



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Tedavisinde
Kullanılan İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkilerinin Belirlenmesi**

Dr. Nubar MUSTAFAYEVA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tayfun UÇAR**

**ANKARA
2022**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Tedavisinde
Kullanılan İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkilerinin Belirlenmesi

Dr. Nubar MUSTAFAYEVA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tayfun UÇAR

ANKARA
2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkilerinin Belirlenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.03.2021 tarihinde İ3-200-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nubar MUSTAFAYEVA

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Nübar Mustafayeva
Ödev başlığı: DEHB'li çocuklarda kullanılan ilaçların KVS yan etkileri
Gönderi Başlığı: DEHB'li çocuklarda kullanılan ilaçların KVS yan etkileri
Dosya adı: DEHB_Tedavisinde_Kullan_lan_la_lar_n_KVS_Etkileri.docx
Dosya boyutu: 1.98M
Sayfa sayısı: 51
Kelime sayısı: 8,178
Karakter sayısı: 57,047
Gönderim Tarihi: 29-Haz-2022 07:27ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1864456188



ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%8

İNTERNET KAYNAKLARI

%1

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ve ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Nubar MUSTAFAYEVA	Sınav tarihi:
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı	 / / 2022
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tayfun UÇAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkilerinin Belirlenmesi		
Tezin Niteliği:	☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☐ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☐ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>

Jüri Başkanı

.....

Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

.....

Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

.....

Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden beri her konuda desteğini gördüğüm, hem hekimlik hem etik olarak çok şey öğrendiğim, tezimin oluşmasında büyük emeği geçen, birlikte çalıştığımız bu dönemde zamanını, sabrını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim sonrasında da her zaman yanımda olacağına, bana yol göstereceğine inandığım çok değerli tez hocam Prof. Dr. Tayfun Uçar'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle gelişimime yön veren, öğrencileri olduğum için kendimi şanslı hissettiren tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tıpta uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde katkı ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Didem Behice Öztop, Dr. Göksarp Şengün, Uzm. Dr. Jeyhun Bakhtiyarzada ve Dr. Beritan Cevizci'ye,

Hiçbir zaman kendimi yalnız hissetmeme izin vermeyen, ikinci ailem olan sevgili eşkıdemlerime, özellikle her zaman yanımda olan biricik arkadaşım Dr. Merve Pul Aybal'a,

Uzakta olsalar da her zaman yanımda hissettiğim, bana inanan, güvenen, her konuda destek olan, canım anneme, babama, her anımı paylaştığım, kendimi güçlü hissetmeme neden olan en büyük şansım kardeşime,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Nubar MUSTAFAYEVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul ve Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
Grafikler Dizini	ix

1. TÜRKÇE ÖZET

2. ABSTRACT

3. GİRİŞ ve AMAÇ.....

4. GENEL BİLGİLER.....

4.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

4.1.1. Tanım ve Tarihçe

4.1.2. Epidemiyoloji

4.1.3. Etiyoloji ve Patogenezi

4.1.4. Klinik Belirtiler

4.1.5. Gidiş ve Sonlanım

4.1.6. Tedavi

4.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tedavisinde Kullanılan

İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkileri

4.3.Kardiyovasküler Sistem

4.4.Kalp Elektrofizyolojisi

4.5. Kalp Ritmi ve Otonom Fonksiyonların Değerlendirmesinde Kullanılan Yöntemler	
4.5.1. Elektrokardiyografi	
4.5.2. Holter Elektrokardiyografi	
4.5.3. Kalp Hızı Değişkenliği	
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	
5.1. Çalışma Hastalarının Seçilmesi	
5.1.1. Çalışmaya Alınan Hastalara Uygulanan İşlemler	
5.2. Etik Kurul Onayı	
5.3. İstatistiksel Analiz	
6. BULGULAR.....	
7. TARTIŞMA.....	
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	
9. KAYNAKLAR.....	
10. EKLER.....	
Ek.1-Anket Formu	
Ek.2-Hasta Takip Formu	

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ATX: Atomoksetin

AV: Atriyoventriküler

DA: Dopamin

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DKB: Diyastolik kan basıncı

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EKG: Elektrokardiyogram

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

ICD: International Classification of Diseases

KB: Kan basıncı

KH: Kalp hızı

KHD: Kalp hızı değişkenliği

KVS: Kardiyovasküler sistem

NSR: Normal sinüs ritmi

OSS: Otonom Sinir Sistemi

SA: Sinoatriyel

SKB: Sistolik kan basıncı

TÖ: Tedavi öncesi

TS: Tedavi sonrası

VA: Vücut ağırlığı

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalp İleti Sistemi

Şekil 2. Normal Elektrokardiyogram

Şekil 3. Bazet Formülü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması ve KVS etkisi

Tablo 2. Yaşa göre normal kalp hızı değerleri

Tablo 3. Yaş ve kalp hızına göre PR aralığının normal değerleri

Tablo 4. Yaşa göre QRS süresi normal değerleri

Tablo 5. Yaşa göre QRS aksının normal değerleri ve aralıkları

Tablo 6. Yaş ve cinsiyet özellikleri

Tablo 7. Metilfenidat ve Atomoksetin dozu, tedavi süresi

Tablo 8. Metilfenidat preparatlarının doz ve tedavi süresi

Tablo 9. Kardiyovasküler yakınma dağılımları

Tablo 10. Kişisel ve aile öyküleri dağılımları

Tablo 11. EKO dağılımları

Tablo 12. Çocukların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarının karşılaştırması

Tablo 13. Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı ve tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Tablo 14. Metilfenidat tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Tablo 15. Atomoksetin tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması.

Tablo 16. Medikinet tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Tablo 17. Concerta tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Tablo 18. Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Tablo 19. Metilfenidat tedavisi kullanan çocukların tedavisi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Tablo 20. Atomoksetin tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Tablo 21. Medikinet tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Tablo 22. Concerta tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Cinsiyet dağılımları

Grafik 2. DEHB alt görünüm dağılımları

Grafik 3. Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut ağırlığı ve boy persantil değerleri

1. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ocukluk çağının en sık rastlanan nörodavranışsal bozukluğudur. DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlar semptomimetik etkilerinden dolayı istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler yaparak, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinde artışa yol açabilmektedir. Ülkemizde DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem (KVS) yan etkilerini belirleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda DEHB tanısı olan çocukların tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler yan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 6-18 yaş aralığında ilaç tedavisi başlanması planlanan 50 DEHB tanılı ocuk alındı. Kişisel ve aile öykülerine dair anket formu dolduruldu. Sonrasında fizik muayene, 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyogram (EKG) görüntülemeleri yapıldı. İlaç tedavisi başlanan çocuklar ortalama 6 haftalık ilaç kullanımından sonra kontrole çağrılarak işlemler tekrarlandı. Sonuçlar hasta takip formuna kaydedildi. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Olguların tedavi öncesi ve tedavinin 6. haftasında ölçümlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde Paired Samples t test, normal dağılmayan verilerde Wilcoxon test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Olgularımızın 35'i erkek, 15'i kız hastadan oluşmaktaydı. DEHB grubunun yaş ortalaması 10.35 ± 3.37 yıldı. 45 ocuğa Metilfenidat (MPH), 5 ocuğa Atomoksetin (ATX) tedavisi başlandı. Değerlendirme hem tüm olgularda, hem de MPH, ATX grupları için ayrı ayrılıkta yapıldı. Metilfenidat kullanan 45 olgunun 24'ünün preparat ismi Medikinet, 18'i Concerta, 3' Ritalindi. MPH ilaç tedavi dozu ortalama 17.36 ± 9.01 mg/gün, 0.42 ± 0.15 mg/kg, Atomoksetin için ise 15.20 ± 7.79 gün/mg, 0.52 ± 0.32 mg/kg

idi. Ortalama tedavi süresi 44.42 ± 4.85 gündü. İlaç tedavisi süresince hiçbir çocukta kardiyovasküler yakınma saptanmadı. İlaç tedavisi sonrasında çocukların vücut ağırlığında anlamlı düşüş saptandı ($p < 0.05$). Hem tüm olgularda hem de Metilfenidat ve Atomoksetin gruplarında kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). DEHB'li olguların EKG parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$)

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada DEHB'li çocukların tedavisinde kullanılan MPH ve ATX öncesi ve sonrasında kalp hızında, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde, EKG parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Literatür bilgileri genel olarak bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Ancak MPH kullanımı ile bazı çalışmalarda görülen yan etki bizim olgularımızda görülmemiştir. Olgularımızda yan etki görülmemesini başlanan ilaç dozunun güvenli aralıkta olmasından ve/veya ortalama 6 haftalık ilaç kullanım sürecinde yan etkilerin azalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. ATX kullanan olgu sayımızın az olmasından dolayı da ATX grubunda anlamlı sonuçlara ulaşamadık. DEHB'li çocuklarda ilaç tedavisinin kardiyovasküler sistem ve otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri ve yarattığı risklerin belirlenmesi için daha fazla ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atomoksetin, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Kardiyovasküler Sistem, Metilfenidat.

2. ABSTRACT

Introduction: Attention and hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurobehavioral disorder of childhood. Drugs used in the treatment of ADHD may cause unwanted cardiovascular side effects due to their sympathomimetic effects and increase the risk of cardiovascular morbidity and mortality. There are very few studies in our country that determine the cardiovascular system (CVS) side effects of drugs used in the treatment of ADHD.

Aim: In our study, it was aimed to determine the cardiovascular side effects of drugs used in the treatment of children with ADHD.

