelikleri, beslenme yetersizlikleri, postnatal dönemdeki beslenme yetersizlikleri, uyan eksikliği gibi bebeğin beyin gelişimini etkileme ihtimali yüksek olan faktörler sayılabilir. Bu bölümle ilgili çalışmaların ayrıntılı bilgisi Tablo1.de özetlenmiştir.

Prenatal Dönemde Alkol Maruziyeti

Prenatal alkol maruziyeti (PAM) büyüme gelişme geriliği, karakteristik yüz görünümü, bilişsel sorunlar ve davranış problemleri gibi pek çok olumsuzluğa neden olmaktadır. Bu olumsuzluklara ek olarak, ilk kez 1978 de Streissguth ve arkadaşları PAM ve hiperaktive ilişkisine dikkat çekmiş, 1986-1989 arasında yaptıkları çalışmalarda 7 yaş grubunda PAM-dikkat sorunları ve uzamış reaksiyon zamanı, 12 yaş grubunda ise PAM-dikkat eksikliği, dürtüsellik ilişkisini ortaya koymuşlardır (Streissguth ve ark. 1978, 1986, 1989).

Daha sonraki birçok çalışmada da bu ilişkiyi destekler şekilde PAM+ çocuk ve ergenlerde DEHB tanısı konma oranının daha yüksek olduğu (Mick ve ark. 2002, Knopik ve ark. 2006, Jacobson ve ark. 2011), bu çocuklarda daha fazla davranış problemi görüldüğü (Mattson ve Riley 2000) , dışa yönelim sorunları, artmış agresyon ve suç eğilim riskinin yüksek olduğu (Mattson ve Riley 2000, Sood ve ark. 2001), ek olarak içe yönelim sorunları (Sood ve ark. 2001), dikkat ve dikkati sürdürme problemlerinin tabloya eşlik ettiği (Brown ve ark. 1991, Mattson ve Riley 2000, Chiodo ve ark. 2010)

belirlenmiştir. Yakın dönemde kontrol grubuyla yapılan çalışmaların sonuçları da dikkat çekicidir. Çeşitli nörokognitif testlerin kullanıldığı bir çalışmada, PAM+ grupta dikkat eksikliği, dürtüsellik, yürütücü işlev sorunları, görsel-işitsel çalışma belleği sorunları, sözel akıcılık problemlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (Bouchard ve ark. 2010). PAM+, idiopatik DEHB ve sağlıklı PAM- olguların karşılaştırıldığı ve hiperaktivite düzeyinin aktigrafi ile ölçüldüğü bir diğer çalışmada, dikkat eksikliği belirtileri klinik gruplar arasında benzer ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekken, hiperaktivite düzeyinin yalnızca idiopatik DEHB grubunda yüksek olduğu, PAM+ çocukların klinik olarak DEHB kriterlerini karşılama da hareketlilik düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir (Halmøy ve ark. 2012). Diğer bir olgu- kontrol çalışmasında ise özellikle iletişim becerilerindeki sorunların PAM+ çocuklar ve DEHB çocuklarda kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (Silva ve ark. 2014).

Tablo. 2 Prenatal dönem alkol maruziyeti ile ilişkili çalışmalar

Çalışma	Örneklem	Ölçümü	Özellikleri ve DEHB ölçümü	Sonuç
Streissguth ve ark. (1986)	N=475, 7 yaş çocukları	Anne öz bildirim	CPT	PAM olan çocuklarda daha fazla içe ve dışa yönelim sorunları tespit edilmiş. Ayrıca PAM ve dikkat eksikliği ilişkili bulunmuş.
Streissguth ve ark. (1989)	N=384, 12 yaş çocukları	Fetal Alkol Sendromu tanısı konan çocuklar	Vineland Adaptif Davranışlar Listesi	PAM ve dikkat problemleri, problem çözmede ve organizasyonda güçlükler ve DEHB ilişkili davranışlar arasında ilişki saptanmıştır.
Streissguth ve ark. (1989)	N=500, anne-çocuk çifti	Anne öz bildirim	CPT	PAM- dikkat eksikliği ve organizasyon güçlükleri ilişkili bulunmuş.
Boyd ve ark. (1991)	N=245, doğum kohortundan alınan bir örneklem, çocuklar 4 yaşında iken değerlendirilmiş.	Anne öz bildirim	'Kediyi yakala', CPT	PAM- dikkat eksikliği arasında ilişki saptanmamış.
Brown ve ark. (1991)	N=68 anne-çocuk çifti, çocuklar 5 yaşında iken değerlendirilmiş. Anneler alkol almayan (N=21), tüm hamilelik boyunca alkol alan (N=25), ve 2. Trimesterde alkol alımını durduran (N=22) anneler arasından seçilmiş.	Anne öz bildirim (Bağımlılık Şiddet İndeksi ile)	CPT, CBCL, Şekil Eşleme Testi kullanılmış.	PAM+ çocuklarda dikkati sürdürme problemlerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çocuklarla ilgili öğretmenlerde daha fazla dikkat ve davranım problemi tanımlanmıştır.
Coles ve ark. (1997)	N=149, 7-8.5 yaş, 122 çocuk PAM, 27 DEHB kliniğinden	Anne öz bildirim	DEHB grubu, klinik değerlendirme ile tanı konmuş grup. Çocuklara CBCL (ebeveyn ve öğretmen), CPT, Swanson, Nolan, Pelham ölçeği	FAS ve DEHB çocukların bazı nörokognitif testlerde benzer sorunlar yaşadığı ancak işlevsellikte farklılıklar olduğu tespit edilmiş ve iki durumun birbirinden

			uygulanmış.	farklı olduğu vurgulanmış.
Leech ve ark. (1999)	N=608, farklı etnik kökenlerden alınmış anne-çocuk çifti, çocuklar 6 yaşta değerlendirilmiş.	Anne özbildirim	CPT	PAM ve dikkati sürdürme sorunları arasında ilişki saptanmamış.
Mattson ve Riley (2000)	Ağır PAM olan çocuklar (N=55) ve IQ eşleştirilmiş kontrol grubu (N=33) 4-16 yaş arasında değerlendirilmiş.	Anne özbildirim, hasta dosyaları ve arşiv bilgileri	CBCL	PAM+ çocuklarda kontrollere göre daha fazla dışa yönelim sorunları, dikkat eksikliği belirtileri ve saldırgan davranış saptanmış.
Sood ve ark. (2001)	N=501, anne-çocuk çifti, 6-7 yaş	Anne özbildirim	CBCL	PAM+ çocuklarda daha fazla içe ve dışa yönelim sorunu tespit edilmiş.
Mick ve ark. (2002)	N=522, hastane tabanlı bir örneklem, DEHB tanısı konan çocuklar ve kontrol grubu	Anne özbildirim	Klinik görüşme, KD-SADS	DEHB çocukların, kontrol grubuna göre 2.5 kat daha fazla alkol maruz kaldığı saptanmış.
Burd ve ark. (2003)	N=388, FAS şüphesi olan çocuklar 3 gruba ayrılmış. FAS olanlar, kısmen FAS kriterlerini karşılayanlar ve FAS olmayanlar	Alkol maruziyeti kanıtlanmış veya FAS skorlaması yapılmış çocuklar	Klinik değerlendirme	FAS ve kısmi FAS olgularının %72'sinde DEHB belirtileri saptanmış.
Knopik ve ark. (2006)	N=1458, alkol kötüye kullanım riski olan ikizler ve sağlıklı kontrol grubu	Özbildirim	Klinik görüşme	Ağır PAM, daha yüksek DEHB riski ile ilişkili bulunmuş.
Bhatara ve ark. (2006)	N=2331, FAS değerlendirmesi için yönlendirilen grup, ortalama yaş: 8.7 yıl	FAS klinik değerlendirmesi	Klinik görüşme ve değerlendirme	FAS olgularının %41 inde DEHB saptanmış.
Brookes ve ark. (2006)	İngiltereden (N=180) ve Taidandan (N=216) alınan DEHB örnekleminde genotip incelemesi yapılmış.	Özbildirim	Klinik değerlendime ve öğretmen Connors formları	PAM+ çocuklarda, DAT1genindeki intron 8 polimorfizmive DEHB tanısı ilişkili bulunmuş.DAT1 gen haplotipleri ile gebelik süresince maternal alkol kullanım arasındaki etkileşim, DAT1'in çevresel etkenlerin oluşturduğu riski hafiflettiği ve DEHB'yi önlemeye yönelik sonuçları olduğu şeklinde yorumlanmış.
Jacobson ve ark. (2006)	N=262, siyah ırktan anne-çocuk çifti, doğumdan 7.5 yaşa kadar izlenmiş	Anne özbildirim	Barkley-Du Paul DEHB ölçeği,7.5 yaşta uygulanmış. Yıkıcı Davranış Bozuklukları Ölçeği, 14 yaşta uygulanmış. ADH1B*3 alleli olan ve olmayan	Annede ADH1B*3 alleli varlığında, konsepsiyon esnasında alkol kullanım sıklığının daha az olduğu ve en az bir ADH1B*3 alleline sahip annelerin bebeklerinde alkol

			annelerde gebelikte alkol kullanımı arasındaki farklar ve alkol kullanımı durumunda fetus üzerindeki etkisinin araştırılması planlanmıştır.	maruziyeti olsa bile etkilerin daha hafif olduğu saptanmıştır. Beklenenin aksine, bebeğin kendisinde ADH1B*3 alleli eksikliği PAM sonucunda daha fazla etkilenme ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durum maternal ADH1B*3 allelinin bebeğin PAM dan korunmasında etkili olduğu yönünde değerlendirilmiştir.
D'Onofrio ve ark. (2007)	N=8621 çocuk 4-11 yaş, 4912 anne Ulusal uzunlmasına bir çalışmadaki örneklem ele alınmıştır	Anne özbidirim	Davranış Problemleri İndeksi ve Çocuk Davranış Listesi kullanılmış. PAM maruziyeti olan ve olmayan çocukların yanında, kardeşlerin PAM maruziyet derecelerine göre belirti şiddetleri de karşılaştırılmış ve genetik- çevresel etkenler daha ayrıntılı incelenmiştir.	PAM ve davranım sorunları, hem genetik hem çevresel etkenler kontrol edildiğinde bile anlamlı bulunmuş (PAM+ çocuklarda davranım sorunları 0.35 SS kadar daha fazla). Dikkat eksikliği- dürtüsellik belirtileri ise, PAM+ ve PAM- grup karşılaştırıldığında anlamlı görülmüş, kardeş analizleri sonrasında ilişkinin anlamını yitirdiği gözlenmiştir. Bu durum DEHB açısından PAM ın tek başına risk etkeni olmadığı, PAM varlığında sık görülen çoklu madde kullanımı ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.
Fryer ve ark. (2007)	Ağır PAM maruziyeti olan çocuklarla (N=39), maruziyeti olmayan çocuklar (N=30) karşılaştırılmış.(ortalama yaş 11-12)	Anne özbidirimi, hasta dosyaları ve sosyal servis bildirimleri	C-DISC-IV, KD-SADS	PAM + çocuklarda DEHB oranı daha yüksektir.
Rodriguez ve ark. (2009)	N=21.678, 7-15 yaş arası çocuklar, Danimarka ve Finlandiya'daki DEHB kohortlarından yararlanılmış	Anne özbidirim	Ebeveyn ve öğretmen, Güçler Güçlükler Anketi ve Rutter Skalası kullanılmış	PAM-DEHB arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak PSM ve sosyal zorluklar ve DEHB ilişkili bulunmuştur.
Burden ve ark. (2010)	N=102, çocukluk çağı DEHB öyküsü olan gençler 19 yaşta değerlendirilmiştir	Özbidirim	Go/No-Go cevap inhibisyon task ve ensefalogram uygulanmıştır	PAM dikkate alınmadığında çocukluk çağı DEHB si olan gençler cevap inhibisyonunda daha çok

				hata yapmış. Ancak PAM maruziyeti olmayan sadece DEHB olan gençlerin P3 farkının düştüğü gözlenmiş. Bu durum idiopatik DEHB ve PAM ilişkili DEHB etiyolojisi arasında nörofizyolojik farklar olduğu görüşünü desteklemektedir. PAM ilişkili DEHB, farklı tedavi yöntemleri gerektiren bağımsız bir endofenotip olabilir şeklinde yorumlanmıştır.
Chiodo ve ark. (2010)	N=462, 7 yaş	Anne özbidirim	CPT, Achenbach Öğretmen Formu	PAM+ ve anne yaşının 30 dan büyük olduğu çocuklarda daha fazla dikkat sorunu saptanmıştır.
Jacobson ve ark. (2011)	N=262, 14 yaşta	Anne özbidirim	Barkley-Du Paul DEHB Skalası 7.5 yaşta, Yıkıcı Davranım Bozuklukları Skalası, 14 yaşta	PA maruziyeti fazla olan grupta DEHB daha sık.
Kesmodel ve ark. (2012)	N=1628, 5 yaş	Anne özbidirim	HerGüne Dikkat Testi, Yürütücü İşlevler Kısa Derecelendirme Envanteri	PAM maruziyet şiddetleri ve dikkat eksikliği, yürütücü işlev sorunları arasında ilişki saptanmıştır.
Glass ve ark. (2014)	N=82 (PAM+ :44, idiopatik DEHB:16, sağlıklı-PAM-:22)	Anne özbidirim	CBCL ve C-DISC 4 ebeveyn formları, dikkat eksikliği için CPT ve hiperaktivite için: Aktigrafi	Ebeveyn bildirimlerine göre: Klinik grupların her ikisinde de dikkat eksikliği ve hiperaktivite kontrol grubundan daha yüksek. CPT ile dikkat eksikliği açısından: klinik gruplarda dikkat eksikliği daha yüksek, Aktigrafi açısından: DEHB grubunda hiperaktivite PAM+ ve kontrol grubundan daha fazla, ilginç şekilde PAM+ ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Bu durum PAM+ grup DEHB kriterlerini karşılarsa da asıl benzerlik gösteren belirtilerin dikkat eksikliği belirtileri olduğu, ayırıcı tanıda davranışsal profillerdeki farklılıkların faydalı olabileceği ve ebeveyn bildirimlerinin objektif ölçümlerle

