

TC
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA METİLFENİDAT
KULLANIMINA BAĞLI KARDİYOVASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilal ÖZELCE**

SAMSUN/ 2008

TC
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA METİLFENİDAT
KULLANIMINA BAĞLI KARDİYOVASKÜLER
DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilal ÖZELCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kemal BAYSAL

SAMSUN/ 2008

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen tüm hocalarıma, tez çalışmam sırasında katkı ve desteklerinden dolayı değerli tez hocam Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde yardımcı olan Halk Sağlığı doktorlarından Dr. Senem GÖKÇE'ye, bugünlere gelmemde emeği geçen ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme, sürekli desteğini ve sevgisini hissettiğim değerli eşim Seyhan ÖZELCE'ye ve doğduğu günden bu yana ailemizin neşe ve mutluluk kaynağı olan biricik oğlum Hikmet Mete'ye sonsuz teőkükür ederim.

Dr. Bilal ÖZELCE

Aralık 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	2
2.1.1.TANIM ve TARİHÇE	2
2.1.2. DSM-IV' E GÖRE TANI ÖLÇÜTLERİ	3
2.1.2.1.Dikkatsizlik	3
2.1.2.2. Hiperaktivite	4
2.1.2.3.İmpulsivite (dürtüsellik)	4
2.1.3. Alt tipleri	6
2.1.3.1. DEHB-bileşik tip	6
2.1.3.2 DEHB-dikkatsizliğin ön planda olduğu tip	6
2.1.3.3. DEHB-hiperaktivite ve dürtüsellliğin ön planda olduğu tip	6
2.1.4.EPİDEMİYOLOJİ	6
2.1.5.ETİYOLOJİ	7
2.1.5.1.Genetik Etkenler	7
2.1.5.2.Beyinde Yapısal Değişiklikler	8
2.1.5.3.Nörokimyasal Etkenler	9
2.1.5.4.Perinatal Nedenler	9
2.1.5.5.Psikososyal ve Çevresel Nedenler	9
2.1.5.6.Diğer Nedenler	10
2.1.6.DEGERLENDİRME	10
2.1.7.DEHB EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR	11
2.1.8.GİDİŞ VE SONLANIM	12

2.1.9. DEHB TEDAVİSİ	12
2.1.9.1.Psikososyal eğitim	12
2.1.9.2.Aile tedavisi, davranış yönetim teknikleri	12
2.1.9.3.Okul görüşmeleri	12
2.1.9.4.Bilişsel davranışçı tedavi	13
2.1.9.5.Sosyal eğitim	13
2.1.9.6.Bireysel psikoterapi	13
2.1.9.7.İlaç tedavisi	13
2.1.9.7.1.Uyarıcı İlaçlara İlişkin Genel Tedavi Prensipleri	14
2.1.9.7.2.Kısa Etkili Psikostimulanlar	14
2.1.9.7.3.Uzun Etkili Psikostimulanlar	17
2.1.9.7.4.Diğer İlaç Tedavileri	18
2.2.KARDİOVASKÜLER SİSTEM	19
2.2.1.KALBİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLE İLİŞKİSİ	20
2.2.2.KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	21
2.2.2.1.KHD ANALİZLERİNİN TARİHİ GELİŞİMİ	22
2.2.2.2.KHD ANALİZ YÖNTEMLERİ	23
2.2.2.2.1.Zaman-alanlı (Time-domain=nonspektral) ölçümler	24
2.2.2.2.2.Frekans alanlı (frekans-domain= spektral) ölçümler	26
2.2.2.2.3.Doğrusal olmayan ölçümler	28
2.2.2.3. Frekans ve Zaman-alan Ölçümleri Arasındaki Korelasyon ve Farklılıklar	28
2.2.2.3.Bazı Özel Patolojilerde KHD	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.Kalp Hızı Değişkenliğini Ölçümü	32
3.2.Elektrokardiyografik İnceleme	32
3.3.Tansiyon Ölçümü	33
3.4.İstatistiksel Değerlendirme	33
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ	48
7.KAYNAKLAR	50

ÖZET

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) , çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisidir. Multifaktöryel ve heterojen bir kliniğe sahip olan DEHB, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabına (DSM-IV) göre okul çağındaki çocukların %3–5’ ini etkilemektedir.

Son yıllarda DEHB tedavisinde bir psikostimulan olan metilfenidat kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda metilfenidatın semptomimetik etkisi ile otonom sinir sisteminin dengesinde bozulmaya yol açtığı ve bunun sonucunda oluşan kalp hızı değişkenliğinin ve aritminin kardiyovasküler mortalite riskinde artışa yol açtığı belirtilmiştir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde invaziv olmayan yöntemlerden biridir. Bu amaçla DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidatın EKG, KHD ve kan basıncı üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya 50 DEHB tanılı çocuk ve 50 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 100 kişi alındı. DEHB grubu 35 erkek (%70) ve 15 (%30) kız hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda da 35 erkek (%70) ve 15 kız (%30) vardı. DEHB grubunun yaş ortalaması $9,9\pm 2,5$ yıl, kontrol grubunun ise $10,4\pm 2,7$ yıldır. DEHB olan hastaların, metilfenidat tedavisi sonrası EKG, KHD ve kan basıncı değerleri tedavi öncesiyle, ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası bu değerler kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldı.

DEHB olan hastalarda, bir aylık metilfenidat kullanımdan sonra EKG’de QRS ve QTc sürelerinin, tedavi öncesine göre anlamlı derecede uzadığı tespit edildi ($p<0,05$). KHD parametrelerinde ise metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak tedavi öncesi ve tedavi sonrası, otonomik dengenin sempatik aktivite lehine bozulduğunu gösteren LF (Düşük frekans) ve LF/HF değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak tespit edildi ($p<0,05$).

Anahtar kelimeler: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Kalp Hızı Değişkenliği, Metilfenidat

ABSTRACT

CARDIOVASCULAR ALTERATIONS IN THE PATIENTS WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER DUE TO THE USE OF METHYLPHENIDATE

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric childhood disorders. ADHD, which has a multifactorial and heterogeneous clinic, influences 3–5 % of the children in accordance with Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV).

Methylphenidate, a psychostimulant, has been used in the treatment of ADHD in recent years. In some research it is reported that methylphenidate impairs the balance of autonomous nervous system (ANS) with sympathomimetic effect and heart rate variability (HRV) and arrhythmias caused by this imbalance will increase the risk of cardiovascular mortality. HRV is one of the noninvasive modalities used in the assessment of ANS. For this purpose, the effect of methylphenidate used in the treatment of ADHD on ECG, HRV, blood pressure (BP) was studied.

100 individuals, 50 of whom were diagnosed with ADHD and 50 whom were healthy, were included in the study. ADHD group consisted of 35 male (70%) and 15 female (30%) patients. Control group consisted of 35 male and 15 female persons. The average age of ADHD group was $9,9 \pm 2,5$ years and the average age of control group was $10,4 \pm 2,7$. The pretreatment and posttreatment HRV, ECG, BP results of the patients with ADHD were compared with results of the control group.

Statistically, the duration of QRS and QTc in ECG was significantly longer following the use of methylphenidate for a month in the patients with ADHD. No significant difference in HRV parameters was observed in the patients with ADHD following a month of methylphenidate treatment compared to pretreatment period. Pretreatment and posttreatment LF and LF/HF results in the patients with ADHD were significantly higher than the results of the control group, which upset the autonomic balance in favour sympathetic activity in the with ADHD patients.

Key words: Attention deficit hyperactivity disorder, Heart rate variability, Methylphenidate

KISALTMALAR

AV	: Atriyoventriküler nod
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
EKG	: Elektrokardiyografi
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı).
ESC/NASPE	: European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Kardiyoloji ve Elektrofizyoloji Derneği)
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	:Amerika Gıda ve İlaç Birliği
HF	: High Frequency (Yüksek Frekans)
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliğini
KVS	: Kardiovasküler sistem
LF	: Low Frequency (Düşük Frekans)
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKH	: Ortalama Kalp Hızı
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PET	: Pozitron-emisyon tomografi
pNN50	: Proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals
RMSSD	:Root of the Mean Squared Differences of Successive NN intervals
SDNN	:Standard Deviation of the NN interval
SDANN	:Standard Deviation of the Average NN
SKB	:Sistolik Kan Basıncı
DKB	:Diyastolik Kan Basıncı
TSAD	:Trisiklik antidepresanlardır
ULF	:Ultra Low Frequency (Ultra Düşük Frekans)
VLF	:Very Low Frequency (Çok Düşük Frekans)

TABLolar

Tablo I : Zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği ölçütleri.

Tablo II : Kalp hızı değişkenliğinin frekans ölçütleri.

Tablo III : Birbirleri ile korale olan KHD parametreleri

Tablo IV : Tedavisi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol kan basıncı değerleri.

Tablo V : Tedavisi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol Elektrokardiyografi parametreleri.

Tablo VI : Tedavisi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol KHD parametreleri.

ŞEKİLLER

- Şekil 1** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol SKB değerleri.
- Şekil 2** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol DKB değerleri.
- Şekil 3** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol P süresi.
- Şekil 4** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol PR süresi.
- Şekil 5** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol QRS süresi.
- Şekil 6** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol QTc süresi.
- Şekil 7** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol QTd süresi.
- Şekil 8** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubu Ortalama Kalp Hızı değerleri.
- Şekil 9** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol LF değerleri.
- Şekil 10** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol HF değerleri.
- Şekil 11** : Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol LF/HF değerleri.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan birisi olup, kişinin gelişimini sosyal, duygusal ve bilişsel alanlarda etkileyen, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde başka psikiyatrik sorunların eklenmesine zemin hazırlayan nöropsikiyatrik bir bozukluktur (26,36,150). Multifaktöryel ve heterojen bir kliniğe sahip olan DEHB, okul çağındaki çocukların %5–7'sini etkilemektedir. Erkeklerde kızlara oranla 3–5 kat daha fazla görülmektedir (11). DEHB olan çocukların üçte ikisinde bu rahatsızlığın erişkinlikte de devam ettiği tahmin edilmektedir (1–5). Hastaların akademik olarak başarıları sıklıkla düşüktür. Sosyal olarak, yaşlılarıyla, öğretmenleriyle ve ebeveynleriyle olan ilişkileri yetersizdir. Bu kadar önemli sosyal ve akademik problemlere yol açan hastalığın erken tanısının konması ve tedavisinin başlanması son derece önemlidir (25). Metilfenidat bu alanda kullanılan önemli psikostimulanlardan birisidir.

Metilfenidatın DEHB tedavisindeki etkisi tam olarak bilinmemekle beraber santral sinir sisteminde presinaptik aralıkta dopamin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir (20).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alan ve metilfenidat kullanan hasta grubunda kardiyak etkilenim sık olmamakla beraber, metilfenidatın sempatomimetik etki ile sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kalp hızında artış yaptığı ve bazı hastalarda aritmilere neden olduğu ve sebebi açıklanamayan ani ölümlerin görüldüğü bildirilmektedir (82,83,136,153,154).

Otonom sinir sistemi(OSS) dengesizliğinin aritmilere ve ani ölümlere yol açtığı bilinmektedir. DEHB olan hastalarda metilfenidatın OSS üzerine olan etkisi ile ilgili literatürde ve ülkemizde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamız DEHB tanısıyla metilfenidat kullanan hastalarda, metilfenidatın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisini Elektrokardiyografi, kan basıncı ve otonom sinir sistemindeki değişiklikleri kalp hızı değişkenliği ile araştırmak amacıyla planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); doyumsuzluk, engellenme eşiğinin düşük olması, sebatsızlık, tutarsızlık, kararsızlık, sosyal yetilerde zayıflık, yüksek motor aktivite düzeyi, dikkatini toplayabilme ve duruma odaklanma becerilerinde düşüklük olması gibi özellikleri içerir. DEHB çocukluk çağında en sık rastlanan psikiyatrik bozuklukların başında gelir. DEHB'nin görülme sıklığı genel okul nüfusunun %5- 7'sidir. Kızlara oranla erkeklerde yaklaşık 3-5 kat daha fazla görülmektedir (1- 5).

Hiperaktivite ile ilgili ilk bilgiler, 1844 yılında Doktor Hoffman tarafından yazılan Der Struwelpeter adlı resimli çocuk kitabında, hiperaktif çocuk tasvirleri ve gözlemlerinde yer almıştır (6). 1902 yılında Still tarafından tanımlanan ve 1908 yılında Tredgold tarafından benimsenen "minimal beyin disfonksiyonu" kurallara uymada yetersizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, dikkatsizlik, duygusal küntlük, okul başarısızlığı, aşırı saldırganlık gibi belirtileri içermiştir (7). 1947 yılında Strauss ve Lehtren, "Beyin Hasarlı Çocukların Psikopatolojisi ve Eğitimi" adlı yapıtında, beyin hasarı sonucunda hiperaktivitenin, düşük engellenme eşiğinin ve dürtüsellğin oluştuğunu ileri sürmüştür. O dönemde, beyin hasarı ile eş anlamlı olmak üzere, algısal güçlükler ve davranış problemleri bütününe "Strauss sendromu" denilmeye başlanmıştır (6). 1960'lı yıllarda ise Clements'in özel öğrenme bozuklukları, hiperaktivite, bilişsel ve algısal bozukluklar, atılganlık, kısa süreli bellek bozukluğu gibi belirtileri içeren "minimal beyin disfonksiyonu" kavramı yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu kavram, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-II'de (DSM-II) hiperkinetik sendrom olarak adlandırılana kadar kullanılmıştır (6). 1980 yılında DSM-III'de dikkat eksikliği bozukluğu hiperaktivite ile birlikte (DE/HB) ya da hiperaktivitesiz (DEB) olarak adlandırılmıştır (8). Bütün bunlar uyarınca, DSM-III'de, birincil zorluğun dikkat alanında olduğu, ancak dikkat, dürtüsellik ve hiperaktiviteye ait belirtilerin de bulunması halinde bu tanının konulabileceği vurgulanmıştır (9). Sınıflandırmaya yönelik olarak pek çok araştırma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar DEHB'nin sınıflandırılmasında böyle bir ayırıma

gitmenin olumlu bir adım olduğunu düşünürken pek çok araştırmacı da ayırımın gereksizliği ve tanı kriterlerinin gözlenebilir ve deneysel olmaması açısından eleştirilerde bulunmuştur. Bu ve bunun gibi kaygılar DSM III-R'de değişikliğe gidilmesine neden olmuştur (10). DSM-III-R'de ayrıca, ayrılmamış tipte dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu bir alt grup olarak sunulmuş ancak bu kategoriye ait tanı ölçütleri belirlenmemiştir (7). Bu eleştiriler ve eksiklikler göz önüne alınarak DSM-IV hazırlanmış ve “dikkat eksikliği ve yıkıcı davranım bozuklukları” başlığı altında DEHB’yi sınıflandırmıştır (11).

Yedi yaşından önce başlayan bu bozukluktaki başlıca belirtiler, dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtü kontrolsüzlüğüdür. Uluslar arası sınıflandırma sistemi olan DSM-IV’de bu bozukluk, Dikkat Eksikliği / Hiperaktivite olarak tanımlanmıştır (12). Bu sınıflandırmada DSM-III ‘den farklı olarak temel sorunun motor sistemden (aşırı hareketlilik) değil, bilişsel işlevlerin yetersizliğinden (dikkat eksikliği ve dürtü kontrolsüzlüğü) kaynaklandığı kabul edilmektedir (13).

DEHB tanısının konulabilmesinde, belirtilerin ne zamandan beri var olduğu ve ne kadar süre devam ettiği konusu önemlidir. Bir kişide DEHB var diyebilmek için bu belirtilerin yedi yaşından önce başlamış olması ve en az altı ay süreyle devam ediyor olması gereklidir. Belirtilerin en az iki alanda (okul-iş ve ev gibi) bulunuyor olması gereklidir (14).

2.1.2. DSM-IV’ E GÖRE TANI ÖLÇÜTLERİ

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır:

1. Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyiyle uyumsuz bir derecede sürmüştür:

2.1.2.1.Dikkatsizlik

(a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yaparlar.

(b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.

(c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.

(d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).

- (e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
- (f) Çoğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
- (g) Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç gereçler).
- (h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.
- (i) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman untkandır.

(2). Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

2.1.2.2. Hiperaktivite

Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

- (a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
- (b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- (c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
- (d) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
- (e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
- (f) Çoğu zaman çok konuşur.

2.1.2.3.İmpulsivite (dürtüsellik)

- (g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.
- (h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.
- (i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (örneğin evde işte ya da okulda).

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozuklugun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örneğin Anksiyete bozukluğu, duygu durum bozukluğu, Dissosiatif Bozukluk ya da bir kişilik bozukluğu) (15).

Hiperaktivite: Çocuklar erişkinlere göre daha canlı ve hareketlidir. Ancak bu durumun aşırı hareketlilik olarak adlandırılabilmesi için; çocuğun kendi yaşlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması; bu davranışlarının, oyun, anaokulu, okul gibi günlük işlevlerde, aile veya öğretmenler için sorun oluşturması gerekmektedir (16). Oyun çağı ve okul öncesi çocuklardaki belirtiler, kendi yaşlarına göre sürekli ve çok daha hareketli olmaları, her şeye karışma, ileri geri zıplama, ceketini giymeden dışarıya fırlama, mobilyaların üzerinden atlama, zıplama, ev içinde koşurma gibi durumlarla kendini gösterir. Okul yaşındaki çocuklar da benzer davranışlar gösterirler, ancak bu belirtiler daha küçük çocuklara göre daha düşük şiddette ve sıklıktadır. Ergen ve yetişkinlerde hiperaktivite belirtileri ise huzursuzluk ve sessiz etkinliklere yoğunlaşmada güçlük şeklindedir (15).

Dikkatsizlik: Dikkatin bir noktaya toplanabilmesinde güçlük, dış uyanlarla dikkatin çok kolay dağılabilmesi, unutkanlık, eşyalarını ve oyuncaklarını sık sık kaybetme ve düzensizlik gibi belirtiler dikkat sorunları olduğunu gösterir (16). Dikkatsizlik okulda, mesleki ya da toplumsal alanlarda kendini gösterebilir (15).