Materials and Methods: 50 children with ADHD, who were planned to start drug treatment between the ages of 6-18, were included in the study. A questionnaire about personal and family histories was filled. Afterwards, physical examination and 12-lead electrocardiogram (ECG) were performed. Children who were started on drug therapy were called for control after an average of 6 weeks of drug use, and the procedures were repeated. The results were recorded on the patient follow-up form. The mean standard deviation, median, minimum and maximum values were given in descriptive statistics for continuous data, and percentage values were given in discrete data. The conformity of the data to the normal distribution was examined using the Shapiro-Wilk test. Paired Samples t test was used for data showing normal distribution, and Wilcoxon test was used for data that were not normally distributed in the comparison of the measurements of the cases before the treatment and at the 6th week of treatment. IBM SPSS Statistics 20 program was used in the evaluations and $p < 0.05$ was accepted as the statistical significance limit.

Results: 35 of our cases were male and 15 were female. The mean age of the ADHD group was 10.35 ± 3.37 years. Methylphenidate (MPH) treatment was started in 45 children and Atomoxetine (ATX) treatment was started in 5 children. Evaluation was done both in all cases and separately for MPH and ATX groups. The preparation name of 24 of 45 cases using methylphenidate was Medikinet, 18 of them Concerta, 3 of them Ritalin. The mean MPH drug treatment dose was 17.36 ± 9.01 mg/day, 0.42 ± 0.15 mg/kg,

and for Atomoxetine it was 15.20 ± 7.79 day/mg, 0.52 ± 0.32 mg/kg. The mean duration of treatment was 44.42 ± 4.85 days. No cardiovascular complaints were detected in any child during the drug treatment. There was a significant decrease in body weight of the children after drug treatment ($p < 0.05$). There was no significant difference in heart rate, systolic and diastolic blood pressure values in all cases and in Methylphenidate and Atomoxetine groups ($p > 0.05$). There was no change in the ECG parameters of ADHD patients before and after treatment ($p > 0.05$).

Discussion and Conclusion: In this study, no significant difference was found in heart rate, systolic and diastolic blood pressure values, and ECG parameters before and after MPH and ATX used in the treatment of children with ADHD. Literature information is generally similar to our findings. However, the side effects seen in some studies with the use of MPH were not observed in our cases. We think that the lack of side effects in our cases was due to the fact that the dose of the drug was in the safe range and/or the decrease in side effects during the average 6-week drug use period. Due to the small number of patients using ATX, we could not reach significant results in the ATX group. More and longer follow-up studies are needed to determine the effects and risks of drug therapy on the cardiovascular system and autonomic nervous system in children with ADHD.

Keywords: Atomoxetine, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Cardiovascular System, Methylphenidate

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, çocukların günlük yaşam kalitesini etkileyen, gelişimini bozan, erişkin yaşlara dek devam eden, bu nedenle tanı ve tedavisinin doğru yapılması gereken bir nöropsikiyatrik bozukluktur (1, 2). DEHB'li çocuklarda ilk basamak tedavi olarak ilaç dışı yöntemler önerilmektedir. Bu yöntemlerle sonuç alınamadığı durumlarda ilaç tedavisi denenmektedir (3). Tedavide kullanılan ilaçların prefrontal kortekste ki nörotransmitter işlev bozukluğunu tersine çevirerek DEHB semptomlarını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (4). Bu ilaçların sempatomimetik etkileri ile kalp hızı, kan basıncında artış, QTc uzaması yaptığı, bazı olgularda aritmilere neden olduğu ve sebebi açıklanamayan ani ölümlerin görüldüğü bildirilmektedir (5, 6) (7-9). Bazı dernekler ilaç tedavisi başlamadan önce olgulara kardiyoloji konsültasyonu yapılmasını, ilaç tedavisi başlanırsa da ilk 1-3 ay içerisinde ve daha sonra da her 6-12 ayda bir kardiyovasküler sistem (KVS) muayenesi, kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerinin değerlendirilmesini önermektedir (10).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocukların tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine olan yan etkileri ile ilgili ülkemizde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar da genellikle metilfenidat ile ilgili olup, diğer ilaç etkileri çok az değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda DEHB tedavisine yönelik kullanılan ilaçların (metilfenidat ve atomoksetin) KVS yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla ortalama 6 haftalık ilaç tedavisinden sonra hastaların kapl hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, elektrokardiyogram (EKG) parametrelerinin değerlendirilmesi planlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

4.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile kendini gösteren ve etkileri ileri yaşlara dek devam edebilen bir nöropsikiyatrik bozukluktur (11).

DEHB tarihçesi yıllar öncesine dayanmaktadır. İlk kez doktor Weikard, 1770 yılında dikkat eksikliği konusuna değinmiştir. İskoçyalı hekim Sir Alexander Crichton, 1790 senesinde küçük çocuklarda dikkat sorunlarını gündeme getirmiştir (12). 1845'te Hoffman, epilepsi hastalığı olan bir çocukta aşırı hareketliliği tarif etmiş, onu takiben 1902'de İngiliz pediatrist George Still, çocuklarda ahlaki yetersizlikten söz ederek bu klinik tablonun özelliklerinin, dürtü kontrol sorunu, hiperaktivite ve konsantrasyon bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Sonrasında bu bozukluğun özelliklerini, nedenlerini, tedavilerini araştıran çalışmalar sayıca artmıştır. 1980'li yıllardan itibaren sınıflandırma sistemlerinde DEHB davranışsal bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (13). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı olan DSM-II'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ise "Hiperkinetik Reaksiyon" olarak adlandırılmıştır (14). DEHB Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Diseases, ICD) sistemlerinde, ICD-9'da "Hiperkinetik Sendrom", ICD-10'da "Hiperkinetik Bozukluklar" olarak sunulmuştur (13). DEHB psikiyatrik sınıflandırma sistemlerine 1980'de yayınlanan DSM-III'le girmiş ve dikkat eksikliği bozukluğu, hiperaktivite ile birlikte ya da hiperaktivitesiz olarak sınıflandırılmıştır (14). DEHB belirtilere göre DSM-IV'te dikkat eksikliği baskın, hiperaktivite/dürtüsellik, bileşik alt tip olmak üzere üç alt tipe ayrılmıştır (15). 2013 yılında yayınlanan DSM-V'te DEHB tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır (11). DEHB, DSM-V'te "Nörogelişimsel Bozukluklar" başlığı altında yer almıştır ve belirtilerin başlangıç yaşı yedi yerine on iki yaş öncesi olarak değiştirilmiştir (16). DSM-IV-TR'de kullanılan DEHB'nin alt tipi ifadesi DSM-V'te görünüm ifadesi olarak değiştirilmiştir (14). DSM-

V'te dikkatsizlik, aşırı hareketlilik-dürtüsellik boyutlarındaki dokuz ölçütten altısının varlığı, 17 yaş üstünde ise beş ölçüt tanı koymada yeterli bulunmuştur (17).

DEHB'li çocuklar dikkatlerini uzun süre sürdüremez, aşırı hareketli ve huzursuzdurlar, dürtülerini baskılamada güçlük çekmektedirler. Bundan dolayı bilişsel, duygusal, davranışsal, akademik ve sosyal alanlarda ileri yaşlara dek devam edebilen sorunlarla karşılaşır. DEHB tanısının doğru konulabilmesi için bu durumu neden ola bilecek başka bir organik ya da psikiyatrik hastalığın olmaması gerekmektedir (18).

DEHB genellikle klinik bir tanıdır. DEHB'nin tanısall değerlendirilmesi kapsamlı bir prenatal ve perinatal değerlendirme ve aile öyküsü, okul performansı, çevresel faktörler ve detaylı bir fizik muayeneyi içermelidir. Muayene sırasında, bulgular (özellikle de kardiyovasküler sistem bulguları da dahil olmak üzere) dikkatli değerlendirilmeli ve eşlik eden hastalıkları araştırmak için detaylı bir değerlendirme yapılmalıdır (19).

DEHB'nin; bileşik görünüm, dikkat eksikliği baskın görünüm ve hiperaktivite/dürtüsel görünüm olmak üzere üç görünümü bulunmaktadır .

DSM-5'e göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Kriterleri:

A. Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) ile belirli, işlevselliği ya da gelişimi bozan, süregiden bir dikkatsizlik ve/ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik örüntüsü.

1. **Dikkatsizlik:** Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki 6 (Ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında (Derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar (Örn. ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş yanlışır).

b. Çoğu kez, işi yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker (Örn. ders dinlerken, konuşmalar ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmakta güçlük çeker).

c. Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür (Örn. dikkatini dağıtacak açık bir dış uyaran olmasa bile aklı başka yerde gibi görünür).

d. Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz (Örn. işe başlar ancak hızlı bir biçimde odağını yitirir ve dikkati dağınık).

e. Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker (Örn. ardışık işleri yönetmekte güçlük çeker; kullandığı gereçleri ve kişisel eşyalarını düzenli tutmakta güçlük çeker; dağınık ve düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

f. Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (Örn. okulda verilen görevler ya da ödevler; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

g. Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesneleri kaybeder (Örn. okul gereçleri kalemler, kitaplar, gündelik araçlar, cüzdanlar, anahtarlar, yazılar, gözlükler, cep telefonları).

h. Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağınık (Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, ilgisiz düşünceleri kapsayabilir).

i. Çoğu kez, günlük etkinliklerinde unutkanıdır (Örn. sıradan günlük işleri yaparken, getir götür işlerini yaparken; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, telefonla aramalara dönmede, faturaları ödemedede, randevularına uymakta).

2. Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki 6 (Ya da daha çok) belirti en az 6 aydır sürmektedir:

Not: Belirtiler, yalnızca karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmancıl tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışavurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

a. Çoğu kez, kıpırdanır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvranır.

b. Çoğu kez, oturmasının beklendiği durumlarda oturduğu yerden kalkar (Örn. sınıfta, ofiste ya da işyerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).

c. Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.).

d. Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.

e. Çoğu kez, “Her an hareket halinde”dir, “Motor takılmış” gibi davranır (Örn. restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz-sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarınca, yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak görülürler).

f. Çoğu kez aşırı konuşur.

g. Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıştırır (Örn. insanların cümlelerini tamamlar; konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

h. Çoğu kez sırasını bekleyemez (Örn. kuyruk beklerken).

i. Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer (Örn. konuşmaların, oyunların ya da etkinliklerin arasında girer; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, başkalarının yaptığıının arasına girer ya da başkalarının yaptığıını birden kendi yapmaya başlar).

B. 12 yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C. Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır (Örn. ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).

D. Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler, yalnızca şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (Örn. Duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde esrikliği ya da yoksunluğu).

4.1.2. Epidemiyoloji

DEHB sıklığı çocukluk çağında %1-20 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir. Bu nedenle DEHB çocukluk ve ergenlik döneminde en sık görülen ruhsal bozukluktur (20). Epidemiyolojik çalışmalara göre erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum ve genç yaşta DEHB gelişme riski daha yüksektir (21). DEHB prevalansının Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocuklarda %5-8 (okul çağında %10) ve yetişkinlerde ise %3 olduğu tahmin edilmektedir (22), (23). 2012 yılında yapılan 86 çalışmanın tarandığı bir meta-analiz araştırmasında çocuk ve ergenlerde DEHB'nin dünyadaki ortalama yaygınlığı %5,9-7,1 arasındadır (24). 2015 yılında yayınlanan 175 araştırmayı kapsayan bir meta-analizde ise bu sıklığın % 7.2 olduğu bildirilmiştir (25). DEHB'nin prevalansı son 5 yılda sabit kalmasına rağmen, 2007-2016 yılları aralığında 5-11 yaş aralığında olan ABD'li çocuklarda %26 oranında artmış saptanmıştır (26), (3). Türkiyede ise DSM-IV tanı ölçütlerine göre yapılan araştırmada DEHB prevalansı %12.7 olarak saptanmıştır (27).

4.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

DEHB'nin patogenezi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. DEHB patofizyolojisinde frontal-subkortikal-serebellar katekolaminerjik devrelerin düzensizliği ve dopaminerjik sistemdeki dengesizlikler çok önemli bir rol oynamaktadır (28).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda DEHB'in kesin nedenini saptamak mümkün olmasa da etiolojide başlıca genetik, nörokimyasal, nöroanatomik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (13).

Genetik Etmen: Genetik yatkınlık DEHB'nin gelişiminde en önemli faktörlerden birisidir. DEHB ile ilgili yapılan ikiz çalışmalar, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde %70-80 kalıtılabilirlik oranı ile güçlü bir genetik katkıyı desteklemektedir (21, 29, 30). Ancak temeldeki moleküler mekanizmalar yeterince bilinmemektedir. DEHB'de genetik olarak belirlenmiş bir hipodopaminerjik geçiş olduğuna inanılmaktadır (13). Nörobiyolojik verilerde DEHB duyarlılık genleri araştırması monoamin nörotransmitterlerine, özellikle dopamin (DA) yolağına odaklanmıştır. DAT1 ve DRD4 genleri çok sayıda aday gen çalışmasının hedefi olmakla beraber DRD5, 5HTT, HTR1B, SNAP25 aday genlerinin önemi vurgulanmıştır (31). Genom çapında ilişkilendirme araştırmalarında ilişkili birkaç gen bölgesi tanımlanmıştır (5p13, 6q12, 16p13, 17p11, 11q22-25) (32).

Nörokimyasal Etmen: DEHB nörobiyolojisinde beynin frontal bölgesinde noradrenalin (NA) ve DA sistemlerindeki anormalliklerin DEHB klinik özelliklerinin oluşumunda rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (33). Bazı araştırmalar, serotonerjik sistemin öfke ve saldırganlık ile ilişkisinden dolayı DEHB etiolojisinde rolü olabileceğini vurgulamıştır (13).

Nöroanatomik Etmen: DEHB'li çocuklarda kortikal kalınlıktaki azalma ve kortikal beyin gelişiminde gecikme olduğu yapılan çalışmalar sonucu saptanmıştır (34). Kraniel görüntüleme çalışmaları, sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında bu çocuklarda toplam beyin ve gri cevher hacimlerinin az olduğunu ve bu hacim azlığının genellikle yürütücü işlevlerle ilgili bölümlerde olduğunu saptamıştır(35). Bazı çalışmalarda ise DEHB'de frontal-temporal-okspital ve frontal-amigdala-okspital ağlarda da değişimin olduğu bildirilmiştir (36). Ayrıca bu hastalarda yapılan fonksiyonel manyetik rezonans

görüntüleme (fMRG) araştırmaları sonucunda serebellum, prefrontal korteks, insula ve inferior parietal bölgelerdeki etkinlikte azalma saptanmıştır (37).

Çevresel Etmen: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun yüksek derecede kalıtsal bir hastalık olduğu kabul edilse de, riskin tamamı genetik değildir. Bu etmenlere prematürite, düşük doğum ağırlığı, maternal stres ve psikopatolojik durumlar, maternal sigara, alkol, kafein ve madde kullanımı, doğum komplikasyonları, beslenme sorunları, toksinler, travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar, düşük sosyoekonomik durum, aile içi çatışmalar gibi psikososyal etkileşimler dahildir (38).

4.1.4. Klinik Belirtiler

DEHB'nin temel klinik özelliklerinden birisi dikkat eksikliğidir. Dikkat sorunu olan çocuklar ayrıntılara dikkat etmede güçlük çekerler, çok sık dikkat hatası yapar, başladıkları işleri bitiremez ve yarım bırakırlar. DEHB'li çocukların takip etme zorlukları, dikkatlerinin kolaylıkla dağılma ve yeniden toparlamakta güçlük çekme, sık eşya kaybetme gibi belirtileri vardır. DEHB'li bireylerde hiperaktivite belirtileri ise yerinde duramama, aynı yerde uzun süre kalamama, aşırı hareketlilik, huzursuzluk hissi, özellikle çocukluk çağında koşturma ve tırmanma şeklinde gözlenmektedir. DEHB'nin diğer bir belirtisi de dürtüselliktir. Dürtüsellik, düşünmeden eyleme geçme anlamına gelmekte olup bu bireylerde sabırsız olma, sıra bekleyememe, yaptıkları eylemin sonucunu düşünmeme, karşısındaki kişinin konuşmasını bitirmesini bekleyememe, verilen sorulara düşünmeden yanıt verme gibi dürtüsellik belirtileriyle tanımlanmaktadır (13). DEHB klinik belirtileri yaş ve gelişim dönemine göre değişmektedir. 0-3 yaş döneminde uyku problemleri, ilgisiz uyaranlarla dikkatin kolay dağılması, oyuna devam edememe, beslenme sorunları, gıdalarda seçicilik belirtileri görülebilmektedir. Okul öncesi dönemdeki çocuklarda huysuzluk, engellenmeye karşı direnç, uyku bozuklukları, yaşıtlarına yönelik saldırganlık, kazalara yatkınlık, kurallara uymakta zorlanma görülebilir. Okul çağındaki çocuklarda ise sınıfta oturarak ders dinlemekte zorlanma, ders esnasında konuşma, yerinde kıpırdamadan duramama, teneffüslerde aşırı bir şekilde koşturma, ödevlerini unutma, eşyalarını kaybetme, ders yaparken sıklıkla başka bir işle uğraşma gibi belirtiler görülmektedir. Hastanelere ilk psikiyatrik başvurular bu

sorunlardan dolayı olmaktadır. Ergenlik döneminde ise okul başarısızlığı, devamsızlık ile ilgili sorunlar, disiplin cezaları, içsel huzursuzluk, günlük hayattaki işleri planlamada zorlanma, madde ve sigara kullanımı, aile ile çatışma ve akran ilişkilerinde zorlanma görülebilir (13).

4.1.5. Gidiş ve Sonlanım

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun seyri çok değişkendir. Genelde semptomlarda düzelme 12 yaşından önce görülmektedir. DEHB'li hastaların büyük kısmı iyileşme gösterirler. Jensen ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada DEHB'nin yönetilme şekline göre bağımsız olarak, semptomların tanıdan üç yıl sonra azalma eğiliminde olduğu vurgulanmıştır (39). Bu olgular antisosyal ve diğer kişilik bozukluklarına, duygu durum bozukluklarına eğilimlidirler. Yapılan araştırmalara göre bireylerin %15- 20'sinde, DEHB belirtileri devam etmektedir (40).

DEHB'li çocuklarda ileriki yıllarda başka psikiyatrik bozukluklar yüksek oranda görülmektedir. Bu çocukların yaklaşık üçte birinde ilerleyen dönemlerde, alkol-madde kullanım bozukluğu, antisosyal kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları görüle bilmektedir (41).

4.1.6. Tedavi

DEHB tedavisi yaşa göre değişmektedir. 4-5 yaşlarında olan olgulara öncelikle davranış terapisi önerilmektedir. Sonuç alınmaz veya şikayetler devam ederse tedaviye ilaç eklenebilmektedir. 6 yaş sonrasında genelde ilaç tedavisi önerilirken, tedavinin davranış terapisi ile desteklenmesi istenmektedir. Ergenlerin ve ailelerin tedavi ile ilgili tercihleri de önemsenmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi DEHB tedavisinde ilaç dışı yöntemleri ilk basamak olarak önermektedir (3).

Psikososyal eğitim: DEHB'nin tedavisinin en önemli parçalarından biri psikososyal eğitimidir (17). DEHB tanısının çocuklar kadar aileleri üzerinde de etkileri vardır. Tedavi planlanırken aile dinamikleri, sosyal beceriler, kişisel farklılıklar, vakaya dayalı öğrenme yöntemleri gibi özellikler belirlenir ve değerlendirilir (41), (42).