				doğrulanması gerektiği şeklinde yorumlanmış.
Ware ve ark. (2014)	N=317 (PAM+ ve DEHB olan:82, PAM+, DEHB olmayan:34, idiopatik DEHB:71, Kontrol:130)	Anne özbidirim	Vineland Adaptif Davranışlar Listesi	Hem alkol maruziyeti hemde DEHB varlığının tüm maladaftif davranışlarda artışla ilişkili olduğu saptanmış. Ancak bu iki faktörün en ciddi bozulmaya yol açtığı alan iletişim becerileri olarak belirlenmiş.
Dodge ve ark. (2014)	N=186 ergen ve 167 anne (14 yıllık izlem)	Anne özbidirim	Öğretmen ölççekleri ve ADH1B geni analizleri	Annesinde 2 tane ADH1B*1 alleli olan ergenlerde hem dikkat eksikliği hem dışa yönelim belirtileri daha yüksek. Kendisinde veya annesinde ADH1B*3 alleli olan grupta ise belirtiler daha az. Bu sonuçlar annedeki ADH1B*3 allelinin fetüs için koruyucu etkisinin ergenlikte bile devam ettiği şeklinde yorumlanmış.
Ji-Youn Han ve ark. (2015)	N=19,940, toplum tabanlı bir çalışma	Anne özbidirim	Du Paul DEHB ölçeği	DEHB riskini arttırma oranları: PAM (maternal) 1.55 kat PSM (maternal) 2.64 kat PSM(paternal) 1.17 kat
Furtado ve ark. (2016)	N=56 anne-çocuk çifti, 11 yıllık izlem (28 PSM+, 28 PAM -)	AUDIT and T-ACE anketleri	d2 Test, RCFT, RAVLT, WISC-III testleri uygulanmış.	PAM+ gruptaki çocuklarda dikkat eksikliği, dürtüsellik, görsel-işitsel çalışma belleği sorunları, yürütücü işlev sorunları, sözel akıcılıkla ilgili sorunlar daha yüksek bulunmuş.
Van der Meer ve ark. (2017)	N=239, ergen ve genç erişkin	Ebeveyn özbidirim	KD-SADS ve Conners Ölçekleri, Stop-SignalTask DRD4 ve DAT1 analizleri, FMRI bulguları ile DEHB şiddeti ve yanıt inhibisyonu arasındaki ilişki araştırılmış.	Gen-çevre etkileşimi ile ilgili anlamlı bir bulgu elde edilmemiş. DRD4 deki 7'li tekrar allelinin varlığı ile üst frontal – paryetal bölgelerdeki beyin aktivitesinde azalma, oksipital bölgedeki aktivite artışı ilişkili bulunmuş. PSM ile üst frontal bölge aktivitesinde azalma ve paryetal bölge aktivitesinde artma ilişkili bulunmuş. PAM ile

				ise OFK aktivitesindeki artış ilişkili bulunmuş.
--	--	--	--	--

PSM: Prenatal sigara maruziyeti, KOKGB:Karşı Olma Karşıt Gelme Bozukluğu, CPT: Continuous Performance Task, PAM: Prenatal alkol maruziyeti, PKM: Prenatal kokain maruziyeti, PEM:Prenatal Eroin Maruziyeti, CBCL:Child Behavior Checklist, KD-SADS: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version, FAS: Fetal alkol Sendromu, OF:Organofosfat

Ancak belirtmek gerekir ki PAM-DEHB ilişkisini ve ortak yönleri ortaya koyan bu çalışmaların aksine, PAM-DEHB görülme sıklığı arasında ilişki saptamayan veya ilişki için yeterli kanıt olmadığını ortaya koyan çalışmalarda bulunmaktadır (Linnet ve ark. 2003, Rodriguez ve ark. 2009). Çoğunlukla Continuous Performance Task (CPT) ile yapılan çalışmalar ve bu çalışma sonuçlarını değerlendiren çalışmalardan bir kısmı ise PAM ve CPT performansı arasında ilişki olmadığını (Leech ve ark. 1999, Richardson ve ark. 2002, Dolan ve ark. 2009) ortaya koymuştur. Ayrıca dikkat problemleri-PAM ilişkisini desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (Boyd ve ark. 1991, Kesmodel ve ark. 2012). Bir çalışmada ise ilginç şekilde PAM-DEHB ilişkisi anlamsız bulunurken, PAM ve davranım sorunları arasında doğrudan bir ilişki olduğu belirtilmiştir (D'Onofrio ve ark. 2007). Bu çalışmanın yazarları DEHB nin daha çok hamilelikteki çoklu madde kullanımı ile ilişkili olduğu görüşünü savunmaktadır.

Bu alandaki araştırmaların odaklandığı diğer bir konu Fetal Alkol Sendromu (FAS) ve DEHB ilişkisidir. Çalışmalar FAS tanısı konan çocukların % 41-72 oranında DEHB kriterlerini de karşıladığını belirtmektedir (Burd ve ark. 2003, Bhatara ve ark. 2006, Ware ve ark. 2012). Bu yüksek oran hastalıklarla ilgili benzer yolların etkili olduğu fikrini akla getirmektedir. Ancak Colles ve arkadaşları (1997), nörokognitif süreçlerle ilgili benzerliklerine rağmen FAS'la ilişkili olan ve olmayan DEHB belirtilerinin birbirinden farklı olduğunu, FAS'da görsel-uzaysal beceriler, bilgi kodlama, problem çözüme becerisi sorunları ön planda iken DEHB'de odaklanma ve dikkati sürdürme problemlerinin öncelikli olduğunu belirtmişlerdir. Bu farklılıklar, ritalinle tedavi edilen DEHB'li çocuklarda odaklanma ve dikkat eksikliği alanlarındaki faydanın aksine FAS'lı çocuklarda tedavinin bu alanlardaki becerileri arttırmadığını belirten (Geschwind 2011, Chaste ve Leboyer 2012) ve FAS ilişkili DEHB belirtilerinde deskamfetamine cevabın daha güçlü olduğunu ortaya koyan çalışmalarla da (Ansel ve ark. 2016) desteklenmiştir. Burden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da FAS'la ilişkili olan ve olmayan DEHB arasındaki niteliksel farklar ortaya konmuş, FAS ilişkili DEHB'nin farklı tedavi yöntemi gerektiren bir endofenotip olabileceğine vurgu yapılmıştır. (Burden ve ark. 2010). Hayvan çalışmaları da alkolün gelişmekte olan beyin üzerinde DEHB ile ilişkili etkileri ortaya koymaktadır. Bu etkiler arasında, hipokampal-kolinerjik sistemlerin etkilenmesine bağlı öğrenme ve hafıza sorunları (Eskenazi ve ark. 2007), HPA (hipotalamik-pituitar-adrenal) aksındaki aktivite değişikliklerine bağlı yürütücü işlev bozuklukları (Marks ve ark. 2010) ve medial PFK (prefrontal korteks)-6. Tabakada asetilkolin ve glutamat reseptör disregulasyonuna bağlı dikkat sorunları sayılabilir (Rauh ve ark. 2006).

Diğer önemli konu PAM ve genetik yatkınlık arasındaki ilişkidir. Bu alandaki çalışmaların daha çok alkolün vücuttan atılmasında etkili alkol dehidrogenaz (ADH) enzim geni üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (ADH1B). Bu genle ilişkili ADH1B*1 alleli varlığında alkolün metabolize edilmesi daha yavaşken, ADH1B*3 alleli varlığında daha hızlı metabolizasyon sağlanmaktadır. Jacobson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2006) annede en az bir ADH1B*3 alleli varlığında, konsepsiyon esnasında alkol kulla-

nım sıklığının daha az olduğu ve bu annelerin bebeklerinde alkol maruziyeti olsa bile etkilerin daha hafif olduğu saptanmıştır. Bu sonuç ADH1B*3allelinin fetus için koruyucu bir faktör olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Jacobson ve ark. 2006). 2014 yılında yapılan ve bu allelin ergenlik dönemindeki koruyuculuğunu araştıran bir diğer çalışmada da benzer şekilde annesi ve kendisinde ADH1B*3alleli bulunan ergenlerin alkol maruziyetinden daha az etkilendiği, ADH1B*1 alleli taşıyan gruba göre hem dikkat eksikliği hem de dışa yönelim sorunlarının daha az görüldüğü saptanmıştır (Heyer ve Meredith 2017). Bir hayvan çalışmasında ise alkol maruziyeti olan ve olmayan sıçanlarda postnatal dönemde alkol dehidrogenaz enzim düzeyleri araştırılmış (karaciğer ve bağırsak dokularında), alkol maruziyeti olan sıçanlarda dokulardaki enzim düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum prenatal alkol maruziyetinin, postnatal dönemdeki ADH aktivitesini etkilediği şeklinde yorumlanmıştır (Tournebize ve ark. 2017).

PAM ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen diğer bir çalışma grubu DAT 1 geni ile ilişkili varyasyonlardır. Brookes ve arkadaşları (2006) PAM+ çocuklarda DAT 1 geni intron 8 polimorfizmi ve DEHB tanısı arasında ilişki olduğunu saptamıştır (Brookes ve ark. 2006). Bir hayvan çalışmasında ise, konsepsiyon öncesindeki dönemde etonole maruz bırakılan erkek sıçanların yavrularının serebral korteks ve striatumunda, DAT geni ekspresyonu ve mRNA oluşumunun azaldığı, bu yavrularda DEHB ilişkili davranışların ortaya çıktığı gözlenmiş, bu durum gen ekspresyonundaki epigenetik değişikliklerin paternal kaynaklı olduğunda da DEHB etiyojisinde etkili olabileceğini ortaya koymuştur (Ford ve ark. 2017). Ancak 2017 de yapılan bir çalışmada bazı beyin bölgesi aktivite düzeyleri ile prenatal alkol-sigara maruziyeti ilişkili bulunmuşken, DRD4 ve DAT1 genleri açısından gen-çevre etkileşimi anlamlı bulunmamıştır (Sunbul ve ark. 2016). Bu bölümde bahsedilen çalışmalarla ilgili ayrıntılı bilgiye Tablo.2'den ulaşılabilir.

Prenatal Dönemde Kokain ve Eroin Maruziyeti

Hamilelik döneminde kokain kullanımının bebekte artmış intrauterin ölüm riski, erken doğum, fetal büyüme gelişme geriliği gibi pek çok komplikasyona neden olduğu bilinmektedir (Ackerman ve ark. 2010). Hayvan çalışmaları kokain maruziyetinin monoaminerjik sistemde değişikliklere yol açarak davranım problemlerini ortaya çıkardığını göstermektedir (Aldridge ve ark. 2005, McKeever ve ark. 2015). Ayrıca, bir çok çalışma PKM olan çocuklarda DEHB ve davranım problemlerinin görülme oranının yüksek olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu alanda yapılmış ilk çalışmalardan birinde PKM+ çocuklarda doğum sonrasında evlat edinilse ve çevresel faktörler iyileştirilse bile, nörogelişimsel sorunlar (düşük IQ düzeyi ve dil becerisi), hareketlilik ve distraktibilitenin yüksek olduğu saptanmıştır (Nulman ve ark. 2001). Buna ek olarak farklı yaş gruplarında yapılan çalışmalar hem okul öncesi dönemde (3 yaş) (Richardson ve ark. 2009) hem de sonrasında (6 yaş), PKM ve dışa yönelim sorunları-agresif davranışların ilişkili olduğunu (Delaney-Black ve ark. 2000), bu çocuklarda daha fazla DEHB ve KOKGB belirtisi saptandığını ortaya koymuştur (Linares ve ark. 2006).