İmpulsivite (dürtüsellik): Acelecilik, istekleri erteleyememe, sorulan sorulara çok çabuk cevap verme, başkalarının sözlerini kesme ve sırasını beklemekte güçlük çekme gibi özellikler dürtüsellik sorunları bulunduğunu düşündürür (17). Dürtüsellik, kazalara neden olabilir (örn: eşyalara tekme atılması, insanlara çarpma) ve olası sonuçları düşünmeden tehlikeli olabilecek etkinliklerle uğraşırlar (16).

2.1.3. ALT TIPLERİ

Alt tipin ayrımı son altı aydır baskın olan belirtiler göz önüne alınarak yapılır.

2.1.3.1. DEHB-Bileşik tip: Temel bulguların her üçü de aynı anda vardır. DEHB'ye sahip çocuk ve ergenlerin büyük kısmı bu grupta yer alır. Erişkinler içinde aynı durumun geçerli olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Yaşadığı dönemin gelişim özelliklerine uygun olmayan huzursuzluk, davranışsal ve duygusal engellenme eşliğinde düşme, farklı düzeylerde etkilenmiş dikkat yer alır. Bu belirtiler çocuğun hem ev hem okul yaşamında ciddi güçlükler neden olur. Sıklıkla erişkin yaşama kadar devam eder (17). Her iki cinsiyette en sık görülen tiptir (15).

2.1.3.2 DEHB-Dikkatsizliğin ön planda olduğu tip

DEHB-dikkat eksikliğinin önde olduğu tipte, DSM-IV'ün dikkat eksikliği tanı ölçütleri vardır, ancak hiperaktivite ve dürtüsellik ölçütlerini tam olarak karşılamazlar. Bu çocukların dikkatin sağlanması, sürdürülmesi ve organizasyonu ile ilgili sorunları vardır. Aile ilişkileri ve sosyal alanda bazı güçlükleri olabilir ancak temel sorun okulda yaşanır. Öğretmenleri, bu çocukları sürekli geç kalan, organize olamayan, ödevlerini tamamlayamayan, rüyada gibi, unutkan olarak tanımlarlar. Diğer iki tipten farklı olarak okula başlayana kadar belirti vermeyebilir ve genellikle ilk kez ilköğretim döneminde tanı alır (17). Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür (15).

2.1.3.3. DEHB-Hiperaktivite ve dürtüsellikğin ön planda olduğu tip: En az altı aydır hiperaktivite-impulsivite belirtilerinin en az altısı süregelirdir. Dikkatsizlik belirtileri yok ya da 6'nın altındadır. Genellikle dikkat eksikliği alt tipinden daha erken tanı alırlar. Çocuktaki aşırı hareketlilik gelişim dönemi normlarına göre uygunsuzdur. DEHB'si olan bir çocuğun ilk muayenesi sırasında hareketlilik gözlenmeyebilir. Genellikle okul ve evdeki durum sorgulanarak ortaya konur. Okul öncesi dönemde DEHB'si olan çocuklar yapılandırılmış oyunları oynamakta güçlük çekerler. Yaş arttıkça motor aktivite azalabilir ve erişkinlikte yerini duygusal huzursuzluk alabilir. Engellenme eşikleri diğer tiplerden daha düşüktür. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır (15,17).

2.1.4. EPİDEMİYOLOJİ

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun görülme sıklığı, yapılan araştırmaların sonuçlarına göre farklılıklar göstermektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada DEHB yaygınlığının %5-10, erkek-kız oranının 2-4/1 olduğu

bildirilmektedir (18). Amerika’da yapılan çalışmalarda 6–12 yaş popülasyonunda yaygınlığın %4–12 olduğu ortaya konmaktadır (19).

Bozukluk, erkeklerde kızlardan daha siktir, erkek/kız oranı duruma bağı olarak (örn: genel toplum ya da klinik gibi) 4:1 ile 9:1 arasında değışmektedir. DEHB’nin, bu bozukluğu olan çocukların birinci dereceden kan bağı olan akrabalarında daha sık olduğu bulunmuştur. Olguların % 55’inde aile öyküsü vardır. Tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı hastalanma oranlar %51, çift yumurta ikizlerinde %33 dır (17, 20).

Ülkemizde yapılan araştırmalarda çocuk psikiyatrisine başvuru sıralamasında DEHB 7. ya da 15.sırada yer almıştır. Okul dönemi çocuklarının %3-6’sının DEHB olduğu düşünölmektedir (21). Türkiye’de DEHB’nin yaygınlığını belirleyen geniş ölçekli alan çalışmaları bulunmamaktadır. Kentsel kesimde ilkokul çocuklarına yönelik bir yaygınlık çalışmasında DEHB’nin % 6,5 oranında bulunduğu bildirilmiştir (22).DSM kitapçıklarında erişkinlere ilişkin son derece sınırlı bilgilere sahip olduğu belirtilse de, erişkin DEHB 20 yaşında %0.08, 40 yaşında %0.05 oranlarında bulunmuştur (23).

2.1.5. ETİYOLOJİ

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda DEHB’in kesin nedenini saptamak mümkün olmamıştır. Nörogörüntüleme, nöropsikolojik, genetik ve nörokimyasal çalışmalardan elde edilen ortak veriler frontostriatal (dorsolateral prefrontal korteks, ventrolateral prefrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks ve striatum) yapılardaki bozukluğun DEHB’nin patofizyolojisine katkıda bulunduğunu işaret etmektedir (24).

Yaygın olarak kabul edilen görüşe göre DEHB genetik ve çevresel etmenlerle belirlenen, dolayısıyla da biyolojik temele dayanan bir işlevsel bozukluktur. DEHB'nin biyolojik temelini açıklamaya yönelik çalışmaların önemli bir bölümünde, bozukluğa sahip olan bireylerin beyinlerindeki yapısal ve işlevsel farkların belirlenmesine çalışılmıştır (25).

2.1.5.1. Genetik Etkenler: Genetik yatkınlık DEHB’nin gelişiminde en önemli faktörlerden birisidir (26). Bu genetik geçisin nasıl gerçekleştiğı henüz belirlenememiştir. Genetik etkenlerin rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve segregasyon analizi çalışmaları yapılmıştır (27). Bulgular açısından ikizler arasında oldukça yüksek ilişki vardır. Evlat edinilmiş ikizlerle yapılmış çalışmalarda, biyolojik ailede DEHB öyküsünün evlat edinen aileden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. DEHB

olan çocukların anne ve babalarında DEHB olma riskinin 2 ila 8 kat fazla olduğu saptanmıştır (28). Birinci ve ikinci derece akrabalarla yapılan aile çalışmaları hiperaktif çocukların ailelerinde antisosyal kişilik bozukluğu, dissosiyatif bozukluklar, duygu durum bozuklukları, alkol ve madde kötüye kullanımının daha sık olduğunu ortaya koymaktadır (29,30). DEHB tanısı alan çocukların yakın akrabalarında bozukluğun görülme riski %10 ile %35 arasında değişmektedir (31).

Pek çok güncel çalışmada, katekolamin metabolizmasında bozukluğa neden olan genler suçlanmaktadır. DEHB'nin ortaya çıkmasında DAT 1 (dopamin taşıyıcı geni) ve Dopamin Reseptör Genlerinin (DRD2, DRD4, DRD5) ve Tiroid Reseptör β geni yüksek derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (28). DAT 1, metilfenidat ve benzer ilaçların dopamin taşınması üzerine etkilerinin sağlandığı protein bölgesidir. Bu hastalığın ortaya çıkmasında dopamin sistemi ve genotip arasında ilişki olduğunu destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır (32). Ayrıca serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimin hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığını ileri süren görüşler de vardır (33). Yapılan bir çalışmada DEHB'lilerde serotonin reseptörlerini içeren HTR (1B) ve HTR(2A) genlerinin DEHB'nin ortaya çıkmasında önemli rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. DEHB'de önemli olduğu düşünülen nöroanatomik bölgeler (kortiko-striatal-talamikkortikal ağ) dopamin yoğunluğu olduğu bilinen bölgelerdir. DEHB belirtileri için çok etkili olan stimulanlar dopamin taşıyıcısına bağlanır ve dopaminin presinaptik çekirdeğe geri alınımını engellerler (34).

2.1.5.2. Beyinde Yapısal Değişiklikler: Uzun yıllar DEHB'nin beyindeki bir zedelenme sonucu geliştiği biçimindeki düşünceler hastalığın tanımlanmasından bu yana öne sürülmektedir (16). DEHB' li kişilerle normal kişilerin beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRI) incelemeleri karşılaştırıldığında bazı farklılıkların olduğu görülmektedir (35). Beyinde ciddi hasar olmayan, görüntüleme incelemeleri normal olanlarda da DEHB olabileceğini göstermiştir. Korpus kallosumun iki ön bölgesi olan rostrum ve rostral cisim DEHB'li çocuklarda kontrol grubundan belirgin olarak küçük bulunmuştur. Bu bulgular frontal lob gelişim ve işlevinde bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir. Korpus kallosumun splenial bölgesinin normalden küçük olmasının dikkat sorunlarını açıklayabileceği ileri sürülmektedir. Ana belirtilerden olan dürtüsellüğün prefrontal korteksin dorsolateral kısmının dışı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (36,37). DEHB'li çocuklarda yapılan MRI çalışmasında,

serebral volümün kontrol grubundan ortalama % 8,3 daha küçük ve özellikle sol frontal lobda daha belirgin olmak üzere beyaz cevherde azalma olduğu gösterilmiştir (38). PET (Pozitron Emisyon Tomografi) değerlendirmelerinde frontal kortekste aktivite azalması ve bazal ganglionlarda glukoz metabolizmasında azalma olduğu ve stimulan ilaç uygulamasından sonra bu bölgedeki değişikliklerin düzeldiği gösterilmiştir (39).

2.1.5.3. Nörokimyasal Etkenler: Bazı nörotransmitterin DEHB semptomları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçların nörotransmitterler üzerindeki etkileri bu görüşü desteklemektedir (40). Günümüzde en sık kullanılan ilaçlar olan uyarıcılar hem dopamin hem de norepinefrini etkilediğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü hakimdir. Ancak durumdan tek başına sorumlu bir nörotransmitter belirlenememiştir (29,37,41). Üzerinde en fazla çalışılan nörotransmitterler dopamin ve noradrenalinidir. Özellikle dopamin motor ve limbik işlevlerin düzenlenmesinde rol alan bir nörotransmitter olup dopamin sisteminin etkilenmesi bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (42). Birçok çalışmada, beyin omurilik sıvısı, kan ve idrarda dopamin, noradrenalin ve bunların yıkım ürünlerinin, DEHB olanlarda sağlıklı kişilere göre düşük olduğu bulunmuştur (43). DEHB tedavisinde kullanılan selektif noradrenalin geri alım inhibitörlerinin prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalin düzeyini artırarak etki sağlaması da bu görüşü desteklemektedir (44).

2.1.5.4. Perinatal Nedenler: Perinatal olarak etkilenmiş çocuklarla yapılan çalışmalarda, bu grupta DEHB tanısı alanların etkilenmemiş gruptan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Pek çok çalışmada gebelik döneminde annenin alkol ve sigara tüketiminin çocukta DEHB oluşumuyla ilgili olduğu bildirilmiştir (30,45). Perinatal dönemde gizli ya da açık beyin hasarı, hastalığın ortaya çıkmasında ya da ağırlığını belirlemede rol alıyor olabilir. Silik nörolojik belirtiler, öğrenme bozukluklarının olması, özgün olmayan EEG bozuklukları ve epilepsi gelişme olasılığının normal popülasyondan fazla olması bu hasarı destekler niteliktedir (37, 41,46).

2.1.5.5. Psikososyal ve Çevresel Nedenler: DEHB semptomlarının oluşumunda sorumlu olabilecek pek çok çevresel etken araştırılmış, ancak bu etkenler de bütün olguları açıklama konusunda yetersiz kalmışlardır. Bozukluğun ortaya çıkmasında psikososyal etkenlerin hazırlayıcı ve ortaya çıkmasını hızlandırıcı etkilerinden söz edilmektedir. Bu çocuklar incelendiğinde sıklıkla parçalanmış ailelerden geldiği, anne

babanın sürekli geçimsizliği, anne babada sürekli bir psikiyatrik bozukluğun varlığı ve tek ya da ilk çocuk olma oranlarının kontrollerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (29, 37, 41).

Özellikle boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkıları ve yüksek miktarda şeker tüketimi üzerinde durulmuştur (47,48). Ancak bu iddialar doğrulanmamıştır. Diyetten katkı maddelerinin çıkarılması DEHB belirtilerini etkilememiştir (49).

2.1.5.6. Diğer Nedenler: DEHB'lilerde, genetik olarak geçen tiroid hormonlarına genel direnç durumunun daha yüksek sıklıkta olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. DEHB ile birlikte tiroid fonksiyon bozukluklarının olduğu olgular, DEHB'liler arasında küçük bir grubu oluşturmaktadır (50). DEHB tanısı alan 53 çocuğun tiroide fonksiyonlarını değerlendirmiş ve tiroid hormonuna direnç bulamadıklarını bildirmişlerdir (51). DEHB'li olgularda uyku bozukluklarının daha sık olduğunu bildiren çalışmalar vardır ancak uyku bozukluklarının DEHB gelişiminde rolü tartışmalıdır (52). Viral ensefalitler, kafa travmaları, beyin tümörleri ve beyin ameliyatlarından sonra DEHB bulguları ortaya çıkabilmektedir (53). Alerjik çocuklarda DEHB riskinin arttığına dair görüş günümüzde tam olarak açık desteklenmemiştir (7,41). Sensorinöral işitme kaybı, erken yaşta kulak enfeksiyonu, alerji ve egzama gibi hastalıklarda DEHB bulguları artmış olabilir (30,54).

2.1.6. DEĞERLENDİRME

Okul öncesi dönemde çocuklarının genelde hareketli olması ve öz denetimlerinin yetersiz olması nedeniyle bu çocuklara tanı koymak oldukça zordur. DEHB tanısı koymadan önce aile danışmanlığı, davranışsal öneriler ve düzenli takiplerle bu yaş çocuklarının okula başlama yaşına kadar izlenmesi gerekmektedir.

Özgün bir tanısız test aracı olmadığı için DEHB tanısını koymak kolay değildir. Sıklıkla eşlik eden başka bir bozukluk bulunduğu için tanı koymak daha da karmaşık bir hale gelebilir. Anne-baba ve çocukla görüşme, öğretmen ve okulun rehberlik birimi, çocuğu yakından tanıyan akrabalar gibi gerekli görülen diğer kaynaklardan bilgi alınması, anne-baba ve öğretmen tarafından çeşitli test ve ölçüklerin doldurulması DEHB tanısı konulurken uygulanması gereken işlemlerdir (56, 57).

Değerlendirmede laboratuvar incelemeleri önemlidir. EEG özellikle aile ve çocukta nöbet öyküsü varsa ya da öyküde organik bir nedeni düşündürecek ayrıntılar varsa mutlaka yapılmalıdır (29). Kafa travması ve eşlik eden nörolojik hastalıkların

varlığında beyin görüntülemesi yapılmalıdır. Tiroid fonksiyonlarının rutin değerlendirilmesi bazı araştırmacılar tarafından önerilir. Anemi varlığını düşündürecek bulgu varsa kan sayımı yapılmalıdır (51). DEHB için rutin bir genetik ve metabolik tarama yoktur. Eğer ilaç tedavisi başlanacaksa öncesinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir (17).

2.1.7. DEHB' a Eşlik Eden Bozukluklar

DEHB yüksek oranlarda birliktelik gösteren, bozukluğun gidişinde birçok bozukluğun beraber görülmesi nedeniyle çocukluk dönemi ruhsal bozuklukları içerisinde en fazla olumsuz risk taşıyan bozukluktur (58).

DEHB olan çocukların %50'sinden fazlasının diğer bir eş-tanısı olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca yaşla bu oran ve eş-tanı çeşitliliğinin arttığı gösterilmiştir. DEHB ve karşıt olma-karşı gelme bozukluğunun beraberliği %30-40'dır. DEHB ve Davranım bozukluğunun beraber olma olasılığı da %30-50 olarak bildirilmiştir. Depresyon eş-tanısı %9- 38, anksiyete bozuklukları eş-tanısı %25 olarak bildirilmiştir. Öğrenme bozuklukları ve okuma problemleri de DEHB olan çocuklarda sıklıkla görülebilmektedir. Öğrenme bozukluklarının görülebilme oranının %15-30 olduğu düşünülmektedir (59,60).

DEHB ve tik bozuklukları oldukça sık birlikte görülür (17,61). Aile çalışmalarında iki durumun bağımsız genetik temelleri olduğu gösterilmiştir (62). Tiklerle ilgili bir bozukluk olan Tourette Bozukluğu DEHB den sonra başlamaktadır. Tik, birden ortaya çıkan, ritmik olmayan, yineleyici, ses çıkarmalar ya da aynı tip motor hareketler olarak tanımlanır. Tourette Bozukluğunda hem çoğul hem de birden fazla vokal tik olabilir. Başlangıcı 18 yaşından önce olmaktadır. Tikler çocuğun dikkatini yoğunlaştırmasına ve sürdürmesine engel olur. Sürekli hareket halinde olması da hiperaktiviteyle karıştırılmasına neden olur (63).

Normal çocuk nüfusunun %3,5'inin EEG'lerinde, klinik olarak epilepsi tanısı konulamayacak epileptiform boşalımalar olabilir. DEHB'li çocuklarda EEG bozuklukları daha fazladır ancak klinik ile ilişki göstermeyebilir. Bazı olgularda epileptik trase ile birlikte nöbet olmaksızın geçici öğrenme ve davranış bozuklukları görülebilir. Bu durum DEHB ile karışabilir ve tedavide anti epileptikler etkili olabilir. Yapılan bir çalışmada kontrol grubunda EEG bozukluğu %3,5, DEHB grubunda %6,1 olarak bulunmuştur. DEHB'li çocuklarda rutin EEG uygulaması tartışmalı bir konudur (64).

Bakteriyel ya da viral menenjit sonrası dikkat ve davranış sorunlarının ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu gibi durumlarda dikkat eksikliğinin ortaya çıkış şekli tam olarak bilinmemektedir (53,65). Frajil-X gibi bazı genetik bozukluklarda sıklıkla eş zamanlı DEHB bulunabilir (66).

