

Prenatal Enflamasyon ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

Relationship between Prenatal Inflammation and Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Canan Kuygun Karcı ¹ 

Öz

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize kronik, nörogelişimsel bir bozukluktur. Akademik, sosyal, duygusal ve bilişsel alanlarda bozulma ile seyredir. DEHB etiolojisinde genetik ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır. DEHB tanısı alanlarda yapılan çok sayıda çalışmada enflamasyon ile ilişkili parametrelerde yükseklik saptanmıştır. Alerjik ve immünolojik durumlar ile DEHB birtelliği, DEHB etiolojisinde immün sistem etkisini düşündürmektedir. Prenatal dönemde maruz kalınan enflamasyon ile nörogelişimsel bozukluklar arasındaki güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. DEHB oluşumuna neden olabilecek prenatal risk faktörlerinden kabul edilen maternal diyabet, vücut kitle indeksi, preeklampsi, enfeksiyon, annenin kronik veya otoimmün hastalıkları gibi parametreler annenin enflamatuvar profili ile ilişkili bulunmaktadır. Bu nedenle intrauterin enflamasyona maruziyet ile DEHB arasındaki ilişki ilgi çekmektedir. Bu derlemede, maternal immün sistem hiperaktivasyonuna neden olabilecek durumlar ile olası prenatal nöroenflamasyon ve DEHB ilişkisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Enflamasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, immün aktivasyon

Abstract

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a chronic neurodevelopmental disorder characterized by attention deficit, hyperactivity, and impulsivity. ADHD presents impairments in academic, social, emotional and cognitive domains. Genetic and environmental factors play a role in the etiology of ADHD. Numerous studies showed that parameters associated with inflammation were higher in patients with ADHD. Due to the co-occurrence of ADHD and allergic and immunologic disorders, it is thought that the immune system has an effect on ADHD etiology. Previous studies showed that there is a strong association between prenatal inflammation exposure and neurodevelopmental disorders. Maternal diabetes mellitus, body mass index, preeclampsia, infections and chronic or autoimmune disorders of the mother are accepted as prenatal risk factors of ADHD. All these risk factors are associated with the immune profile of the mother. Because of this, the association between ADHD and intrauterine inflammation exposure is attractive. In this paper, the association of ADHD and perinatal inflammation due to maternal immune activation is reviewed.

Keywords: Inflammation, attention deficit hyperactivity disorder, immune activation

¹Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Adana, Türkiye

✉ Canan Kuygun Karcı, Ekrem Tok Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Adana, Türkiye
c_kuy@hotmail.com | 0000-0002-9355-9449

Geliş tarihi/Received: 27.10.2020 | Kabul tarihi/Accepted: 24.12.2020 | Çevrimiçi yayın/Published online: 03.06.2021

DİKKAT Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dünya genelinde çocukların yaklaşık %5-10'unu etkileyen, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (American Psychiatric Association 2013). Akademik, sosyal, duygusal ve bilişsel alanda bozulmalara yol açmaktadır. Erkeklerde kızlara kıyasla 2 kat daha sık gözlenmektedir. Daha çok çocukluk çağı bozukluğu olarak bilinse de DEHB tanısı alanların yaklaşık %50'sinin erişkinlik döneminde de şikayetlerinin devam ettiği gözlenmiştir (Faraone ve ark. 2015).

DEHB'nin karmaşık ve çok faktörlü etiyojisi araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Genetik yatkınlığın etkisi (%75) kesin olarak kabul edilmekle beraber (Bierderman ve Faraone 2005), tek nedenin kalıtım olmadığı da aşikardır. DEHB ile ilişkili değişkenlerin %20 ila %30 kadarını çevresel faktörlerin oluşturduğu düşünülmektedir (Verlaet ve ark. 2014). Çevresel faktörler arasında da en çok ilgi çeken ve araştırılan konulardan biri prenatal dönemde beyin gelişimine etki eden faktörlerdir. Yaşamın erken döneminde maruz kalınan enflamasyon ve nörogelişimsel bozukluklar arasında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Oldenburg ve ark. 2020).

Glial hücrelerin aktivasyonu, sitokin, kemokin, prostaglandin, nitrik oksit (NO), reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve immün sistem hücrelerinin infiltrasyonu sonucunda beyinde enflamasyon meydana gelmektedir (Alvarez-Arellano ve ark. 2020). DEHB patofizyolojisinde nöroenflamasyonun rolünü araştırılan çalışmalar artmaktadır. Literatürde, DEHB belirtileri gösteren grupta serum sitokin seviyelerinin, DEHB tanısı almayan gruba göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır (Donfrancesco ve ark. 2016, Anand ve ark. 2017, Darwish ve ark. 2018). Küçük örneklemli bir çalışmada İnterlökin 1-reseptör antagonisti (*IL-1Ra*) genindeki polimorfizmin DEHB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Segman ve ark. 2002). Oades ve arkadaşlarının çalışmasında (2010) proenflamatuvar serum sitokinleri ile DEHB semptom şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Enflamasyon belirteci olarak dikkate alınması gereken anti-bazal ganglion antikor (Toto ve ark. 2015) ve dopamin taşıyıcısına karşı oluşan antikor seviyelerinin (Giana ve ark. 2015, Adriani ve ark. 2018) DEHB tanısı alanlarda yüksek olduğu saptanmıştır. Serebrospinal sıvıda yapılan tek çalışmada, DEHB tanısı olan hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) TNF-beta seviyelerinin daha yüksek, IL-4 seviyelerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Mittleman ve ark. 1997). İlgi çekici iki çalışmada ise DEHB tanısı alan çocuklarda nötrofil/lenfosit oranlarının yüksek olduğu ve enflamasyon lehine yorumlanabileceği bildirilmiştir (Avcil 2018, Önder ve ark. 2021). Tüm bu çalışmalar küçük örneklemli ve araştırılan molekül açısından heterojendir. Bu nedenle araştırmalar arasında karşılaştırma yapmak güçleşmektedir.