Çok merkezli bir çalışmada (The Maternal Lifestyle Study), PKM'nin uzun dönem etkileri uzamsal olarak farklı yaş dönemlerinde ebeveyn ve öğretmen formları ile ayrı ayrı değerlendirilmiş, PKM+ çocukların tüm yaş gruplarında daha fazla dışa yönelim

sorunu, davranım ve dikkat problemi sergilediği saptanmıştır (Bada ve ark. 2011, Bada ve ark. 2012). Bu sonuçlar bebeklik ve ergenlik dönemindeki çocuklarla yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir (Eiden ve ark. 2014, Min ve ark. 2014)

Tablo.3 Prenatal dönem kokain ve eroin maruziyeti ile ilişkili çalışmalar

	Örneklem	Ölçümü	Özellikleri ve DEHB ölçümü	Sonuç
Richardson ve ark. (1996)	N=551(23 hamilelikte kokain kullanan, 528 kullanmayan anne) , 6 yaş	Anne öz bildirim	Hamilelikte, doğumda ve sonrasında hem annenin madde kullanım öyküsü hem de çocuğun gelişimi kaydedilmiştir CBCL, CPT	6 yaş değerlendirmesinde, PKM olan ve olmayan grup arasında büyüme gelişme, zeka düzeyi, akademik başarı ve öğretmen bildiriminde fark gözlenmemiş. CPT testinde ise, PKM azalmış self regülasyon ve dikkati sürdürme sorunları ile ilişkili bulunmuş.
Leech ve ark. (1999)	N=608, genellikle siyah ırktan ve düşük sosyoekonomik düzeyden anne bebek çifti doğum ve sonrasında izlenmiş.	Anne öz bildirim	CPT, 6 yaşta uygulanmış.	Omission hataları (dikkatin sürdürülmesindeki sorunlarla ilişkili atlama)→ 2. Ve 3. Trimesterde PSM, 1. Trimesterde PKM, düşük bilişsel düzey, daha küçük yaş, annenin düşmancılığında artış ile ilişkili, Commission hataları (Dürtüsellığe bağlı hedef harf görülmeden basma)→ 2. trimesterde PKM, erkek cinsiyet, düşük bilişsel düzeyle ilişkili
Delaney-Black ve ark. (2000)	N=471, 6 yaşa kadar izlenmiş.	Özgeçmiş ve gayta tahlili	Achenbach Öğretmen Değerlendirme Formları	PKM+ çocuklarda daha fazla dışa yönelim belirtisi ve agresif davranış saptanmış. PKM + erkek çocuklarda bu risk iki kat daha fazla.
Bandstra ve ark. (2001)	N=442, PKM+:235, PKM-:207,	Anne öz bildirim, idrar ve gayta tahlilleri	3, 5 ve 7 yaşta dikkati sürdürme ile ilgili değerlendirme yapılmış. 5 ve 7 yaşta CPT kullanılmış.	Diğer madde maruziyetleri ve sosyodemografik zorlukların etkisi kontrol edildiğinde bile PKM ve dikkati sürdürme sorunları ilişkili bulunmuş.
Nulman ve ark. (2001)	N=52, 3-8 yaş arasındaki çocuklar (26 çocuk PKM+ ve evlat edinilmiş, diğer 26 çocuk sosyodemografik özellikler açısından)	Anne öz bildirim ve dosya bilgisi	Carey Mizaç testleri, Mc Carthy Genel Bilişsel Index (MCGI), dil becerisi ve baş çevresi bakılmış.	PKM+→Baş çevresi daha düşük, MCGI puanları daha düşük, alıcı ve ifade edici dil becerileri daha düşük, hareketlilik ve dikkatlilik ise daha

	dan eşleştirilmiş PKM-kontrol grubu olarak alınmış.)			yüksek saptanmış.
Noland ve ark. (2005)	N=330, anne çocuk çifti, 4 yaşta değerlendirme yapılmış	Anne özbidirimi, maternal idrar ve gayta tahlili	CPT veya Resim silme Testi	PKM+ çocuklarda dikkatin sürdürülebilirliği ile ilişkili daha fazla sorun (daha fazla omision hatası) saptanmış.
Linares ve ark. (2006)	N=322, 6 yaşta değerlendirme yapılmış, doğum kohortu kullanılmış.	Anne özbidirim, anne idrar, bebek idrarveya gayta tahlilleri	CBCL, Dominic Interaktif Testi	PKM+ çocuklarda daha fazla DEHB ve KOKGB ilişkili belirti saptanmış.
Accornero ve ark. (2007)	N=415, çocuklar 5 ve 7 yaşta iken değerlendirme yapılmış, uzunlamasına bir izlem çalışması	Anne özbidirim, anne idrar, bebekte idrar veya gayta tahlilleri	CPT	PKM+ grupta daha fazla omision hatası ve daha uzun reaksiyon zamanı saptanmış.
Richardson ve ark. (2009)	N=263, (Sadece ilk trimesterde kokain kullanan:62, tüm hamilelikte kullanan:28, hiç kullanmayan:141 anne)	Anne özbidirim	CBCL, Stanford Binet	1.trimester PKM+→düşük bvaş çevresi, düşük kısa dönem hafıza puanları, yüksek içe ve dışa yönelim bozuklukları ile ilişkili bulunmuş. Tüm hamilelikte PKM+→davranım problemlerinde artış ile ilişkili bulunmuş.
Minnes ve ark. (2010)	N=381(kokain kullanan: 193, kullanmayan:188), çocuklar4, 6, 9 ve 10 .yaşlarda değerlendirilmiş.	Anne özbidirim	CBCL	PKM+kızlardaagresif davranışlar belirgin olarak yüksek bulunmuş ancak doğrudan DEHB ile ilişki saptanmamış.
Bada ve ark. (2011, 2012)	N=1388, Anne Yaşam Stili Çalışması, çocuklar 7,9,11 ve 15. Yaşlarda değerlendirilmiş.	Anne özbidirim ve gayta tahlili	CBCL(ebeveyn ve öğretmen)	PKM+ çocuklarda daha fazla dışa yönelim sorunu, davranım ve dikkat problemi saptanmış.
Carmody ve ark. (2011)	N=203, 6,9 ve 11. yaşlarda değerlendirilmiş.	Anne özbidirim ve hasta dosyaları	Yale Çocuk Çalışma Merkezi Dikkat Testi	PKM ve dikkat eksikliği ilişkili hatalar ve inhibisyon kontrol sorunları arasında ilişki saptanmış (yalnızca erkek çocuklarda)
Richardson ve ark. (2011)	N= 243, PKM+/- olgu kontrol çalışması, 7 yaş çocukları	Anne özbidirim	CBCL, CPT, Routh Aktivite Skalası, SNAP	PKM+ grupta daha fazla dışayönelim sorunu, hareketlilik, dikkatsizlik ve dürtüsellik gözlenmiş.
Whitaker ve ark.(2011)	N=1081 anne-çocuk çifti, Anne Yaşam Stili Çalışması kohortu. Çocuklar 9,11,13 yaşta değerlendirilmiş.	Anne özbidirim, gayta tahlili	Pediyatrik Belirti Listesi	PKM+ çocuklarda daha fazla davranış, dışa yönelim ve dikkat problemi gözlenmiş.
Richardson ve	N=226, PKM+/- olgu	Anne özbidirim	CBCL	PKM ve dışa yönelim

ark. (2013)	kontrol çalışması, çocuklar 10 yaşta değerlendirilmiş.			sorunları arasında ilişki saptanmamış.
Min ve ark. (2014)	N=371 ergen (189 PKM+, 182 PKM-),(doğum sonrasında belli aralıklarla izlenen bir grup) 12 ve 15 yaşta değerlendirilmiş.	Özbildirim	Klinik değerlendirme	12 ve 15 yaşta→ PKM ve dışı yönelim sorunları arasında pozitif ilişki 15 yaşta→PKM ve dikkat eksikliği arasında pozitif ilişki 12 yaşta→evlat edinilmiş grupta, biyolojik aile yanında kalanlar ve kontrollere göre daha fazla dışı yönelim ve dikkat sorunu saptanmış. PKM ile içe yönelim sorunları arasında ilişki ve cinsiyetler arası fark saptanmamış.
Eiden ve ark. (2014)	N=216 anne-bebek çifti (PKM+:116, PKM-:100)	Anne özbildirim, sağlık dosyası ve saç analizi ile	CBCL, klinik gözlem, oyun ortamında gözlem (2 ve 3 yaşta çeşitli laboratuvar yöntemleri ile değerlendirilmiştir.)	PKM + bebeklerde hem 2 hem 3 yaşta daha fazla dışı yönelim sorunu bildirilmiştir (anne değerlendirmeleri)
Richardson ve ark. (2016)	N=105 çocuk ve bakımvern, 8.5 yaşta değerlendirme yapılmış, %47 sinde PKM+	Özbildirim ve ya hikaye	Klinik değerlendirme	PKM olan çocuklarda daha fazla duygudurum bozukluğu, DEHB ve yıkıcı davranım sorunu saptanmış. Çocuktaki psikopatoloji riskini arttıran etkenler arasında biyolojik annedeki stres düzeyi, annenin hamilelikteki alkol kullanım düzeyinin yüksek olması, çocuğun IQ'sunun düşük olmasının önemi vurgulanmış.
Wilson ve ark. (1979)	N=77 çocuk, PEM +/- çocuklardan oluşan olgu-kontrol çalışması	Anne özbildirim	CBCL, klinik gözlem	PEM+ çocuklar ebeveynleri tarafından daha zor mizaçlı ve dürtüsel, çalışmacılar tarafından ise daha hareketli olarak rapor edilmiş.
Cubas ve Field (1993)	N=40(PEM+:20, PEM-:20) metadon mazruyeti bakılmış. 6-13 yaş	Anne özbildirim	CBCL	Metadon maruziyeti olan çocuklarda daha fazla hareketlilik ve dışı yönelim sorunu saptanmış.
Ornoy ve ark. (2001)	N=160, 5-12 yaş	Sosyal servislerden yönlendirilen veya hasta dosyasında bilgi saptanan	Touwen ve Prechtl Nörolojik Değerlendirmesi, Pollack Testi, CBCL	Eroin bağımlısı ebeveynlerin çocuklarında DEHB oranı yüksek bulunmuş.

		olgular alınmış		
Ornoy ve ark. (2003)	N=275, 01-12 yaş arasındaki çocuklar çalışmaya dahil edilmiş.	Hasta dosyaları	Touwen ve Prechtl Nörolojik Değerlendirmesi, Pollack Testi, Conners Ölçekleri	PEM+ çocuklarda DEHB, dikkatsizlik ve davranım problemleri daha fazla.
Slinning ve ark.(2004)	N=92(PEM+ ve kurum bakımında yetişen 42 çocuk, 50 sağlıklı biyolojik ailesi ile yaşayan eroin maruziyeti olmayan çocukla karşılaştırılmış.) çocuklar 2 ve 4.5 yaşta değerlendirilmiş.	Anne öz bildirim	CBCL(ebeveyn ve öğretmen), DEHB Derecelendirme Ölçeği, McCarthy Çocuk Yetenek Skalası	PEM+ çocuklarda daha fazla dikkat eksikliği, hareketlilik ve dürtüsellik saptanmıştır.
Ornoy ve ark. (2010)	N=191, 12-16 yaş	Anne öz bildirim	CBCL, Conners, ve Wender-Utah Skalası	PEM –DEHB ilişkili problemler arasında ilişki saptanmıştır.
Herranz ve ark.(2014)	N=30 genç erişkin, eroin bağımlısı anneden doğmuş	Öz bildirim	Anket	1/3 ünde çocukluk döneminde en az bir psikopatoloji saptanmıştır. En sık görülen psikopatolojiler ise DEHB ve Major Depresyon.Eişkinlik döneminde ise %66.7 sinde kişilik bozukluğu olduğu gözlenmiştir.

PSM: Prenatal sigara maruziyeti, KOKGB:Karşı Olma Karşıt Gelme Bozukluğu, CPT: Continuous Performance Task, PAM: Prenatal alkol maruziyeti, PKM: Prenatal kokain maruziyeti, PEM:Prenatal Eroin Maruziyeti, CBCL:Child Behavior Checklist, KD-SADS: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version, FAS: Fetal alkol Sendromu, OF:Organofosfat

Diğer yandan gelişimsel sürecin ilerlemesi ile PKM maruziyeti olan ve olmayan çocuklar arasındaki farkın ortadan kalktığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Richardson ve arkadaşlarının 7 yaş grubunda 2011 de yaptıkları çalışmada PKM+ çocuklarda daha fazla dikkat sorunu, davranış problemleri ve agresyon gözlemledikleri, ancak aynı çocukları 10 yaşta tekrar değerlendirdiklerinde farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür (Richardson ve ark. 2011, Richardson ve ark. 2013). PKM+ çocukların 8,5 yaşındaki psikiyatrik değerlendirmelerini inceleyen bir başka çalışmada ise yalnızca DEHB değil duygudurum bozukluğu, anksiyete bozuklukları ve davranım sorunlarının da bu grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ve bu belirtiler maruziyetten ziyade düşük sosyoekonomik ve sosyokültürel sorunlara bağlı olabileceği de vurgulanmıştır (Henriksen ve ark. 2015). Ayrıca PKM maruziyeti durumunda cinsiyetler arasında fark olduğunu, PKM +erkek çocuklarda dikkat ve inhibisyon sorunları gözlenirken, aynı durumdaki kızlarda bu sorunların gözlenmediğini belirten sonuçlarda mevcuttur (Carmody ve ark. 2011).

Prenatal eroin maruziyeti (PEM) de kokain maruziyetinde olduğu gibi düşük doğum ağırlığı, yenidoğan döneminde bebek kayıpları, büyüme-gelişme geriliği ve bilişsel gerilikle karakterizedir (Ornoy ve ark. 1996). Eroin bağımlısı annelerin bebeklerinin çoğunlukla kurum bakımına verilmesi nedeniyle uzun dönem ruhsal sorunlarla ilişkisini araştıran araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır. Ornoy ve arkadaşlarının eroin bağımlısı

annelerden doğan 150 çocukla 6-16 yaşları arasında yaptıkları bir izlem çalışmasında, PEM + çocuklarda DEHB ve DEHB ilişkili davranış problemleri %25-50 olarak saptanmış, evlat edinilerek daha sağlıklı bir çevrede büyütülmüş PEM+ çocukların, biyolojik anneleri ile kalan çocuklara göre belirtilerinin daha az, ancak PEM- çocuklara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bilişsel gerilik ise en sık PEM+ , biyolojik ailesi ile büyüyen çocuklarda gözlenmiştir (Ornoy ve ark. 2001, Ornoy 2003, Ornoy ve ark. 2010). Bu sonuçlar PEM'in DEHB belirtilerinin ortaya çıkışında önemli bir faktör olduğunu, ancak postnatal dönemde çevresel faktörlerin koruyucu etkisi olabileceğini ortaya koymaktadır.

Genç erişkinlerle yapılan bir çalışma ise eroin bağımlısı annelerden doğan kişilerin çocukluk döneminde DEHB ve majör depresyon tanısı konma oranının yüksek olduğunu, erişkinlik döneminde ise büyük kısmının kişilik bozukluğu belirtileri sergilediğini saptamıştır (Herranz ve ark. 2014). Bu bölümde bahsedilen çalışmalarla ilgili ayrıntılı bilgiye Tablo.3den ulaşılabilir.

Alkol ve Madde Maruziyeti Çalışmaları ile İlgili Kısıtlılıklar

Alkol ve madde kullanan annelerin bebeklerinde yapılan çalışmalarla ilgili önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. 2000-2009 yılları arasında, sentetik maddelerin üretimindeki artış, daha ucuz olmaları gibi nedenlerle neonatal yoksunluk belirtileri ile doğan bebek oranı 1000 doğumda 1.2 den 3.9 a yükselmiş, madde bağımlısı gebe sayısında da yaklaşık dört katlık bir artış olmuştur (Patrick ve ark. 2012). Ancak bu annelerin gebelik takibi ve sonrasında sağlık hizmetlerine ulaşımı halen oldukça kısıtlıdır.