2.1.8. Gidiş ve Sonlanım

DEHB seyri çok değişken olan bir bozukluktur. Semptomlar ergenliğe veya erişkin yaşama kadar sürebilir veya hiperaktivite kaybolabilirken azalmış dikkat süresi ve dürtüsellik sorunları devam edebilir. Semptomlardaki iyileşme 12 yaşından önce olmamaktadır. İyileşme genellikle 12–20 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. DEHB’li bireylerin çoğu kısmi iyileşme gösterirler. Bu bireyler anti sosyal ve diğer kişilik bozukluklarına ve duygu durum bozukluklarına eğilimlidirler. Olguları yaklaşık %15-20’sinde, DEHB semptomları erişkin yaşamda devam eder (67). DEHB olan çocuklarda ileriki yıllarda başka psikiyatrik bozukluklar, kontrol grubuna göre çok yüksek oranda çıkmaktadır. Örneğin DEHB olan çocukların yaklaşık üçte birinde ileriki yıllarda, alkol-madde kullanım bozukluğu, anti sosyal kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları görülmüştür (17).

2.1.9. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞUNUN TEDAVİSİ

2.1.9.1. Psikososyal eğitim; DEHB’nin tedavisinin en önemli parçalarından biridir. İlk görüşmede tanışma ile birlikte psikososyal girişimler başlar. DEHB tanısının hem çocuk hem aile üzerinde etkileri olacaktır. Tedavi planının ana hatları aile ve çocuk ile birlikte çizilmelidir. Tedavi devam ederken de aktif bilgilendirme sağlanır. Aile dinamikleri, sosyal beceriler, kişisel farklıklar, olguya uygun öğrenme yöntemleri gibi özellikler belirlenir, tedavi planlanırken her biri göz önünde bulundurulur (17,68).

2.1.9.2. Aile tedavisi, davranış yönetim teknikleri; DEHB’li çocuklar ile aileleri arasındaki ilişki genellikle olumsuz ve engelleyicidir. DEHB’de ebeveynler için geliştirilmiş geniş kapsamlı bir eğitim programına ihtiyaç vardır. Bu programda çocuğun davranışlarını nasıl kontrol edebilecekleri, nasıl etkili bir ebeveyn olabilecekleri öğretilirse, o kadar çocuğun ve ebeveynin stresi azalır ve olumsuz stres döngüsü kırılarak daha olumlu bir döngüye çevrilir (69).

2.1.9.3. Okul görüşmeleri; DEHB’li çocukların en etkin şekilde eğitilebilmesi için önemli olan unsur akademik öğretimdir. Öğretmenler verdikleri her dersin sunuluş,

işleniş ve sona erdiriliş esnasında etkin öğretim ilkelerini uygulayarak başarılı olmalarında yardımcı olabilirler. Tedavi sürecinde öğretmen eğitimi önem kazanır. İdeal olan terapistin öğretmenle bireysel olarak tanışması ve aralıklı olarak yardımlaşmasıdır (30).

2.1.9.4. Bilişsel davranışçı tedavi; Bu yöntemlerle çocuk kendini ve davranışlarını denetlemeyi öğrenir. Öfke ve dışa vurum davranışları ve sosyal durumlarla ilgili problem çözme yöntemleri öğretilir. Bunlarla ilgili ödevler verilir ve alıştırmalar yapılır. Davranışçı tedavide, olumlu davranışı artırmak ve istenmeyen davranışı azaltmak hedeflenir (17)

2.1.9.5. Sosyal eğitim; Sosyal beceriler DEHB’de etkilenmiş pek çok alandan biridir ve tedaviye oldukça dirençlidir. Sosyal Beceri Eğitim programları çocuğun bir gruba girmesini, karşılıklı etkileşim becerilerini geliştirmesini, sorun çözme ve öfke kontrolü becerilerini kazanmasını sağlamaya yardımcı olur (70). DEHB olan çocuklar için en uygun etkinlik ya da spor türü onların ilgi alanı, becerileri ve kişilik özelliklerine göre belirlenmelidir (71).

2.1.9.6. Bireysel psikoterapi; Literatürde bu tedavilerin etkinliği ile ilgili deneyime dayalı bilgiler az olmakla birlikte hastalığın ana bulguları üzerine etkisi bildirilmemiştir. DEHB’li çocukların %36’sında psikanalizle iyileşme bildirilmiştir (72)

2.1.9.7. İlaç Tedavisi: DEHB nin tedavisinde ilaç tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Bu durum DEHB'nin daha iyi tanınması, medya ve diğer yayın organlarında uyarıcıların davranışlar üzerine olumlu etkilerinin sıkça yayınlanması ile de ilgilidir. Tüm dünyada DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık % 75 i ilaç kullanmaktadır. Uyarıcı ilaç kullanım süresi ortalama 2,5 yıl olarak tahmin edilmektedir (17,73).

Günümüzde DEHB’in ilaçla tedavisi dört grup altında incelenebilir: Santral sinir sistemi stimulanları, antidepresanlar; antihistaminikler ve nöroleptikler. Bu ilaç gruplarından hangisinin, ne zaman ve ne kadar süre kullanılacağına karar verirken ise dikkat edilmesi gereken noktalar; bireyin boyu ve kilosu, diğer ruhsal bozukluklar, bireyde ilaç seçimini etkileyecek diğer bozuklukların var olup olmaması (epilepsi ve enüresis gibi), bireyin diğer ilaçlara tepkisi ve görülen yan etkilerdir (70).

FDA (Amerika Gıda ve İlaç Birliği), uyarıcı ilaçlardan en sık kullanılan iki ilaç olan Dekstroamfetamin'in üç yaşından, Türkiye'de bulunabilen Metilfenidat'ın ise altı yaşından sonra kullanımını onaylamıştır.

Metilfenidatın cinsiyet ayrımı gözetmeden okul çağındaki çocuklarda dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik üzerinde etkili olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır.

2.1.9.7.1. Uyarıcı İlaçlara İlişkin Genel Tedavi Prensipleri: Uyarıcılar DEHB tedavisinde en sık kullanılan, hakkında en çok çalışma yapılmış ve en etkili ilaçlardır (17, 29,30). Metilfenidat ve dekstroamfetamin DEHB tedavisinde en sık kullanılan uyarıcı ilaçlardır. Her iki ilacın etki ve yan etkileri benzerdir ancak bazı hastalar birinden faydalanmazken diğerinden faydalanabilir. 350 den fazla çift kör plasebo kontrollü çalışmada uyarıcıların dürtüsellik, dikkatsizlik, hareketlilik, akademik, sosyal ve aile işlevleri ile ilgili düzelme sağladığı gösterilmiştir. Uygulamalarda $\frac{3}{4}$ oranında ilk kullanılan ilaç etkili bulunur. Etkili bulunmayanların çoğunda (%90) doz artışı ya da ilaç değişikliği ile etki sağlanır. Uyarıcı ilaçlarla %70–90 olumlu yanıt bildirilmiştir (74). Erişkinlerin %80'i metilfenidata iyi yanıt verir. Okul öncesi dönemde etkinlik sınırlı ve yan etkiler sıktır (17).

İlaç tedavisine düşük dozda başlanır ve yavaş yavaş artırılır. Zamanla yan etkiler en aza iner. Uyarıcılara bireysel yanıtlarda farklılıklar vardır; bazı kişilerde yüksek dozlar gerekirken bazılarında çok düşük dozlar yeterli olabilir. Doz metilfenidat için 0,3-1mg/kg'dan günde en fazla 60 mg, dekstroamfetamin için 0.5mg/kg'dan günde en fazla 30 mg şeklindedir. Doz ayarlaması etkinlik ve yan etki göz önüne alınarak 7 günlük aralıklarla yapılır. Doz, en az yan etki ve anlamlı etkinin sağlandığı en düşük dozda tutulur (17,75). Bazı bireylerde öfke patlamaları ya da diğer ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu durumda yan etkinin ilacın etkisinin tepe değerinde olduğu anda mı, yoksa etkisinin bitmeye başladığı anda mı olduğu önemlidir. Doz aralığını değiştirmek, dozu artırmak ya da başka bir ilaca geçmek gerekebilir (17,20).

2.1.9.7.2. Kısa Etkili Psikostimulanlar

Metilfenidat: Metilfenidat bir santral sinir sistemi stimulanıdır ve bu nedenle en çok DEHB tedavisinde kullanılmakla beraber depresyon, narkolepsi, beyin hasarı, kanser, ağrı, HIV ve kognitif bozukluğu olan hastalarda kullanılmaktadır (76).

Metilfenidat ağızdan alındıktan sonra hızlıca ve tamamına yakını gastrointestinal sistemden emilir ve etkisi alımdan 30–45 dakika sonra başlar, 3–4 saat sonra biter (17,20). Doz genellikle 10mg /g olarak başlanır ve haftalık kontrollerle en etkin doz bulunana kadar artırılır. En yüksek günlük doz 60 mg dır (20).

Bir psikostimulan olan metilfenidatın DEHB tedavisindeki etkisi tam olarak bilinmemekle beraber dopamin ve norepinefrin üzerinde en fazla çalışılan mono aminlerdir. Psikostümulan ilaçlar, katekolamin taşınması ve kısmen de dopamin, noradrenalin taşınmasının artırılması şeklinde etki göstermektedirler. Katekolamin transferini artırma yolları; dopamin, noradrenalin geri alınımını engellemek, presnaptik dopamin, noradrenalin ve seratonin salınımını artırmak ve monoaminooksidaz enzimini inhibe etmek şeklindedir (20). DEHB'si olan çocukların BOS, kan ve idrarlarında bu nörotransmitterler ve yıkım ürünleri daha düşük oranda bulunmuştur. Prefrontal korteks, özellikle işlemsel hafızayı kullanarak, uyarıların alınması (dikkat) ve açığa çıkarılmasını (davranışlar) ayarlar. Dopamin ve norepinefrinin direk olarak bu düzenleyici sistemde rol oynadığı kanıtlanmıştır. Dopamin ve norepinefrin normal düzeylerde bu işlev için esansiyel iken, yüksek düzeylerde (aşırı stres olduğu gibi) bu işlevselliği bozabildikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (77). Santral sinir sistemine ulaşan psikostimulanlar dopamin düzeylerini arttırır. Moleküler yapısı metilfenidata benzer olan kokain de aynı işi yapmaktadır. Fakat kokain ve metilfenidat bir açıdan farklılık göstermektedir. Uzun etkili bir uyarıcı olan metilfenidat kan beyin bariyerini çok yavaş geçerken; kokainin bu bariyeri geçmesi çok hızlıdır (78).

Santral sinir situmulanları katekolamin olmayan sempatomimetikler olarak da adlandırılırlar. Bu grup ilaçlar adrenerjik reseptörleri kısmen direkt olarak etkilerler ve aynı zamanda adrenerjik sinir ucuna girerek oradan salıverdikleri endojen noradrenalin aracılığı ile adrenerjik reseptörleri indirekt şekilde aktive ederler (79).

Metilfenidat, amfetamin ve kokain gibi psikostümulan ilaçların kardiyovasküler etkileri noradrenerjik etkileri nedeniyle oluşmaktadır. Bu nedenle sempatik sistem aktivasyonunda kalp hızında ve kontraktilesinde artış olmakta ve periferik vazokonstrüksiyon ile kan basıncında artış yapmaktadır. Psikostimulanlara bağlı kardiyovasküler etkiler daha az oranda görülür iken baş ağrısı, karın ağrısı, jitteriness, iştahsızlık, uyku bozukluğu, kilo kaybı en sık görülen yan etkilerdir (80).

DEHB nedeniyle psikostimulan kullanan hastalar arasında nedeni bilinmeyen ani ölümlerin görülmesi bu ilaçların güvenirliliği konusunda endişeye yol açmıştır. Bu hastalarda en önemli sorun, psikositumulan tedavisi başlanmadan önce altta yatan konjenital kalp hastalığı, uzun QT sendromu ve aritmi gibi yan etkiyi artıran hastalıkların iyi değerlendirilip değerlendirilmediğidir. Stimulan kullanımına bağlı ani ölüm oranı 18 yaş altı çocuklarda 1,9 /100000/yıl olduğu tahmin edilmektedir (81). Şubat 2006 da FDA'nın ilaç güvenlik ve risk yönetim komitesi DEHB tedavisinde kullanılan stimulan (amfetamin, deksamfetamin ve metilfenidat) ilaçların artmış kardiyovasküler yan etkisi nedeniyle 'black box' (siyah kutu) olarak tanımlamıştır. Bu tip ilaçların ciddi kardiyovasküler yan etkisi nedeniyle ailelerin bilgilendirilmesi gerektiği kararını almıştır. FDA'nın ilaç güvenlik ve risk yönetimi komitesine 1999–2003 tarihleri arasında 25 tane ani ölüm vakası bildirilmiş. Bu vakalardan 19 tanesi çocuk ve bunlardan da DEHB nedeniyle yedi kişi metilfenidat ve 12 kişi amfetamin tedavisi almaktaymış. Bu hastaların otopsileri yapıldığında kardiyak anormallikler ve bazılarının ailelerinde ventriküler taşikardi ve diğer tıbbi durumlar tespit edilmiş. Psikostimulanlar noradrenerjik etkisiyle kan basıncı ve kalp hızını önemli bir şekilde artırmaktadır. Kan basıncındaki artışlar küçük miktarda olmasına rağmen uzun dönem tedavide kan basıncında bu büyüklükteki artmalar mortalite ve mortaliteyi etkilemektedir. Bu tip ilaçlar kalp kontraktilitesini ve sol ventrikül çıkışındaki basınç gradientini artırır. Dilate kardiyomiopati hayvan deneylerinde ilacın uygulanmasının kalp hızını artırarak kalp yetmezliğine neden olduğu gösterilmiştir (82).

Birçok çalışmayla metilfenidatın semptomimetik etkiyle sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızında artış oluşturduğu gösterilmiştir. Bu kardiyovasküler yan etki doza bağımlıdır ve doz ayarlamasıyla kolay kontrol altına alınabilir (83,84).

Pozitron Emission Tomografi (PET) kullanılarak yapılan bir çalışmada, Metilfenidatın dopamin taşınmasını %50 oranında engellediğini, hücreler arasındaki alanda dopamin miktarını artırdığını ve dopamin salınımını düzenlediğini bildirmişlerdir (85) Metilfenidat tedavisi esnasında 0,3 mg/kg dozunda dikkat, 0,6 mg/kg dozunda sosyal becerilerde düzelme beklenir (20).

DEHB'li çocuklarda yapılan pek çok plasebo kontrollü metilfenidat çalışmasında, dikkatsizlik, hareketlilik, saldırgan davranışlar, sosyal sorunlar alanlarında anlamlı düzelme bildirilmiştir (86).

Dekstroamfetamin: Etki süresi 5–6 saattir. Uzun süre uygulamada bulgular en aza iner iken doz aralığının sıklaştırılmasına ihtiyaç duyulur. Nadiren anoreksiya ve büyüme geriliği yapan kilo kaybı olur. Kötüye kullanma riski daha yüksektir (17,20).

Adderall: Dekstroamfetamin ve amfetamin tuzlarının karışımından oluşur. Dekstroamfetamin sakkarat, amfetamin aspartat, dekstroamfetamin sülfat ve amfetamin sülfatın her birinden %25 oranında bulunur. Etki süresi 6–8 saattir (17). Yan etki görünimleri metilfenidata benzer. Günde iki doz uygulama gerekebilir ancak genellikle kahvaltıdan sonra tek doz yeterli olur. Metilfenidata yanıtız olgularda etkili olabilir (20).

Focalin: (Deksmetilfenidat) metilfenidatın en yeni formudur. Diğer metilfenidat formları her iki enantiomeri de içerirken, Focalin sadece denantimerini içermektedir. D-enantiomerinin farmakolojik olarak etkin izomer olduğu tahmin edilmektedir. Focalinin yararı istenen etki için daha düşük dozların yeterli olması ve böylece teorik olarak yan etkilerde azalma sağlanmasıdır (87).

2.1.9.7.3. Uzun Etkili Psikostimulanlar

Yaygın olarak kullanılan kısa etkili psikostimulanların kısa etki süresi, yan etkileri ve her hastada yeterli yanıt alınamaması bu ilaçların kullanımında problemlere yol açmaktadır. Kısa etkili metilfenidat 3 saat yarı ömre ve 4 saat etki süresine sahiptir ve kullanan çocuklarda sabah alınan ilaç öğle tatili, eve dönüş gibi en önemli saatlerde etkisini yitirmektedir. Ayrıca okulda yanında ilaç taşımak problem olabilmekte ve sık almak gerektiğinden çocuklar daha kolay unutabilmektedir. Bu sebepler ile daha uzun yarı ömre sahip metilfenidat ve amfetamin türevleri geliştirilmiştir. Yeni üretilen günlük osmotik kontrollü salınımlı formülleri vardır. Metilfenidat oral alımı takiben gastrointestinal sistemden hızlıca ve tamamen emilmektedir. Kana karışan metilfenidat oral alımdan en fazla 1–2 saat sonra etkisi başlamakta ve 6–8 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna eriştikten sonra plazma konsantrasyonu yavaş yavaş azalmaktadır. Plazma yarılanma ömrü 3,5 saat kadardır ve α -phenyl-piperidine acetic acide (PPA) metabolize olarak böbreklerden atılmaktadır. İlaç uygulandıktan 12 saat sonra kan düzeyi yeterlidir ve gün sonunda etki biter (88, 89). DEHB'li çocuklarda tek doz uzun

etkili metilfenidatın etkinliğini çok merkezli açık, randomize bir çalışma ile araştırmışlar ve olguların %71'nin 12 aylık tedavi süresini tamamladıktan sonra, ilacı iyi tolere ettikleri, etki ve yan etkilerin kısa etkili olanlara benzer olduğunu bildirilmiştir (90). Bu ilaçlar daha uzun süre plazma seviyelerini koruyabilmeleri ve taşiflaksi gibi ilaca karşı ani tolerans gelişimini engellemeleri ile geliştirildikleri ilaçlardan üstünlüklerini göstermişlerdir (91). Bu ilaçlar 2000 yılından sonra öncelikle A.B.D.'de kullanıma giren metilfenidat türevleri olan Concerta, Metadate CD (Curative Dose), Ritalin LA (Long Acting) ve yarı sentetik amfetamin türevi olan Adderal XR (Extended Release) dır. Bu ilaçlardan ilk kullanıma giren Concerta bir osmotik pompa mekanizması ile çalışmaktadır. Uzun etkili metilfenidatın 18, 36, 54 mg lık tabletleri vardır. 6–12 yaş arası 282 çocukta yapılan bir çalışmada Concerta, metilfenidat ve plasebo kullanılmış, metilfenidat ve Concerta DEHB'nin ana semptomlarını azaltma açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde plasebodan üstün bulunmuştur (92). Tavsiye edilen günlük dozu 0.3–1 mg/kg' dır. Doz aralığı 18–54 mg/gün'dür.