Diğer yandan immünolojik hastalıklar ve alerji ile DEHB arasındaki bağlantı hem kişinin kendisinde hem de annesi ile ilişkili olarak araştırılmıştır. Atopik hastalığı olanlarda DEHB eşlik etme olasılığı %30-50 daha fazla iken (Schans ve ark. 2017), juvenil artrit, Tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit (Nielsen ve ark. 2017), psöriazis, Crohn ve ülseratif kolit (Hegvik ve ark. 2019) ile DEHB arasındaki bağlantı immün sistem üzerine ilgiyi artırmaktadır.

Annenin enflamatuvar ve immün sistem hastalıkları, obezitesi gibi maternal risk faktörleri annenin enflamatuvar profili ile ilişkili bulunmaktadır. Bu durum, nöral gelişim sırasında maruz kalınan enflamasyonun DEHB patofizyolojisinde rol oynama ihtimalini güçlendirmektedir (Terasaki ve ark. 2016, Dunn ve ark. 2019). Bu derlemede, maternal immün sistem hiperaktivasyonuna neden olabilecek durumlar ile olası perinatal nöroenflamasyon ve DEHB ilişkisi gözden geçirilecektir.

Maternal diabetes mellitus ve adipozite

Annedeki diyabete bağlı gebelikte kan şekeri yüksekliğinin serbest radikaller aracılığı ile oksidatif strese yol açarak enflamatuvar bir çevre oluşturduğu (Ornoy ve ark. 2015), fetüs beyni üzerinde değişikliklere neden olabileceği ve bunun da davranışsal, nörogelişimsel sonuçları olabileceği bildirilmiştir (Eidelman ve Samueloff 2002, Chandna ve ark. 2015). Hayvan çalışmaları gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve üzerine binen enfeksiyonun transkripsiyonel değişikliklere yol açarak psikiyatrik bozukluklarla ilişkili yolları etkilediği gösterilmiştir (Money ve ark. 2018).

İsveç Ulusal Kayıt Verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada annedeki Tip 1 DM varlığının çocukta DEHB riskini %35 artırdığı gözlenirken, sosyoekonomik parametrelerin eklenmesi ile fark oluşmadığı gözlenmiştir (Ji ve ark. 2018). Toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında annede Tip 1 DM (diabetes mellitus) varlığının çocukta DEHB riskini arttığı (OR=1.6) gözlenirken, Tip 2 DM varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Instanes ve ark. 2017). Bir diğer çalışmada ise adolesan DEHB ile maternal Tip1 DM arasında ilişki saptanmamış ancak bu çalışmada DEHB tedavisi almakta olanlar nedeniyle dikkat ile ilgili sorun, ölçmek için yapılan teste yeterince yansımamış olabilir (Bytoft ve ark. 2017). Nomura ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında (n=212), GDM ile düşük sosyoekonomik düzey birlikteliğinin çocukta DEHB riskini arttığı bildirilmiştir. Li ve ark.'nın (2014) çalışması ise normal kiloda veya obez annelerde GDM veya pregestasyonel DM varlığının çocukta DEHB riski üzerine etkisinin olmadığını göstermiştir. Kong ve ark. (2018) annede pregestasyonel DM ile beraber ağır obezite varlığının çocukta DEHB riskini altı kat arttığını ancak GDM varlığının etkisinin açık olmadığını rapor etmiştir. Başka bir çalışmada ise annede Tip 1(%57) ve Tip 2 DM (%43) varlığının çocukta DEHB riskini artırdığı, GDM varlığının artırmadığı ancak antidiyabetik tedavi alıp almadığına göre alt gruplara bakıldığında tedavi gerektiren GDM varlığında riskin %26 oranında arttığı gösterilmiştir (Xiang ve ark. 2018). Sonuç olarak annede DM varlığının çocukta DEHB riski ile ilişkili olabileceği ve sosyoekonomik düzey, vücut kitle indeksi, DM tipi, tedavi alıp almadığı gibi faktörlerden etkilenebileceği düşünülmüştür.

Leptinin, adipoz dokunun miktarı ile orantılı olarak salınan, enflamatuvar etkisi olan bir hormon olduğu bilinmektedir. Annenin gebelik öncesi vücut kitle indeksi (BMI) ile çocukta DEHB riskinin ilişkili olabileceği ve bu etkide enflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında, gebelik öncesi fazla kilolu kadınların çocuklarında DEHB riskinin %30, obez kadınların çocuklarında ise %42 oranında arttığı gösterilmiştir (Jenabi ve ark. 2019). Bu meta-analizde Amerika ve Avrupa ülkelerinde yapılmış, gözlemsel çalışmalar

yer almaktadır ve bazı çalışmalarda BMI, öz bildirimle dayalı olarak kaydedilmiştir. Daha eski bir meta-analizde de aynı şekilde annenin gebelik öncesi fazla kilolu veya obez olması ile çocukta DEHB ilişkili bulunmuştur (Sanchez ve ark. 2018). Ancak bu meta-analiz kısıtlı veri tabanı üzerinde, 6 çalışma ile yapılmıştır.