Genellikle alkol ve madde bağımlılığı olan anneler, birden fazla maddeyi aynı anda kullanmakta, çoğunlukla hamileliklerini geç farketmekte, bu dönemde yalnızca maddeye değil, madde bağımlılığı ve diğer tıbbi sorunlar nedeniyle birçok başka tedaviye de maruz kalmaktadırlar. Bu nedenlerle hangi maddeye gebeliğin hangi döneminde ne kadar maruz kaldığı net olarak bilinmemektedir. Ayrıca postnatal dönemdeki çevresel faktörlerin (ebeveynlik işlevi, kaotik ev ortamı gibi) karıştırıcı etkisi nedeniyle ortaya çıkan patolojilerin etiolojisinde hangi faktörlerin daha çok etkiye sahip olduğunu belirlemek zorlaşmaktadır. Daha büyük gruplarda özellikle gebelik boyunca ve postnatal dönemde yakından takibin yapıldığı çalışmaların DEHB ve diğer ruh sağlığı bozukluklarının etiolojisini aydınlatmada yararlı olacağını belirtmek gerekir.

Kurşun Maruziyeti

Kurşun zehirlenmesinin nörogelişimsel hastalıkların etiolojisinde rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Ancak kan kurşun düzeyinin hangi seviyeden sonra bu hastalıklara neden olduğu konusu halen net olarak belirlenememiştir. 2012 yılında referans değer 5 mg/dL olarak belirlenmiştir (Advisory Committee On Childhood Lead Poisoning Prevention, 2012) Kurşun zehirlenmesi açısından şüphesiz en riskli grup oral dönemdeki bebekler ve büyük şehirlerde yaşayan çocuklardır (Roper ve ark. 1991).

Tablo. 4. Prenatal ve postnatal dönem çevresel maruziyetlerle ilişkili çalışmalar

Çalışma	Örneklem	Maruziyet Ölçümü	Özellikleri ve DEHB ölçümü	Sonuç
Needleman ve ark. (1979)	N=2146, bu çocuklar içinde 58 yüksek diş	Dişte kurşun ölçümü	Öğretmenler tarafından davranışlarla ilgili	Dişte kurşun miktarı ile artmış distraktibilite ve

	kurşun düzeyi olan 100 düşük kurşun düzeyi olan çocuk tespit edilmiş.		ölçekler doldurulmuş. Kurşun maruziyeti tespit edilen çocuklar WISCR ile değerlendirilmiştir.	dizileri takip etme güçlüğü arasında pozitif ilişki saptanmış. Ayrıca kurşun düzeyi arttıkça zeka testinde dil becerisi ve dikkatle ilişkili alttest puanlarında düşme olduğu, sınıf içindeki problem davranış miktarında artış olduğu gözlenmiştir.
Chiado ve ark. (2004)	N=246, ortalama yaş:7,5	Kan kurşun düzeyi	CPT, CBCL, Barkley-Du Paul ölçeği	Kan kurşun düzeyi DEHB ve dikkat problemleri ile ilişkili bulunmuş.
Braun ve ark. (2006)	N=4704, 4-15 yaş	Kan kurşun düzeyi	Ebeveyn bildirimci veya stimulan kullanımı	Kurşun düzeyi yüksek çocuklara daha fazla DEHB tanısı konduğu veya DEHB tedavisi aldıkları saptanmış.
Chen ve ark. (2007)	N=780, 2-7 yaş, kurşun maruziyeti için tedavi verilen grupla çalışılmış.	Kan kurşun düzeyi	Conners Ölçekleri, Çocuklar için Davranış Değerlendirme sistemi	Yüksek kan kurşun düzeyi daha fazla dışa yönelim sorunu ve okul problemi ile ilişkili bulunmuş.
Chiado ve ark. (2007)	N=506, 7 yaş	Kan kurşun düzeyi	CPT, Conners Ölçekleri, Problem Davranış Listesi-14	Kan kurşun düzeyleri DEHB ilişkili davranışlarla ilişkili bulunmuş (dikkat sorunları, hareketlilik, sosyal davranış problemi gibi)
Nigg ve ark. (2008)	N=150, olgu-kontrol çalışması, 8-17 yaş	Kan kurşun düzeyi	Klinik değerlendirme, KDSADS, Conners ölçekleri	Kombine Tip DEHB tanısı konan çocuklarda kan kurşun düzeyleri daha yüksek saptanmış. Ayrıca bu çocuklarda hareketlilik ve dürtüsellikte yüksek bulunmuş.
Wang ve ark. (2008)	N=1260, 4-12 yaş Çinli çocuk, olgu-kontrol çalışması	Kan kurşun düzeyi	Klinik değerlendirme	DEHB tanısı konan çocuklardaki kan kurşun düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş
Froehlich ve ark. (2009)	N=2588, 8-15 yaş, 2001-2004 Ulusal sağlık ve Beslenme Çalışması	Kan kurşun düzeyi	Klinik değerlendirme	Kan kurşun düzeyi ve DEHB arasında doz-cevap ilişkisi saptanmış.
Ha ve ark. (2009)	N=1778, 6-10 yaş, Koreli çocuk	Kan kurşun düzeyi	Conners Ölçekleri	Kan kurşun düzeyi arttıkça DEHB tanısı konma oranının arttığı saptanmış.
Roy ve ark. (2009)	N=756, 3-7 yaş, Hintli çocuk	Kan kurşun düzeyi	Conners Ölçekleri, Yürütücü İşlevler - Davranış Derecelendir-	Kan kurşun düzeyi artmış DEHB index puanları ve dikkat-

			me Ölçeği	yürütücü işlevler alanlarında sorunlarla ilişkili bulunmuş.
Nigg ve ark. (2010)	N=236, 6-17 yaş arası, olgu-kontrol çalışması	Kan kurşun düzeyi	Klinik değerlendirme, KDSADS, Conners ölçekleri	Kombine Tip DEHB tanısı konan çocuklarda kan kurşun düzeyleri daha yüksek saptanmış. Ayrıca bu çocuklarda hareketlilik ve dürtüsellikte yüksek bulunmuş.
Guillette ve ark. (1998)	N=51, 27 erkek, 24 kız	Anne sütünde ve kordon kanında OP metaboliti	Anket, Klinik değerlendirme	OF metabolit düzeyi yüksek çocuklarda el-göz koordinasyonunda bozulma, bellek geri çağırma sorunları, insan resmi çizmede beceriksizlik olduğu gözlenmiş.
Rusyniak ve ark. (2004)				
Rauh ve ark. (2006)	N=254, 3 yaş	Umbilikal kord plazmasında klorofiros	CBCL	Daha fazla maruziyeti olan çocuklarda daha yüksek dikkat problemi ve DEHB skoru rapor edilmiş.
Eskenazi ve ark. (2007)	N=356, 2 yaş, kırsal kesim, Meksikalı bebekler	Anne Urindialkil fosfat metabolitleri	CBCL	Anne kurşun düzeyi ile CBCL'de dikkat ve DEHB skorları arasında ilişki saptanmamış.
Bouchard ve ark. (2010)	N=1139, 8-15 yaş, Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması	Urindialkil fosfat metabolitleri	Çocuklar İçin Tanısal Değerlendirme Ölçeği	Daha yüksek OF metaboliti saptanan çocuklara daha fazla DEHB tanısı konduğu saptanmış (metabolitlerdeki 10 katlık artış, DEHB riskini 1.55 kat artırıyor)
Ross ve ark. (2010)	N=127 OP maruziyeti olan 78 olmayan çiftçi		Biliş ve Duygudurum ilişkili testler	OF maruziyeti olan grupta anksiyete ve depresyon daha yüksek. Bellek, sorulara hızlı yanıt verme, ince motor beceriler, strateji oluşturma alanlarında ise daha yetersizler
Marks ve ark. (2010)	N=331, 3,5 yaşında, N=323, 5 yaşında çocuk, kırsal kesimden	Urindialkil fosfat metabolitleri	CBCL, CPT, Hillside Davranış Derecelendirme Ölçeği	Anne idrar OF metabolit düzeyi çocukta dikkat sorunları ve CPT performansında düşme ile ilişkili bulunmuş (5 yaşta)
Yu Du ve ark. (2016)	N=207, 97 DEHB, 110 DEHB olmayan çocuk	Kan kurşun düzeyi ve Urindialkil fosfat metabolitleri	DAT ve DRD4 analizi, Anket	DEHB belirtileri ve OP metabolitleri arasında doz cevap ilişkisi olduğu

		ri		saptanmış. Yüksek DMP oranı durumunda DEHB riskinin yaklaşık 3 kat arttığı belirlenmiştir.
--	--	----	--	--

PSM: Prenatal sigara maruziyeti, KOKGB:Karşı Olma Karşı Gelme Bozukluğu, CPT: Continuous Performance Task, PAM: Prenatal alkol maruziyeti, PKM: Prenatal kokain maruziyeti, PEM:Prenatal Eroin Maruziyeti, CBCL:Child Behavior Checklist, KD-SADS: The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version, FAS: Fetal alkol Sendromu, OF:Organofosfat

Kurşun düzeyleri ve DEHB ilişkisini inceleyen çalışmalar, maruziyetin yüksek olduğu çocuklara daha fazla DEHB tanısı konduğunu (Braun ve ark. 2006, Wang ve ark. 2008, Ha ve ark. 2009), özellikle Kombine Tıp DEHB tanısı konan çocuklardaki kurşun düzeylerinin daha yüksek olduğunu (Nigg ve ark. 2008, Nigg ve ark. 2010), kan kurşun düzeyleri ile dikkat eksikliği (Chiodo ve ark. 2004, Chiodo ve ark. 2007, Roy ve ark. 2009), hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri (Chiodo ve ark. 2007, Nigg ve ark. 2008, Nigg ve ark. 2010, Harris ve ark. 2013), sosyal işlevsellikte bozulma, suç karışma ve suç unsuru olabilecek işler yapma gibi DEHB ile ilişkili sorunların bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır (Chiodo ve ark. 2007, Chiodo ve ark. 2010). Farklı toplumlarda, farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda bu sonuçları desteklemektedir (Wang ve ark. 2008, Ha ve ark. 2009, Roy ve ark. 2009). Ayrıca bir çalışmada diğer karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde bile kan kurşun düzeyi 1.3-5 mg/dL arasında olan çocuklarda daha düşük düzeydekilere göre 2 kat daha fazla DEHB belirtisi görüldüğü saptanmıştır (Froehlich ve ark. 2009). Bu bölümdeki çalışmalarla ilgili ayrıntılı bilgiye Tablo.4 den ulaşılabilir.

Organofosfat ve Pestisit Maruziyeti

Hayvan çalışmaları gestasyonel dönemdeki organofosfat (OF) maruziyetinin beyin gelişiminde bozulmaya neden olduğunu ve erişkinlik döneminde de bu bozulma etkilerinin devam ettiğini ortaya koymuştur (Clements ve ark. 2015). OF ve pestisit maruziyeti olan çocuklarla yapılan çalışmalar bu çocukların ince-kaba el göz koordinasyonunun, insan resmi çizme becerilerinin, bellek geri çağırma puanlarının daha düşük olduğunu (Guillette ve ark. 1998), intrauterin dönemdeki maruziyet sonucunda 2 yaşta DEHB ilişkili belirtiler gözlenmezken, 3 yaş ve sonrasında bu belirtilerin gözlenmeye başladığını (Rauh ve ark. 2006, Eskenazi ve ark. 2007, Marks ve ark. 2010), çocukluğun daha ileri yaşları ve ergenlik döneminde ise, OF-pestisit metabolitleri ve DEHB arasındaki ilişkinin daha da belirginleştiğini, maruziyet durumunda özellikle DEHB'nin hiperaktif/impulsif alt tipinde artış olduğunu ortaya koymaktadır (Harpin 2005, Boucard ve ark. 2010).

Erişkinlerle yapılan çalışmalar ise kronik maruziyetin zehirlenme belirtilerine neden olduğunu, geç dönemde de hafıza problemleri, reaksiyon zamanında uzama, problem çözme becerisinde gerileme gibi belirtilerin gözlendiğini ortaya koymaktadır (Rusyniak ve Nañagas 2004, Ross ve ark. 2010). Bu bölümdeki çalışmalarla ilgili ayrıntılı bilgiye Tablo.4 den ulaşılabilir.

N₂O Maruziyeti

Son dönemlerde, hava kirliliği ve anestezi kaynaklı N₂O maruziyetinin hem prenatal hem postnataldönemde nörogelişimsel hastalıklar ve bilişsel bozuklukların etiolojisinde

yer aldığı hipotezi de önemli araştırma konularından biridir (Chen ve ark. 2013, Andersen ve ark. 2014, Chang ve ark. 2014, Park ve ark. 2014, Tarver ve ark. 2014, Banerjee ve Nandagopal 2015, Ziegler ve ark. 2016).

N₂O maruziyeti ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların ortaya koyduğu temel sonuçlar bu maruziyetin beş önemli etkiye vurgu yapmaktadır. Bunlardan ilki N₂O maruziyetinin dopaminerjik sistemde oluşturduğu disregulasyon ile ilgilidir. Bu disregulasyonun metionin sentaz enziminin inhibisyonu ve kobalamin oksidasyonuna bağlı olarak DR4 reseptör hasarına neden olduğu ve kliniğe DEHB belirtileri şeklinde yansıdığı öne sürülmektedir (Scerif ve Baker 2015). İkinci önemli etki, NMDA reseptör antagonisti olarak etki eden N₂O'nun kronik maruziyeti sonucunda ortaya çıkan NMDA reseptör upregulasyonunun zaman içinde epileptiform aktiviteye neden olması ve bu durumun dikkat sorunları ve hareketlilik artışı şeklinde sonuçlanmasıdır (Faraone ve ark. 2014, Li ve ark. 2014, Curran ve ark. 2015). Diğer bir etkisi kappa-opioid reseptörlerinin (KOR) aktivasyonu ve endojen dinorfin salınımindaki artışa bağlıdır, bu artış daha çok dürtüsellik ile ilişkili görülmektedir (Yolton ve ark. 2014).