2.1.9.7.4. Diğer İlaç Tedavileri; Psikostimulanlar DEHB tedavisinde en etkili ve altın seçenek ilaçlar olmakla birlikte bazen etkisizdirler ve bazen de yan etkilerden dolayı kullanılamazlar. DEHB'ye eslik eden başka bir bozukluk olduğunda, uyarıcılar ek bozukluğun bulgularında kötüleşmeye neden olabilir ve bu nedenle de kullanılamayabilir. Bu durum özellikle tik bozuklukları için geçerlidir (22). Klinik çalışmalarda bupropion, atomoksetin, moklobemid gibi ilaçların etkinliği gösterilmiştir. Bir alfa adrenerjik agonist olan klonidin ve guanfasinde etkilidir. Bunların tamamı kognitif belirtiler üzerinde az etkili ancak eslik eden belirtiler üzerinde daha etkilidir (17). İmipramin ve desipramin DEHB tedavisinde, hakkında en çok çalışma yapılmış olan trisiklik antidepresanlardır (TSAD). Yirmibeş den fazla çalışmada TSAD'ın DEHB tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar DEHB'nin bilişsel belirtileri üzerine uyarıcılar kadar etkili değildir ancak uyarıcılara cevapsız hastalarda ikinci seçenek olarak kullanılırlar. DEHB ile birlikte anksiyete ve tik bozukluğu olan hastalarda olumlu etkileri olabilir (22).

Atomoksetin DEHB tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Diğer noradrenerjik reseptörlere düşük ilgi gösteren bir presnaptik norepinefrin taşıyıcı inhibitörüdür. Atomoksetinin etkinliğini uyarıcılarla karşılaştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda benzer etki,

güvenilirlik ve ilaç uyumu bildirilmiştir (93). GW320659, norepinefrin ve dopamin geri alınımını inhibe eden yeni bir katekolamin geri alım inhibitörüdür. Etki mekanizması, DEHB tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan bupropiona benzemektedir. GW320659'un güvenilirliğini, tolerabilitesini ve etkinliğini değerlendirmek için yapılan çok merkezli, açık etiketli, doz titrasyonlu çalışmada, dört haftalık tedavi süresinin sonucunda çocukların % 76'sında belirtilerde düzelme olduğu, baş ağrısı, duygu durum değişiklikleri, anoreksi, uykusuzluk ve kusma gibi yan etkilerin hafif olduğunu bildirmişlerdir (13).

2.2. KARDİOVASKÜLER SİSTEM

Kardiovasküler sistem (KVS); Otonom Sinir Sistemi (OSS), kalp, akciğerler ve tüm vücut kısımlarına giden ve gelen damarlardan oluşan bir sistemdir. Fizyolojide, iç ortamdaki sabit, dingin koşulların sürdürülmesi anlamına gelen homeostası sağlamada kardiovasküler sistemin rolü, değişen çevre şartlarına göre kalp atımı ve kan basıncının düzenlenmesi şeklinde kendini gösterir (94). Kardiyovasküler kontrol sisteminde düzenlenen temel bileşen kan basıncı olup, sistemin temel amacı; organlara ihtiyacı olan oksijen ve besinlerin uygun kan akışını sağlayarak taşınması sırasında, arteriyel sistemdeki kan basıncının sabit tutulmasıdır (95). Bu işlem çeşitli reseptörler ve kontrol mekanizmalarının katıldığı, karmaşık bir düzenleme faaliyeti şeklinde olur. Kan basıncının uzun dönem düzenlenmesinde, yerel, hormonal ve termal kontrol mekanizmaları etkili olmaktadır. KVS'nin kısa dönemdeki düzenlenmesi ise, OSS vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir. Bu sistemde, kan basıncının uygun sınırlar içerisinde tutulmasında en etkili rolü barorefleks kontrol mekanizması oynar. Aort ve karotid sinüslerde yerleşmiş olan baroreseptörler, kan basıncındaki değişimleri algılayarak, beyindeki kontrol kısmına aktarır. Beyindeki kontrol merkezi, kan basıncını düzenlemek üzere kalbe dönen kan hacmini, kalbin kasılma kuvvetini, kalbin pompaladığı kana önemli miktarda direnç gösteren sistemik dirençleri ve kalp atım hızını değiştirir.

Solunumun kan basıncı düzenlenmesi üzerinde iki şekilde etkisi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki, otonomik etki olarak isimlendirilebilir. Atriumlar üzerine yayılan düşük frekans reseptörleri ve akciğerlerdeki gerilme reseptörlerinin, kan basıncının düzenlenmesinde baro reflekse benzer etkiler oluşturması şeklinde kendini gösterir. Diğeri ise, solunumun KVS üzerine olan mekanik etkisidir. Solunum, kostalar

arası kaslar ve diyaframın göğüs kafesi içindeki boşluğu genişletip daraltması şeklinde gerçekleşir.

2.2.1. Kalbin Otonom Sinir Sistemi ile İlişkisi.

OSS, tamamen istemsiz olarak çalışan kalp kasları, düz kaslar, salgı bezleri ve gastrointestinal sistemdeki sinir hücrelerinin uyarımları ve kontrolünü sağlayan sinir sistemi kısmıdır. OSS, sempatik ve parasempatik (vagal) olmak üzere, iki farklı alt sistemden oluşur.

Sağlıklı insanlarda kalp hızı sempatik ve parasempatik sinir sisteminin etkisi altındadır. Karotid sinüs, aorta, büyük venler, her iki atriyum ve ventrikülde bulunan bu iki otonom sinir sistemine ait sinir uçlarından çıkan afferent uyarılar kardiyovasküler sistem ile ilgili pek çok refleks oluşmasında rol oynar. Bu reflekslerin afferent yolları sinüs nodu, atriyoventriküler (AV) nod, miyokardiyum, küçük koroner arter ve arteriyollerde bulunmaktadır. Sempatik sinir lifleri yüzeyel koroner arterler boyunca seyrederek ve subepikardiyumda dağılım gösterirler. Vagal lifler ise AV girdikten sonra subendokardiyum boyunca miyokart içerisine dağılır.(96) Parasempatik liflerin uyarılması sinüs nodu siklus uzunluğunu ve AV nodu ileti süresini uzatır. Ventriküler refrakter periyod uzarken atriyal refraktör periyod kısalır. Bunun tersi olarak, sempatik liflerin uyarılması sonucu sinüs nodu siklus uzunluğu, AV ileti süresi ve ventriküler refraktör periyod süresi kısalmaktadır (97). Miyokardiyal ileti ve kontraktilite üzerine olan total etki sempatik ve parasempatik sinir sisteminin birbiri arasındaki dengeye bağlıdır. Parasempatik sistem etkisini reseptör kavşağında asetilkolin, sempatik sistem ise epinefrin ve norepinefrin salınımıyla göstermektedir. Sempatik etki sonucu pozitif inotropik ve kronotropik cevap gelişirken, parasempatik uyarı ile negatif inotropik ve kronotropik bir cevap gelişir. Dinlenme halinde her iki otonom sistem tonik olarak aktif olmasına karşın vagal etki baskındır (97). Bu yüzden dinlenme durumunda Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), vagal modülasyona bağlı olarak gelişmektedir (98). Ayağa kalkma ve egzersiz sırasında sempatik tonus artmakta ve parasempatik tonus azalmaktadır (99,100). Parasempatik aktivitesinin artması, kalp atım hızının ve kasılma kuvvetinin azalmasına, azalması ise; kalp atım hızının artmasına sebep olmaktadır. Sempatik sistem aktivitesi genellikle stresli durumlarda ve uyarılma durumlarında artmaktadır. Sempatik sistemin aktivitesinin artması sonucunda, kalp atım hızı ve kasılma kuvveti artmakta, azalması ile azaltılmaktadır.

2.2.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (KHD)

Sinüs ritminde olan sağlıklı kişilerde kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu periyodik değişiklikler başlıca solunum, termoregülasyon ve barorefleks mekanizmalar ile oluşur. Kardiyak otomatisite intrensek olarak pacemaker dokularına bağlı olsa da kalp hızı ve ritim belirgin olarak otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır (101).

Kalp hızı değişkenliği (KHD); sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler ya da ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmaları olarak tanımlanabilir (101). Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler; aritmojenik odak, aritmojenik tetikleme ve otonomik tonustaki dalgalanmalar gibi üç değişik faktörün ortak etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Aritmojenik tetiklemeyi (ventriküler ektojik aktivite) saptamada Holter kayıtları kullanılırken, otonomik tonustaki dalgalanmaları belirlemede KHD'den yararlanılmaktadır (101).

Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Egzersiz, fiziksel ve mental stres, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilgili değişiklikler olmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği analizi kardiyak otonomik tonusun bir ölçütü olarak kullanılmaktadır. Son 20 yılda özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarla kalp nedenli ani ölümlerle otonom sinir sistemi arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Diğer bir ifade ile artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilere eğilim arasında yakın bir ilişki olduğu saptanmıştır (101).

Kalp hızındaki değişimlerin incelenbilmesi için kalp atımlarının bir zaman süresince seri olarak kaydedilmesi gereklidir. Her bir kalp atımının, kendisinden önceki atıma göre ne kadar süre sonra ortaya çıktığı saptanmaktadır. EKG de atım aralıklarının saptanmasında kullanılacak en uygun dalga, hem diğer dalgalara göre oldukça yüksek voltajlı, hem de hızlı yükselen bir pik olması nedeniyle QRS kompleksinin R dalgasıdır. Kalp hızı değişkenliği (KHD) kayıt ve analizinde kullanılan sistemlerde göğüs üzerine konulan yüzey elektrotları kaydedilen EKG sinyali yeterli oranda yükseltip uygun bantlarda filtrelendikten sonra dijitalize edilerek saklanacağı ve analiz edileceği bilgisayara gönderilmektedir. Uygun algoritmeler kullanan bilgisayar programları dijitalize edilmiş EKG sinyalindeki R dalgalarının belirleyerek aralarındaki uzunlukları (zaman farkını) saptamaktadır. Böylece elde edilen R-R dizileri çeşitli

artefakt giderme işlemlerinden geçirildikten sonra analiz edilmektedir (102–104). R-R serilerinin kaydı yapıldığı zaman hastanın sırtüstü pozisyonda hareketsiz olarak yatması istenmektedir. Kayda başlamadan en az beş dakikalık bir dinlenme sağlanarak yürüme, ayakta durma gibi eforlarla arttığı öngörülen sempatik aktivitenin bazal seviyeye inmesi beklenmektedir. Kayıt ortamı hastayı rahatsız etmeyecek sıcaklık derecesinde ve aydınlıkta olmalı, ani uyarıların ortaya çıkması engellenmelidir.

2.2.2.1. KHD Analizlerinin Tarihi Gelişimi

Kardiyovasküler değişkenlerde bir periyodiklik olduğu, ilk olarak 1733 yılında Stephen Hales tarafından tespit edilmiştir (105). Kalp atım hızında solunum frekansı civarında periyodik dalgalanmalar olduğu ise, 1847'de Ludwig tarafından tespit edilmiş ve bu dalgalanmalar solunumsal sinüs aritmisi olarak isimlendirilmiştir (106). KHD'nin klinik alandaki ilk kullanımı, Hon ve Lee (1965) tarafından, anne karnındaki bebeklerde fetal distres durumunda kalp atım hızındaki değişimlerden önce, kalp atımları arasındaki sürelerde değişimlerin olduğunu gözlemlemiştir (107). Bundan sonraki çalışmalar, KHD sinyalleri içerisinde gizli fizyolojik ritimlerin tespitine yönelik olmuştur. Enfarktüs sonrası ölüm riskinin, azalmış KHD ile ilişkisi olduğu ilk olarak Wolf ve ark. tarafından gösterilmiştir (108). Akselrod ve ark.'nın, kalp atımı dalgalanmalarının güç spectral analizini gerçekleştirmesinden sonra, RR aralıklarındaki değişimin otonomik değişimlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (109–111). Ewing ve ark. Diyabetli hastalardaki otonomik nöropatiyi tespit etmek için, kısa dönemli RR farklarını inceledikleri çeşitli test yöntemleri geliştirmişlerdir (112). 1980'lerin sonundan itibaren KHD analizlerinin klinik önemi daha fazla ortaya çıkmış, KHD analizleri çok çeşitli alanlarda uygulama alanı bulmuştur. Artmış sempatik veya azalmış vagal aktivite ile ölümcül anormal ritimler arasındaki ilişkileri açıklayan birçok çalışma bulunmaktadır (105,111–117). KHD analizlerinin klinik alanda; miyokard enfarktüsü, angina pectoris, kötü huylu aritmiler ve ani kalp ölümleri, esansiyel hipertansiyon, pulmoner rahatsızlıklar, kardiyovasküler ameliyatlar, şiddetli baş yaralanmaları ve beyin ölümü, beyin kökünün fonksiyonunu yitirmesi, Guillain-Barre sendromu, böbreklere ait yaralanmalarda risk tayini, sepsis ve şoktan sonuç çıkarma, fetal ve neonatal izleme, uyku apnesi, diyabetik otonomik nöropati gibi birçok alanda uygulamaları bulunmaktadır. 1996 da, 17 üyeden oluşan, Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology

(ESC/NASPE) (Avrupa Kardiyoloji Derneği /Kuzey Amerika Kardiyoloji ve Elektrofizyoloji Derneği) isimli kurul tarafından KHD analizleri ile ilgili hazırlanmış çalışma, bu tarihten sonra KHD analizleri ile ilgili hemen hemen tüm çalışmalarda atıf yapılan bir makale olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, KHD analizleri ile ilgili sistemler için standartlar durumuna dönüşmüştür. Bu çalışmada, KHD analizlerinin; ne şekilde yapılabileceği, kullanılan indekslerin anlamları ve ne şekilde değerlendirilecekleri, KHD'nin fizyolojik ilişkileri, KHD'nin elde edilmesinde kullanılacak EKG kayıt sistemlerinin nitelikleri, analizlerin süreleri ve KHD'nin klinik alandaki kullanımları ayrıntıları ile sıralanmıştır. Yazarlar, sağlıklı ve hastalıklı kişilerde OSS'nin rolünün girişimsiz olarak elde edilmesini sağlayabilecek nitelik taşıyan KHD analizlerinin, fizyolojik faaliyetlerin, hastalıkların mekanizmalarının ve ilaçların etkilerinin anlaşılmasında iyileştirmeler sağlayabileceğini bildirmişlerdir.

2.2.2.2. KHD Analiz Yöntemleri

Kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok test kullanılabilir. Solunum, ortostatik değişim ve valsava manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı, bu amaçla kullanılan klasik testlerdendir (118). Klasik testler, otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kalmaktadır (119). KHD, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren bir otonomik testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarak yapılabilmektedir. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları KHD analizinde kullanılmaktadır. RR aralıklarını belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. Bununla birlikte R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (105). Holterdeki veri işleme programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R aralıkları, bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır. Holter kullanılarak kaydedilen 24 saatlik EKG sinyallerinden elde edilen uzun dönem KHD kayıtları, sağlıklı veya hasta kişilerin günlük faaliyetleri sırasındaki

OSS ile ilgili değişimlerinin tespitinde kullanılırlar. Kısa dönem KHD incelemeleri genellikle, OSS'yi stimüle edebilecek şekilde fizyolojik, farmakolojik ve patolojik değişimlerin incelenmesinde, yatar pozisyonda, ayakta veya eğimli pozisyonunda gerçekleştirilen 2 ile 5 dakikalık kayıtlar ile gerçekleştirilir. ESC/NASPE Task Force'un çalışmasına göre, KHD ile ilgili ölçüm ve analizler temel başlık altında toplanmıştır. Bunlar;

- Zaman düzlemi ölçümleri.
- Frekans düzlemi ölçümleri.
- Doğrusal olmayan analizler şeklinde sıralanabilir.

2.2.2.2.1. Zaman-alanlı (Time-domain=nonspektral) ölçümler

Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Zaman-alanlı yöntemde sinüs ritmindeki kesintisiz EKG kaydında; her QRS kompleksi, ardışık QRS kompleksleri arasındaki süre (NN aralığı) veya anlık kalp hızları belirlenir, ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark gibi çeşitli değişkenler hesaplanır (120).

Değişkenler ve Tanımları;

SDNN: Ardışık normal QRS intervalleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. Uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri, kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde ise yüksek frekanslı değişiklikleri yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenmekte olup kayıt süresi azaldıkça değerler azalırken, kayıt süresi arttıkça artış gösterir. Dolayısıyla farklı sürelerde alınan EKG kayıtlarındaki SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir.

SDANN: Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler.

SDNN indeksi: Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN aralıklarının standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler.

RMSSD: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalamasıdır.

NN50: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 milisaniyenin (msn) üzerinde olduğu aralık sayısıdır.

pNN50: NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır. RMSSD, NN50, pNN50 parametreleri kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri gösterir. Vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri yansıtır. Kalp hızındaki diurnal ve diğer etkenlerden kaynaklanan değişikliklerden tamamen bağımsızdırlar.

HRV triangular indeks: NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle dönüştürülmesinden elde edilen bir parametredir. NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integralidir. Yüksek frekanslardan ziyade düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN intervali olmalıdır. En az 20 dakikalık, tercihen 24 saatlik kayıt gerekir (120).