Preeklampsii

Hayvan çalışmalarında maternal immün aktivasyona cevap olarak fetüs beyinde interlökin-17a (IL-17a) aktivasyonunun meydana geldiği, bunun da çocukta davranışsal bozukluklara yol açabileceği gösterilmiştir (Choi ve ark. 2016). Preeklampside IL-17a ve diğer sitokinlerin arttığını gösteren çalışmalardan yola çıkarak, maternal enflamasyonun preeklampside rol oynadığı ileri sürülmektedir (Böhm ve ark. 2019). İnsan çalışmalarında preeklampsii ile DEHB ilişkisine dair kanıtlar çelişkilidir. Preeklampsinin riski artırdığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Golmirzaei ve ark. 2013, Böhm ve ark. 2019), riskin artmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (Gustafsson ve Kallen 2011, Amiri ve ark. 2012). Bu çalışmaların çoğu küçük örneklemli ve/veya vaka-kontrol çalışmalarıdır ve DEHB nedeni olabilecek diğer faktörlerin (erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi) dışlanmamış olması kısıtlılık yaratmaktadır. Bir sistematik derlemede preeklampsinin çocukta DEHB riskini %30 artırdığı bildirilmiştir (Maher ve ark. 2019). Bir prospektif kohort çalışmasında preeklampsinin çocukta 7 yaşında DEHB tanısı alma riskini 3 kat, 10 yaşında ise 4 kat artırdığı rapor edilmiştir (Dachew ve ark. 2019). Yeni bir kohort çalışmasında preeklampsinin çocukta DEHB riskini %15 oranında artırdığı, preeklampsiiye düşük doğum ağırlığı eklendiğinde bu oranın %43'e çıktığı gösterilmiştir (Maher ve ark. 2020).

Maternal diğer kronik hastalıklar ve enfeksiyon

Maternal enflamasyon ile çocukta DEHB riskini araştıran prospektif, ilk insan çalışmasında annenin gebelikteki sitokin seviyeleri (IL-6, TNF-alfa, Monosit kemoatraktan protein-1) incelenmiştir (Gustafsson ve ark. 2020). Gebeliğin üçüncü trimestrindeki sitokin seviyeleri ile 4-6 yaşlarındaki DEHB belirtilerindeki artış arasında ilişki saptanmıştır. Maternal enflamasyonun çocukta DEHB riskinde oynadığı yol şu mekanizmalarla açıklanabilmektedir; annenin sitokinleri a) plasentayı geçebilir ve fetüs beyinde sitokin artışına yol açabilir, b) plasentada epigenetik değişikliklere yol açarak plasental sitokin ekspresyonunu artırabilir, c) desidua'daki immün hücreleri uyarabilir ki bu da maternal-fetal ara yüzde sitokin salınımını artırabilir, d) intrauterin sitokin artışı fetal enflamatuvar cevabı tetikleyebilir ve fetal beyinde enflamasyon oluşumuna katkıda bulunabilir (Gustafsson ve ark. 2020).

Literatürde annedeki immünolojik hastalıklar ile çocukta DEHB riskini araştıran çalışmalar yer almaktadır. Astım ve diğer atopik hastalıkların proenflamatuvar süreçle ilişkili olduğu, plasentadaki enflamatuvar cevabı tetikleyebileceği ve fetal santral sinir sisteminde mikroglia aktivasyonuna yol açabileceği gösterilmiştir (Cowell ve ark. 2019). Instanes ve arkadaşlarının oldukça büyük örneklemli çalışmasında (Instanes ve ark. 2017) annedeki multipl skleroz (%80), romatoid artrit (%70), hipotroidizm ve astımın (%50) çocukta DEHB riskini artırdığı bildirilmiştir. Anne ve babadaki astım varlığı ile

çocukta DEHB riskini araştıran toplum temelli bir kohort çalışmasında, astımlı anne (HR=1,41, %95 CI 1,36-1,46) ya da babadan (HR=1.13, %95 CI 1.08-1.18) ya da her iki ebeveyni astımlı olan (HR=1,56, %95 CI 1,39-1,76) çocuğun DEHB tanısı alma riski daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak gebelik sürecinde astım alevlenmesi yaşayan annenin çocuğunda DEHB riski (HR=1,25, %95 CI 1,08-1,44), alevlenme yaşamayan annenin çocuğuna göre (HR=1,12, %95 CI 1,00-1,25) daha yüksek bulunmuştur (Liu ve ark. 2019).

Annenin gebelikte geçirdiği hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonları (Ginsberg ve ark. 2019), üriner sistem enfeksiyonları (Dreier ve ark. 2016) ve özellikle ilk trimesterdeki ateş varlığının (Gustavson ve ark. 2019) DEHB riskini arttırdığı bildirilmiştir. Enfeksiyon ve ateş durumunda enfeksiyöz ajanın çeşidinin önem arz etmediği, oluşan immün aktivasyonun DEHB riski ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Bununla beraber literatürde, enflamasyon belirteci olarak kabul edilen maternal C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ile çocukta DEHB riski arasında anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (Werenberg ve ark. 2016, Ginsberg ve ark. 2019, Chudal ve ark. 2020, Jallow ve ark. 2020).