Ayrıca KOR aktivasyonu ve dinorfin salınımlarını oksitosin ve östrojen hormonu salınımlarını azaltmakta, nörogelişimsel hastalıklarda koruyucu etkisi ortaya konan ve düzeyi azaldığı belirlenen bu hormonlarla ilişkili değişikliğin dolaylı yoldan da DEHB belirtilerini ortaya çıkardığı vurgulanmaktadır (Davies 2014, Sharma ve Couture 2014, Verlaet ve ark. 2014, Martinez ve ark. 2016). Beşinci önemli etki, alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptör (nöral nitrik oksit sentaz reseptörü olarak da görev yapmaktadır) inhibisyonu ile ilgilidir (Noreika ve ark. 2013). Bu hipotezin dayandığı temel DEHB'de periferik kanda NO (nitrik oksit) ve NOS (nitrik oksit sentaz) yüksekliğini ortaya koyan yakın dönem çalışmalarıdır (Akutagava-Martins ve ark. 2016, Thapar ve Cooper 2016, Sciberras ve ark. 2017). Bu yükseklik DEHB de oksidatif stresin etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir (Nöral kolinerjik aktivitenin baskılanması endojen kaskadı aktive ederek periferde NO artışına neden olmaktadır) (Rogers ve Hintz 2016).

Klinik sonuçlar açısından, Gao ve Heldt nöral NOS ablasyonunun DEHB de cinsiyete özgü belirtilerin ortaya çıkmasından sorumlu olduğunu, erkeklerde kaçınma ve kaçma davranışında sorunlar, daha fazla hastane yatışı ve daha fazla öğrenme sorunu ile ilişkili olduğunu, bu ilişkinin kadınlarda daha zayıf olarak gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Noreika ve ark. 2013). Ayrıca her iki cinsten de bilişsel aktivite ve özellikle dikkatte bozulmayla (Chen ve ark. 2016), yeme davranışındaki ödül cevabıyla (Thapar ve ark. 2013, Hariri ve Azadbakht 2015) ve dolaylı olarak obezite ile, nörogelişimsel hastalıklarda madde kullanımındaki artışla olan ilişkisi de vurgulanmıştır (Fluegge 2016).

Hamilelikte Annenin İlaç Kullanımı

Hamilelikte annenin antidepresan kullanımı ve DEHB arasındaki ilişkiyi araştıran yakın dönem bir olgu-kontrol çalışması hamileliğin herhangi bir döneminde antidepresan kullanımının DEHB riskini 1.8 kat, son adet tarihinden sonraki 3 ayda kullanımın 2.15 ve ilk trimesterde kullanımında 2.03 kat artırdığını ortaya koymuştur (Clements ve ark. 2015). Danimarkada yapılan bir çalışmada ise intrauterin dönemde maternal antidepresan kullanımına maruz kalmış, annenin hamilelik öncesinde antidepresan kullandığı ve annenin hiç antidepresan kullanmadığı çocuklar grubu karşılaştırılmış (n=877.778) ve hamilelikte antidepresan kullanan annelerin çocuklarında DEHB tah-

mini relatif riski 1.2 olarak belirlenmiştir. Ancak kardeş eşleştirmeli tasarım kullanıldığına bu oranın 0.7 ye gerilediği gözlenmektedir (Laugesen ve ark. 2013).

2014 yılında Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada (n=64.322) hamilelikte parasetamol (asetaminofen) kullanımının hiperkinetik hastalıklar, DEHB tanısı konma, DEHB tedavisi kullanma oranı ve total davranış problemleri ile pozitif ilişkili olduğu ortaya konmuştur (hiperkinetik hastalıklar için HR:1.34; DEHB tedavisi kullanma HR:1.29;total davranım sorunları: 1.13). Yazarlar asetaminofenin bazı endokrin ilişkili etkileri ile fetusun beyin gelişimini etkilediğini belirtmişlerdir (Liew ve ark. 2014). Asetaminofen ve DEHB ilişkisini destekleyen 871 kişilik bir diğer çalışmada da hamilelikteki kullanımının çocuklarda 7 yaşındaki DEHB belirtilerini ile ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin 11 yaşındaki verilerde desteklenmediği bildirilmiştir (Thompsonve ark. 2014). Ayrıca bu çalışma riskin diğer sık kullanılan ilaçlardan ziyade (örneğin aspirin, antiasit ve antibiyotikler) bizzat asetaminofen ile ilişkili olduğunu da ortaya koymaktadır. Hamilelikteki ilaç kullanımları ve DEHB ilişkisini araştıran çalışmalar son dönemde hız kazansa da, bahsedilen çalışmalarda genetik yatkınlığın ele alınmaması halen önemli bir kısıtlılıktır.

Anne Yaşı, Annenin Fiziksel ve Ruhsal Sağlığının Etkisi

Yakın dönem çalışmalardan bazıları genç anne yaşının (özellikle 20 yaştan küçük anne yaşında risk 25 ve üzeri anne yaşına göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur (Amsove Scerif 2015)), çocuğun ilk bebek olmasının DEHB açısından risk etkeni olabileceğini ortaya koymaktadır (Halmøy ve ark. 2012, Clements ve ark. 2015). Ancak aynı yönde sonuçlar elde edilmiş olsa da bu sonuçların kendisi DEHB olan genç annelerin riskli cinsel davranışlar nedeniyle hamile kalmalarına bağlı olduğunu yani asıl nedenin genetik risk olduğunu savunan çalışmalarda mevcuttur (Harpin 2005, Flory ve ark. 2007). 2014 yılında İsviçre'de yapılan önemli bir çalışmada kardeş ve kuzen eşleştirmeleri ile daha ayrıntılı analizler gerçekleştirilmiş, annenin ergenlik döneminde doğum yapmış olması DEHB için risk faktörü iken (HR:1.78), kuzen eşleştirmeli analizlerde HR değerinin 1.33 e gerilediği, kardeş eşleştirmeli analizlerde ise etkisinin tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (Chang ve ark. 2014). Bu verilerin aksine, Park ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anne yaşının artması DEHB'nin hem dikkatsizlik ön planda olan tip hem de kombine tipleri için risk faktörü olarak saptanmış, ilginç şekilde baba yaşının genç olması ise tüm DEHB alt tipleri açısından riskli bulunmuştur (Park ve ark. 2014).

Annenin ruh sağlığı ile ilgili sorunların DEHB üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı da maalesef yetersizdir. Clements ve arkadaşları annenin major depresyon hikayesinin DEHB riskini 2.3 kat arttırdığını belirtmiş, bu veriyi destekler şekilde Park ve arkadaşlarının çalışmasında da annenin hamilelik esnasında stres düzeyinin yüksek olmasının DEHB riskini 2.2 kat arttırdığı ortaya konmuştur (Park ve ark. 2014, Clements ve ark. 2015). Ancak iki çalışmanın da en önemli kısıtlılığı ailenin psikososyal yapısının ele alınmadan bu verilerin elde edilmiş olmasıdır. Ailenin içinde bulunduğu psikososyal çevredeki sorunlar, annenin depresyonu ve stresinin nedeni olabileceği gibi, DEHB nin de akla gelmeyen başka bir sebebi olabilir.

Son yıllarda annenin fiziksel sağlığı ile ilgili bazı sorunların DEHB ile ilişkisi de ortaya konmaya başlanmıştır. Bunlar arasında en önemlileri annenin hamilelik öncesinde BMI (body mass index) nin yüksek olması (Chen ve ark. 2013), hamilelik esnasında hipertiroidi (Andersen ve ark. 2014), epilepsi (Halmøy ve ark. 2012) ve gebeliğin tetik-

lediği hipertansiyondur (Amso ve Scerif 2015).(Fazla kilo için HR:1.23; obezite için HR:1.64; hipertiroidi için HR:1.14; epilepsi için HR: 1.7, hipertansiyon için HR:1.95).

Hamilelik/Doğum İlişkili Sorunların Etkisi

Prematurite

Yakın dönemde üç önemli toplum tabanlı çalışma ile DEHB ve hamilelik/doğumla ilişkili etkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bunlardan ilki Halmoy ve arkadaşlarının Norveçte yaptıkları (2012), 1997-2005 yılları arasında stimulan tedavisi alan, 1967-1987 doğumlu tüm erişkin bireyleri içeren çalışmadır, bu çalışmada yaklaşık 1.17 milyon kişi çalışmaya dahil edilmiştir (Halmøy ve ark. 2012). İkincisi Silva ve arkadaşları tarafından (2014) Avustralyada yapılan, stimulan tedavi alan ve almayan 12.991 çocuğun karşılaştırıldığı çalışmadır (Silva ve ark. 2014). Üçüncü çalışma ise Henriksen ve arkadaşları tarafından yapılan, Danimarkada 2000-2008 yılları arasında doğan 546.146 çocuğun incelendiği çalışmadır. Bu çalışmada izlemler esnasında 4617 çocuğa DEHB tanısı konduğu saptanmıştır (Henriksen ve ark. 2015). Bu üç çalışmanın ortaya koyduğu ortak sonuç erken doğum ve DEHB arasında pozitif bir ilişki olduğu ve gestasyonel yaş düştükçe bu ilişkinin daha da kuvvetli hale geldiğidir. Örneğin geç preterm dönemde doğan çocuklar için DEHB riski (33-37 hafta arasında) odds oranı 0.96 ve tahmini relatif risk 1.3 olarak saptanırken; 29 haftadan daha erken doğumlarda bu oranlar anlamlı şekilde artmakta, odds oranı 1.2 ve tahmini relatif risk ise 5.0 a yükselmektedir. Bu ilişki anne yaşı, anne eğitim düzeyi, evlilik durumu, çocuğun doğduğu yıl, cinsiyet ve diğer çalışmalarda kanıtlanmış çevresel faktörler kontrol edildiğinde de devam etmektedir. Amerika'da yapılan iki farklı çalışmada ise bu ilişki gösterilememiştir. Bunlardan ilki Harris ve arkadaşları tarafından yapılan (2013), geç preterm dönemde doğan çocuklarla termde doğan çocukların karşılaştırıldığı toplum tabanlı çalışmadır (Harris ve ark. 2013). Benzer şekilde 2243 DEHB çocuk ve 5631 sağlıklı çocukla yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Clements ve ark. 2015). Çalışma sonuçlarına göre biyolojik olarak erken doğum ve DEHB ilişkisi 2 önemli ihtimalle açıklanabilir: İlk ihtimal intrauterin dönemde nöral gelişimin tamamlanması için gereken sürenin sağlanamaması nedeniyle prematurite DEHB ye neden oluyor olabilir. İkinci ihtimal ise, erken doğuma neden olan genetik ve obstetrik risklerin, her iki durumunda asıl nedeni olmasıdır.

Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı ve DEHB ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları da çelişkiler içermektedir. On dokuz çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği (n=129.858) derlemede düşük doğum ağırlığı ve DEHB arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (OR/RR:15-9.6). Ancak ilişki olmadığını bildiren ve ilk analizlerde ilişki çıksa da düşük gestasyonel yaş, doğum indüksiyonu gibi bazı karıştırıcı etkenlerin kontrol edilmesinden sonra ilişkinin anlamsızlaştığını ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur (Halmøy ve ark. 2012, Clements ve ark. 2015, Henriksen ve ark. 2015).

Diğer Hamilelik/Doğum İlişkili Sorunlar

Halmoy ve arkadaşları (2012) sezeryan doğum, pre-eklampsi, doğumun indüklenmesi, doğumdan sonraki ilk 5 dakikada APGAR skorunun düşük olması ve yarık damak

dudak faktörlerinin DEHB riskini arttırdığını ortaya koymuştur (Sezaryen doğum için RR:1.3; preeklampsi için RR:1.2; induklenmiş doğum için RR:1.2; düşük APGAR skoru için RR:2.8; yarık damak dudak için RR:2.8) (Halmøy ve ark. 2012). Silva ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında ise bunlara ek olarak hem çocuğun cinsiyetinin belli konulardaki riske farklı etki ettiği saptanmış hem de maternal idrar yolu enfeksiyonu, kordprolapsusu, erken doğum tehdidi ile DEHB arasındaki ilişkiye vurgu yapılmıştır (maternal idrar yolu enfeksiyonu için kız ve erkek çocukta RR:1.3; preeklampsi için:erkeklerde RR:1.2, kızlarda :1.3; induklenmiş doğum için kızlarda RR: 1.2; kordprolapsusu için kızlarda RR: 1.3; erken doğum riski için erkeklerde RR: 1.8) (Silva ve ark. 2014). Ayrıca doğum esnasında bebeğin karşılaştığı iskemik- hipoksik kalma durumunun da DEHB ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Amso ve Scerif 2015). Bunlara ek olarak doğum sonrası ilk 4 haftada bebeğin yaşadığı enfeksiyonların DEHB riskini yaklaşık iki kat arttırdığı belirtilmiştir (Amso ve Scerif 2015).

Diyetin Etkisi

Kesitsel olgu-kontrol çalışmalarında DEHB'li ve sağlıklı çocuklar beslenme yetersizlikleri açısından incelenmiş, yağ asitleri, çinko ve demir eksikliğinin DEHB'li çocuklarda daha sık olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, beslenmeye bağlı yetersizlikler ve DEHB bulguları arasında pozitif ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur (Konofal ve ark. 2004, Arnold ve ark. 2005, Cortese ve ark. 2012). Ancak halen bu eksikliklerin DEHB nin etiyolojisinde rol oynayıp oynamadığı netleşmemiştir (Thapar ve ark. 2013). Çalışmaların verileri birbiriyle uyumlu değildir, bu durum muhtemelen metodolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Cortese ve ark. 2012). Ayrıca DEHB'li çocuklarda görülen bu eksikliklerin diyetle mi ilişkili olduğu yoksa DEHB'li çocuklarda besinlerin metabolizasyonu ile ilgili bir farklılık olduğu için mi eksikliklerin oluştuğu da henüz anlaşılammıştır (Burgess ve ark. 2000).