KHD ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından, çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden dört tanesinin kullanımı önerilmiştir. En çok kullanılması önerilen dört zaman-alan ölçümü vardır. 1) SDNN: KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi verir. 2) KHD triangular indeks: KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi verir. 3) SDANN: KHD'nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi verir. 4) RMSSD: KHD'nin kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi verir. RMSSD metodu, daha iyi istatistiksel özelliklerinin olması nedeniyle PNN50 ve NN50 ye göre daha çok tercih edilir (105). Bu bileşenler (RMSSD ve pNN50) otonomik tonunun özellikle parasempatik kısmını gösterir (Tablo I). En çok kullanılan bu dört zaman alan ölçümünün hiçbiri bir diğerinin yerini tutmaz. Yapılan çalışmanın amacına göre farklı metot seçilir. Zaman-alan ölçümleri birbirleriyle korelasyon göstermektedir (121,122).

Tablo I: Zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği ölçütleri.

Parametreler	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu.
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN intervallerin standart sapması.
SDNN indeksi	ms	Beş dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması.
SDANN	ms	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması.
RMSSD	ms	Yirmi dört saatlik kayıttaki ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü.
NN50 sayısı	ms	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı.
pNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
Triangular İndeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN: Normal-Normal, ms: milisaniye

2.2.2.2.2. Frekans alanlı (frekans-domain= spektral) ölçümler

Güç spektral yoğunluğu analizleri kullanılarak, KHD sinyalleri kendini oluşturan spektral bileşenlere ve şiddetlerine ayrıştırılabilir. KHD analizlerinde, *fourier* transformu tabanlı ve otoregresif model parametrelerine dayanan çeşitli güç spektrumu kestirimi yöntemleri kullanılmaktadır. KHD sinyallerinin spektral analizleri, 24 saatlik uzun dönem kayıtları için, ya da 2 ile 5 dakika arasındaki uzunluklardaki kısa dönem KHD kayıtları için yapılmaktadır. Kısa dönem KHD spektral analizleri OSS'nin sempatik ve vagal dalları hakkında müdahalesiz bir gösterge olarak kabul edilmektedir (105). Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Temel ilkesi basit ancak teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir “Güç spektral yoğunluğu” analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hertz arasında değişen 5 frekanstan oluşmaktadır (Tablo II). Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF)

kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (105).

Kısa kayıt frekans-alanlı ölçümler: 2–5 dakikalık kayıtlardan elde edilen üç parametre vardır. Bunlar; çok düşük frekans (VLF; 0.003–0.04 Hz), düşük frekans (LF; 0.04–0.15 Hz) ve yüksek frekans (HF; 0.15–0,4 Hz) parametreleridir. Otonomik sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak bu parametrelerde farklılıklar gözlenir. Ancak VLF bileşkesinin fizyolojik etkileşimleri tam bilinmemektedir. Bu nedenle VLF'deki değişikliklerin yorumlanması güçtür. LF veya HF güçlerinin, total güçten VLF gücünün çıkartılmasıyla elde edilen değere bölünmesinden çıkan sonuca normalize edilmiş ünite (nu) denir. Normalizasyon ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde yorumlanabilmektedir. VLF, LF ve HF güç bileşkelerinin birimi milisaniyekare (ms^2) iken, normalize edilmiş LF (nLF) ve normalize edilmiş HF (nHF) nin birimi normalize edilmiş ünite (nu) şeklindedir (105).

Uzun kayıt frekans-alanlı ölçümler: 24 saatlik kayıtlardan da ULF (çok çok düşük frekans), VLF, LF ve HF parametreleri elde edilebilir. 24 saatlik spektrumun eğimi spektral değerlerin doğrusal uygunluğuna göre logaritmik bir skala üzerinde değerlendirilebilir (96). Uzun süreli kayıtlarda durağanlık (sabitlik) problemi sıklıkla tartışılmaktadır. Kalbi etkileyen tüm çevresel etkenlerin belirli bir frekansta değişmeden kalması halinde frekans-alanlı KHD parametreleri değerlendirmeye alınmalıdır. Uzun süreli kayıta LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmaların sabit kalması beklenemez. Yirmi dört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyotlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans-alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir (105).

Frekans-alanlı parametrelerden HF parasempatik aktivite için başlıca belirleyicidir ve bu konuda ortak görüş mevcuttur. LF bileşeni içinse tam bir ortak görüş sağlanabilmiş değildir. Bazı çalışmalarda LF bileşeninin sempatik aktivitenin iyi bir belirleyicisi olduğu vurgulamakla birlikte diğerlerinde LF bileşeninin hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi belirlediği bildirilmiştir. Diğer araştırmacılar ise LF/HF

oranının sempatik/parasempatik dengenin göstergesi olduğunu iddia etmişler ve bu orandaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiğini vurgulamışlardır. VLF ve ULF bileşenleri ile fizyolojik olaylar arasındaki ilişkiler net olarak bilinmemektedir (105).

Tablo II: Kalp hızı değişkenliğinin frekans ölçütleri.

Parametre	Frekans (Hz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF Yüksek FB	0,15–0,4	-Parasempatik aktivasyonla ilgili -Solunumdan etkilenir.	Kısa (1–5 dk) ve uzun
LF Düşük FB	0,04–0,15	-Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. -Termo regülasyon ve periferik vasomotor aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1–5 dk) ve uzun
VLF Çok düşük FB	0,003–0,04	-Bilinmiyor	Kısa (5 dk) ve uzun
ULF Çok çok düşük FB	$\leq 0,003$	-Bilinmiyor	Uzun (> 24saat)

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans, FB: Frekans bandı

2.2.2.2.3. Doğrusal olmayan ölçümler.

Doğrusal olmayan analiz yöntemleri, doğrusal olmayan doğaya sahip birçok otonomik ve hemodinamik etkileşim sonucu ortaya çıkan KHD sinyallerinin, kompleksliğinin derecesi ile ilgili bir ölçü ortaya koyarak, hem KHD oluşumunun mekanizmalarını anlamak hem de ani ölüm riskinin belirlenmesi için kullanılabileceği düşünülmektedir (105, 123).

2.2.2.3. Frekans ve Zaman-alan Ölçümleri Arasındaki Korelasyon ve Farklılıklar.

Dinlenirken alınan kısa süreli kayıtlarda yapılan frekans-alan ölçümleri hakkında, zaman-alan ölçümlerine göre daha çok deneyim ve teorik bilgi vardır. Buna karşılık, 24 saatlik periyotta yapılan frekans ve zaman-alan ölçümleri arasında güçlü korelasyon

mevcuttur. pNN50 ve RMSSD ile HF arasında korelasyon bulunmaktadır. SDNN ve SDANN indeksleri ile TP (Total power) ve ULF bileşeni arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır. Frekans ve zaman-alan ölçümleri arasında güçlü korelasyonun bulunmasının nedeni, bu ölçümler arasında mevcut olan matematik ve fizyolojik ilişkidir (121,122) (Tablo III).

Tablo III: Birbirleri ile korale olan KHD parametreleri

Zaman- alan	Ferkans-alan
SDNN	Total güç
SDANN	ULF
SDNN indeksi	Total güç
pNN50	HF
RMSSD	HF

2.2.2.4. Bazı Özel Patolojilerde KHD

Azalmış KHD'nin klinik önemi; Akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak ispat edilmiştir (115,124, 125).

Akut miyokard infarktüsünde spektral KHD analizi sonrası (kısa ve uzun kayıt) toplam güç ve tek tek bütün bileşenlerde azalma gözlenirken LF'in yükseldiği ve HF'nin azaldığı saptanmıştır. Bu değişiklikler sempatik/parasempatik dengede sempatik aktivite lehine doğru yer değiştirme olduğunu düşündürmektedir. Benzer değişiklikler ağır kalp yetmezliğinde ve kalp naklinden sonra gözlenmektedir. Sonuç olarak bu bulgular büyük olasılıkla hedef organın nöral uyarılara duyarlılığındaki bir azalmayı ya da sinüs düğümünün artmış sempatik aktivitenin etkisi altında kaldığını göstermektedir (126).

Kardiyak mortalite KHD'i baskılanmış miyokard infarktüslü hastalarda daha yüksektir ve aritmik olaylar (örneğin ventriküler taşikardi) için güçlü bir belirleyicidir. Dolayısıyla vagal aktivitede artışa neden olacak her türlü tedavi yönteminin mortaliteyi azaltmada yararlı olacağı düşünülmektedir. Kalp hızı değişkenliği miyokard infarktüsü sonrası ortaya çıkabilecek mortaliteyi tahmin etmekte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

ile benzer bir güce sahipken, aritmiler ile birlikte değerlendirildiğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre daha güçlü bir belirleyicidir (111,126).

Kalp hızı değişkenliği sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, geç potansiyellerin varlığı, ventriküler ektopik aktivitenin sıklığı ve klinik durum gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde kardiyak mortalite ve aritmik olayları belirlemedeki değeri artmaktadır.

Kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus'un erken ve sık olarak görülen bir komplikasyonudur ve diabetes mellitus'lu hastaların bir kısmında ilk tanı konulduğu anda otonomik disfonksiyon mevcuttur. Kardiyak otonomik nöropatinin sessiz iskemi, miyokard infarktüsü ve yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere neden olduğu düşünülmektedir (127). KHD, diyabetik otonom nöropati tanısında da değerli bulunmuştur (128,129). Diyabetik otonom nöropatide KHD'nin zaman ölçümlerinde azalma olmaktadır. KHD'nin azalması, diyabetik otonom nöropatinin en erken belirtisidir ve subklinik dönemde tanı konmasına yardımcı olur (130).

Özellikle çocukluk çağı obezitesi ve bununla birliktelik gösterebilen hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi durumlarda kardiyovasküler risk profiline belirlenmesi, otonomik bozuklukların ortaya konulması ve hastalığın seyri ile ilgili parametrelerin belirlenmesinde KHD çocuklarda non-invaziv ve güvenli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (130,131).

Sonuç olarak KHD parametreleri kalbin otonomik düzenlenmesinde önemli bir göstergedir. Bununla birlikte kardiyak transplantasyon sonrası dönemin takibi, miyokard disfonksiyonu, hipertansiyon, diyabetik otonom nöropatide prognozun saptanması gibi durumlarda KHD yaygın olarak kullanılmaktadır (132). Gelecekte KHD'nin kardiyovasküler alanda erken tanı, risk belirleme ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir non-invaziv metod olarak kullanılacağı düşünülmektedir. Ayrıca uzun QT sendromu gibi hastalıklarda, otonomik fonksiyonlarda bozuklukla seyreden bazı primer nörolojik hastalıkların (Parkinson, multiple skleroz, Gullian-Barre) ve sekonder otonomik disfonksiyonların (diyabet, obezite, metabolik sendrom) görüldüğü hastalıkların tanısında, progresyon ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde KHD'den faydalanılabileceği düşünülmektedir (101,105,132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01 Eylül 2007–31 Mayıs 2008 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi polikliniğine ilk kez başvuran, klinik görüşme ve psikometrik incelemeler sonrası DSM-IV tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulan, daha önce DEHB için herhangi bir tedavi almamış, başka hastalığı olmayan, metilfenidat tedavisi öncesinde Çocuk Kardiyoloji bölümü ile konsülte edilen yaşları 7–16 arasında değişen 110 hasta alındı. Ayrıca kardiyoloji polikliniğine değişik nedenlerle (sağlık raporu vb) başvuran ve tetkikler sonucu herhangi bir patoloji tespit edilmeyen yaşları 7–15 arasında değişen sağlıklı 50 çocuk kontrol grubu olarak değerlendirmeye alındı.

DEHB nedeniyle metilfenidat tedavisi başlanan 110 kişiden 60'ı çalışmaya alınmadı. Bu hastalar ilacın yan etkisinden çekindikleri için ilaca başlamamışlar ya da yan etkileri nedeniyle tedaviyi yarıda kesen ve herhangi bir sebeple kontrole gelmeyen hastalardı. DEHB grubu 35 erkek (%70) ve 15 (%30) kız hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda da 35 erkek (%70) ve 15 kız (%30) vardı. DEHB grubunun yaş ortalaması $9,9\pm 2,5$ yıl, kontrol grubunun ise $10,4\pm 2,7$ yılı.

Çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü KHD ve Efor Testi laboratuvar ekipmanları kullanıldı. Çalışma projesi için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (OMÜ Etik 2008/203 sayılı karar). DEHB ve kontrol grubundaki çocuklar ile onların ailelerine çalışma hakkında önceden bilgi verilerek çalışmaya katılma konusunda onamları alındı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WHO) Helsinki Bildirgesi Kurallarına uyuldu.

Çalışmada, psikotik bozukluğu, otistik bozukluğu, işitme ve görme engelleri ve zeka geriliği olan olgular çalışma dışı bırakıldı. DEHB ve sağlık raporu almak için gelen kontrol grubundaki çocukların kardiyoloji polikliniğinde kalp hastalıkları açısından öyküleri alındı ve kardiyolojik muayeneleri yapıldı. Katılan hastaların hiçbirinde göğüs ağrısı, çarpıntı, bayılma gibi disritmi ile ilişkilendirilen yakınma ve ailede ani ölüm ya da ani ölüme neden olabilecek kardiyovasküler hastalık öyküsü yoktu. Kalp kapak hastalığı, perikardiyal veya myokardiyal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, ritim ve ileti bozukluğu olanlar, anti aritmik ilaç alanlar, kalp hızı, elektrokardiyografide QT aralığını veya sempatik- parasempatik sinir sistemi

aktivitesini etkilediği bilinen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Hiperaktivite semptomlarına yol açabilen nedenlere yönelik olarak gerekli görülen hastalar tetkik edildi. Ayrıca hasta ve kontrol grubuna tam kan sayımı ve kalp telekardiyografi incelemeleri yapılarak patolojik incelemeleri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

DEHB tanısı alan hastalara tedavi başlamadan önce ve 18 mg/gün (po) uzun etki süreli metilfenidat tedavisi başladıktan bir ay sonra; KHD ve EKG çekildi, sistolik kan basıncı (mmHg) ve diastolik kan basıncı (mmHg) kayıt edildi. Kontrol grubunun KHD, EKG, sistolik kan basıncı (mmHg), diastolik kan basıncı (mmHg) ise poliklinik muayeneleri sırasında kayıt edildi. DEHB tanısı alan hastaların tamamında bir ay sonraki EKG ve KHD kayıtları metilfenidat aldıktan en az iki saat sonra yapıldı. Her iki grupta EKG ve KHD çekimleri saat 10:00–15:00 arasında yapıldı.

DEHB olan hastaların, metilfenidat tedavisi sonrası EKG, KHD ve kan basıncı değerleri tedavi öncesiyle, ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası bu değerler kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldı.

3.1. Kalp Hızı Değişkenliğini Ölçümü

KHD, sessiz ve dış uyaranlara kapalı bir odada 10 dk dinlenme sonrasında 10 dakika süresince kayıtlar bilgisayar ortamında (HRV MFC Application 4.5.8.2 Norav Medical Limited yazılımı) frekans bağımlı KHD parametreleri ölçüldü. Kayıtlarda LF, HF ve LF/HF değerleri hesaplandı.

3.2. Elektrokardiyografik İnceleme

EKG (Cardiofax, Nihon Kohden Corporation 31–4, Tokyo161,Japan), 10 dakikalık dinlenme sonrası; 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV amplitüd de, 12 derivasyonlu eş zamanlı olarak çekildi. EKG kayıtları büyütme lens kullanılarak analiz edildi.

EKG de değerlendirilen parametreler:

1- Ritim:

2- Ortalama Kalp hızı (vuru/dk): DII derivasyonunda ardışık on tane RR mesafesinin ortalaması alınarak ölçüldü.

2- P dalga süresi (msn): Atriyal eksitasyon dalgasıdır. P dalga başlangıcı izoelektrik hat ile p dalgasının kesiştiği nokta olarak alındı. Bitişi ise izoelektrik hat ile p dalgasının son noktasının kesişimi olarak alındı.

3- PR aralığı (msn): P dalgasının başlangıcından, Q dalgası olsun veya olmasın, QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süre olarak alındı.

4-QRS süresi (msn): Q dalgasının başlangıcından S dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak alındı.

5-QT süresi (msn): Ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonunu yansıtır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süre olarak alındı.

6-QTc süresi (msn): (Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalı); Bazett formülü ile QT süresinin kalp hızının karaköküne bölünmesiyle (QT/\sqrt{RR}) elde edildi.

7-QTd süresi (msn): 12 derivasyonlu EKG de en uzun ve en kısa QT süreleri arasındaki fark olarak alındı.

3.3.Tansiyon ölçümü: 10 dakikalık dinlenme sonrası yaşa uygun boyda manşon kullanılarak (ERKA marka) ve manşon kolun üst 2/3 kısmını kapsayacak şekilde bağlandıktan sonra ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15,0 (Statistical Program in Social Sciences) paket program kullanıldı. Devamlılık gösteren veriler ortalama \pm standart sapma, frekans verileri ise yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında; bağımsız grupta student-t testi, bağımlı gruplar arasında ise pariet-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Metilfenidat kullanan hastalarımızın bir aylık tedavi sürecinde çarpıntı, presenkop, senkop gibi kardiyovasküler patolojiyi düşündürecek semptomlar gelişmedi ve bir aylık tedavi sonrası fizik muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

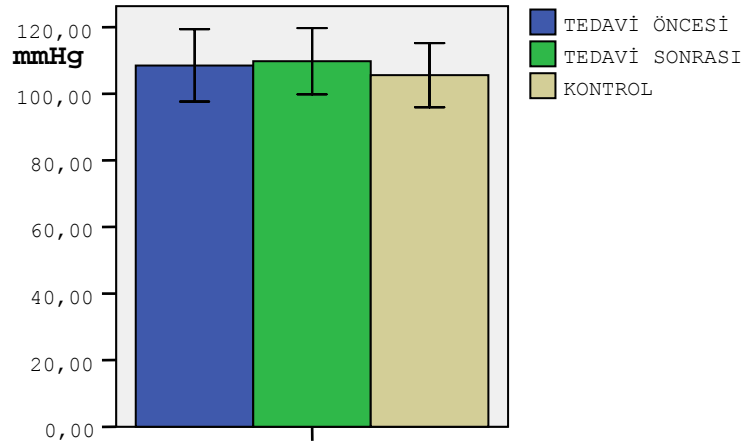
Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik kan basınçlarını değerlendirdiğimizde;

Hastalarda, tedavi öncesi sistolik kan basıncı $108,5 \pm 10,9$ mmHg, tedavi sonrası sistolik kan basıncı $109,8 \pm 9,9$ mmHg, kontrol grubunda ise $105,6 \pm 9,6$ mmHg olarak ölçüldü (Tablo IV, Şekil 1).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistolik kan basıncını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo IV, Şekil 1, $p > 0,05$).