Prenatal sigara ve alkol maruziyeti

Gebelikte alkol ve sigara kullanımının fetüs üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Gebelikte annenin sigara kullanması erken doğum, düşük doğum ağırlığı, plasenta dekolmanı, fetal akciğer gelişiminin bozulması, enfeksiyona yatkınlık ve ani bebek ölümü gibi birçok olumsuz sonuca yol açabilmektedir (Pineles ve ark. 2014). Literatür incelendiğinde yakın tarihli iki meta-analiz çalışmasında annenin gebelikte sigara kullanımının çocukta DEHB riskini artırdığı (OR 1,775, %95 CI 1,324-2,379, OR 1,60 %95 CI 1,45-1,76, sırasıyla) gösterilmiştir (Dong ve ark. 2018, Huang ve ark. 2018). Diğer yandan kardeş çalışmalarında gebelikte sigara kullanımı ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (OR 1,04, %95 CI 0,95-1,15) (Huang ve ark. 2018). Bu çalışmalarda gebelikte sigara kullanımı bilgisi, annenin bildirimine bağlı olarak değerlendirilmektedir. Önceki çalışmalarda gösterildiği üzere annelerin sigara kullanımlarını daha düşük oranda bildirme eğilimde olması nedeni ile (Dietz ve ark. 2011, Tong ve ark. 2015) çalışmalarda sigara kullanım bilgisinin annenin bildirimine bırakılması kısıtlılık yaratmaktadır. Ayrıca gebelikte sigara kullanımı ile DEHB ilişkisini araştıran bu çalışmalarda, birçok karıştırıcı faktör (annenin kaçınıcı gebeliği olduğu, gebelikleri arasında sigara içme konusundaki tutum farklılığı, babanın sigara kullanımı, sosyoekonomik düzey, ebeveynde DEHB varlığı gibi) sonuçlar üzerinde etkili olabilmektedir.

Nikotin karaciğerde kotinine metabolize edilmektedir. Annedeki kotinin seviyesi ile çocukta DEHB ilişkisini ebeveyn tarafından doldurulan ölçeklerle ölçen araştıran iki çalışmada, ilişki saptanmamıştır (Eskenazi ve Trupin 1995, Dürr ve ark. 2015). Prenatal kotinin seviyesi ile DEHB ilişkisini araştıran çalışmada ise doz bağımlı olarak nikotine prenatal maruziyetin DEHB riskini artırdığı bildirilmiştir (Sourander ve ark. 2019). Bu çalışmada kotinin seviyeleri ağır (>50 ng/mL), orta (20-50 ng/mL) ve hiç veya düşük (<20 ng/mL) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ağır kotinin seviyesi ile DEHB arasında hem

düzeltilmemiş analizde (OR 2,95, %95 CI 2,25-3,88) hem de annenin yaşı, sosyoekonomik düzeyi, psikopatolojisi, madde kullanımı, babanın yaşı-psikopatolojisi, çocuğun doğum ağırlığı parametreleri eklenerek yapılan düzeltilmiş analizde (OR 2,21, %95 CI 1,63-2,99) anlamlı ilişki saptanmıştır.

Asetilkolin agonisti olan nikotinin, plasentayı geçerek fetal santral sinir sistemi gelişimi ve dopaminerjik sistem üzerine etki ettiği düşünülmektedir (Dwyer ve ark. 2009). Gebelikte sigara kullanımının gen-çevre etkileşimi ile DNA metilasyonu ve mikro-RNA ekspresyonundaki değişiklikler yaptığına dair kanıtlar artmaktadır (Rzehak ve ark. 2016, Knopik ve ark. 2012). Sigarada immünmodülatör rol oynayan çok sayıda toksin yer almaktadır. Bu toksinler IL-8 ve TNF-alfa gibi mediatörlerin artmasına yol açarak enflamasyon yaratabilmektedir (Chung 2005, Chahal ve ark. 2017). Sigaranın otoimmünite ve enflamasyon ile ilişkisi çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Lee ve ark. 2012). Sonuç olarak, son çalışmalar ışığında, gebelikte sigara kullanımı ile DEHB arasındaki ilişki sigaranın direk intaruterin etkilerden çok, genetik, epigenetik ve çevresel faktörler aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir.

Prenatal yüksek doz alkole maruz kalmanın teratojenik etkileri iyi bilinmektedir. Bununla beraber çocukta kognitif ve davranışsal etkileri de çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur. Aşırı içme ve prenatal yüksek doz alkole maruziyet (4 içki veya yaklaşık 56 gr saf alkol) ile çocukta DEHB belirtileri arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Yolton ve ark. 2014, Popova ve ark. 2016). Özellikle erken gebelik döneminde orta-yüksek doz alkol maruziyetinde alkolün plasentadan geçtiği, annenin immün sisteminde aktivasyona yol açarak sitokin ve kemokin üretiminin artırdığı düşünülmektedir (Terasaki ve ark. 2016).

Gebelikte düşük-orta düzeydeki alkol alımının ise fetüs üzerindeki etkilerine ve DEHB ile ilişkisine dair sonuçlar çelişkilidir (San Martin Porter ve ark. 2019). Epizodik olarak en az 4 içki veya gebelik boyunca düzenli olarak düşük-orta doz alkol kullanımının çocukta DEHB riskinin arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra (Kelly ve ark. 2009, Sayal ve ark. 2013, Pagnin ve ark. 2019), düşük-orta düzey alkol kullanımının çocukta DEHB ile ilişkili olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (Kelly ve ark. 2012, Niclasen ve ark. 2014, San Martin Porter ve ark. 2019). Bu çalışmalarda alkol kullanımı, miktarı ve sıklığı annenin bildirimini esas alınarak değerlendirilmiştir. Bu da toplumsal nedenlerle annenin daha düşük düzeylerde bildirmesine yol açmış olabilir. Bununla beraber sosyoekonomik düzey, ailesel yatkınlıklar gibi diğer faktörlerdeki farklılıklar da çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Maternal stres

Çok sayıda çalışmada psikolojik stresin sağlıklı, gebe olmayan erişkinlerde immün sistem fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Stresli yaşam olayları, kronik ve akut stres, travmatik stres ve olumsuz çocukluk deneyimleri stres formları arasında yer almaktadır. Stres ve enflamasyon arasındaki ilişki immün sistem üzerinde hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin (HPA) zayıf regülasyonuna dayanmaktadır. Stres sonucu artan kortizol ve proenflamatuvar sitokinler, glukokortikoid ve immün sistem arasındaki ilişkiyi etkilemektedir (Hantsoo ve ark. 2019).