Diyet ve DEHB ilişkisini inceleyen diğer önemli bir çalışma grubu prenatal dönemdeki diyetin DEHB belirtileri ile ilişkisidir. Yakın dönem çalışmalar, prenatal dönemde annenin yağ asitleri ve şekerden zengin beslenmesinin IGF2 (İnsulinGrowth Factor-2) geninde metilasyona neden olduğunu, bu gendeki bozukluğun plasental ve fetal büyümeyi etkilediğini ve geliştirmekte olan beyinde DEHB ile ilgili bölgelerde (özellikle serebellum, hipokampus ve amigdala) sorunlara neden olduğunu savunmaktadır (Geschwind 2011). Bu sonuçlara ek olarak, IGF2 metilasyonu olan çocuklarda davranış problemlerinin de yüksek olması, DEHB ve KOKGB-DB komorbiditesinin etiyolojisinde bu epigenetik değişikliğin rolü olabileceğini akla getirmektedir (Geschwind 2011).

Diyetle ilgili yeni hipotezlerden biri de DEHB etiyolojisinde dopamin ve serotonin biyosentezinde kullanılan aromatik aminoasitlerden fenialanin ve triptofan ile fenialaninden sentezlenen tirozin eksikliğinin olası rolü ile ilgilidir (tirozin ve fenialanin dopamin için, triptofan ise serotonin sentezi için gerekli aminoasitlerdir). Bu alanda yapılan çalışmalar henüz yalnızca periferik kandaki aminoasit düzeyine bakarak yapılmış olup kendi aralarında bile çelişkili görünmektedir. Bazı çalışmalarda tirozin, triptofan ve fenialanin düzeyleri DEHB'li bireylerde kontrollere göre düşük bulunmuşken, bazı çalışmalarda da normal ve hatta serbest triptofan düzeyinde yükseklik olduğu belirtilmiştir (O'connor ve ark. 2000, Rutter ve ark. 2007, Ozbey ve Etker 2013).

Diyetin DEHB belirtileri üzerindeki etkisi ise uzun zamandır güncelliğini koruyan

bir konudur. Özellikle suni gıda boyalarının normal gelişim gösteren çocuklarda dahi hareketlilik belirtilerini arttırdığının gözlenmesi (McCann ve ark. 2007), DEHB'li çocuklar için hazırlanan tedavi programlarında diyetin ele alınması gerektiğini düşündürmektedir (Sonuga-Barke ve ark. 2013).

Sosyal Çevre, Erken Dönemde İhmal ve İstismar Maruziyeti

Aile çevresiyle ilgili olumsuzluklar ve düşük sosyoekonomik düzeyin DEHB yi de içeren önemli ruh sağlığı sorunları ile ilişkisi bilinmektedir (Pheula ve ark. 2011). 2015 yılında DEHB ve sosyoekonomik zorluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen 42 çalışmanın ele alındığı bir derlemede, 35 çalışmanın DEHB ve sosyoekonomik zorluklar arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koyduğu belirlenmiştir. Metaanaliz sonuçlarına göre sosyoekonomik zorluklar ve DEHB arasındaki ilişki için OR:1.82-2.21 olarak saptanmıştır (Fisher ve ark. 2016). (Düşük anne eğitimi için OR:1.91; Düşük baba eğitimi için OR: 2.10; tek ebeveynli aile için OR:1.85; düşük sosyoekonomik durum için: 2.21; ev hanımı çalışmayan anne için OR: 2.85; aylık gelir 1370 dolardan düşük aileler için OR: 4.51)

Buna ek olarak ihmal ve istismara uğramış çocuk ve erişkinlerde DEHB insidansının yüksek olduğu da uzun zamandan beri bilinmektedir (Famularo ve ark. 1992). Ancak, DEHB'li çocukların aile ortamlarının ve ebeveynlerin çocuğa olan davranışlarının, DEHB için bir etiyolojik neden mi yoksa çocuğun olumsuz davranışları nedeniyle ortaya çıkan bir sonuç mu olduğu halen tartışılmaktadır (Johnston ve Mash 2001, Hinshaw 2002, Seipp ve Johnston 2005, Tarver ve ark. 2014). Bazı yazarlar bunun karşılıklı bir etkileşim olduğunu ve ebeveynlerin çocuğun olumsuz davranışlarına verdiği sert yanıtların çocuğun belirtilerini arttırdığını, ancak kendilerinin de genetik olarak bu tarz yanıt vermeye yatkın olduklarını ortaya koymaktadır (Lifford ve ark. 2008, Keown 2012). Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir çalışmada, DEHB'li çocukların maruz kaldıkları ihmal ve istismar türleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış, ebeveynlerin kendi DEHB belirtileri ve çocukluk dönemi travmaları da araştırılarak, DEHB'li çocukların maruz kaldıkları ihmal ve istismar türlerinde kendileriyle ilgili özelliklerin mi yoksa ebeveyn ilişkili faktörlerin mi asıl riski oluşturduğu araştırılmıştır (Gul ve Gurkan 2016). Bu çalışmanın sonuçlarına göre DEHB'li çocuklardaki ihmal ve istismar riskinin çocuğun DEHB belirtilerinden ziyade anne ve baba ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. DEHB'li çocuklarda duygusal istismar riskinin çocuğun erkek cinsiyette olması ve annenin hareketlilik/ dürtüsellik belirtilerine sahip olması; cinsel istismar riskinin annenin kendi çocukluğunda duygusal istismar ve fiziksel ihmale uğramış olması ve babada dikkat eksikliği belirtilerinin varlığı; ve duygusal ihmal riskinin de annedeki hareketlilik-dürtüsellik belirtileri varlığında arttığı saptanmıştır.

Ebeveynlerin destekleyici ve daha az eleştirel bir ebeveynlik için desteklenmesinin, çocuğunu psikiyatrye getiren anne ve babaların erişkin DEHB açısından değerlendirilmesi ve erişkin psikiyatrisine yönlendirilmesinin hem çocuklardaki DEHB bulgularının şiddetinin artmasını engellemeye hem de komorbid durumların (örneğin KOKGB, davranım bozukluğu gibi) önlenmesinde etkili olacağı düşünülmektedir (Sonuga-Barke ve ark. 2005, Deault 2010, Johnston ve ark. 2012).

DEHB etiyolojisi ile ilgili diğer bir konu, ebeveyn yokluğu ve buna bağlı oluşan erken dönem fiziksel ve duygusal ihmaldir. Özellikle İngiltere ve Romanyada bebekliklerinin bir kısmını yuvada geçiren çocukların yüksek oranda DEHB ve otistik davranışlar sergilemeleri (Rutter ve Kreppner 2007), evlat edinilen çocukların büyük bir kısmında

da bu belirtilerin sıkça görülmesi erken dönem yoksunluklarının DEHB üzerine etkisini kanıtlar niteliktedir (O'connor ve ark. 2000, Rutter ve ark. 2007).

Sonuç

DEHB yaygınlığı ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri açısından oldukça önemli bir psikiyatrik bozukluktur. Geçmiş yıllardaki çalışmalarda DEHB'nin ailesel ve kalıtsal geçiş gösterdiği saptanmışsa da, diğer çoğu psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi, çevresel faktörlerin ve epigenetik değişikliklerin etkisiyle kliniğe yansımada ciddi farklılıklar görülmekte ve bu durum hastalığın tanı, tedavi ve önlenmesinde önemli zorluklara neden olmaktadır. Bu çalışmada ele alınan çevresel faktörlerin, DEHB etiolojisindeki yerinin daha net anlaşılabilmesi için, büyük örneklerde, epigenetik inceleme metodları ve uzunlamasına planlanmış çalışmalar eşliğinde tekrar ele alınması önemli bir gerekliliktir.

Kaynaklar

- Abuse S (2005). Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2005 Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) Overview of findings from the 2004 National Survey on Drug Use and Health. Washington, DC, US Department of Health and Human Services.
- Accornero VH, Amado AJ, Morrow CE, Xue L, Anthony JC, Band ES (2007) Impact of prenatal cocaine exposure on attention and response inhibition as assessed by continuous performance tests. *J Dev Behav Pediatr*, 28:195-205.
- Ackerman JP, Riggins T, Black M (2010) A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*, 125:554-565.
- Agrawal A, Scherrer JF, Grant JD, Sartor CE, Pergadia ML, Duncan AE et al. (2010) The effects of maternal smoking during pregnancy on offspring outcomes. *Prev Med*, 50:13-18.
- Akutagava-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH (2016) Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Rev Neurother*, 16:145-156.
- Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ, Slotkin TA (2005) Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure. *Environ Health Perspect*, 113:1027-1031.
- Amso D, Scerif G (2015) The attentive brain: insights from developmental cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 16:606-619.
- Andersen SL, Laurberg P, Wu C, Olsen J (2014) Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study. *BJOG*, 121:1365-1374.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition(DSM-5®). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Archer T, Garcia D (2016) Attention-deficit/hyperactivity disorder: focus upon aberrant N-methyl-D-aspartate receptors systems. *Curr Top Behav Neurosci*, 2016;29:295-311.
- Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR et al. (2005) Serum zinc correlates with parent-and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 15:628-636.
- Bada HS, Bann CM, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, LaGasse L et al. (2011) Preadolescent behavior problems after prenatal cocaine exposure: relationship between teacher and caretaker ratings (Maternal Lifestyle Study). *Neurotoxicol Teratol*, 33:78-87.
- Bada HS, Bann CM, Whitaker TM, Bauer CR, Shankaran S, LaGasse L et al. (2012) Protective factors can mitigate behavior problems after prenatal cocaine and other drug exposures. *Pediatrics*, 130:1479-1488.
- Baker GB, Bornstein R, Rouget A, Ashton S, Van Muyden J, Coultts R (1991) Phenylethylaminergic mechanisms in attention-deficit disorder. *Biol Psychiatry*, 29:15-22.
- Ball SW, Gilman SE, Mick E, Fitzmaurice G, Ganz ML, Seidman LJ et al. (2010) Revisiting the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD. *J Psychiatr Res*, 44:1058-1062.
- Banerjee E, Nandagopal K (2015) Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? *Neurochem Int*, 82:52-68.
- Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J (2003) Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev*, 75:21-33.
- Batstra LM, Hadders A, Neeleman J (2003) Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and

- academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev*, 75:21-33.
- Becker K, El-Faddagh M, Schmidt ME, Esser G, Laucht M (2008) Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Psychiatr*, 152:263-269.
- Bergwerff CE, Luman M, Blom HJ, Oosterlaan J (2016) No Tryptophan, tyrosine and phenylalanine abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One*, 11:e0151100.
- Bhatara V, Loudenberg R, Ellis R (2006) Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure an exploratory study. *J Atten Disord*, 9:515-522.
- Biederman J, Fitzgerald M, Spencer TJ, Bhide PG, McCarthy DM, Woodworth KY (2017) Is paternal smoking at conception a risk for ADHD? a controlled study in youth with and without ADHD. *J Atten Disord*, doi: 10.1177/1087054717690809.
- Biederman J, Petty CR, Bhide PG, Woodworth KY, Faraone S (2012) Does exposure to maternal smoking during pregnancy affect the clinical features of ADHD? results from a controlled study. *World J Biol Psychiatry*, 13:60-64.
- Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG (2010) Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125:1270-1277.
- Boyd TA, Ernhart CB, Greene TH, Sokol RJ, Martier R (1991) Prenatal alcohol exposure and sustained attention in the preschool years. *Neurotoxicol Teratol*, 13:49-55.
- Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP (2006) Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in US children. *Environ Health Perspect*, 114:1904-1909.
- Brinkma DM, Hoekstra PJ, Van den Hoofdakker B, De Bildt A, Buitelaar JK, Hartman CA et al. (2017) Age-dependent role of pre- and perinatal factors in interaction with genes on ADHD symptoms across adolescence. *J Psychiatr Res*, 90:110-117.
- Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J et al. (2006) A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry*, 63:74-81.
- Brown RT, Coles CD, Smith IE, Platzman KE, Silverstein J, Erickson S et al. (1991) Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. attention and behavior. *Neurotoxicol Teratol* 13:369-376.
- Brunzell DH, McIntosh JM (2012) Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: implications for smoking and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 37:1134-1143.
- Burd L, Klug MG, Martsolf JT, Kerbeshian J (2003) Fetal alcohol syndrome: neuropsychiatric phenomics. *Neurotoxicol Teratol*, 25:697-705.
- Burden MJ, Jacobson JL, Westerlund A, Lundahl LH, Morrison A, Dodge NC et al. (2010) An event related potential study of response inhibition in ADHD with and without prenatal alcohol exposure. *Clin Exp Res*, 34:617-627.
- Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L (2000) Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr*, 71:327-330.
- Carmody DP, Bennett DS, Lewis M (2011) The effects of prenatal cocaine exposure and gender on inhibitory control and attention. *Neurotoxicol Teratol*, 33:61-68.
- Cecil CA, Walton E, Barker ED (2016) Prenatal diet and childhood ADHD: exploring the potential role of IGF2 methylation. *Epigenomics*, 8:1573-1576.
- Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M (2010) Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34:1491-1494.
- Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M (2012) Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66:220-226.
- Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Almqvist C, Kuja-Halkola R, Sjölander A et al. (2014) Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*, 43:1815-1824.
- Chaste P, Leboyer M (2012) Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*, 14:281-292.
- Chen A, Cai B, Dietrich KN, Radcliffe J, Rogan WJ (2007) Lead exposure, IQ, and behavior in urban 5-to 7-year-olds: does lead affect behavior only by lowering IQ? *Pediatrics*, 119:650-658.
- Chen J, Chen P, Bo T, Luo K (2016) Cognitive and behavioral outcomes of intrauterine growth restriction school-age children. *Pediatrics*, 137:e20153868.
- Chen Q, Sjölander A, Långström N, Rodriguez A, Serlachius E, D'Onofrio BM et al. (2013) Maternal pre-pregnancy body mass index and offspring attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study using a sibling-comparison design. *Int J Epidemiol*, 43:83-90.
- Chiodo L, Covington MC, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J et al. (2007) Blood lead levels and specific attention effects in young children. *Neurotoxicol Teratol*, 29:538-546.