Tedavi öncesi sistolik kan basıncı ile kontrol grubu sistolik kan basıncını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo IV, Şekil 1, $p > 0,05$).

Ayrıca tedavi sonrası hastaların sistolik kan basıncını, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda tedavi sonrası sistolik kan basıncı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo IV, Şekil 1, $p < 0,05$).



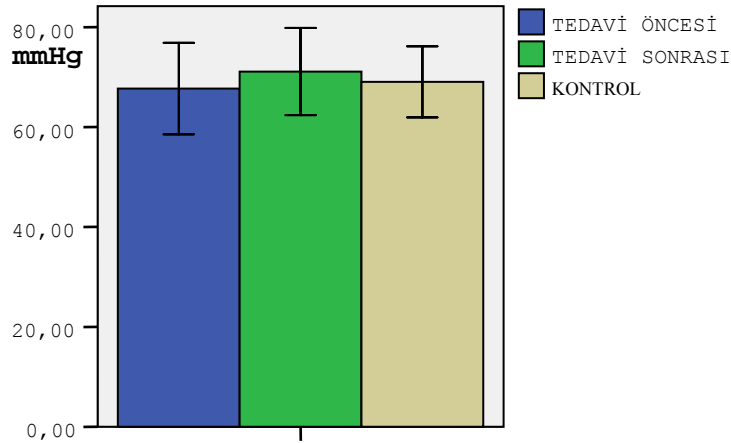
Şekil 1: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol SKB değerleri.

Diyastolik kan basıncı tedavi öncesi $67,7 \pm 9,2$ mmHg, tedavi sonrası $70,0 \pm 8,7$ mmHg, kontrol grubunda ise $69,0 \pm 7,1$ mmHg olarak ölçüldü (Tablo IV, Şekil 2).

Tedavi sonrası diyastolik kan basıncı, tedavi öncesine göre artış göstermesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo IV, Şekil 2, $p > 0,05$).

Tedavi öncesi diyastolik kan basıncını, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo IV, Şekil 2, $p > 0,05$).

Ayrıca tedavi sonrası hastaların diyastolik kan basıncını kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo IV, Şekil 2, $p > 0,05$).



Şekil 2: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol DKB değerleri.

Tablo IV: Tedavisi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol kan basıncı değerleri.

Parametreler	Kontrol	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p(1)	p(2)	p(3)
SKB(mmHg)	$105,6 \pm 9,6$	$108,5 \pm 10,9$	$109,8 \pm 9,9$	0,672	0,099	0,037
DKB(mmHg)	$69,0 \pm 7,1$	$67,7 \pm 9,2$	$70,0 \pm 8,7$	0,112	0,272	0,276

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, p(1): Tedavi öncesiyle tedavi sonrası karşılaştırıldığında p değeri, p(2): Tedavi öncesiyle kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri, p(3): Tedavi sonrasıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir

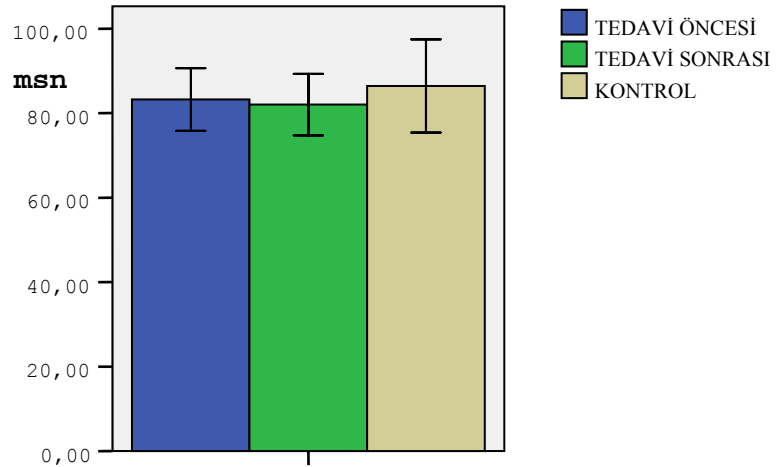
Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunun EKG parametrelerini değerlendirdiğimizde;

Tedavi öncesi P süresi $83,2\pm 7,4$ msn, tedavi sonrası $82,0\pm 7,3$ msn, kontrol grubunda ise $86,4\pm 11,0$ msn olarak ölçüldü (Tablo V, Şekil 3).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası P süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 3, $p>0,05$).

Tedavi öncesi hastaların P süresini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 3, $p>0,05$).

Ayrıca hastaların tedavi sonrası P süresini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, tedavi sonrası P süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı (Tablo V, Şekil 3, $p<0,05$).

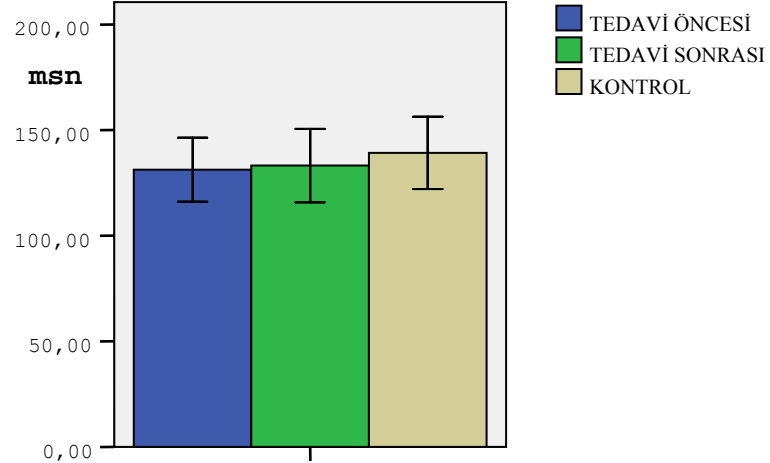


Şekil 3: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol P süresi.

PR süresine bakıldığında, tedavi öncesi $131,2\pm 15,2$ msn, tedavi sonrası $133,2\pm 17,4$ msn, kontrol grubunda ise $139,2\pm 17,1$ msn olarak ölçüldü (Tablo V, Şekil 4).

Tedavi öncesi PR süresini, tedavi sonrası ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 5, $p>0,05$).

Tedavi öncesi hastalarda PR süresini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, tedavi öncesi hastaların PR süresinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir kısalma söz konusuydu (Tablo V, Şekil 5, $p<0,05$).



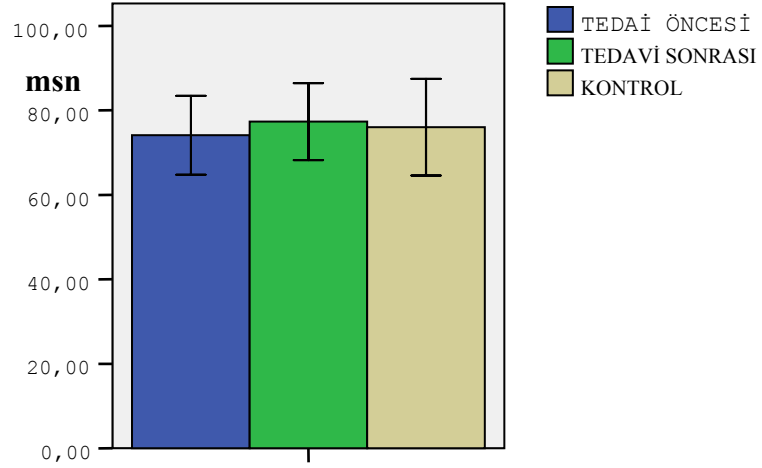
Şekil 4: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol PR süresi

Tedavi öncesi QRS süresi $71,1 \pm 9,3$ msn, tedavi sonrası $77,3 \pm 9,1$ msn, kontrol grubunda ise $76,0 \pm 11,4$ msn olarak ölçüldü (Tablo V, Şekil 5).

Tedavi sonrası QRS süresini, tedavi öncesiyle karşılaştırdığımızda, tedavi sonrası gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo V, Şekil 5, $p < 0,05$).

Tedavi öncesi hastaların QRS süresini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo V, Şekil 5, $p > 0,05$).

Tedavi sonrası hastaların QRS süresini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 5, $p > 0,05$).



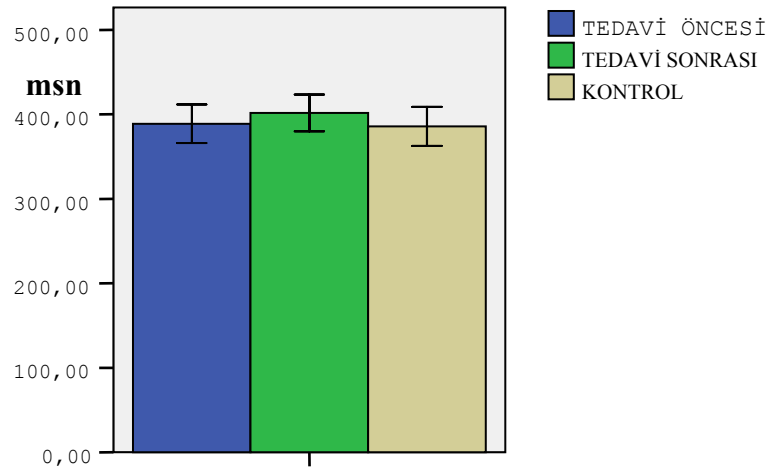
Şekil 5: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol QRS süresi.

QTc süresi, tedavi öncesi $388,8 \pm 22,9$ msn, tedavi sonrası $401,6 \pm 21,7$ msn, kontrol grubunda ise $385,6 \pm 23,1$ msn olarak ölçüldü (Tablo V, Şekil 7).

Tedavi sonrası hastaların QTc süresini, tedavi öncesi ile karşılaştırdığımızda, tedavi sonrası QTc süresinde gözlene artış istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo V, Şekil 6, $p < 0,05$).

Tedavi öncesi hastaların QTc süresini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise her iki grubun QTc süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 6, $p > 0,05$).

Ayrıca tedavi sonrası hastaların QTc süresini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, tedavi sonrası QTc süresi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi (Tablo V, Şekil6, $p < 0,05$).

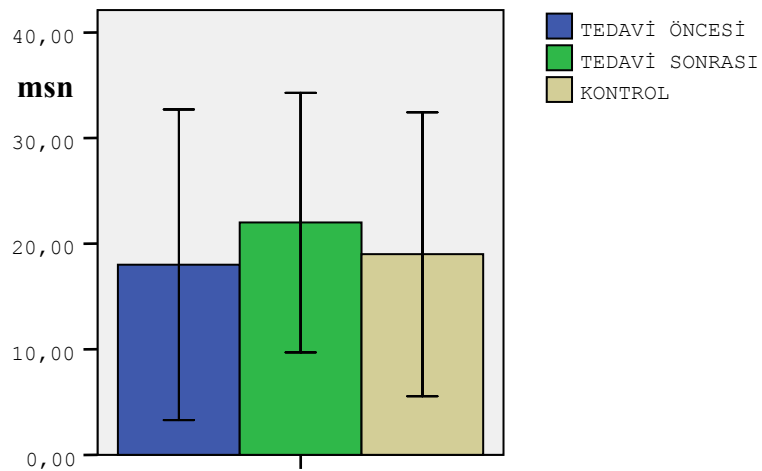


Şekil 6: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol QTc süresi.

QT dispersiyon(QTd) süresi, tedavi öncesi $18,0 \pm 14,7$ msn, tedavi sonrası $22,0 \pm 12,3$ msn, kontrol grubunda ise $19,0 \pm 13,4$ msn olarak ölçüldü (Tablo V, Şekil 7).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası QT dispersiyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo V, Şekil 7, $p > 0,05$).

Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların QTd sürelerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 7, $p > 0,05$).

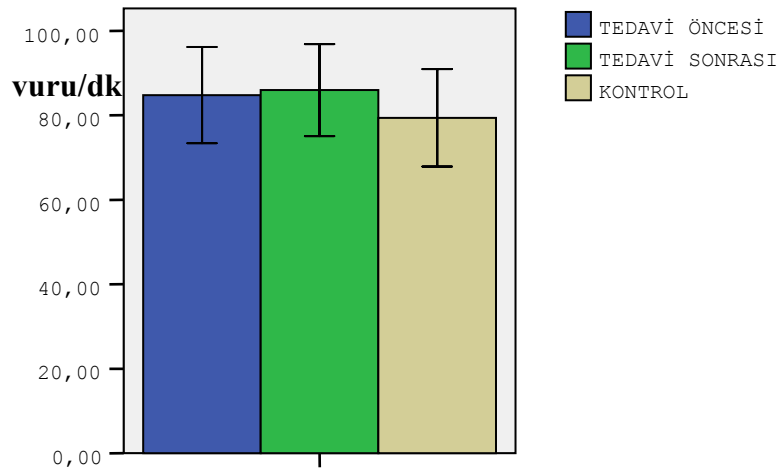


Şekil 7: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol QTd süresi.

Ortalama kalp hızı(OKH), tedavi öncesi 84,8±11,4 vuru /dk, tedavi sonrası 85,9±10,9 vuru/dk, kontrol grubunda ise 79,4 ±11,5 vuru/dk olarak tespit edildi (Tablo V, Şekil 8).

Tedavi sonrası hastaların OKH'ı, tedavi öncesi ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 8, p>0,05).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların OKH'nı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise hem tedavi öncesi hemde tedavi sonrası OKH, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo V, Şekil 8, p<0,05).



Şekil 8: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubu Ortalama Kalp Hızı değerleri.

Tablo V: Tedavisi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol EKG parametreleri.

Parametreler	Kontrol	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p(1)	p(2)	p(3)
P (msn)	86,4±11,0	83,2±7,4	82,0±7,3	0,317	0,094	0,021
PR (msn)	139,2±17,1	131,2±15,2	133,2±17,4	0,354	0,018	0,112
QRS (msn)	76,0 ±11,4	74,1±9,3	77,3±9,1	0,021	0,511	0,415
QTc (msn)	385,6 ±23,1	388,8±22,9	401,6±21,7	0,001	0,418	0,001
QTd (msn)	19,0±13,4	18,0 ±14,7	22,0±12,3	0,123	0,809	0,126
OKH (msn)	79,4 ±11,5	84,8±11,4	85,9±10,9	0,367	0,020	0,004

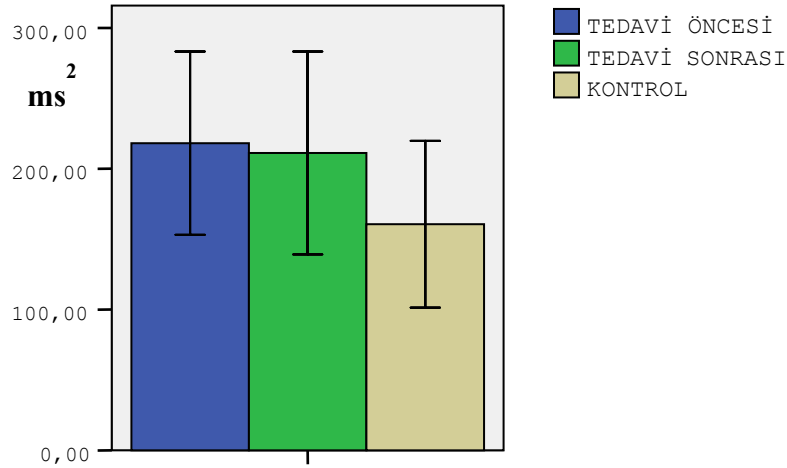
P: p dalgası süresi, *PR*: PR mesafesi, *QRS*: QRS süresi, *QTc*: düzeltilmiş QT süresi, *OKH*: Ortalama kalp hızı. *QTd*: QT dispersiyonu. *p(1)*: Tedavi öncesiyle tedavi sonrası karşılaştırıldığında p değeri, *p(2)*: Tedavi öncesiyle kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri, *p(3)*: Tedavi sonrasıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubunun KHD parametrelerini değerlendirdiğimizde;

LF değeri, tedavi öncesi $218,1 \pm 65,1 \text{ ms}^2$, tedavi sonrası $211,1 \pm 72,1 \text{ ms}^2$, kontrol grubunda ise $160,5 \pm 59,2 \text{ ms}^2$ olarak tespit edildi (Tablo VI, Şekil 9)

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası LF değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo VI, Şekil 9, $p > 0,05$)

Ancak tedavi öncesi ve tedavi sonrası LF değerlerini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası LF değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo VI, Şekil 9, $p < 0,05$).

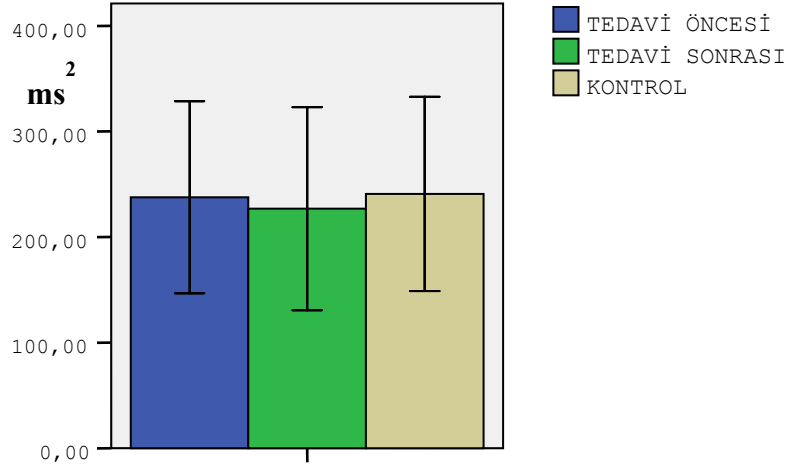


Şekil 9: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol LF değerleri.