Literatür incelendiğinde, gebelikteki maternal stresin çocukta DEHB riskini artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (Li ve ark. 2010, Class ve ark. 2014, Say ve ark. 2016, MacKinnon ve ark. 2018, Okano ve ark. 2019). Ancak maternal stresin yanında annenin sosyoekonomik düzeyi, baş etme becerileri, eşlik eden ruhsal hastalığı ve sosyal desteğinin varlığı/yokluğu gibi diğer faktörler de bu risk artışına etki ediyor olabilir. Ek olarak gebeliğin hangi döneminde strese maruz kalmanın daha belirleyici olduğu konusu net değildir. Sadece Li ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında üçüncü trimesterde annenin bir yakınına kayıp şeklinde yaşadığı stresin çocukta DEHB riskinde artış ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (OR 1,67, %95 CI 1,09-2,56). Gebelikte strese maruziyet ile erkek çocukta plasental enflamatuvar sitokinlerde (plasental CRP) dalgalanma gözlemlendiğini, DEHB riskinin arttığını (OR 3,37, %95 CI 1,78-6,38) ancak kızlarda bu sitokin dalgalanmasının olmadığı ve DEHB riskinin artmadığını (OR 1,02, %95 CI 0,44-2,38) bildiren yeni bir çalışma (Shao ve ark. 2020) ise strese maruziyet ve sonucunda oluşan enflamatuvar yanıtın DEHB riski ile ilişkisinin cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini düşündürmüştür.

Hava kirliliği

Hava kirliliği çok sayıda element içermektedir; parçacık maddeler, gazlar (nitrojen oksit), eser metaller (kurşun, manganez, arsenik) ve ağırlıklı olarak insan kaynaklı, absorbe olmuş organik içerikler (fosil yakıtın yanması gibi). Trafik kaynaklı hava kirliliği, global hava kirliliğine en çok katkı sağlayandır ve özellikle trafik yoğunluğu olan şehirlerde ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (Myhre ve ark. 2018). Parçacık madde içeren şehir havasına maruziyet uzun dönemde astım, akciğer kanseri, fibrozis, kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra demans, depresyon, şizofreni gibi birçok hastalığa da yol açabilmektedir (Anderson ve ark. 2012, Newby ve ark. 2015, Myhre ve ark. 2018). Gelişmekte olan beyin toksik maruziyetlere karşı daha hassastır. Fetüste kan beyin bariyeri immatürdür ve fetüsün detoksifiye ve elimine etme yeteneği kısıtlıdır (Ek ve ark. 2012).

Hava kirliliği bileşenlerinden polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve eser metaller anne karnında fetüse geçebilmektedir (Zhang ve ark. 2017). Prenatal hava kirliliğine bağlı PAH maruziyetinin düşük zeka düzeyi, DEHB, dikkat ve davranış sorunları ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar literatürde yer almaktadır (Perera ve ark. 2014, Peterson ve ark. 2015). Prenatal PAH maruziyetine sosyoekonomik zorluklar, zorlu yaşam olayları, bakım ve beslenme eksiklikleri eklendiğinde riskin arttığı belirtilmiştir (Perera ve ark. 2018, Pagliaccio ve ark. 2020). Bununla beraber hava kirliliği ile DEHB arasında ilişki olmadığı bildiren çalışmalar da mevcuttur (Forns ve ark. 2018a, Forns ve ark. 2018b, Oudin ve ark. 2019, Skogheim ve ark. 2020). Bu çalışmalarda DEHB tanılmasında farklılıklar, yanlış örneklem seçimi, heterojen grup ve hava kirliliğine maruziyet ölçümü ile ilgili kısıtlılıkları dikkat çekmektedir.

Hava kirliliği bileşenlerinin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmamış olsa da enflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Hava kirliliğine maruz kalmış çocukların ve yetişkinlerin beyinde nöroenflamatuvar belirteçlerde

artış olduğu hem kohort hem postmortem çalışmalarda gösterilmiştir (Calderón-Garcidueñas ve ark. 2008, Calderón-Garcidueñas ve ark 2011, Calderón-Garcidueñas ve ark 2012).

Maternal immün aktivasyon hayvan çalışmaları

Nöroenflamasyon ve DEHB arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan hayvan çalışmalarında maternal immün aktivasyon yaratılmaktadır. Bu çalışmalarda prenatal enflamasyona maruziyet sonucunda beyin yapısında değişiklikler gözlenmiştir. Kortikal gri madde hacminde azalma ve DEHB ilişkili beyin bölgeleri olan prefrontal korteks ve anterior singulat korteks hacminde azalma gösterilmiştir. Ek olarak DEHB ile ilişkili olan dopaminerjik, serotonerjik, glutaminerjik ve GABAerjik sistemlerde değişiklikler saptanmıştır (Dunn ve ark. 2011).

