

## DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLER İLE ENDOKANNABİNOİD SİSTEM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

**Abdüllatif Koyun<sup>1</sup>, Ahmet Bulent Yazıcı<sup>2</sup>, Esra Yazıcı<sup>2</sup>, Enes Sarıgedik<sup>3</sup>, Derya Güzel Erdoğan<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Sakarya

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>3</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>4</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

**Giriş ve Amaç:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB); dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize edilen nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB yaşam boyu perspektifi olan bir bozukluktur: Çocuklukta başlar, yetişkinlikte devam eder, önemli psikososyal bozulma, yüksek komorbidite oranı ve çoklu morbidite ile seyredir. DEHB’de tanı koydurucu nöropsikiyatrik test veya biyolojik belirteç bulunmamakta, tanı hastanın öz bildirimi ile yaşam boyu semptomlar ve işlevsellik hakkında ek bilgiler kullanılarak klinisyen tarafından konulmaktadır (Kooij ve ark. 2019). Endokannabinoid sistem (EKS), ağırlıklı olarak glutamaterjik ve GABAerjik nöronların presinaptik terminallerinde bulunan iki reseptörden (CB1 ve CB2) oluşur. Anandamid (AEA) ve 2-araşidonil gliserol (2-AG) en çok araştırılan endokannabinoidlerdir (eKB). İn vitro çalışmalar, EKB’lerin davranışsal esneklik üzerinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Örneğin hipokampustaki 2-AG düzeylerinin azalması esneklik kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Hayvan çalışmalarında yüksek doz CB1 agonistleri dürtüsel davranışları artırırken, düşük doz CB1 antagonistleri görev değiştirme becerisini geliştirip dürtüsel tepkileri azaltmıştır. İnsanlarda eksojen kannabinoid kullanımının yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, EKS ile yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen araştırmalar sınırlıdır. Mevcut bir çalışmada EKS’nin prefrontal kortekse bağlı bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiş; yüksek AEA düzeyleri karar verme ve bilişsel esneklik performansında artışla, artmış 2-AG düzeyleri ise bilişsel esneklik ve inhibisyon yetilerinde bozulma ile ilişkilendirilmiştir (Fagundo ve ark. 2013). Bir fMRI çalışmasında tepki engelleme sırasında, esrar kullanan bireylerde kullanmayanlara kıyasla EKS’nin temel bileşenlerinden olan hipokampus ve beyincik vermesinde daha yüksek aktivasyon bulmuşlardır. Bu fark yalnızca DEHB tanısı olmayan bireylerde gözlemlenmiştir. Esrarın DEHB’li bireyler üzerinde kontrol grubundakilerden farklı etkiler gösterebileceğini öne sürmüşlerdir (Rasmussen ve ark. 2016). DEHB tanılı bireylerde EKS düzensizliği görüldüğü belirtilmiştir. DEHB tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin AEA ve 2-AG düzeyleri karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. DEHB tanılı hastalarda AEA ve 2-AG’nin plazma konsantrasyonlarının yükseldiğini belirten çalışma olduğu gibi madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda DEHB

komorbiditesi düşük AEA ve 2-AG plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili bulunmuş iki çalışmada da bilişsel işlevlerle EKS ilişkisi değerlendirilmemiştir (Flores-López ve ark. 2025). Mevcut çalışmada serum AEA ve 2-AG düzeyleri ile bilişsel işlevler ilişkisi, DEHB tanılı erişkin hastalarda ve sağlıklı kontrollerde değerlendirilmiştir.