Aile tedavisi, davranış yönetim teknikleri: DEHB’li çocukların aileleri ile ilişkileri genellikle olumsuz olmakla beraber engelleyicidir. Ebeveynler için düzenlenmiş eğitim programı ile çocuğun davranışlarını nasıl kontrol edebilecekleri öğretilir (43).

Okul görüşmeleri: DEHB’li çocukların en etkin şekilde eğitilebilmesi için akademik eğitimde ideal olan terapistin öğretmenle bireysel olarak tanışarak, aralıklı olarak yardımlaşmasıdır (44).

Bilişsel davranışçı terapi; Bu yöntemle çocukların olumlu davranışını artırmak ve istenmeyen davranışını azaltmak hedeflenir (41).

Sosyal eğitim: Sosyal beceri eğitim programları DEHB’li çocuğun bir gruba girerek karşılıklı etkileşim becerilerini geliştirerek sorun çözme ve öfke kontrolü becerileri kazanmasına yardımcı olmaktadır (45).

Bireysel psikoterapi: DEHB’li hastaların %36’sında psikanalizle iyileşme görülmüştür (46).

İlaç Tedavileri: DEHB’de farmakolojik tedavinin daha etkin olduğu bilinmektedir (47). DEHB’li hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar: Psikostimülan ilaçlar (Dekstroamfetamin, Metamfetamin, Amfetamin tuzları, Metilfenidat, Metilfenidat transdermal sistem, Deksmetilfenidat, Lisdksamfetamin), seçici noradrenalin geri alım inhibitörü (Atomoksetin), alfa-2 Adrenerjik ajanlar (Guanfasin, Klonidin), antidepresanlar, dopaminerjik ajanlar olarak sınıflandırılır (8, 48-52)

Bu ilaçların her birinin benzersiz nörotransmitter afiniteleri olmasına rağmen hepsinin (psikostimülan olmayanlar dahil) prefrontal kortekste nörotransmitter işlev bozukluğunu tersine çevirerek DEHB semptomlarını (hiperaktivite, dikkatsizlik, dürtüsellik) azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (4).

Psikostimulan ilaçlar tedavide ilk tercih olarak kullanılmaktayken, ATX ise Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatri Akademisi (AACAP) ve İngiliz Psikofarmakoloji Birliği (BAP) tedavi kılavuzlarında birinci basamak, diğer kılavuzlarda ikinci basamak tedaviler arasında yer almaktadır (53-56).

Komorbiditesi olmayan veya DEHB'ye davranış bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda ilk tercih olarak MPH önerilmektedir. Kendisinde veya aile öyküsünde ciddi kardiyak problemleri olan çocuklarda psikostimulanlar ilk tercih olmamalıdır. Komorbid tik veya anksiyete bozuklukları veya stimulanların kötüye kullanım riskinin olduğu durumlarda ATX tercih edilmelidir (57).

Metilfenidat: Piperidin türevi uyarıcı bir ilaç olan MPH özellikle prefrontal korteks, striatum bölgelerinde dopamin ve noradrenalinin geri alımını engelleyerek sinaptik alana salınımlarını artırır. Buna ek olarak kortikal alanlarda asetilkolin düzeyini de arttırmaktadır (58). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından altı yaş üzeri çocukların tedavisinde kullanım için onay almıştır (59).

Türkiyede DEHB endikasyonu ile Sağlık Bakanlığı'nın ruhsat vermiş olduğu MPN'nin üç ayrı preparatı bulunmaktadır. Bu ilaçlar iki ayrı gruba ayrılmaktadır: Ani ve kontrollü-salımlı . Ani-salımlı: Ritalin 10 mg Tablet , kontrollü salımlı Concerta 18 mg/ 27mg/ 36 mg/ 54 mg Tablet ve Medikinet 10mg/ 20mg/ 30mg/ 40mg kapsül formlarıdır. Prospektüs bilgilerine göre Ritalinin etkisi 20-60 dakika içinde başlayarak, yarılanma ömrü 2 saat kadar sürererk, etkisi 3-5 saat kadar sonra sonlanmaktadır. Ritalinin etki süresinin kısa oluşundan dolayı hastaların ilacı günde birkaç defa alması gerekebilir. Bu nedenle kontrollü-salımlı MPH ilaç formları geliştirilmiştir. Concerta %22 ani-salım, %78 yavaş-salımlı tablet formundadır. Concerta kanda maksimum konsantrasyona 20-60 dakika içinde ulaşır ve etkisi 12 saate kadar devam eder . İlacın doz-yanıt ilişkisi hasta bazında değişmesinden dolayı düşük dozlarda başlanıp hastanın durumuna göre arttırılmaktadır (60). Concerta için tavsiye edilen günlük dozu 0.3–1mg/kg, doz aralığı ise 18–54 mg/gün'dür. Maksimum 108 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Diğer kontrollü-salımlı metilfenidat formu Medikinet ise %50 ani ve %50 kontrollü salımlı kapsüldür. Medikinet ile tedaviye 10 mg doz ile başlanarak, maksimum 90 mg'a (2,1mg/kg) kadar çıkıla bilir (61). Metilfenidat genel olarak güvenli olduğu düşünülen bir ilaç olmakla beraber yan etkiler çoğunlukla hafif ve kısa süreli olup doz ya da saat değişiklikleriyle giderilebilmektedir.

Atomoksetin: Çocuklarda DEHB tedavisinde ATX kullanımına 2002 yılında FDA tarafından izin verilmiştir. Atomoksetin, presinaptik noradrenalin taşıyıcılarını seçici olarak inhibe eder (62). Serotonin, DA taşıyıcılarına düşük oranda afinitesi vardır. Prefrontal kortekste, presinaptik noradrenalin taşıyıcılarının inhibisyonu ile sinaptik aralıkta DA ve NA düzeylerini arttırarak etki gösterir. Mesolimbik yolakta DA seviyesini arttırmaması nedeniyle atomoksetinin bağımlılık oluşturma potansiyeli oldukça düşüktür (63), (64). Psikostimulanların semptom kontrolü açısından daha etkin olduğu bilinmesine rağmen, anksiyete ve tik bozuklukları, madde kötüye kullanımı olan DEHB hastalarında ATX ilk seçenek olarak kullanılabilir. Stimulanlar ile tedavi sırasında duygudurum değişikliği ve tik gibi yan etkilerin varlığında da ATX kullanılmaktadır (65). Atomoksetin tedavisine 70 kg'dan daha hafif çocuklarda 0.5 mg/kg/gün dozunda başlanarak kademeli olarak 1.2 mg/kg/gün'e çıkılır, maksimum günlük doz ise 1.4 mg/kg ya da 100 mg/gün'dür. Kilosu 70 kg'dan daha ağır olan çocuklarda ise 40 mg/gün ile tedaviye başlanarak 80 mg/gün'e kadar çıkılır (13).

Amfetamin ve Türevi Preparatları: Amfetamin ve türevi preparatları, NA ve DA geri alımını inhibe eder ve dopamin salınımını arttırmaları. Bu preparatların Türkiye'de satışı bulunmamaktadır.

Guanfasin ve Klonidin: Yavaş salımlı formları 6 yaş üstü çocukların tedavisinde kullanım için onay almıştır. Guanfasin yalnızca $\alpha 2A$ reseptörlerine, klonidin ise $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$ reseptörlerine bağlanarak frontal kortekste NA düzeylerini arttırmakla etki etmektedir (66).

Antidepresanlar: DEHB tedavisinde trisiklik antidepresanlardan imipramin eskiden yaygın olarak kullanılmıştır. Bupropion, NA ve DA geri alım inhibitörü olup bazı çalışmalarda metilfenidat kadar etkin olmasa da nikotin bağımlılığı olan hastalarda plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (13), (67).

Modafinil: DEHB tedavisinde günde tek doz ile yeterli bir yanıt gözlenmiştir. Baş ağrısı, iştahsızlık ve uyku sorunu gibi sık görelene yan etkiler yapmaktadır (68).

4.2. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkileri

DEHB’de kullanılan ilaçların merkezi sinir sistemine faydası olan etkilerine ek olarak bu ilaçların bazıları semptomimetik özellikleriyle ilgili istenmeyen kardiyovasküler etkilerden olan kalp hızının (KH) hızlanması veya yavaşlaması, sistolik kan basıncında (SKB) ve diyastolik kan basıncında (DKB) yükselme veya azalma ve gecikmiş ventriküler repolarizasyona işaret eden elektrokardiyogramda düzeltilmiş QT aralığının (QTc) uzamasına neden ola bilir (8). Psikostimülan ilaçlar, sinaptik boşlukta NA aktivitesini uyararak adrenal medullaya splanknik kan akışını arttırarak dolaşımdaki adrenalin ve NA seviyelerini yükseltir (69). Bu da doğrudan L-tipi kalsiyum kanallarının açılmasını kolaylaştıran sinüs düğümünün beta-1 reseptörlerini uyarır. Artan dolaşımdaki NA seviyeleri, alfa-1 reseptörlerini uyararak kan basıncını yükseltir ve vasküler düz kas tonusunda artışa neden olur. Psikostimülan olmayan guanfasin ve klonidin sempatolitik alfa-2 agonizmi yoluyla kan basıncını düşürmektedir. Psikostimülanların QTc aralığını uzattığı mekanizma iyi anlaşılamamıştır (50). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması ve KVS etkileri Tablo 1’de gösterilmiştir (70).