- Chiodo LM, Da Costa DE, Hannigan JE, Covington CY, Sokol RJ, Janisse J (2010) The impact of maternal age on the effects of prenatal alcohol exposure on attention. *Alcohol Clin Exp Res*, 34:1813-1821.
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL (2004) Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, 26:359-371.
- Chiu YHM, Hsu HHL, Coull BA, Bellinger DC, Kloog I, Schwartz J et al. (2016) Prenatal particulate air pollution and neurodevelopment in urban children: examining sensitive windows and sex-specific associations. *Environ Int*, 87:56-65.
- Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M et al. (2015) Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*, 20:727-734.
- Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A (2016) Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course—a systematic literature review. *Environ Res*, 147:383-398.
- Coles CD, Platzman KA, Raskind-Hood CL, Brown RT, Falek A, Smith IE (1997) A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 21:150-161.
- Comeau WL, Lee K, Anderson K, Weinberg J (2015). Prenatal alcohol exposure and adolescent stress increase sensitivity to stress and gonadal hormone influences on cognition in adult female rats. *Physiol Behav*, 148:157-165.
- Cornelius M, Goldschmidt L, DeGenna N, Day N (2007) Smoking during teenage pregnancies: effects on behavioral problems in offspring. *Nicotine Tob Res*, 9:739-750.
- Cornelius MD, De Genna NM, Leech SL, Willford JA, Goldschmidt L, Day NL (2011) Effects of prenatal cigarette smoke exposure on neurobehavioral outcomes in 10-year-old children of adolescent mothers. *Neurotoxicol Teratol*, 33:137-144.
- Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L and Willford JA (2001) Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr*, 22:217-225.
- Cortese S, Angriman M, Lecendreau M and Konofal E (2012) Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: what is the empirical evidence so far? a systematic review of the literature. *Expert Rev Neurother*, 12:1227-1240.
- Cortese S, Azoulay R, Castellanos FX, Chalard F, Lecendreau M, Chechin D et al. (2012) Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *World J Biol Psychiatry*, 13:223-231.
- Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, Kenny LC, Dinan TG, Khashan AS et al. (2015) Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 56:500-508.
- D Levin (2012) $\alpha 7$ -Nicotinic receptors and cognition. *Curr Drug Targets*, 13:602-606.
- D'Onofrio BM, Van Hulle CA, Waldman ID, Rodgers JL, Rathouz PJ, Lahey BB (2007) Causal inferences regarding prenatal alcohol exposure and childhood externalizing problems. *Arch Gen Psychiatry*, 64:1296-1304.
- Daley D, Jones K, Hutchings J, Thompson M (2009) Attention deficit hyperactivity disorder in preschool children: current findings, recommended interventions and future directions. *Child Care Health Dev*, 35:754-766.
- Davies W (2014) Sex differences in attention deficit hyperactivity disorder: candidate genetic and endocrine mechanisms. *Front Neuroendocrinol*, 35:331-346.
- Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Cornelius MD (2000) Effects of prenatal tobacco exposure on preschoolers' behavior. *J Dev Behav Pediatr*, 21:180-188.
- Deault LC (2010) A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev*, 41:168-192.
- Delaney-Black V, Covington C, Templin T, Ager J, Nordstrom-Klee B, Martier S et al. (2000) Teacher-assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics*, 106:782-791.
- Denson R, Nanson J, McWatters M (1975) Hyperkinesis and maternal smoking. *Can J Psychiatry*, 20:183-187.
- Dolan GP, Stone DH, Briggs AH (2009) A systematic review of continuous performance task research in children prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Alcohol*, 45:30-38.
- Eiden RD, Coles CD, Schuetz P, Colder CR (2014) Externalizing behavior problems among polydrug cocaine-exposed children: indirect pathways via maternal harshness and self-regulation in early childhood. *Psychol Addict Behav*, 28:139-153.
- Ellis LC, Berg-Nielsen TS, Lydersen S, Wichstrøm L (2012) Smoking during pregnancy and psychiatric disorders in preschoolers. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 21:635-644.
- Ende G, Cackowski S, Van Eijk, Sack M, Demirkat, Kleindienst N et al. (2016). Impulsivity and aggression in female BPD and ADHD patients: association with ACC glutamate and GABA concentrations. *Neuropsychopharmacology*, 41:410-418.
- Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Bart DB, Johnson C et al. (2007) Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect*, 115:792-798.
- Fagnano M, Conn KM, Halterman JS (2008) Environmental tobacco smoke and behaviors of inner-city children with asthma.

- Ambul Pediatr, 8:288-293.
- Famularo R, Kinscherrf R, Fenton T (1992) Psychiatric diagnoses of maltreated children: preliminary findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31:863-867.
- Faraone SV, Bonvicini C, Scassellati C (2014) Biomarkers in the diagnosis of ADHD--promising directions. *Curr Psychiatry Rep*, 16:497.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT (1993) Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics*, 92:815-822.
- Flory K, Molina BS, Pelham Jr WE, Gnagy E, Smith E (2007) ADHD and risky sexual behavior. *ADHD Rep*, 15(3):1-4.
- Fluegge K (2016) Does environmental exposure to the greenhouse gas, N₂O, contribute to etiological factors in neurodevelopmental disorders? a mini-review of the evidence. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 47:6-18.
- Fluegge K (2016) Does MeCP2 deficiency in autism confer protection against later development of Alzheimer's disease? a reply to Oberman and Pascual-Leone. *Med Hypotheses*, 92:18-20.
- Fluegge K (2016) The possible role of air pollution in the link between ADHD and obesity. *Postgrad Med*, 128:573-576.
- Fluegge K, Fluegge K (2016) Glyphosate use predicts healthcare utilization for ADHD in the Healthcare Cost and Utilization Project net (HCUPnet): a two-way fixed-effects analysis. *Pol J Environ Stud*, 25:1489-1503.
- Fried PA, Watkinson B, Gray R (1992) A follow-up study of attentional behavior in 6-year-old children exposed prenatally to marihuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol*, 14:299-311.
- Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J et al. (2009) Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 124: e1054-e1063.
- Frye RE, Rossignol D, Casanova MF, Martin V, Brown G, Edelson SM (2013) A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health*, 1: 31.
- Furtado EF, De Sá Roriz ST (2016) Inattention and impulsivity associated with prenatal alcohol exposure in a prospective cohort study with 11-years-old Brazilian children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 25:1327-1335.
- Gallo EF, Posner J (2016) Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry*, 3:555-567.
- Gao Y, Heldt SA (2015) Lack of neuronal nitric oxide synthase results in attention deficit hyperactivity disorder-like behaviors in mice. *Behav Neurosci*, 129:50-61.
- Geissler J, Lesch KP (2011) A lifetime of attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic challenges, treatment and neurobiological mechanisms. *Expert Rev Neurother*, 11:1467-1484.
- Getahun D, Rhoads GG, Demissie K, Lu SE, Quinn VP, Fasset MJ (2013) In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 131:e53-e61.
- Glass L, Graham DM, Dewese BN, Jones KL, Riley EP, Mattson SM (2014) Correspondence of parent report and laboratory measures of inattention and hyperactivity in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Neurotoxicol Teratol*, 42:43-50.
- Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Garcia IE (1998) An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect*, 106:347-353.
- Gul H, Gurkan CK (2016) Child maltreatment and associated parental factors among children with ADHD: a comparative study. *J Atten Disord*, doi: 10.1177/1087054716658123.
- Gustavson K, Ystrom E, Stoltenberg C, Susser E, Surén P, Magnus P et al. (2017) Smoking in pregnancy and child ADHD. *Pediatrics*, 139:e20162509.
- Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH et al. (2009) Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology*, 30:31-36.
- Halmøy A, Klungsoyr K, Skjærven R, Haavik J (2012) Pre-and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 71:474-481.
- Hamer M, Ford T, Stamatakis E, Dockray S, Batty GD (2011) Objectively measured secondhand smoke exposure and mental health in children: evidence from the Scottish Health Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 165:326-331.
- Han JY, Kwon HJ, Ha M, Paik KC, Lim MH, Lee SG et al. (2015) The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res*, 225:164-168.
- Hansen TG (2015) Anesthesia related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Pediatr Anesthesia*, 25:65-72.
- Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH (2015) Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiol Rev*, 95:785-807.
- Hariri M, Azadbakht L (2015) Magnesium, iron, and zinc supplementation for the treatment of attention deficit hyperactivity

- disorder: a systematic review on the recent literature. *Int J Prev Med*, 6:83.
- Harpin VA (2005) The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*, 90 (Suppl1):i2-i7.
- Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, Voge GA, Killian JM, Weaver AL, Colby CE et al.(2013) ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics*, 132:e630-e636.
- Heath CJ, Picciotto MR(2009) Nicotine-induced plasticity during development: modulation of the cholinergic system and long-term consequences for circuits involved in attention and sensory processing. *Neuropharmacology*, 56:254-262.
- Henriksen L, Wu CS, Secher NJ, Obel C, Juhl M (2015) Medical augmentation of labor and the risk of ADHD in offspring: a population-based study. *Pediatrics*, 135:672-677.
- Herranz G, Vilchez M, Ledo J, Sierra A (2014) Children born to heroin-addicted mothers: what's the outcome 25 years later. *J Addict Res Ther*, 5:180.
- Heyer DB, Meredith RM (2017) Environmental toxicology: sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*, 58:23-41.
- Hinshaw SP (2002) Preadolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: I. background characteristics, comorbidity, cognitive and social functioning, and parenting practices. *J Consult Clin Psychol*, 70:1086.
- Huang S, Hu H, Sánchez BN, Peterson KE, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H et al.(2016) Childhood blood lead levels and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a cross-sectional study of Mexican children. *Environ Health Perspect*, 124:868-874.
- Indredavik MS, Vik T, Evensen KAI, Skranes J, Taraldsen G, Brubakk AM (2010) Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *J Dev Behav Pediatr*, 31:286-294.
- Jacobson SW, Carr LG, Croxford J, Sokol RJ, Li TK, Jacobson JL (2006) Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *J Pediatr*, 148:30-37.
- Joelsson P, Chudal R, Talati A, Suominen A, Brown AS, Sourander A (2016) Prenatal smoking exposure and neuropsychiatric comorbidity of ADHD: a finnish nationwide population-based cohort study. *BMC Psychiatry*, 16:306.
- Johnston C, Mash EJ (2001) Families of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: review and recommendations for future research. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 4:183-207.
- Johnston C, Mash EJ, Miller N, Ninowski JE (2012) Parenting in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Physiol Rev*, 32:215-228.
- Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone SV (2015) Oxidative stress and ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*, 19:915-924.
- Kahn RS, Khoury J, Nichols WC and Lanphear BP (2003) Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr*, 143:104-110.
- Kalkbrenner AE, Windham GC, Serre ML, Akita Y, Wang X, Hoffman K et al. (2015) Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. *Epidemiology*, 26:30-42.
- Keown LJ (2012) Predictors of boys' ADHD symptoms from early to middle childhood: the role of father-child and mother-child interactions. *J Abnorm Child Psychol*, 40:569-581.
- Kesmodel US, Bertrand J, Støvring H, Skarpsness B, Denny CH, Mortensen EL (2012) The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid pregnancy on the child's intelligence, attention, and executive function. *BJOG*, 119:1180-1190.
- Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Bucholz KK, Madden PA et al.(2006) Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Physiol Med*, 36:1461-1472.
- Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mourn EC (2004) Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158:1113-1115.
- Kovess V, Keyes KM, Hamilton A, Pez O, Bitfoi A, Koç C et al. (2015) Maternal smoking and offspring inattention and hyperactivity: results from a cross-national European survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 24:919-929.
- Leech S, Richardson GA, Goldschmidt L, Day N (1999) Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicol Teratol*, 21:109-118.
- Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J (2014) Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*, 168:313-320.
- Lifford KJ, Harold GT, Thapar A (2008) Parent-child relationships and ADHD symptoms: a longitudinal analysis. *J Abnorm Child Psychol*, 36:285-296.
- Linares TA, Singer LT, Kirchner HL, Short EJ, Min MO, Hussey P et al.(2006) Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *J Pediatr Psychol*, 31:85-97.
- Lindblad F, Hjern A (2010) ADHD after fetal exposure to maternal smoking. *Nicotine Tob Res*, 12:408-415.
- Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A et al. (2003) Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of

- attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*, 160:1028-1040.
- Louth EL, Bignell W, Taylor CL, Bailey CD (2016) Developmental ethanol exposure leads to long-term deficits in attention and its underlying prefrontal circuitry. *Eneuro*, 3(5):pii: ENEURO.0267-16.2016.
- Makin J, Fried PA, Watkinson BA (1991) A comparison of active and passive smoking during pregnancy: long-term effects. *Neurotoxicol Teratol*, 13:5-12.
- Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C et al. (2010) Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*, 118:1768-1774.
- Martinez L, Prada E, Satler C, Tavares MC, Tomaz C (2016) Executive dysfunctions: the role in attention deficit hyperactivity and post-traumatic stress neuropsychiatric disorders. *Front Psychol*, 7:1230.
- Mattson SN, Riley EP (2000) Parent ratings of behavior in children with heavy prenatal alcohol exposure and IQ matched controls. *Alcohol Clin Exp Res*, 24:226-231.
- Maughan B, Taylor C, Taylor A, Butler N, Bynner J (2001) Pregnancy smoking and childhood conduct problems: a causal association? *J Child Psychol Psychiatry*, 42:1021-1028.
- Max W, Sung HY, Shi Y (2013) Attention deficit hyperactivity disorder among children exposed to secondhand smoke: a logistic regression analysis of secondary data. *Int J Nurs Stud*, 50:797-806.
- McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K et al. (2007) Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*, 370:1560-1567.
- McFadden KL, Cornier MA, Tregellas JR (2014) The role of alpha-7 nicotinic receptors in food intake behaviors. *Front Psychol*, 5:553.
- McGregor IS, Bowen MT (2012) Breaking the loop: oxytocin as a potential treatment for drug addiction. *Hormon Behav*, 61:331-339.
- Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S (2002) Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41:378-385.
- Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J (1996) Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry*, 153:1138-1142.
- Min MO, Minnes S, Lang A, Weishampel P, Short EJ, Yoon S et al. (2014) Externalizing behavior and substance use related problems at 15 years in prenatally cocaine exposed adolescents. *J Adolesc*, 37:269-279.
- Minnes S, Singer LT, Kirchner HL, Short E, Lewis B, Satayathum S et al. (2010) The effects of prenatal cocaine exposure on problem behavior in children 4–10 years. *Neurotoxicol Teratol*, 32:443-451.
- Monk BR, Leslie FM, Thomas JD (2012). The effects of perinatal choline supplementation on hippocampal cholinergic development in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Hippocampus*, 22:1750-1757.
- Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, Reed R, Peresie H, Maher C et al. (1979) Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med*, 300:689-695.
- Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd LD (2007). Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry*, 61:1320-1328.
- Nigg JT, Knottnerus GM, Martel MM, Nikolas M, Cavanagh K, Karmaus W et al. (2008) Low blood lead levels associated with clinically diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder and mediated by weak cognitive control. *Biol Psychiatry*, 63:325-331.
- Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K (2010) Confirmation and extension of association of blood lead with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry*, 51:58-65.
- Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL et al.(2005) Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol*, 27:429-438.
- Noreika V, Falter CM, Rubia K (2013) Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 51:235-266.
- Nulman I, Rovet J, Greenbaum R and Loebstein M (2001) Neurodevelopment of adopted children exposed in utero to cocaine: the Toronto Adoption Study. *Clin Invest Med*, 24:129.
- Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM (2010) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism-effects of medication. *Behav Brain Funct*, 6:29.
- Obel C, Linnet KM, Henriksen TB, Rodriguez A, Järvelin MR, Kotimaa A et al.(2009) Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring—comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiol*, 38:698-705.

- Obel C, Olsen J, Henriksen TB, Rodriguez A, Järvelin MR, Moilanen I et al. (2010) Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for hyperkinetic disorder? findings from a sibling design. *Int J Epidemiol*, 40:338-345.
- Obel C, Zhu JL, Olsen J, Breining S, Li J, Grønberg TK et al. (2015) The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy—a reexamination using a sibling design. *J Child Psychol Psychiatry*, 57:532-537.
- O'Connor TG, Rutter M, RAS Team (2000) Attachment disorder behavior following early severe deprivation: extension and longitudinal follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:703-712.
- Ornøy A (2003) The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders. *Toxicol Lett*, 140:171-181.
- Ornøy A, Michailovskaya V, Lukashov I, Bar-Hamburger R, Harel S (1996) The developmental outcome of children born to heroin-dependent mothers, raised at home or adopted. *Child Abuse Negl*, 20:385-396.
- Ornøy A, Daka L, Goldzweig G, Gil Y, Mjen L, Levit S et al. (2010) Neurodevelopmental and psychological assessment of adolescents born to drug-addicted parents: effects of SES and adoption. *Child Abuse Negl*, 34:354-368.
- Ornøy A, Segal J, Bar Hamburger R and Greenbaum C (2001) Developmental outcome of school age children born to mothers with heroin dependency: Importance of environmental factors. *Dev Med Child Neurol*, 43:668-675.
- Palmer RH, Bidwell LC, Heath AC, Brick LA, Madden PA, Knopik VA (2016) Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring externalizing problems: contextual effects in a sample of female twins. *Behav Genet*, 46:403-415.
- Park S, Cho SC, Kim JW, Shin MS, Yoo HJ, Oh SM et al. (2014) Differential perinatal risk factors in children with attention-deficit/hyperactivity disorder by subtype. *Psychiatry Res*, 219:609-616.
- Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, McAllister JM, Davis MM (2012) Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *JAMA*, 307:1934-1940.
- Pei-Chen Chang J, Lane HY, Tsai GE (2014) Attention deficit hyperactivity disorder and N-methyl-D-aspartate (NMDA) dysregulation. *Curr Pharm Des*, 20:5180-5185.
- Pheula GF, Rohde LA and Schmitz M (2011) Are family variables associated with ADHD, inattentive type? A case-control study in schools. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20:137-145.
- Pirkle JL, Bernert JT, Caudill SP, Sosnoff CS, Pechacek TF (2006) Trends in the exposure of nonsmokers in the US population to secondhand smoke: 1988-2002. *Environ Health Perspect*, 114:853-858.
- Pohlbeln H, Rach S, De Henauf S, Eiben G, Gwozd W, Hadjigeorgiou C et al. (2017) Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the IDEFICS study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, doi: 10.1007/s00787-017-0966-2.
- Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*, 164:942-948.
- Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB et al. (2006) Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, 118:e1845-e1859.
- Richardson GA, Conroy ML, Day NL (1996) Prenatal cocaine exposure: effects on the development of school-age children. *Neurotoxicol Teratol*, 18:627-634.
- Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby C, Day NL (2013) Effects of prenatal cocaine exposure on child behavior and growth at 10 years of age. *Neurotoxicol Teratol*, 40:1-8.
- Richardson GA, Goldschmidt L, Leech S, Willford J (2011) Prenatal cocaine exposure: Effects on mother-and teacher-rated behavior problems and growth in school-age children. *Neurotoxicol Teratol*, 33:69-77.
- Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J (2009) Continued effects of prenatal cocaine use: preschool development. *Neurotoxicol Teratol*, 31:325-333.
- Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L (2002) Prenatal alcohol and marijuana exposure: effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol*, 24:309-320.
- Richardson MA, Grant-Knight W, Beeghly M, Rose-Jacobs R, Chen CA, Appugliese DP et al. (2016) Psychological distress among school-aged children with and without intrauterine cocaine exposure: perinatal versus contextual effect. *J Abnorm Child Psychol*, 44:547-560.
- Rijlaarsdam J, Cecil CA, Walton E, Mesirov MS, Relton CL, Gaunt TR et al. (2017) Prenatal unhealthy diet, insulin like growth factor 2 gene (IGF2) methylation, and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in youth with earlyonset conduct problems. *J Child Psychol Psychiatry*, 58:19-27.
- Rodriguez A, Olsen J, Kotimaa A, Kaakinen M, Moilanen I, Henriksen TB et al. (2009) Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity. *J Child Psychol Psychiatry*, 50:1073-1083.

- Rogers EE, Hintz SR (2016) Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol*, 40:497-509.
- Ross SJM, Brewin CR, Curran HV, Furlong CE, Abraham-Smith KM, Harrison V (2010) Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides. *Neurotoxicol Teratol*, 32:452-459.
- Roy A, Bellinger D, Hu H, Schwartz J, Ettinger AS, Wright RO et al. (2009) Lead exposure and behavior among young children in Chennai, India. *Environ Health Perspect*, 117:1607-1611.
- Russell AE, Ford T, Williams R and Russell G (2016) The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev*, 47:440-458.
- Rusyniak DE, Nañagas NA (2004) Organophosphate poisoning. *Semin Neurol*, 24:197-204.
- Rutter M, Beckett C, Castle J, Colvert E, Kreppner J, Mehta M et al. (2007) Effects of profound early institutional deprivation: An overview of findings from a UK longitudinal study of Romanian adoptees. *Eur J Dev Psychol*, 4:332-350.
- Rutter M, Kreppner J, Croft C, Murin M, Colvert E, Beckett C et al. (2007) Early adolescent outcomes of institutionally deprived and non - deprived adoptees. *J Child Psychol Psychiatry*, 48:1200-1207.
- Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Kurata T, Takahashi J et al. (2015) Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 228:746-751.
- Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D (2017) Prenatal risk factors and the etiology of ADHD-review of existing evidence. *Curr Psychiatry Rep*, 19:1.
- Seipp CM, Johnston C (2005) Mother-son interactions in families of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without oppositional behavior. *J Abnorm Child Psychol*, 33:87-98.
- Sharma A, Couture J (2014) A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*, 48:209-225.
- Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C (2014) Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 133:e14-e22.
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I (2009) Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 194:204-211.
- Skoglund C, Chen Q, Lichtenstein P, Larsson H (2014) Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry*, 55:61-68.
- Slinning K (2004) Foster placed children prenatally exposed to poly-substances. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13:19-27.
- Sonuga-Barke EJ, Auerbach J, Campbell SB, Daley D, Thompson M (2005) Varieties of preschool hyperactivity: multiple pathways from risk to disorder. *Dev Sci*, 8:141-150.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M et al. (2013) Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*, 170:275-289.
- Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T et al. (2001) Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics*, 108:e34.
- Spencer TJ, Biederman J, Mick E (2007) Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Psychiatr Psychol*, 32:631-642.
- Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanić K et al. (2012) Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*, 87:120-129.
- Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD, Parrish-Johnson JC (1986) Attention, distraction and reaction time at age 7 years and prenatal alcohol exposure. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 8:717-725.
- Streissguth AP, Bookstein FL, Sampson PD, Barr HM (1989) Neurobehavioral effects of prenatal alcohol: Part III. PLS analyses of neuropsychologic tests. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 11:493-507.
- Streissguth AP, Herman CS, Smith DW (1978) Intelligence, behavior, and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: a report on 20 patients. *J Pediatr*, 92:363-367.
- Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM (1989) Neurobehavioral dose - response effects of prenatal alcohol exposure in humans from infancy to adulthood. *Ann N Y Acad Sci*, 562:145-158.
- Tarver J, Daley D, Sayal K (2014) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev*, 40:762-774.
- Thapar A, Cooper M (2016) Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 387:1240-1250.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K (2013) Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 54:3-16.
- Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, Van den Bree M, Thomas H et al. (2003) Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry*, 160:1985-1989.

- Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, Van den Bree M, Rutter M et al. (2009) Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry*, 66:722-727.
- Thompson JM, Waldie KE, Wall CR, Murphy R, Mitchell EA, Group AS (2014) Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One*, 9:e108210.
- Todd RD, Neuman RJ (2007) Gene–Environment interactions in the development of combined type ADHD: evidence for a synapse based model. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144:971-975.
- Tournebise J, Gibaja V, Kahn JP (2017) Acute effects of synthetic cannabinoids: update 2015. *Subst Abus*, 38:344-366.
- Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N, Savelkoul HF (2014) Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23:519-529.
- Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M (2016) Environmental pollutants and child health: a review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*, 219:331-342.
- Wakschlag LS, Pickett KE, Kasza KE, Loeber R (2006) Is prenatal smoking associated with a developmental pattern of conduct problems in young boys? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:461-467.
- Wang HL, Chen XT, Yang B, Ma FL, Wang S, Tang ML et al. (2008) Case-control study of blood lead levels and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese children. *Environ Health Perspect*, 116:1401-1406.
- Wang X, Xu Z, Miao CH (2014) Current clinical evidence on the effect of general anesthesia on neurodevelopment in children: an updated systematic review with meta-regression. *PLoS One*, 9:e85760.
- Ware AL, Crocker N, O'Brien JW, Deweese BN, Roesch SC, Coles CD et al. (2012) Executive function predicts adaptive behavior in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure and attention deficit/hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 36:1431-1441.
- Ware AL, Glass L, Crocker N, Deweese BN, Coles CD, Kable JA et al. (2014) Effects of prenatal alcohol exposure and attention deficit/hyperactivity disorder on adaptive functioning. *Alcohol Clin Exp Res*, 38:1439-1447.
- Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A (1992) Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics*, 90:342-349.
- Whitaker TM, Bada HS, Bann CM, Shankaran S, LaGasse L, Lester BM et al. (2011) Serial pediatric symptom checklist screening in children with prenatal drug exposure. *J Dev Behav Pediatr*, 32:206-215.
- Willcutt EG (2012) The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9:490-499.
- Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM, Bor W, Andersen MJ, Richards D et al. (1998) Maternal cigarette smoking and child psychiatric morbidity: a longitudinal study. *Pediatrics*, 102:e11.
- Wilson GS, McCreary R, Kean J, Baxter JC (1979) The development of preschool children of heroin-addicted mothers: a controlled study. *Pediatrics*, 63:135-141.
- Yolton K, Cornelius M, Ornoy A, McGough J, Makris S, Schantz S (2014) Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicol Teratol*, 44:30-45.
- Yu CJ, Du JC, Chiou HC, Chung MY, Yang W, Chen YS et al. (2016) Increased risk of attention deficit/hyperactivity disorder associated with exposure to organophosphate pesticide in Taiwanese children. *Andrology*, 4:695-705.
- Zhang H, Du L, Du Z, Jiang H, Han D, Li Q (2015) Association between childhood exposure to single general anesthesia and neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis of cohort study. *J Anesth*, 29:749-757.
- Zhu JL, Olsen J, Liew Z, Li J, Niclasen J, Obel C (2014) Parental smoking during pregnancy and ADHD in children: the Danish national birth cohort. *Pediatrics*, 134:e382-e388.
- Ziegler S, Pedersen ML, Mowinckel AM, Biele G (2016) Modelling ADHD: A review of ADHD theories through their predictions for computational models of decision-making and reinforcement learning. *Neurosci Biobehav Rev*, 71:633-656.

Hesna Gül, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara; **Bedriye Öncü Çetinkaya**, Ankara Üniv., Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: Hesna Gül, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara.

E-mail: drhesnagul@gmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir. · No conflict of interest is declared related to this article.

Geliş tarihi/Submission date: 19 Nisan/April 19, 2017 · **Kabul Tarihi/Accepted:** 17 Haziran/June 17, 2017