Sonuç

DEHB'nin prenatal nedenleri uzun yıllardır araştırma konusu olmuştur. Son yıllarda prenatal enflamasyona maruziyet, nöroenflamasyon ve DEHB ilişkisi ilgi çekmektedir. Literatürde postmortem DEHB çalışması olmadığından periferal enflamasyon ve nöroenflamasyona dair güçlü kanıtlar mevcut değildir. Giderek artan kanıtlar DEHB patofizyolojisinde prenatal enflamasyon ve immün yanıtın önemli olduğuna işaret etmektedir. Ancak büyük örneklemli, metodolojik olarak güçlü ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. DEHB oluşumuna etki eden faktörlerin iyi bilinmesi, etkili önleme stratejileri geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Adriani W, Romano E, Pucci M, Pascale E, Cerniglia L, Cimino S et al. (2018) Potential for diagnosis versus therapy monitoring of attention deficit hyperactivity disorder: a new epigenetic biomarker interacting with both genotype and auto-immunity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 27:241-252.
- Alvarez-Arellano L, González-García N, Salazar-García M, Corona JC (2020) Antioxidants as a potential target against inflammation and oxidative stress in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Antioxidants*, 9:176.
- Amiri S, Malek A, Sadegfard M, Abdi S (2012) Pregnancy-related maternal risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study. *ISRN Pediatr*, 2012:458064.
- Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL (2017) Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: what does current knowledge tell us? a systematic review. *Front Psychiatry*. 8:228.
- Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A (2012) Clearing the air: a review of the effects of particulate matter air pollution on human health. *J Med Toxicol*, 8:166-175.
- American Psychiatry Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Avil S (2018) Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72:522-530.
- Bierderman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366:237-248.
- Böhm S, Curran EA, Kenny LC, O'Keefe GW, Murray D, Khashan AS (2019) The effect of hypertensive disorders of pregnancy on the risk of ADHD in the offspring. *J Atten Disord*; 23:692-701.
- Bytoft B, Knorr S, Vlachova Z, Jensen RB, Mathiesen ER, Beck-Nielsen H et al (2017) Assessment of attention deficits in adolescent offspring exposed to maternal type 1 diabetes. *PLoS One*; 12:e0169308.

- Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L et al (2008) Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*, 36:289-310.
- Calderón-Garcidueñas L, Engle R, Mora-Tiscareño A, Styner M, Gómez-Garza G, Zhu H et al (2011) Exposure to severe urban air pollution influences cognitive outcomes, brain volume and systemic inflammation in clinically healthy children. *Brain Cogn*, 77:345-355.
- Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Styner M, Gómez-Garza G, Zhu H, Torres-Jardón R, et al (2012) White matter hyperintensities, systemic inflammation, brain growth, and cognitive functions in children exposed to air pollution. *J Alzheimers Dis*, 31:183-191.
- Chahal N, McLain AC, Ghassabian A, Michels KA, Bell EM, Lawrence DA, et al (2017) Maternal smoking and newborn cytokine and immunoglobulin levels. *Nicotine Tob Res*, 19:789-796.
- Chandna AR, Kuhlmann N, Bryce CA, Greba Q, Campanucci VA, Howland JG (2015) Chronic maternal hyperglycemia induced during mid-pregnancy in rats increases RAGE expression, augments hippocampal excitability, and alters behavior of the offspring. *Neuroscience*, 303:241-260.
- Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV et al (2016) The maternal interleukin17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science (New York, NY)*, 351:933-939.
- Chudal R, Brown AS, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, Sucksdorff M, Surcel HM et al (2020) Maternal serum C-reactive protein (CRP) and offspring attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 29:239-247.
- Chung KF (2005) Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 4:619-625.
- Class QA, Abel KM, Khashan AS, Rickert ME, Dalman C, Larsson H et al (2014) Offspring psychopathology following preconception, prenatal and postnatal maternal bereavement stress. *Psychol Med*, 44:71-84.
- Cowell WJ, Bellinger DC, Wright RO, Wright RJ (2019) Antenatal active maternal asthma and other atopic disorders is associated with ADHD behaviors among school-aged children. *Brain Behav Immun*, 80:871-878.
- Dachew BA, Scott JG, Mamun A, Alati R (2019) Pre-eclampsia and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: Findings from the ALSPAC birth cohort study. *Psychiatry Res*, 272:392-397.
- Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA (2018) Serum interleukin-6 level in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Neurol*, 34:61-67.
- Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR et al (2011) Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J Epidemiol*, 173:355-359.
- Donfrancesco R, Nativio P, Borrelli E, Giua E, Andriola E, Villa MP et al (2016) Serum cytokines in paediatric neuropsychiatric syndromes: focus on Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Minerva Pediatr*, PMID: 28006890.
- Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B et al (2018) Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reprod Toxicol*, 76:63-70.
- Dreier JW, Andersen AN, Hvolby A, Game E, Andersen PK, Berg-Beckhoff G (2016) Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Child Psychol Psychiatry*, 57:540-548.
- Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL (2019) Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, 182:22-34.
- Dürr DW, Høyer BB, Christensen LH, Pedersen HS, Zinchuk A, Jönsson BA et al (2015) Tobacco smoking during pregnancy and risk of adverse behaviour in offspring: a follow-up study. *Reprod Toxicol*, 58:65-72.
- Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM (2009) The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther*, 122:125-139.
- Eidelman AI, Samueloff A (2002) The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol*, 26:232-236.
- Ek CJ, Dziegielewska KM, Habgood MD, Saunders NR (2012) Barriers in the developing brain and Neurotoxicology. *Neurotoxicology*, 33:586-604.
- Eskenazi B, Trupin LS (1995) Passive and active maternal smoking during pregnancy, as measured by serum cotinine, and postnatal smoke exposure. II. Effects on neurodevelopment at age 5 years. *Am J Epidemiol*, 142(suppl 9):S19-S29.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al (2015) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 1:15020.
- Forns J, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Porta D, Ghassabian A, Giorgis-Allemand L et al (2018a) Air pollution exposure during pregnancy and symptoms of attention deficit and hyperactivity disorder in children in Europe. *Epidemiology*, 29:618-626.