Tablo 1. DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması ve KVS etkisi

İlaç Adı	Etki Mekanizması	KVS etkisi
Metilfenidat Deksmetilfenidat	Dopamin gerialım intibitörü: dopamin salınımını artırmaz	KB↑ KH↑ Gecikmiş ventriküler repolarizasyon
Amfetamin sülfat Dekstroamfetamin sülfat Lisdeksamfetamin Karışık Amfetamin Tuzları	Sinaptik boşlukta noradrenalin ve dopamin geri alımını engeller	KB↑ KH↑ Gecikmiş ventriküler repolarizasyon
Atomoksetin	Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü	KB↑ KH↑ Gecikmiş ventriküler repolarizasyon
Guanfasin	Presinaptik α -2 adrenerjik reseptör agonisti ve imidazol reseptör agonisti	KB↓ KH↓ Hipotansiyon,Bradikardi
Klonidin	Presinaptik α -2 adrenerjik reseptör agonisti ve imidazol reseptör agonisti	KB↓ KH↓ Hipotansiyon,Bradikardi

DEHB'li hastaların tedavisinde kullanılan psikostimulan ilaçlar nedeniyle bu hastalar arasında nedeni bilinmeyen ani ölümlerin görülmesi psikostimulanların güvenirliliği konusunda endişeye yol açmıştır. Bu hastalarda en önemli sorun, psikostimulan ilaç tedavisi başlanmadan önce altta yatan konjenital kalp hastalığı, uzun QT sendromu ve aritmi gibi yan etkiyi artıran hastalıkların, farklı ilaç kullanım öyküsünün değerlendirilip değerlendirilmediğidir.

Psikostimulan ilaçların kullanımının kontraendikasyon olduğu durumlar: Semptomatik kardiyovasküler hastalık, anksiyöz ve ajitatif durumlar, orta-ağır derecede hipertansiyon, glokom, semptomimetik aminlere karşı bilinen hipersensitivite veya idiyosinkrazi, madde kötüye kullanımı öyküsüdür (71).

Metilfenidat: MPH'nin bu sisteme en sık yan etkisi kalp hızını artırma ve kan basıncını yükseltmek olarak bilinmektedir (72). Çok sayıda çalışmada, MPH'nin sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda MPH KVS üzerine yan etki saptanmazken, diğer çalışmalarda kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında tedavi süresinde anlamlı artış saptanırken, QTc değerlerinde değişiklik saptanmamıştır (73), (74). Negrao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diğer çalışmalara ek olarak QTc değerlerinde de farklılık saptanmıştır (75).

Atomoksetin: Non-psikostimulan olarak sınıflandırılmasına rağmen, psikostimulanlar gibi kalp hızı ve kan basıncını artırır. Atomoksetinin KVS etkilerine dair yapılan bazı çalışmalarda kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde fark saptanmazken (76), diğer çalışmalarda kalp hızında veya kan basıncında anlamlı farklar bulunmuştur (77, 78).

Amfetamin ve Türevi Preparatlar: KVS yan etkileri olarak KH ve KB'nı arttırdıkları bilinmektedir. Amfetamin ile ilgili yapılan bir çalışmaya örnek verecek olursak: Donner ve arkadaşları, amfetaminin KVS üzerine etkilerini değerlendirmek için, okul çağındaki DEHB'li 2968 çocuğu değerlendirmiştir. Kan basıncı ve kalp hızları başlangıçta ve takip eden yedi hafta boyunca haftalık olarak elde edilmiştir. Ortalama SKB, ortalama DKB ve ortalama kalp hızı, başlangıçtan son takibe kadar her doz artışında hafif artmıştır; ancak bu artışlar klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (79).

Alfa-2 agonistler: Klonidin ve Guanfasin tedavisi alan hastalarda bradikardi ve hipotansiyon oluşmuştur. Jain ve arkadaşları, 8 haftalık bir çalışmada DEHB tanısı olan

136 çocuk ve adolesanda klonidinin etkinlik ve güvenliğini incelemiştir. Bradikardi insidansının %5-6'dan %21'e yükseldiği saptanmıştır (80).

Hastalarda ani ölüm olaylarının görülmesinden dolayı FDA kararı ile 2006 yılında psikostimulan ilaçlara uyarı etiketleri konuldu (81). Fakat, bir süre sonra yeterli kanıta dayalı çalışma olmaması nedeniyle bu uyarı kaldırıldı. Yapılan çalışmalar sonucunda ortalama olarak, MPH ve ATX gibi ilaçların SKB'da 3-8 mmHg, DKB'da 2-14 mmHg ve KH'da 3-10 atım/dakika artışa neden olduğu bilinmektedir (70). Psikostimulanlarla tedavi edilen DEHB hastalarında hemodinamik ve ventriküler repolarizasyonla ilgili çoğu çalışma genellikle 12 aydan kısa süreli olduğu için KB, KH ve QTc'deki küçük artışların uzun vadeli KVS etkileri bilinmemektedir (70). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ani ölüm de dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda çalışmalar devam etmektedir.

İlaç tedavisine başlanmadan önce kardiyoloji konsültasyonundan fayda görebilecek belirli yüksek risk grupları tanımlanmıştır. Bazı Amerikan ve Kanada Pediatri toplulukları, ilaç tedavisi için aday olan DEHB'li hastaların kardiyovasküler değerlendirmesi, yönetimi ve izlemi için kılavuzlar yayınlamıştır. Psikostimulan ilaçlarla tedavi öncesinde ailelere olası yan etkiler hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Kardiyovasküler yakınma (çarpıntı, senkop, göğür ağrısı ve s.) öyküsü detaylı sorgulanmalıdır. Aile öyküsü de detaylı alındıktan sonra fizik muayenesinde kalp hızı, kan basıncı, kalp ritmi, üfürüm ve ek ses duyulup duyulmadığı, dismorfik bulgu olup olmadığı mutlaka kaydedilmelidir.

Sonuç olarak ilaç tedavisi alan tüm DEHB'li hastalar belirli aralıklarla düzenli olarak kardiyovasküler yan etkiler açısından izlenmelidir. Amerikan Kalp Derneği, DEHB'li bireylere ilaç tedavisi başlamasından sonraki ilk 1-3 ay içerisinde ve daha sonra da her 6-12 ayda bir kardiyovasküler sistem muayenesi, kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerinin değerlendirilmesi önermektedir (10).

4.3. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem; Otonom Sinir Sistemi (OSS), kalp, akciğerler ve damarlardan oluşan bir sistemdir. Homeostazı sağlamada KVS'in rolü, değişen çevre şartlarına göre KH ve KB'ni düzenlemektir (82).

KVS'de düzenlenen temel bileşen kan basıncıdır. Kontrol sistemin temel amacı arteriyel sistemdeki kan basıncını sabit tutmaktır (83). KB'nin kısa ve uzun dönem düzenlenme mekanizmaları vardır. Uzun dönem düzenlenme yerel, hormonal ve termal kontrol mekanizmaları ile, kısa dönem düzenlenmesi ise OSS tarafından gerçekleştirilir. Aort ve karotid sinüslerde yerleşen baroreseptörler, kan basıncındaki en ufak değişimleri bile algılayarak kontrol merkezinin yönetimi ile kan basıncını düzenlemek için kalbe dönen kan volümünü, kalbin kasılma kuvvetini, kalp hızını, kalbin pompaladığı kana önemli miktarda direnç gösteren sistemik dirençleri değiştirir.

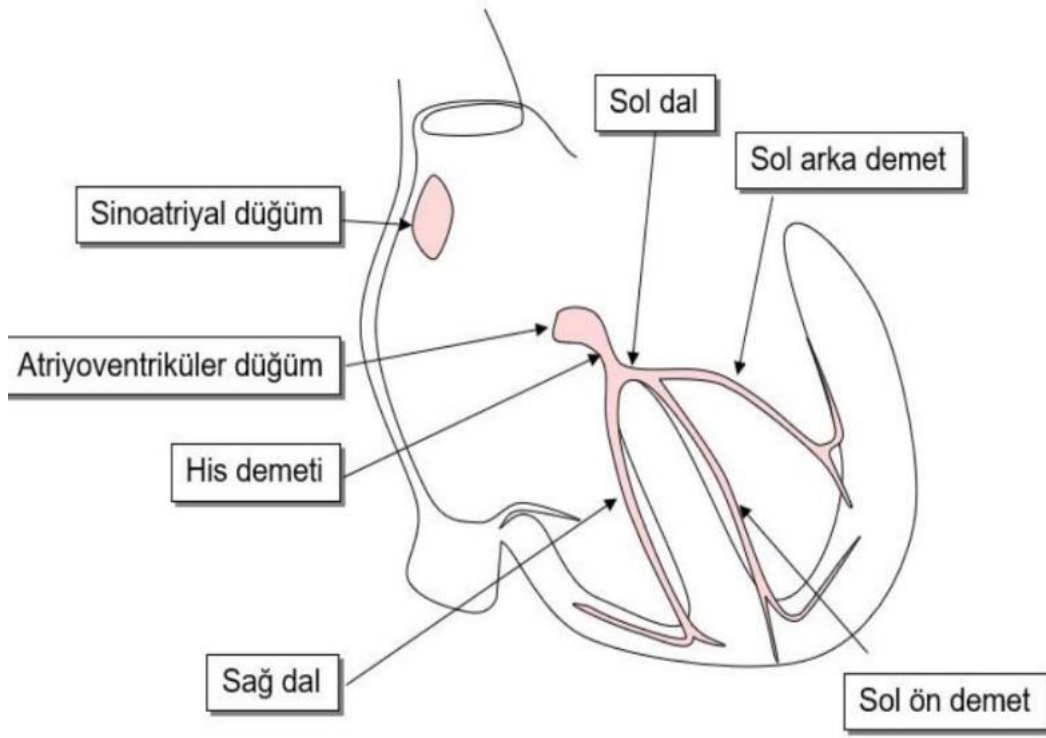
4.4. Kalp Elektrofizyolojisi

Kalp hızını, damarların kasılması ve genişlemesini, kalbin kasılma gücünü otonom sinir sistemi kontrol etmektedir. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik olmak üzere iki ayrı sistemden oluşmaktadır ve truncus sympathicus ait sempatik, nervus vagusa ait parasempatik liflerle kalbi uyarır (84). Sempatik sinir sistemi kataboliktir, aktivite sırasında enerji tüketir. Parasempatik sistem ise enerji üretilmesi ve üretilen enerjinin depolanmasını sağlar (85).