HF değeri tedavi öncesi $237,6 \pm 90,9 \text{ ms}^2$, tedavi sonrası $226,7 \pm 96,2 \text{ ms}^2$, kontrol grubunda ise $240,8 \pm 91,9 \text{ ms}^2$ olarak tespit edildi (Tablo VI, Şekil 10)

Tedavi sonrası HF değerini, tedavi öncesiyle karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo VI, Şekil 10, $p > 0,05$).

Yine tedavi öncesi ve tedavi sonrası HF değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası HF değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük HF değerine sahipti. Ancak bu düşük HF değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo VI, Şekil 10, $p > 0,05$).

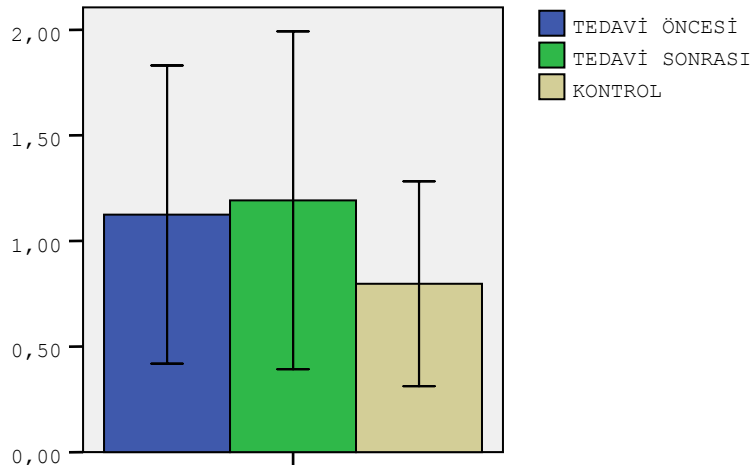


Şekil 10: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol HF değerleri.

LF/HF oranı tedavi öncesi $1,12 \pm 0,70$, tedavi sonrası $1,19 \pm 0,80$, kontrol grubunda ise $0,80 \pm 0,48$ olarak tespit edildi (Tablo VI, Şekil 11).

Tedavi sonrası LF/HF oranı, tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo VI, Şekil 11, $p > 0,05$).

Yine tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların LF/HF oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem tedavi öncesi hemde tedavi sonrası LF/HF oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo VI, Şekil 11, $p < 0,05$).



Şekil 11: Tedavi öncesi, sonrası ve kontrol LF/HF değerleri

Tablo VI: Tedavisi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol KHD parametreleri.

Parametreler	Kontrol	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p(1)	p(2)	p(3)
LF (ms²)	160,5±59,2	218,1±65,1	211,1±71,1	0,483	0,001	0,001
HF (ms²)	240,8±91,9	237,6±90,9	226,7±96,2	0,445	0,860	0,456
LF/HF	0,80±0,48	1,12±0,70	1,19±0,80	0,873	0,008	0,012

LF: Düşük frekans, HF: Yüksek frekans, ms² : milisaniye kare, p(1):Tedavi öncesiyle tedavi sonrası karşılaştırıldığında p değeri, p(2): Tedavi öncesiyle kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri, p(3):Tedavi sonrasıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında p değeri. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

DEHB çocukluk çağında en sık rastlanan psikiyatrik bozuklukların başında gelir. DEHB'nin görülme sıklığı genel okul nüfusunun %5- 7'sidir. Kızlara oranla erkeklerde yaklaşık 3–5 kat daha fazla görülmektedir (1–5). Tüm dünyada DEHB tanısı alan çocukların yaklaşık % 75'i ilaç kullanmaktadır. Uyarıcı ilaç kullanım süresi ortalama 2,5 yıl olarak tahmin edilmektedir (17,73). DEHB'nin uzun seyirli olması ve düzenli ilaç tedavisi gereksiniminden dolayı son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmış ve birçok ilaç kullanıma girmiştir.

Ancak hastalığın tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan ilaçların yan etkileri, kullanımıyla ilgili güçlükler ve hastaların bir kısmında bu ilaçlara yeterli yanıt alınamaması araştırmacıları yeni ilaçlar geliştirmeye yöneltmiştir. Bu yeni ilaçların başında gelen ve dünya çapında çok yaygın olarak kullanılmakta olan metilfenidatın yan etkileri ve kötüye kullanımı konusundaki tartışmalar tıp dünyasında son yıllarda önemli bir yer tutmaktadır (133).

Çalışmamızda DEHB nedeniyle metilfenidat tedavisi alan hastalarda ve herhangi bir tedavi almayan kontrol grubunda, göğüs ağrısı, çarpıntı, bayılma gibi kardiyovasküler patolojiyi düşündürecek yakınma ve ailede ani ölüm ya da ani ölüme neden olabilecek kardiyovasküler hastalık öyküsü yoktu. Kardiyovasküler ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Metilfenidat tedavisi sonrası hastalarımızın hiçbirinin EKG'sinde ritim bozukluğu tespit edilmedi.

DEHB nedeniyle metilfenidat tedavisi alan hastalarımızın, bir aylık tedavi sonrasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında hafif artış tespit edilmekle beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo IV, Şekil 1.2, $p>0,05$). Yine metilfenidat tedavisi öncesi DEHB hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo IV, Şekil 1.2, $p>0,05$). Tedavi sonrası hastaların kan basınçlarını kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda sistolik kan basıncında ortalama 4 mmHg bir artış görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo IV, Şekil 1, $p<0,05$). Diyastolik kan basıncında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo IV, Şekil 2, $p>0,05$).Yapılan çalışmaların bazılarında metilfenidatın kan basınçları üzerine etkisi saptanmaz iken birçoğunda metilfenidatın tedavi dozunda sistolik kan basıncında 3,3–8 mmHg, diyastolik kan

basıncında ise 1,5–14 mmHg artış yaptığı gösterilmiştir. Bu durum metilfenidatın noradrenerjik etkisine bağlanmış ve etkisinin doza bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir (83,134,135). Literatür ile benzer sonuçları olan çalışmamızda gözlenen kan basıncı değişikliklerinin metilfenidatın adrenerjik etkisi ve DEHB olan hastalarda artmış sempatik aktiviteye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Metilfenidat tedavisi sonrası OKH'da, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 8, $p >0,05$). Ancak DEHB olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası OKH, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo V, Şekil 8, $p <0,05$). Hastalarımızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası OKH' da kontrol grubuna göre daha yüksek değerler ile sonuçlanan bu durumun DEHB olan çocuklarda artmış sempatik aktivite, metilfenidatın adrenerjik etkisi ve tedavinin başlangıç döneminde olması gibi durumlara bağlı olarak değiştiğini düşünmekteyiz. Literatürde belirtildiği gibi metilfenidatın noradrenerjik etkileri nedeniyle kardiyovasküler yan etkileri oluşmaktadır. Bu yan etkiler daha çok kullanılan metilfenidatın dozu ve başlangıç döneminde görülmekle beraber doz ayarlanması ve uzun dönem kullanım sonucunda yan etkilerin azaldığı veya görülmediği belirtilmiştir (83,84). Yapılan birçok çalışmada metilfenidatın tedavi edici dozlarda adrenerjik etkisiyle kan basıncında ve kalp hızında artışlar yaptığı gösterilmiştir (83,134–139). Sonuçlarımız bu literatür bilgileri ile uyumluydu.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası P süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo V, Şekil 3, $p >0,05$). Ancak tedavi sonrası P süresi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P süresinde istatistiksel olarak anlamlı kısalma gözlemlendi (Tablo V, Şekil 3, $p <0,05$). Metilfenidatın atriyal depolarizasyon süresi üzerine olan etkisiyle ilgili fazla çalışma olmamakla beraber bu durumun metilfenidatın semptomimetik etkisi ve DEHB çocuklarda gözlenen artmış sempatik aktiviteye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

DEHB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası PR mesafeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemesine rağmen tedavi öncesi PR mesafesi, kontrol grubuna göre istatistiksel bakımdan anlamlı derecede kısaydı (Tablo V, Şekil 4, $p <0,05$). Literatürde DEHB olan hastalarda PR süresiyle ilgili fazla çalışma olmamasına rağmen kalp hızı arttıkça PR süresinin kısaldığı bilinmektedir. Literatür bilgilerinde belirtildiği gibi muhtemelen DEHB olan hastaların mental aktivitelerinin daha fazla

olması ve oluşan semptomimetik etki ile kalp hızı artmakta ve PR süresi kısalmaktadır (140).

Çalışmamızda ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun bir göstergesi olan QTc süresi, bir aylık metilfenidat kullanımı sonrası, hem tedavi öncesine hemde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü (Tablo V, Şekil 6, $p<0,05$). Ventriküler depolarizasyonu gösteren QRS süresinde ise sadece tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış sözkonusuydu (Tablo V, Şekil 5, $p<0,05$). Ventrikül repolarizasyon ve depolarizasyon süresinin artması, ventriküler aritmiler için ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir ve QT süresi dolaşımdaki katekolaminlerin etkisiyle değişmektedir (142). Genel literatür bilgilerinde görüldüğü gibi muhtemelen QTc ve QRS sürelerinde meydana gelen değişiklik metilfenidatın noradrenerjik reseptörler üzerinden oluşturduğu semptomimetik etkisi sonucu oluşmaktaydı (136,143–145). Bu konuda fazla çalışma bulunmamasına rağmen çalışmamız Pakdemir ve ark. yaptığı çalışma ile uyumluydu (141).

Tedavi sonrası QT dispersiyon(QTd) süresinde, tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 7, $p>0,05$). QTd kardiyak elektriksel denge hakkında bilgi vermekte olup QTd'deki artma ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyonun homojenitesi o kadar azalmıştır ve kardiyak elektriksel dengesizlik o kadar fazladır (142). Çalışmamızda QTd' de istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemesine rağmen Ilgenli ve ark. DEHB olan hastalarda metilfenidatın QTd'ye akut etkisini tedaviden iki saat sonra değerlendirdikleri bir çalışmasında QTd'nin azaldığını bulmuşlar (146). Sonuçlarımızın farklı olmasının nedeni olarak bu konularda fazla çalışmanın bulunmaması, tedavi dozunun farklılığı ve bizim hastalarımızda tedaviden bir ay sonra değerlendirme yapılmış olması etkili olabilir.

KHD, sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiği için kardiyak otonomik tonusun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Normalde kalp hızı ve kan basıncı gibi kardiyovasküler değişiklikler kalp atımı temelinde dalgalanmalar gösterirler ve bu durum fizyolojik bir olaydır. Bu değişikliğin nedeni sempatik ve parasempatik sistemin sinüs düğümü üzerindeki etkisinin farklılığından kaynaklanmaktadır (147).

Frekans parametrelerini (LF, HF ve LF/HF) kullanılarak yaptığımız kısa süreli (10 dk) kayıtlar ile kalp hızı değişkenliğini değerlendirdiğimiz çalışmamızda,

metilfenidat tedavi öncesi ve sonrası KHD parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo VI, Şekil 9.10.11, $p>0,05$). Buna rağmen DEHB hastalarında tedavi öncesi ve sonrası LF ve LF/HF değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı (Tablo VI, Şekil 9.11, $p<0,05$). Bu sonuçlar ile DEHB olan hastalarda, sempatik sistem aktivasyonunu gösteren LF değerinin arttığı ve otonomik dengenin bir göstergesi olan LF/HF oranının sempatik aktivite lehine kaydığı görüldü. Parasempatik aktiviteyi gösteren HF değeri DEHB hastalarında tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubuna göre azalmış, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo VI, Şekil 10, $p>0,05$). Literatürde metilfenidatın otonom sinir sistemi üzerine etkisini gösteren fazla çalışma olmasa da yapılan bazı çalışmalarda metilfenidatın sempatik aktiviteyi artırarak KDH'nin azalttığı bulunmuştur (148). Ancak bizim çalışmamızda metilfenidat tedavisi sonrası KHD'de, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamasına rağmen, DEHB olan hastalarda otonomik dengenin sempatik aktivite lehine bozulduğunu gösteren LF ve LF/HF değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artmıştı. Yapılan çalışmalarda DEHB olan hastalarda mental stresin normal sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu ve bunun sonucunda oluşan semptomimetik etkiyle otonomik dengenin sempatik aktivite yönüne kaydığı belirtilmektedir (149–152). Sonuçta tedavi edici dozdaki uzun etki süreli metilfenidatın KHD'yi etkilemediğini ve tedavi almayan DEHB hastalarında otonomik dengenin sempatik aktivite lehine bozulduğu görüldü.

Çalışmamızda tedavi almayan DEHB tanılı hastalarda otonomik disfonksiyon tespit edilmekle beraber bu hastalara metilfenidat tedavisi başladıktan sonra Elektrokardiyografide istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler olduğu görüldü. Metilfenidat tedavisine başlanılmadan önce, hastalarda ani ölüm riski ve aritmilerin önlenmesi amacıyla, hastaların otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı, doğumsal kalp hastalığı, uzun QT sendromu ve ciddi ritm bozukluğu açısından dikkatlice sorgulanmaları gerektiği kanısındayız.

6. SONUÇ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kardiyoloji polikliniğine DEHB tanısıyla başvuran 50 hasta (35 erkek,15 kız) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 50 (35 erkek,15 kız) çocuğun EKG, KHD, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri incelendi. Metilfenidatın kardiyovasküler sistem ve otonom sinir sistemi üzerine olan etkisi ortaya konulmaya çalışıldı ve aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

- 1- Bir aylık standart tedavi dozunda metilfenidat kullanımı sonrası hastalarımızın hiç birisinde çarpıntı, göğüs ağrısı, bayılma gibi kardiyovasküler patolojiyi düşündürecek semptomlar yoktu.
- 2- DEHB olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası çekilen EKG'lerinde ventriküler ve supraventriküler aritmi saptanmadı.
- 3- Bir aylık metilfenidat tedavisi sonrası EKG'de P, PR, QTd süreleri ve OKH'da tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo V, Şekil 3.4.7.8, $p>0.05$).
- 4- Tedavi sonrası QRS süresi ve QTc süresi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusuydu (Tablo V, Şekil 5.6, $p<0,05$).
- 5- Hastaların tedavi sonrası P süresi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma söz konusuydu (Tablo V, Şekil 3, $p<0,05$).
- 6- Hastaların tedavi sonrası QTc süresi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo V, Şekil 6, $p<0,05$).
- 7- Hastaların tedavi öncesi P, QRS, QTc ve QTd süreleriyle kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmez iken (Tablo V, Şekil 3.5.6.7, $p>0,05$), PR süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı (Tablo V, Şekil 4, $p<0,05$).
- 8- Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası OKH, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo V, Şekil 8, $p<0,05$).
- 9- Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (Tablo IV, Şekil 1.2, $p >0.05$).

10- Hastaların tedavi sonrası sistolik kan basıncı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermesine rağmen (Tablo IV, Şekil 1.2, $p < 0,05$), diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo IV, Şekil 2, $p > 0,05$).

11- Hastaların tedavi öncesi sistolik ve diyastolik kan basınçlarıyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo IV, Şekil 1.2, $p > 0,05$).

12- Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası KHD parametreleri (LF, HF, LF/HF) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemesine rağmen (Tablo VI, Şekil 9.10.11, $p > 0,05$), tedavi öncesi ve tedavi sonrası LF ve LF/HF değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo VI, Şekil 9.11, $p < 0,05$).

13- Metilfenidat tedavisine başlanılmadan önce, hastalarda ani ölüm riski ve aritmilerin önlenmesi amacıyla, hastaların otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı, aile öyküsü, doğumsal kalp hastalığı, uzun QT sendromu ve ritm bozukluğu açısından dikkatlice sorgulanmalı.

14- DEHB nedeniyle metilfenidat kullanan hastaların izleminde rutin EKG ile birlikte ventriküler repolarizasyon ve depolarizasyon parametrelerinde dikkatlice değerlendirilmesi ve çıkabilecek kardiyak aritmilerin erken tanınması açısından son derece önemli olduğu kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):278–80.
2. Rutter M, Taylor E, Hersov L. Earls, FJ: Oppositional-defiant and conduct disorders, Eds.:Child and Adolescent Psychiatry Modern Approaches, 3 th edition, Oxford, Blackwell Science Ltd.1994: p.308-329.
3. Tsur GV, Manor O, Meere VD. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: Is methylphenidate safe and effective. *J Pediatr* 1997;130(4):670–674.
4. Ucles P, Serrano JL, Rosa F. Central conduction time of magnetic brain stimulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Child Neurol* 2000;15(11):723–728.
5. Weiss G Attention deficit hyperactivity disorders. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Lewis M (Ed), Baltimore, Williams&Wilkins 1990.
6. Gottlieb MI The Hyperactive Child. *Textbook of Developmental Pediatrics*, MI Gottlieb, JE Williams (Ed), New York, Plenum Medical Book Company 1987.
7. Motavallı N. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Tanı ölçütleri, yapısı, sınıflandırma sistemlerindeki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993;30(1):226–231.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revised DSM III Tanı Ölçütleri*, (Çev. E. Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği 1980.
9. Lahey BB, Schaughency EA, Hynd GW Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Comparison of behavioral characteristics of clinical-referred children." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26(5):718–723.
10. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revised. DSM III-R Tanı Ölçütleri*, (Çev. E. Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği 1987.
11. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Revised. DSM IV Tanı Ölçütleri*, (Çev. E. Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği 1994.
12. Köroğlu E (Çev. ed). *Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1995;ss.93–102.