**Yöntem:** Çalışma Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği’nde yürütüldü. Gönüllü olarak katılan ve işleme kriterlerini karşılayan DEHB tanılı bireyler hasta grubunu oluşturmuştur. Tanılar, hekim tarafından DSM-5 esas alınarak uygulanan SCID-5 görüşmesi ile doğrulanmıştır. Görüşme sırasında katılımcılara çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış; ardından yazılı onamları alınmıştır. Araştırmaya gönüllü katılan sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturdu. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, DEHB semptomlarını sorgulamak amacıyla Erişkin DEB/DEHB Tanı ve Değerlendirme Envanteri; bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla, nöropsikiyatrik testlerden sırasıyla Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT), Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT), İşaretleme Testi (İT), İz Sürme Testi (İST) A ve B formları, Stroop Testi, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B formu (GİSD-B) uygulandı. Serumda AEA ve 2-AG düzeylerinin değerlendirme amacıyla için her iki gruptan görüşme başlangıcında 5 cc venöz kan alındı. Çalışmamız 04/10/2023 tarihinde E-16214662-050.01.04- 295901-146 onay numarası ile Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay almıştır. Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından 124S373 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 52 erişkin DEHB hastası ve 50 sağlıklı kontrol alındı. Katılımcıların %50,9’u (n=52) kadındı ve yaş ortalaması 24,88±5,28’di. Katılımcıların yaş ortalamaları (t=0,871, p=0,386), cinsiyetleri (x<sup>2</sup>=0,041, p=0,840), eğitim süresi (t=-0,539, p=0,591), vücut kitle indeksleri (p=0,821, t=0,227), sigara kullanımı (x<sup>2</sup>=1,557, p=0,212), egzersiz yapması (x<sup>2</sup>=0,000, p=1,000) incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar karşılaştırıldığında DEHB tanı ve değerlendirme envanter dikkat eksikliği bölümü (T-DE) (p<0,001), aşırı hareketlilik ve dürtüsellik bölümü (T-AD) (p<0,001), DEHB’ye bağlı yaşadığı sorun şiddeti ve sıklığı (T-DS) (p<0,001) ve ölçek toplamı (T-TP) (p<0,001) puanlarında DEHB grubunda anlamlı derecede yükseklik saptanmış, KENT EGY

puanları ( $z=-1,009$ ,  $p=0,303$ ) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar nöropsikolojik testler açısından kıyaslandığında DEHB grubu ÇYBT testi haricindeki tüm testlerde daha kötü performans gösterdi. Korelasyon analizlerinde DEHB grubunda AEA ve 2-AG seviyeleri ile birçok ölçek ve nöropsikiyatrik test skoru arasında korelasyon saptanırken, kontrol grubunda ise korelasyon saptanmadı (Tablo 1). İki grup serum AEA ( $z=0,462$ ,  $p=0,644$ ) ve 2-AG ( $z=0,589$ ,  $p=0,556$ ) değerleri arasında anlamlı fark olmadığı bulundu. Serum AEA ve 2-AG seviyelerinin bilişsel işlevlerle ilişkisini incelemek için yapılan lineer regresyon analizleri anlamlı F değerleri ortaya koymuştur ( $p<0,001$ ). DEHB grubunda AEA düzeyi ÇYBT puanı ( $t=2,606$ ,  $p=0,012$ ), İT ( $t=-3,277$ ,  $p=0,002$ ) ve İST B Formu ( $t=-2,568$ ,  $p=0,013$ ) tamamlama süreleri için ön gördürücüydü. Kontrol grubunda ise İT atlanan hedef sayısı ( $t=-2,095$ ,  $p=0,042$ ) için ön gördürücüydü. 2-AG düzeyi ise hasta grubunda SDÖT puanı ( $t=3,142$ ,  $p=0,003$ ) için ön gördürücüken kontrol grubunda nöropsikiyatrik testler için ön gördürücü değildi.