Parasempatik sinir sistemi kalp hızı ve solunum sayısını azaltırken sempatik sinir sistemi ise kalp hızı ile solunum sayısını hızlandırmakla görevlidir. Öfke, korku, heyecan, sevinç gibi stres durumlarında sempatik sinir sistemi aktive olur. Parasempatik sistem ise sempatik sistemi dengelemek için çalışır ve daha çok dinlenme, uyku ve istirahat halinde artar. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki denge kalp sağlığı için çok önemlidir. Her iki sinir sistemin sirkadiyen ritimlerinin farklı olması nedeniyle parasempatik sistemin etkisi asetilkolin salgısı aracılığıyla çoğunlukla gece, sempatik sinir sistemin etkisi ise adrenalın ve NA aracılığıyla gündüzleri oluşmaktadır.

Kalp, miyokardın ritmik kasılmasına sebep olan düzenli uyarıları oluşturarak hızlı bir şekilde ileten özel bir uyarı ve iletim sistemine sahiptir. Miyokardın belli bölgelerinde

özelleşmiş kalp kası hücrelerinin yüksek duyarlılık ve otomatik ritim oluşturma kabiliyeti vardır (Şekil 1) (86).



Şekil 1. Kalp İleti Sistemi

Kalbin primer uyarı odağı olan Sinoatriyal (SA) düğüm (Nodus sinoatrialis - Keith Flack) sağ atriymdadır. Bu düğümden çıkan elektriksel uyarı internodal lifler ve Bachman yoluyla (6 kez daha hızlı) önce sağ ve hemen ardından sol atriyma yayılarak atriyumların depolarizasyonuna ve EKG görüntülemesinde P dalgasının oluşmasına neden olmaktadır. Atriyoventriküler düğüm (Nodus atrioventricularis- Ashoff Tawara) atriyumlar ve ventriküller arasında olan elektriksel geçiş yoludur. Atriyoventriküler (AV) demet (His demeti) ise ventriküllere uzanan bir doku yoludur (86-88). SA ve AV düğümler, genel olarak kalp atımlarından sorumludur. SA düğümden bir dakikada 60-100 frekansta impuls çıkar ve sinüs ritmi olarak tanımlanan kalp ritmini oluşturur. AV düğüm ise 40-60 frekans/dakika uyarı çıkaran diğer merkezdir. AV düğümünün esas

görevi ventriküllerin çok hızlı kasılmasını önlemek için SA'dan gelen impulsları 0,04 saniye kadar geciktirmektir. Bu gecikme EKG'de PR aralığı olarak tanımlanan depolarizasyonu sağlar. Depolarizasyon, terminal Purkinje lifleri ile ventrikül miyokard hücrelerine iletildiğinde EKG'de QRS kompleksi oluşur (89-91).

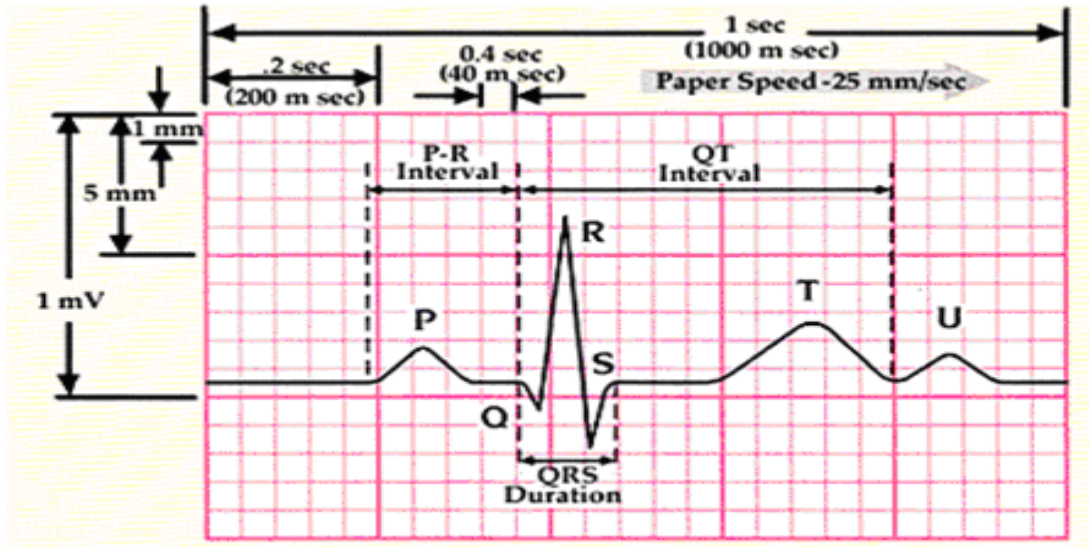
His demeti ve Purkinje lifleri daha düşük hızlarda uyarı oluştururlar. Eğer SA düğüm çalışmaz ise ya da SA düğümünden çıkan uyarılar iletilemezse kalbin durmaması için devreye girerler (92). Kalbin elektriksel uyarı oluşturmamasını ve bu oluşturulan impulsların iletim hızını OSS kontrol eder. Sempatik sinirler ventrikül kasında daha belirgin olmak üzere miyokardın tüm bölümlerinde dağılırken parasempatik sinirler SA ve AV düğümlerde dağılım gösterir. Bu iki sistem SA düğümün uyarı hızını değiştirerek taşikardi veya bradikardi yaparlar (93). Sempatik sinir sistemi, NA nörotransmisyonunun aracılığı ile kalp hızını, atriyoventriküler ileti ve kardiyak kontraktiliteyi artırarak kalpte olumlu bir rol oynar. Parasempatik sinir sistemi ise kardiyak fonksiyon üzerindeki asetilkolin etkisi ile kalbin uygun dinlenme ve enerji rezervlerini sağlamak için kalp hızını, atriyoventriküler ileti ve kardiyak kontraktiliteyi azaltır (94).

4.5. Kalp Ritmi ve Otonom Fonksiyonların Değerlendirmesinde Kullanılan Yöntemler

4.5.1. Elektrokardiyografi

EKG kalbin elektriksel değişimlerinin kağıt üzerine kaydedilmesi sonucunda oluşur. İlk kez 1887 senesinde Augustus D Waller tarafından insan kalbinin elektriksel aktivitesi kaydedilmiştir. EKG, 1902 yılında Willem Einthoven tarafından geliştirilmiştir(95). Kolay elde edilebilir olması, ucuz olması, hızlı sonuçlanması, ulaşılması kolay olması ve non-invaziv olmasından dolayı KVS değerlendirilmesinde ilk tercih edilen yöntemdir. 12 derivasyonlu EKG'de altı adet ekstremita ve göğüs derivasyonu bulunmaktadır (96). İleti vektörünün yönü, kaydeden elektroda doğru ise EKG'de pozitif, ters yönde ise negatif çizgi çizilerek normal bir EKG'de izoelektirik hat üzerinde sırayla P, Q, R, S, T ve bazen de U dalgaları oluşur (Şekil 2) (97). EKG kağıdının dönme hızı 25 mm/saniyedir. EKG

kağıdında 1X1 mm'lik küçük ve beş adet küçük karenin birleşmesi ile oluşan büyük kareler yer alır. Yatay planda her 1 mm 0.04 sn, 5 mm'lik büyük kareler ise 0.2 sn'ye eşittir. EKG'nin yorumlanmasında kullanılan temel ölçümler: kalp ritmi, kalp hızı, P dalgasının genişliği (amplitüdü) ve süresi, PR aralığı, QRS süresi, QRS aksı, ST segmenti, QT aralığı ve T dalgasıdır. P dalgası atriyumların depolarizasyonunu, QRS ventriküllerin depolarizasyonunu ve T dalgası ise repolarizasyonunu gösterir. PR intervali sinoatriyal noddan çıkan uyarının ventriküle ulaşması için geçen süreyi ifade ederken, QT intervali ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için olan toplam süreyi göstermektedir (98).



Şekil 2. Normal Elektrokardiyogram

Kalp ritmi: SA düğümünden çıkan impulsar sinüs ritmi olarak tanımlanan kalp ritmini oluşturur Normal bir ritmi tanımlamak oldukça zor bir işlemdir. Sinoatriyal ritimlerin çoğu örneğinde, döngü uzunluklarında küçük farklılıklar vardır. Herhangi bir EKG şeridinde döngü uzunlukları arasında %10'dan fazla fark oluştuğunda, sinüs aritmisi olarak yorumlanır. Normal elektrokardiyogramda 4 ritme daha sık rastlanır: normal sinüs ritmi (NSR), sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi ve sinüs aritmisi (99)

Kalp hızı: Kalp hızı kalbin bir dakikadaki vuruş veya atım sayısı olarak tanımlanmaktadır. Yaş, çevre sıcaklığı, vücut pozisyonu, yükseklik, beslenme, ruhsal durum, sigara, ilaç gibi bir çok faktörlerden etkilenmektedir (100). Kalp ritmi düzenli ise kalp hızı = $1500 / \text{iki R dalgası arasındaki küçük kare sayısı}$ veya $300 / \text{iki R dalgası}$

arasındaki büyük kare sayısı olarak hesaplanır. Eğer kalp ritmi düzensiz ise ortalama kalp hızından bahsedilir. Yaş ile değişkenlik gösteren normal kalp hızı değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Yaşa göre normal kalp hızı değerleri (atım/dk) *

Yaş	Ortalama (atım/dk)	Alt ve üst sınır (atım/dk)
Yenidoğan	145	90-180
6 ay	145	105-185
1 yaş	132	105-170
2 yaş	120	90-150
4 yaş	108	72-135
6 yaş	100	65-135
10 yaş	90	65-130
14 yaş	85	60-120

* Park MK, Guntheroth WG: How to read Pediatric ECGs, 4th ed. Philadelphia, Mossby 2006

RR aralığı: Elektrokardiyogramdaki QRS sinyalinin iki ardışık R dalgası (ve bunun karşılığı olan kalp hızı) arasında geçen süreyi yansıtmaktadır. Sinüs düğümünün içsel özelliklerini göstermekle beraber bir sıra otonomik etkilerin bir fonksiyonudur (101). Kalp hızı arttıkça RR süresi kısalmaktadır.