13. De Veugh-Guss J, Conners K, Sarkis EH, Winner PK, Ginsberg LD, Hemphill M et al. GW320659 for the treatment of attentiondeficit/ hyperactivity disorder in children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41(8):914–920.
14. Soykan Aysev A: Dikkat Eksikligi Hiperaktivite Bozuklugunun Degerlendirilmesi ve Tanı Koyma. Ed. Soykan Aysev A,Dikkat Eksikligi Hipersktivite Bozuklugu ve Özgül Ögrenme Güçlüğü, Ankara Üniversitesi Basımevi 2001; ss.1–6.
15. Şenol S, Sener, Köroglu E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar. Köroglu E (ed). DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (4. baskı). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1994;43–149.
16. Barkley RA. ADHD and The Nature of Self Control. New York, The Guilford Pres 1997; 29–65.
17. Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). Child and Adolescent Pschiatry (3. ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2002; 645–670.
18. Toros, F. Dikkat Eksikliğı Hiperaktivite Bozukluğı Hakkında Öğretmenlerin Bilgileri ve Tutumları. Yeni Sempozyum 2003;41 (4): 165–168.
19. Brown, R.T, Freeman,W.S., Perrin, J.M. et al. Prevalence and Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Primary Care Stings. Pediatrics 2001;107.
20. Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment attention deficit hyperactivity disorder. In: Palmer KJ (ed). Topics in Pediatric Psychiatry (1.ed). Hong Kong, Adis Boks 2000; 69- 79.
21. Şenol, S., İşeri, E. ve Koçkar, İ. Dikkat Eksikliğı Hiperaktivite Bozukluğı. Ankara: HYB Yayıncılık 2005.
22. Pliszka SR. Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. CNS Spectr. 2003; 8(4):253–258.
23. Yüksek, H. Dikkat Eksikliğı Hiperaktivite Bozukluğı Olan Çocukların Eşpatolojilerinin Davranıs Değerlendirme Ölçeğı Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü 1999.
24. Bush G, Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions, Biol Psychiatry 2005;57: 1273- 1284.

25. Emel Erdoğan, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Frontal ve Parietal Bölge Disfonksiyonları, Klinik Psikiyatri Dergisi 2002;5: 145–150.
26. Tannock R: Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. J Child Psychol Psychiatry 1998;39: 65–99.
27. Turgay A. Gençlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları 1997; 3: 413–453.
28. Faraone S, Biederman J: Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. Biological Psychiatry 1998;44: 951–958.
29. Canat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Güleç C, Köroglu E (ed). Psikiyatri Temel Kitabı (1.baskı). Ankara, Hekimler Yayın Birliği 1998;1119 -1131.
30. Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M (eds). Text Book of Child and Adolescent Psychiatry (3.ed). Washington DC, American Psychiatric Press 2004: 485–509.
31. Nelson, R. W. & Israel, A. C. Behavior Disorder of Childhood. 5th edi. New Jersey: Pearson Education 2003.
32. Kirley A, Hawi Z, Phil M, Daly G, McCarron M, Mullins C et al. Dopaminergic system genes in ADHD. Neuropsychopharmacology 2002; 27(4):607–619.
33. Quis JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 2003; 8(1):98–102.
34. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families form a multi-centre sample. Mol Psychiatry 2002; 7(7):718–725.
35. Tahiroğlu, A.Y., Avcı, A., Fırat, S ve Seydaoğlu, G. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Alt Tipleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2005;6: 5–10.
36. Castellanos FX. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am. 1997; 6(2): 383–411.
37. Türkbay T, Söhmen T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Psikiyatri Dünyası. 2000; 4(2):57–63.

- 38.** Mostofsky SH, Coopera KL, Katesc WR, Denclaa MB, Kaufmanna WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attentiondeficit/ hyperactivitydisorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52(8): 785–794.
- 39.** Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB, Tagamets MA, Hoffman JM, Grafton ST et al. A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(5):967–973.
- 40.** Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(8): 978–987.
- 41.** Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikligi Hiperaktivite Bozuklugu Özellikleri- Tedavisi Çocuklarda ve Eriskinlerdeki Belirtileri (11. baskı). İstanbul, Gendas A. S, 2005; 25–63.
- 42.** Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiology* 2002; 67(1):53–88.
- 43.** Castellanos FX, Rapoport JL. Etiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 1992; 1: 373–384.
- 44.** Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(3):230–231.
- 45.** Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(4):378–385
- 46.** El-Sayed E, Larsson JO, Persson HE, Rydelius PA. Altered cortical activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder during attentional load task. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(7):811–819.
- 47.** Kanarek RB. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? *Nutr Rev* 1994;52: 173–175.
- 48.** Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med.* 1994;330(5):301–7.
- 49.** Wender, P. H. & Garfinkel, B.D. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Kaplan, H.I. & Sadock, B.J. (Ed.). *Comprehansive Textbook of Psychiatry/V.* 5th edi. Baltimore: Williams& Wilkins 1989;257-60

- 50.** Stein MA, Weiss RE. Thyroid function tests and neurocognitive functioning in children referred for attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(3):304–16.
- 51.** Elia J, Gulatta C, Rose SR, Mavin B, Rapaport JL. Thyroid function and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(2):169–172.
- 52.** O’Brein LM, Ivenenko A, Crabtree VM, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ et al. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res.* 2003; 54(2)237–243.
- 53.** Wait JW, Stanton L, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J Trop Pediatr* 2002; 48(5):294- 299.
- 54.** Scahill L, de Graft-Johnson A. Food allergies, asthma, and attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychiatry Nurs.* 1997; 10(2):36–40.
- 55.** Schnool R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2003; 28(1):63–75.
- 56.** Ercan ES, Aydın C. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Eksi A (ed). *Ben Hasta Degilim Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü* (1. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri LTD. ST 1999;270–284.
- 57.** Tahiroglu Yolga A: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların sosyodemografik özellikleri, eşlik eden bozukluklar ve tedavi yaklaşımları. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fak. Adana 2003 ; s.2–35.
- 58.** İnal, A. K. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranış Bozukluğu Tanılı Çocukların Yalnızca İlaç Tedavisi ve İlaç Tedavisi+Ebeveyn Eğitimi Tedavi Seçeneklerine Verdikleri Yanıtların On Sekiz Ay Süreli izlem Çalışmasıyla Değerlendirilmesi. Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi. Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı.2004.
- 59.** McCracken JT. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7. baskı, cilt 2, Sadock BJ, Sadock VA (Ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000; 2679–2688.

60. Hechtman L. Attention-Deficit Disorders, Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eight ed, vol 2, Sadock BJ, Sadock VA (Ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;s. 3183–3204.
61. Ishii T, Takahashi O, Kawamura Y, Ohta T. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 57(5):457- 463.
62. Spencer T, Biederman M, Coffey B, Geller D, Wilens T, Faraone S. The 4-year course of tic disorders in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(9):842–847.
63. Selçuk, Z. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktif Çocuklar.(2. Baskı). Ankara: Pegem A Yayınları.2001
64. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2001; 25:125–128.
65. Weber P, Lütschg J. Methylphenidate treatment. *Pediatr Neurol.* 2002; 26(4): 261–266
66. Kora M, Alyanak B, Motovallı NM. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtileri gösteren iki frajil-X sendromu olgusunda metilfenidat tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9(3):170–172.
67. Kaplan H.I. & Sadock, B.J. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Abay E (Ed.). *Klinik Psikiyatri.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2004
68. Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(12):36–43.
69. Stein, D.B. Ritalin Çözüm Değil. İstanbul: Kuraldışı Yayıncılık 2002
70. Pekcanlar, A. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Komorbidite, DSM-IV Belirti Sıklığı ve Aile İşlevleri. Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi, D.E.Ü. Tıp Fakültesi. Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı 1998
71. Sürücü, Ö. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ana baba Öğretmen Elkitabı. İstanbul: YA-PA yayınları 2003.
72. Fonagy, P. & Target, M. The Efficacy of Psychoanalysis for Children with Disruptive Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(1): 44–55.
73. Şener S, Şenol S, Karacan E. Çocukluk ve ergenlik çağı psikofarmakolojisi. Yüksel N (ed). *Psikofarmakoloji (2.baskı).* Ankara, Çizgi Tıp Yayın Evi 2003: 427–461.

74. De Wit H, Enggasser JL, Richards JB. Acute administration of damphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(5):813–825.
75. Öztürk M. Çocukluk çağı ruhsal sorunları ve bozuklukları. Öztürk MO (ed). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları* (7.baskı). Ankara, Hekimler Yayın Birliği 1997: 421–453.
76. Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc* 2000;75: 711–721.
77. Prof.Dr. Levent Kayaalp. Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi No:62 Mart 2008 s:147–152.
78. İnternet: Ege Üniversitesi, “Çocuk ve ergen alkol madde bağımlılığı araştırma merkezi”, <http://www.egebagimlilik.org> 2007.
79. Prof. Dr. Oğuz Kayaalp, *Tıbbi Farmakoloji, Sempatomimetik ilaçlar*, 10. Baskı. 2002; Sayfa: 1119.
80. Donald E.Greydanus. Pharmacologic Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Indian J pediatr* 2005; 72 (11) :953–960.
81. Stuart Berger, MD. Cardiac evaluation of children receiving pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder. www.uptodate.com.
82. Steven E. Nissen, M.D. ADHD Drugs and Cardiovascular Risk *The New England Journal of Medicine* April 2006;354;14.
83. Mark D. Rapport, Catherine Moffitt Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clinical Psychology Review* 22 (2002);1107–1131.
84. Miller KJ, Castellanos FX. Attention deficit/hyperactivity disorders. *Pediatrics Rev* 1998;11: 373–381.
85. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Ding YS, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord* 2002; 6(1):31–43.
86. Pearson DA, Santos CW, Roache JD, Caset CD, Loveland KA, Larchar D et al. Treatment effects of methylphenidate on behavioral adjustment in children with mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003; 42(2):209–216.
87. Keating GM, Figgitt DP. Dexamethylphenidate. *Drugs*. 2002; 62(13):1899–1904.
88. İnternet:www.janssen-cilag.com.au/concerta extended-release tablets product information.

- 89.** Lyseng-Williams KA, Keating GM. Extended-release methylphenidate (Ritalin LA). *Drugs* 2002; 62(15):2251–2259.
- 90.** Wilens T, Pelham W, Stein M, Conners K, Abikoff H, Atkins M et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: in term 12- month results from a long term open label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(4):424–433.
- 91.** Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 77–97.
- 92.** Wolraich M, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G. Randomized controlled trial of OROS Methylphenidate in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 883–892.
- 93.** Kratochvill CJ, Heiligenstein JH, Dittman R, Spencer TJ, Casat C, Milton D et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(7):776–784.
- 94.** Guyton, *Tıbbi Fizyoloji*,10.Edisyon. Nobel Tıp Kitapları, İstanbul, Türkiye,2001
- 95.** Toledo E. Linear and nonlinear characteristics of the human ECG as markers for cardiovascular functioning. PHD Thesis Tel Aviv University,Israel 2002
- 96.** Appel ML, Berger RD, Saul JP, et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1139–1148.
- 97.** Levy MN: Sympathetic-parasympathetic interactions in heart. *Circ Res* 1971;29: 437–445
- 98.** Chess GF, Tam RMK, Calareus FR, Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975;228:775–780.
- 99.** Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudili MA, et al. Assesment of autonomic function in humans by heart ratespectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151-H153.
- 100.** La-Rovera MT, Mortara A, Sandrone G,et al. Autonomic nervous system adaptation to short-term exercise training. *Chest* 1992;101:299–304.
- 101.** Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 36–44.
- 102.** Hamaas A, Lip GYH, Macfadyen RJ: Heart rate variability estimates of autonomic tone: relatinoship to mapping pathological and procedural stres responses in coronary disease. *Ann Med* 2004;36: 448–461.

- 103.** Malliani A: Heart rate variability: from bench to bedside. *Eur J Int Med* 2005;16:12- 20.
- 104.** Sztajzel J: Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134:514–522.
- 105.** European Society of Cardiology/North American Society of Pacing and Electrophysiology Task Force 1996 Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93, 1043–1065.
- 106.** Tripathi L C K. Respiration And Heart Rate Variability A Review With Special Reference To Its Application In Aerospace Medicine *Ind J Aerospace Med* 2004;48(1) 64–75.
- 107.** Hon E.H, Lee S.T., Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965;87: 814–26.
- 108.** Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D., Sloman J.G. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Australia* 1978;2: 52–3.
- 109.** Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ.. Powerspectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat Cardiovascular control. *Science* 1981;213: 220–2.
- 110.** Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.*1986; 59: 178–93.
- 111.** Kleiger R.E, Miller J.P, Bigger J.T. Moss A.J and The multicenter postinfarctionresearch group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *AmJ Cardiol* 1987;59: 256–262.
- 112.** Ewing D.J, Martin C.N, Young R.J, Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care* 1985;8: 491–8
- 113.** Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J & Lubsen J Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993;88: 180–185.
- 114.** Leonard, S. et. Heart rate variability for risk stratification of life-treatening arrhythmias. The Board of Trustees of the American College of Cardiology 1993.

- 115.** La Rovere M. T, Bigger J.T, Marcus F.I, Mortara A, Schwartz P..J. & for ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of mortal cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–484.
- 116.** Huikuri H.V, Mäkikallio T.H, Airaksinen K.E.J, Seppänen T, Puukka P, Räihä I.J & Sourander L.B Pover-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998; 97: 2031–2036.
- 117.** Honzikova, N., Semrad, B., Fiser, B. Non-linear structure analysis of inter-beat interval data and risk of mortality in patients after myocardial infarction, *Scripta Medica* 2002;105-110.
- 118.** Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 258:916–918.
- 119.** Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nevre abnormality. *Diabetologica* 1977; 13: 137–14.
- 120.** Açıkgoz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji*.1996; 3: 275–278.
- 121.** Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127:1376–81.
- 122.** Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891–98.
- 123.** Kleiger R E, Stain P K and Bigger J T. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility, *A. N. E.* 2005;10(1) 88–101.
- 124.** Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.* 2001; 29: 238–2453.
- 125.** Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography *Coron Artery Dis* 1997; 8: 327–334.
- 126.** Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monroe JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with transannular patch in infancy. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1378–1882.

- 127.** Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glisemic control on heart rate variability in Type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 687–691.
- 128.** Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 42: 141–148.
- 129.** Bravenboer B, Hendriksen P-H, Oey LP, Gispen W-H, van Huffelen AC, Erkelens DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993; 16:1249–1253.
- 130.** Surwit RS, Feinglos MN. Stres and autonomic nervous system in type II diabetes : a hypothesis. *Diabetes Care.* 1988; 11: 83–85.
- 131.** National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adoloscents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children. *Pediatrics.* 1996; 98: 649–658.
- 132.** Lin JL, Chan HL, Du CC, Lin IN, Lai CW, Lin KT, Wu CP. Long term beta blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure; a longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J.* 1999; 137: 658–665.
- 133.** Cem Şengül, Ceyhan Balcı Şengül, Emine Öztürk Kılıç, Nesrin Dilbaz. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Psikofarmakolojisinde Yeni Gelişmeler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005;15: 192–197.
- 134.** P. R. Joyce, M. G. Nicholls and R. A. Donald. Methylphenidate increases heart rate, Blood pressure and plasma epinephrine in normal subjects. *Life Sciences*, Vol. 34, No. 18, 1984, pp. 1707–1711.
- 135.** Robert L. Findling, M.D., Elizabeth J. Short, Ph.D., And Michael J. Manos, Ph.D.Short-Term Cardiovascular Effects Of Methylphenidate And Adderall J. *Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 5.*Electrocardiol.*2002;7:332-342.
- 136.** Nora D. Volkow, Gene-Jack Wang, Joanna S. Fowler, Patricia E. Molina, Jean Logan, S. John Gatley, Andrew Gifford, Yu-Shin Ding, Christopher Wong, Naomi R. Pappas, Wei Zhu, James M. Swanson. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology* 2003; 166:264–270.

- 137.** Safer DJ, Relative cardiovascular safety of psychostimulants used to treat attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1992;2: 279–290.
- 138.** Gutgesell H, Atkins D, Barst R et al. AHA Scientific Statement: cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38: 1047–1050.
- 139.** Spencer T, Biederman J, Coey B, Geller D, Crawford M, Bearman SK, Tarazi R, Faraone SV. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 649–656.
- 140.** Gorman JM, Levy GF, Gully R, McGrath P, Appleby IL, Dillon DJ, et al. Effects of acute beta-adrenergic blockade on lactate-induced panic. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1079–82.
- 141.** Hasan Pekdemir, Fevziye Toros, Ahmet Çamsarı, Dilek Çiçek, Mustafa Yurtdaş, Tuncay Parmaksız, Tuna Katırcıbaşı. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Metilfenidat Kullanımının Kardiyovaskuler fonksiyonlar Üzerine Etkisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2003;10(1):9–16.
- 142.** Lee S, Harris ND, Robinson RT, Yeoh L, Macdonald IA, Heller SR. Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man. *Eur J Clin Invest.* 2003;33: 93–98.
- 143.** Medication for ADHD and the risk of cardiovascular mortality. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(31):1713–4.
- 144.** Simonson E, Cady LD, Woodbury M. The normal QT interval. *Am Heart J* 1962;63: 747–751.
- 145.** Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14: 44–60.
- 146.** T. Fikret Ilgenli, Ayhan Congologlu, Cengiz Öztürk, Tümer Türkbay, Onur Akpınar, Fethi Kılıçaslan. Acute Effect of Methylphenidate on QT Interval Duration and Dispersion in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Istanbul, Turkey Advances in Therapy* 2007:Volume 24 No. 1
- 147.** Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. *Autonomic Failure* içinde. CJ Mathias, R Bannister (eds) 4th ed. Oxford university press. New York. 1999;169–192.

- 148.** İ.Türkay Özcan, Fevziye Toros, Hasan Pekdemir, Dilek Çiçek, Ahmet Çamsarı, Mustafa Yurttaş, Burak Akçay, İbrahim Konukçu. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Metilfenidat kullanımının Zaman Bağımlı Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2004;11 (3).
- 149.** Norbert Borger, Jaap van der Meere, Arjen RonnerHeart Rate Variability and Sustained Attention in ADHD Children.Journal of Abnormal Child Psychology 1999;Vol. 27, No:1, pp. 25–33.
- 150.** Posner, M. I., & Raichle, M. E. Images of mind. New York: Scientific American Library 1994.
- 151.** Skinner, J. E. Brain control of cardiovascular dynamics. EEG Suppl. 1991;270–283.
- 152.** Barkley, R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. Psychological Bul.1997;121, 65–94.
- 153.** Peter B.Lucas, David L.Gardner, Owen M.Wolkowitz, Eben E.Tucker, Rex W Cowdry. Methylphenidate – Induced Cardiac arrhythmias. The New England Journal of Medicine 1986; 315 (23):1485.
- 154.** Shimizu W. Effects of sympathetic stimulation on various repolarization indices in the congenital long QT syndrome. Ann Noninvasive Electrocardiol 2002;7: 332–342.