- Forns J, Stigum H, Høyer BB, Sioen I, Sovcikova E, Nowack N et al (2018b) Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and attention-deficit and hyperactivity disorder: a pooled analysis of seven European birth cohort studies. *Int J Epidemiol*, 47:1082-1097.
- Giana G, Romano E, Porfirio MC, D'Ambrosio R, Giovino S, Troianiello M et al (2015) Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: interactions with DAT genotype and psycho-stimulant therapy for ADHD. *J Neuroimmunol*, 278:212-222.
- Ginsberg Y, D'Onofrio BM, Rickert ME, Class QA, Rosenqvist MA, Almqvist C et al (2019) Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and attention-deficit hyperactivity disorder in offspring: a quasi-experimental family-based study. *J Child Psychol Psychiatry*, 60:160-168.
- Golmizraei J, Namazi S, Amiri S, Zare S, Rastikerdar N, Hesam AA et al (2013) Evaluation of attention-deficit hyperactivity disorder risk factors. *Int J Pediatr*, 2013:953103.
- Gustafsson P, Källén K (2011) Perinatal, maternal, and fetal characteristics of children diagnosed with attention-deficit-hyperactivity disorder: results from a population-based study utilizing the Swedish Medical Birth Register. *Dev Med Child Neurol*, 53:263-268.
- Gustafsson HC, Sullivan EL, Battison EAJ, Holton KF, Graham AM, Karalunas SL et al (2020) Evaluation of maternal inflammation as a marker of future offspring ADHD symptoms: A prospective investigation. *Brain Behav Immun*, 21:S0889-1591(20)30731-5.
- Gustavson K, Ask H, Ystrom E, Stoltenberg C, Lipkin WI, Surén P et al (2019) Maternal fever during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep*, 9:9519.
- Hantsoo L, Kornfield S, Anguera MC, Epperson CN (2019) Inflammation: a proposed intermediary between maternal stress and offspring neuropsychiatric risk. *Biol Psychiatry*, 85:97-106.
- Hegvik TA, Instanes JT, Haavik J, Klungsoyr K, Engeland A (2019) Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 27:663-675.
- Huang L, Wang Y, Zhang L, Zheng Z, Zhu T, Qu Y et al (2018) Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Pediatrics*, 141:e20172465.
- Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, Haavik J, Furu K, Klungsoyr K (2017) Attention-deficit/Hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. *Biol Psychiatry*, 81:452-459.
- Jallow J, Halt AH, Öhman H, Hurtig T (2020) Prenatal inflammation does not increase the risk for symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in offspring. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, doi: 10.1007/s00787-020-01580-x.
- Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S, Basiri Z (2019) The maternal prepregnancy body mass index and the risk of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Pediatr*, 62:374-379.
- Ji J, Chen T, Sundquist J, Sundquist K (2018) Type 1 diabetes in parents and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: a populationbased study in Sweden. *Diabetes Care*, 41:770-774.
- Kelly Y, Sacker A, Gray R, Kelly J, Wolke D, Ma Quigley (2009) Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? *Int J Epidemiol*, 38:129-140.
- Kelly Yi, Sacker A, Gray R, Kelly J, Wolke D, Head J et al (2012) Light drinking during pregnancy: still no increased risk for socioemotional difficulties or cognitive deficits at 5 years of age? *J Epidemiol Community Health*, 66:41-48.
- Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE (2012) The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev Psychopathol*, 24:1377-1390.
- Kong L, Norstedt G, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C (2018) The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes. *Pediatrics*, 142:e20180776.
- Lee J, Taneja V, Vassallo R (2012) Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*, 91:142-149.
- Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C (2010) Attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring following prenatal maternal bereavement: a nationwide follow-up study in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19:747-753.
- Li J, Zhong H, Liang ZC, Xy L (2014) Study on correlation between gestational diabetes merged pregnancy-induced hypertension and hyperactivity syndrome in children. *J Clin Exp Med*, 13:1583-1585.
- Liu X, Dalsgaard S, Munk-Olsen T, Li J, Wright RJ, Momen NC (2019) Parental asthma occurrence, exacerbations and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Behav Immun*, 82:302-308.
- MacKinnon N, Kingsbury M, Mahedy L, Evans J, Colman I (2018) The association between prenatal stress and externalizing symptoms in childhood: evidence from the avon longitudinal study of parents and children. *Biol Psychiatry*, 83:100-108.
- Maher GM, McCarthy FP, McCarthy CM, Kenny LC, Kearney PM, Khashan AS et al (2019) A perspective on pre-eclampsia and neurodevelopmental outcomes in the offspring: does maternal inflammation play a role? *Int J Dev Neurosci*, 77:69-76.