PR aralığı: Elektriksel uyarının atriyaumlara yayılarak atriyoventiküler düğüme geçmesi için gerekli olan süreyi göstermektedir. P dalgasının başından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süre olarak tanımlanır (102),(103). Yaş ne kadar küçük ve kalp hızı fazla ise PR süresi de o kadar kısalmır (Tablo 3).

Tablo 3. Yaş ve kalp hızına göre PR aralığının normal değerleri (saniye) *

Hız	0-1 ay	1-6 ay	6-12 ay	1-3 yaş	3-8 yaş	8-12 yaş	12-16 yaş	Yetişkin
<60						0,16 (0,18)	0,16 (0,19)	0,17 (0,21)
60-80					0,15 (0,17)	0,15 (0,17)	0,15 (0,18)	0,16 (0,20)
80-100	0,10 (0,12)				0,14 (0,16)	0,15 (0,16)	0,15 (0,17)	0,15 (0,20)
100-120	0,10 (0,12)			0,15	0,13 (0,16)	0,14 (0,15)	0,15 (0,16)	0,15 (0,19)
120-140	0,10 (0,11)	0,11 (0,14)	0,11 (0,14)	0,12 (0,14)	0,13 (0,15)	0,14 (0,15)		0,15 (0,18)
140-160	0,09 (0,11)	0,10 (0,13)	0,11 (0,13)	0,11 (0,14)	0,10 (0,12)			0,15 (0,17)
160-180	0,10 (0,11)	0,10 (0,12)	0,10 (0,12)	0,10 (0,12)				
>180	0,09	0,09 (0,11)	0,10 (0,11)					

* Park MK, Guntheroth WG: How to read Pediatric ECGs, 4th ed. Philadelphia, Mossby 2006

QRS kompleksi: Ventriküllerin depolarizasyonunu yansıtmaktadır. Q dalgası negatif, R pozitif, S ise ikinci negatif bir dalgadır. QRS kompleksinin genişliği uyarının ventrikülde yayılması için gerekli süreyi göstermektedir (102), (103). Yaşa göre normal QRS süreleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Yaşa göre QRS süresi normal değerleri (saniye) *

	0-1 ay	1-6 ay	6-12 ay	1-3 yaş	3-8 yaş	8-12 yaş	12-16 yaş	Yetişkin
Saniye	0,05 (0,07)	0,055 (0,075)	0,055 (0,075)	0,06 (0,075)	0,06 (0,075)	0,06 (0,085)	0,07 (0,085)	0,08 (0,10)

*Park MK, Guntheroth WG: How to read Pediatric ECGs, 4th ed. Philadelphia, Mossby 2006

QRS aksı: Kalbin aksını belirleyen QRS aksını hesaplamak için birbirini 90°-120° arasında kesen iki derivasyon alınarak (DI ve aVF gibi), DI'deki QRS kompleksinin R ve S dalgalarının EKG şeridindeki matematiksel toplamı, DI'de pozitif veya negatif olarak işaretlenir. QRS aksı da diğer parametreler gibi yaşa göre değişiklik gösterir (Tablo 5).

Tablo 5. Yaşa göre QRS aksının normal değerleri ve aralıkları *

1 hafta-1 ay	+110° (+30 ile +180°)
1-3 ay	+ 70° (+10° ile +125°)
3 ay-3 yaş	+ 60° (+10° ile +110°)
>3 yaş	+ 60° (+20° ile +120°)
Yetişkin	+ 50° (-30° ile +105°)

*Park MK, Guntheroth WG: How to read Pediatric ECGs, 4th ed. Philadelphia, Mossby 2006

ST segmenti (ST bölümü): Ventriküllerin depolarizasyon ile repolarizasyonu arasındaki süreyi yansıtır. S dalgasının sonundan T dalgasının başlangıcına kadarki aralıktır. Normal ST bölümü çoğunlukla izoelektrik çizgidedir ancak ekstremitte derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 1 mm, göğüs derivasyonlarında ise 2 mm'ye kadar yükselme veya çökmesi çocuklarda patolojik kabul edilmemektedir (102), (103).

QT aralığı: QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan aralıktır. Ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu kapsayan toplam süredir. QT aralığının normal değerlerinin yaş, cinsiyet ve KH ile değişmesinden dolayı düzeltilmiş QT aralığı (QTc) hesaplanır (102), (103). Bu hesaplama için en sık Bazett formülü

kullanılır (Şekil 3) (104). En uygun hesaplama DI ve V5-V6 derivasyonlarında yapılır. Çocukluk yaş grubunda QTc 0,44 saniyeden uzun olmazken, hayatın ilk haftasında üst sınır 0,47 saniye ve infantlarda ise 0,45 saniyedir (105).

$$QTc = \frac{QT \text{ süresi (sn)}}{\sqrt{R-R \text{ süresi (sn)}}}$$

Şekil 3. Bazet Formülü

QT dispersiyonu: 12 derivasyonlu standart EKG’de en uzun QT aralığı ile en kısa QT arasındaki farkı gösterir (QTmax – QTmin). QT dispersiyonu (QTd), ventriküler elektriksel instabiliteyi ve ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösterir (106),(107).

4.5.2 Holter Elektrokardiyografi

Holter EKG Amerikan biyofizikçi Norman J. Holter tarafından icat edilmiş ve 1960’lı yıllarda klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Holter elektrokardiyografi monitörizasyonu kalp ritmini uzun süreli (24- 72 saat) kesintisiz kaydetmektedir (108). Günümüzde farklı Holter cihazları bulunmaktadır (109). Cihaz hastaya bağlanır ve hasta günlük normal aktivitesinde iken kayıt yapılır. Kaydedilen veriler özel yazılım programları kullanılarak analiz edilir. 24 saatlik Holter EKG yöntemi ritim, ileti bozuklukları saptanır. OSS’nin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden biridir. DEHB hastalarında Holter EKG çekim nedeni göğüs ağrısı, çarpıntı veya senkop gibi belirtilere kardiyak disritmilerin neden olup olmadığını saptamaktır.

4.5.3 Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği (KHD) hem anlık kalp hızı hem de RR mesafelerindeki değişimleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir (110). Kalp hızı değişkenliği pek çok uyarana karşı (solunum, egzersiz, stres, uyku, metabolik değişiklikler vb.) kalbin adaptasyon yeteneğini ortaya koymaktadır (111).

Kalp hızı değişkenliği, OSS'nin değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv, pratik ve güvenilir bir yöntemdir (112). OSS'nin çevresel değişikliklere cevabı KHD'yi artırır ve kalbin sağlıklı olduğunu gösterir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalma ise OSS'nin değişikliğe cevabının azaldığını gösterir. Azalmış KHD'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışı ile ilişkili olduğu erişkin popülasyon çalışmalarında gösterilmiştir (113).

KHD teknik açıdan ardışık gelen kalp atımlarının (R-R intervali) arasındaki zamansal farkın matematiksel ve geometrik yöntemlerle analiz edilmesidir (110). KHD 1-5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları ile hesaplanır. Hesaplamada sinoatriyal düğümünden çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki süre (RR veya NN aralıkları) temel alınır. Sinoatriyal uyarı EKG'de asıl olarak P dalgaları ile gösterilmektedir ancak diğer dalgalara göre voltajı daha yüksek ve hızlı yükselen pik değeri ile saptanması daha kolay olan R dalgası kullanılır (114).

1996 yılında Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Topluluğu (NASPE) tarafından KHD ölçüm ve analiz kılavuzları yayınlandı. Bunlar, zaman bağımlı (Time Domain Methods) ölçümler ve frekans bağımlı (Frequency Domain Methods) ölçümler olarak belirlendi (115).

Zaman alanlı ölçümler: Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizine dayanır. Bu yöntemde sinüs ritmindeki kesintisiz EKG kaydı yapılarak, her QRS kompleksi, ardışık QRS'ler arasındaki süre (NN aralığı) veya anlık kalp hızları belirlenerek ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark gibi çeşitli değişkenler hesaplanır (111).

Frekans alanlı ölçümler: Bu yöntem ile güç spektral yoğunluğu analizleri kullanılarak, KHD sinyalleri kendini oluşturan spektral bileşenlere ve şiddetlerine ayrıştırılabilir. KHD analizlerinde, fourier transformu ve otoregresif model parametrelerine dayanan çeşitli güç spektrumu kestirimi yöntemleri kullanılmaktadır. Sinyallerinin spektral analizleri, 24 saatlik uzun dönem, ya da 2 ile 5 dakika arasındaki kısa dönem kayıtları için yapılmaktadır. Kısa dönem analizlerinin OSS'nin sempatik ve vagal dalları hakkında müdahalesiz bir gösterge olduğu kabul edilmektedir. Bu yöntemle KH sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Bu yöntemde değişik frekanslardaki periyodik KH dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişim miktarları hakkında bilgi edinilir . “Güç spektral yoğunluğu” analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hertz arasında değişen 5 frekanstan oluşur. Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve LF/HF kullanılır. HF'nin artması parasempatik etkiyi göstermekteyken, LF'nin artması ise sempatik etkiyi gösterir (116).