Çalışmamızda DEHB grubunda AEA düzeyi ile T-DE ( $r=-0,314$ ,  $p=0,024$ ) ve T-DS ( $r=-0,295$ ,  $p=0,034$ ) arasında negatif bağlantı bulunmuştur. 2-AG ile T-AD ( $r_s=-0,280$ ,  $p=0,044$ ) arasında negatif bağlantı bulunmuştur. Regresyon analizinde AEA düzeyinin DEHB ölçeği T-DE ( $t=-3,946$ ,  $p<0,001$ ) ve T-TP ( $t=-3,026$ ,  $p=0,004$ ) puanları için ön gördürücü olduğu saptandı. Sağlıklı kontrollerde bu ilişkiler saptanmamıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışmada sosyodemografik açıdan benzer 52 DEHB tanılı erişkin hasta ile 50 sağlıklı kontrolün bilişsel işlevlerinin serum AEA ve 2-AG düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. DEHB grubu nöropsikiyatrik testlerde eğitim süresi ve yaş olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre öğrenme, kısa süreli bellek, görsel mekânsal algılama ve yönelim, tepki hızı, sürekli ve odaklanmış dikkat, dürtüsellik, işlem hızı, planlama, set değiştirme, tepki ketlenmesi gibi birçok alanda eksiklik yaşadığını göstermektedir. Çalışmamız DEHB tanılı hastalarda bilişsel işlevler ile EKS ilişkisini araştıran ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda kontrollerle kıyaslandığında DEHB tanılı hastaların eKB düzeyleri çok daha fazla sayıda bilişsel işlev ile ilişkili bulundu. Bulgularımız DEHB tanılı hastaların bilişsel

işlevlerinin eKB düzeylerine daha duyarlı olduğunu ve yüksek serum eKB düzeylerinin daha iyi bilişsel işlevlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. DEHB tanılı hastalar ve kontrollerin bilişsel işlevleri ve EKS ilişkisi arasındaki bu farklılıklar EKS'nin DEHB tanılı hastalarda farklı çalıştığına dair bulgular sunan çalışmaları desteklemektedir (Rasmussen ve ark. 2016). Çalışmamız DEHB tanılı hastalarda serum AEA ve 2-AG düzeyi ile DEHB semptom şiddeti ilişkisini araştıran ilk klinik çalışmadır. DEHB grubunda serum AEA düzeyi ile T-DE, T-DS ve T-TP arasında anlamlı ilişki bulundu. 2-AG düzeyi ile T-AD arasında anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızda özellikle AEA olmak üzere yüksek eKB düzeyine sahip hastaların birçok alanda daha iyi bilişsel işlev gösterdiği ve daha az şiddette DEHB semptomu gösterdiğini saptanmıştır. Çalışmamız, gelecekte yapılacak araştırmalar için öncü bulgular sunmuştur. Elde ettiğimiz anlamlı bulgular DEHB etiolojisinde ve tedavisinde EKS'nin yeri hakkında geniş örneklemli ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** 2-AG, anandamid, bilişsel işlevler, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

#### Kaynaklar

- Fagundo, A. B., De la Torre, R., Jiménez-Murcia, S., Agüera, Z., Pastor, A., Casanueva, F. F., Granero, R., Baños, R., Botella, C., & Pino-Gutiérrez, A. d. (2013). Modulation of the endocannabinoids N-arachidonylethanolamine (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) on executive functions in humans. *PLoS One*, 8(6), e66387.
- Flores-López, M., Herrera-Imbroda, J., Requena-Ocaña, N., García-Marchena, N., Araos, P., Verheul-Campos, J., Ruiz, J. J., Pastor, A., de la Torre, R., & Bordallo, A. (2025). Exploratory study on plasma Acylglycerol and Acylethanolamide dysregulation in substance use and attention-deficit/hyperactivity disorder: Implications for novel biomarkers in dual diagnosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 138, 111350.
- Kooij, J., Bijlenga, D., Salerno, L., Jaeschke, R., Bitter, I., Balazs, J., Thome, J., Dom, G., Kasper, S., & Filipe, C. N. (2019). Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European Psychiatry*, 56(1), 14-34.
- Rasmussen, J., Casey, B., van Erp, T. G., Tamm, L., Epstein, J. N., Buss, C., Bjork, J. M., Molina, B. S., Velanova, K., & Mathalon, D. H. (2016). ADHD and cannabis use in young adults examined using fMRI of a Go/NoGo task. *Brain imaging and behavior*, 10(3), 761-771.