- Maher GM, Dalman C, O'Keeffe GW, Kearney PM, McCarthy FP, Kenny LC et al (2020) Association between preeclampsia and attention-deficit hyperactivity disorder: a population-based and sibling-matched cohort study. *Acta Psychiatr Scand*, 142:275-283.
- Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM (1997) Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol*, 159:2994-2999.
- Money KM, Barke TL, Serezani A, Gannon M, Garbett KA, Aronoff DM et al (2018) Gestational diabetes exacerbates maternal immune activation effects in the developing brain. *Mol Psychiatry*, 23:1-9.
- Myhre O, Låg M, Villanger GD, Oftedal B, Øvrevik J, Holme JA et al (2018) Early life exposure to air pollution particulate matter (PM) as risk factor for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Need for novel strategies for mechanisms and causalities. *Toxicol Appl Pharmacol*, 354:196-214.
- Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K et al (2015) Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur. Heart J*, 36:83-93.
- Niclasen J, Am Nybo Andersen, Tw Teasdale, Strandberg-Larsen K (2014) Prenatal exposure to alcohol, and gender differences on child mental health at age 7 years. *J Epidemiol Commun Health*, 68:224-232.
- Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S (2017) Associations between autoimmune diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 56(3):234-240.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.12.010>
- Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, Yoon M, Loudon H, Stone J et al (2012) Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166:337-343.
- Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ (2010) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct*, 6:32.
- Okano L, Ji Y, Riley AW, Wang X (2019) Maternal psychosocial stress and children's ADHD diagnosis: a prospective birth cohort study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 40:217-225.
- Oldenburg KS, O'Shea TM, Fry RC (2020) Genetic and epigenetic factors and early life inflammation as predictors of neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*, 25:101115.
- Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK (2015) Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 105:53-72.
- Oudin A, Frøndelius K, Haglund N, Källén K, Forsberg B, Gustafsson P et al (2019) Prenatal exposure to air pollution as a potential risk factor for autism and ADHD. *Environ Int*, 133(Pt A):105149.
- Önder A, Gizli Çoban Ö, Süre Adanır A (2021) Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 25:43-48.
- Pagliaccio D, Herbstman JB, Perera F, Tang D, Goldsmith J, Peterson BS et al (2020) Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons modifies the effects of early life stress on attention and thought problems in late childhood. *J Child Psychol Psychiatry*, 61:1253-1265.
- Pagnin D, Zamboni Grecco ML, Furtado EF (2019) Prenatal alcohol use as a risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269:681-687.
- Perera FP, Chang HW, Tang D, Roen EL, Herbstman J, Margolis A et al (2014) Early-life exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and ADHD behavior problems. *PLoS One*, 9:e111670.
- Perera FP, Wheelock K, Wang Y, Tang D, Margolis AE, Badia G et al (2018) Combined effects of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and material hardship on child ADHD behavior problems. *Environ Res*, 160:506-513.
- Peterson BS, Rauh VA, Bansal R, Hao X, Toth Z, Nati G et al (2015) Effects of prenatal exposure to air pollutants (polycyclic aromatic hydrocarbons) on the development of brain white matter, cognition, and behavior in later childhood. *JAMA Psychiatry*, 72:531-540.
- Pineles BL, Park E, Samet JM (2014) Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 179:807-823.
- Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Ae Chudley, Ra Mukherjee et al (2016) Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387:978-987.
- Rzehak P, Saffery R, Reischl E, Covic M, Wahl S, Grote V et al (2016) European Childhood Obesity Trial Study group. Maternal smoking during pregnancy and DNA-methylation in children at age 5.5 years: epigenomewide- analysis in the European Childhood Obesity Project (CHOP)-study. *PLoS One*, 11:e0155554

- San Martin Porter M, Maravilla JC, Betts KS, Alati R (2019) Low-moderate prenatal alcohol exposure and offspring attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 300:269-277.
- Sanchez CE, Barry C, Sabhlok A, Russell K, Majors A, Kollins SH et al (2018) Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obes Rev*, 19:464-484.
- Say GN, Karabekiroğlu K, Babadağı Z, Yüce M (2016) Maternal stress and perinatal features in autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Int*, 58:265-269.
- Sayal K, Es Draper, Fraser R, Barrow M, Smith Gd, Gray R (2013) Light drinking in pregnancy and mid-childhood mental health and learning outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 98:107-111.
- Schans JV, Çiçek R, de Vries TW, Hak E, Hoekstra PJ (2017) Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*, 74(Pt A):139-148.
- Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E et al (2002) Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 7:72-74.
- Shao S, Wang J, Huang K, Wang S, Liu H, Wan S et al (2020) Prenatal pregnancy-related anxiety predicts boys' ADHD symptoms via placental C-reactive protein. *Psychoneuroendocrinology*, 120:104797.
- Skogheim TS, Villanger GD, Weyde KVF, Engel SM, Surén P, Øie MG et al (2020) Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and associations with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and cognitive functions in preschool children. *Int J Hyg Environ Health*, 223:80-92.
- Sourander A, Sucksdorff M, Chudal R, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gyllenberg D et al (2019) Prenatal cotinine levels and ADHD among offspring. *Pediatrics*, 143:e20183144.
- Terasaki LS, Schwarz JM (2016) Effects of moderate prenatal alcohol exposure during early gestation in rats on inflammation across the maternal-fetal-immune interface and later-life immune function in the offspring. *J Neuroimmune Pharmacol*, 11:680-692.
- Tong VT, Althabe F, Alemán A, Johnson CC, Dietz PM, Berrueta M et al (2015) Prenatal Tobacco Cessation Intervention Collaborative. Accuracy of self-reported smoking cessation during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94:106-111.
- Toto M, Margari F, Simone M, Craig F, Petruzzelli MG, Tafuri S et al (2015) Antibasal ganglia antibodies and antistreptolysin o in noncomorbid ADHD. *J Atten Disord*, 19:965-970.
- Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N, Savelkoul HF (2014) Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23:519-529.
- Werenberg Dreier J, Nybo Andersen AE, Hvolby A, Garne E, Andersen PK, Berg-Beckhoff G (2016) Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Child Psychol Psychiatry*, 57:540-548.
- Xiang AH, Orcid Id, Wang X, Martinez MP, Getahun D, Page KA et al (2018) Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring. *Diabetes Care*, 41:2502-2508.
- Yolton K, Cornelius M, Ornoy A, MCGough J, Makris S, Schantz S (2014) Exposure to neurotoxins and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicol Teratol*, 44:30-45.
- Zhang X, Li X, Jing Y, Fang X, Zhang X, Lei B et al (2017) Transplacental transfer of polycyclic aromatic hydrocarbons in paired samples of maternal serum, umbilical cord serum, and placenta in Shanghai, China. *Environ Pollut*, 222:267-275.

Yazarların Katkıları: Yazar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğunu kabul etmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Authors Contributions: The authors attest that she has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.