5.GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Çalışma Hastalarının Seçilmesi

Çalışma 01 nisan 2021 – 01 mayıs 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde DSM-V tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı alan, ilaç tedavisi başlanması planlanan ve tedavi öncesinde Ankara Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji bölümüne konsülte edilen çocuklar arasında yapıldı. Çalışmaya herhangi bir kronik tıbbi hastalık (nörolojik ve kardiyolojik bozukluk gibi) öyküsü olmayan, kardiyovasküler sistemi etkilediği bilinen herhangi bir ilaç kullanmayan, 6-18 yaş aralığında olan, çalışmaya katılmaya yazılı onam veren ve DEHB tedavisi için daha önce ilaç kullanmayan 68 çocuk alındı. Bu kriterlere uymayanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sırasında ilaç tedavisini düzenli kullanamayan, tedavi sürecinde kontrol muayenesine gelmeyen, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü doktoru veya ailenin isteği üzerine ilaç tedavisi sonlandırılan 18 çocuk çalışma dışı bırakılarak, 50 DEHB'li çocuk ile çalışma tamamlandı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WHO) Helsinki Bildirgesi Kurallarına uyuldu.

5.1.1.Çalışmaya Alınan Hasta Grubuna Uygulanan İşlemler

DEHB'li çocuklara ve ebeveynlerine yazılı onam alındıktan sonra Ek-1 'de sunulan anket formu dolduruldu. Bu anket formu ile çocuklarda çalışma öncesi önemli olabilecek kardiyak belirtiler (göğüs ağrısı, çarpıntı), senkop öyküsü, kullandığı ilaçlar, sigara, alkol, madde kullanımı, kafeinli içecek tüketimi sorgulandı. Aile öyküsünde ise psikiyatrik hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları, aritmi ve ani ölüm olayları sorgulandı. Öykü alımı sonrasında çocuklar fizik muayene, 12 derivasyonlu yüzey EKG ile değerlendirildi. Öykü, fizik muayene ve/veya EKG'de anormal bulgu saptanması durumunda EKO veya Holter EKG görüntülemesi yapıldı.

Fizik Muayene: DEHB'li olgularda detaylı kardiyovasküler sistem muayenesi yapıldı. Kalp hızı, üfürüm duyulup duyulmadığı, duyuluyorsa karakteri, fizik muayenede ek patolojik bulgu olup olmadığı kaydedildi. Kan basıncı (sistolik ve diyastolik), ağırlık ve boy ölçümleri , vücut kitle indeksleri hesaplandı. Ağırlık ölçümü, “Freely Scale-TCS-150L” marka tartı ile boy ölçümü ise “Freely Scale –Height Meter Digital ” metre

kullanılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 olarak hesaplandı. Boy, vücut ağırlığı (VA) ve VKİ persantil hesaplaması “ÇEDD Çözüm” programı kullanılarak Neyzi verilerine göre hesaplandı. VKİ persantil değerlerine göre obezite değerlendirmesinde $<5\text{p}$ zayıf, $5-84\text{p}$ normal, $85-94\text{p}$ fazla kilolu, $>95\text{p}$ obez(şişman) olarak kabul edildi. KH ve KB ölçümü, çocuklar sakın pozisyondayken 20 dakikalık dinlenme periyodunun ardından yapıldı. KH el bileği ön yüzünden radyal arter nabızı bir dakika boyunca sayılarak, dakikadaki atım sayısı (atım/dk) olarak kaydedildi. Kan basıncı ölçümü çocuğun yaşına uygun manşon kullanılarak “PM -9000” marka dijital tansiyon aleti ile ölçülerek sistolik ve diyastolik tansiyon olarak ölçüldü. Tüm sonuçlar Ek-2’de yer alan Hasta Takip Formuna kaydedildi.

Elektrokardiyogram: EKG çekimi, hasta 20 dakika dinlendikten sonra, “GE-MAC 800” marka 6/12 kanal monitörlü EKG cihazı ile tüm hastalarda aynı kişi tarafından yapıldı. EKG’de aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

- 1- Ritim
- 2- Kalp hızı (atım/dk): DII derivasyonunda bakıldı. Kalp ritmi düzenli hastalarda kalp hızı = $1500 / \text{iki R dalgası arasındaki küçük kare sayısı veya } 300 / \text{iki R dalgası arasındaki büyük kare sayısı}$ olarak hesaplandı. Kalp ritmi düzensiz hastalarda ise altı büyük kare içerisindeki RR sayısının 50 ile çarpımı ($\text{RR} \times 50$) olarak hesaplandı.
- 3- RR aralığı (sn): QRS kompleksinden önce gelen iki R dalgası arasındaki süre olarak hesaplandı.
- 4- PR aralığı (sn): P dalgasının başlangıcından, Q dalgası olsun veya olmasın, QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süre olarak alındı.
- 5- QRS süresi (sn): Q dalgasının başlangıcından S dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak alındı.
- 6- QRS aksı: DI ve aVF’de QRS’in toplam voltajının yönüne bakılarak aks hesaplandı. 0° ile $+90^\circ$ arası, $+90^\circ$ ile $+180^\circ$ arası, 0° ile -90° arası, -90° ile -180° arası olacal şekilde dört şekilde değerlendirildi.
- 7- ST değişikliği: İzoelektrik çizgi hizasına göre normal, yükselme (elevasyon) veya çökme (depresyon) olarak değerlendirildi.

- 8- QT aralığı(sn): QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süre olarak alındı.
- 9- QTc süresi (sn): Bazett formülü ile QT süresinin kalp hızının karaköküne bölünmesiyle ($QT/\sqrt{RR}$) elde edildi.
- 10- QTd süresi (sn): En uzun ve en kısa QT süreleri arasındaki fark olarak alındı.

Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilen ve ilaç başlanmasında kardiyolojik açıdan sakınca görülmeyen çocuklara Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları doktoru tarafından ilaç tedavisi başlandı. Olguların ilacı etkin dozda kullanmaları için ortalama 6 hafta beklenildi. İlaç tedavisi kullanan çocuklar ikinci değerlendirme için Çocuk Kardiyoloji polikliniğe tekrar çağırıldı. Öykü, fizik muayene ve EKG çekimleri ilaç etkisi altındayken tekrar edildi. Tedavi öncesi ve sonrası kaydedilen fizik muayene ve EKG bulguları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

Ekokardiyografi ve Holter EKG: DEHB’li çocukların öykü, fizik muayene, EKG parametrelerinde olan anormal bulgularını değerlendirmek amacıyla “GE Vivid 7 Pro” markalı EKO cihazı ile transtotarasik ekokardiyografik inceleme ve/veya 24 saatlik ritim Holter EKG çekildi. Ölçümler “ CardioScan Premier 11 Holter System w/ Recorder ” kayıt sistemi kullanılarak yapıldı.

5.1 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 11 mart 2021 tarihinde etik kurul onayı alındı (Karar No: İ3-200-21).

5.2 İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. haftasında ölçümlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde Paired Samples t test, normal dağılmayan verilerde Wilcoxon test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.

6.BULGULAR

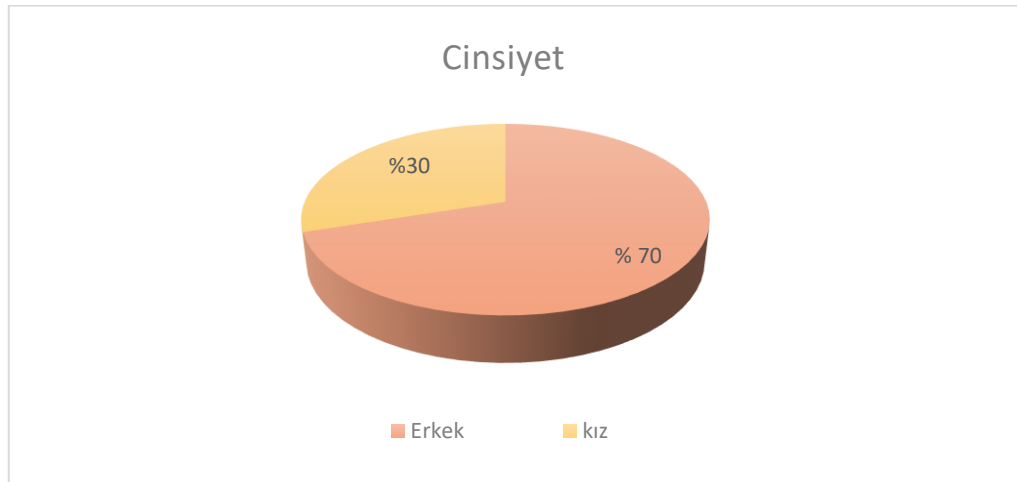
Çalışmaya 6-18 yaş aralığında DEHB tanısı olan ve ilaç tedavisi başlanan 50 çocuk alındı. DEHB'li çocukların özellikleri hem genel, hem de metilfenidat ve atomoksetin grubu olarak ayrı-ayrılıkta değerlendirildi. Metilfenidat grubunun kardiyovasküler yan etki bulguları (kalp hızı, sistolik ve diastolik tansiyon, EKG verileri) ise ani ve kontrollü salımlı formlarının içerik farklılığından dolayı üç grup olarak (Medikinet, Concerta, Ritalin) daha ayrıntılı değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olan çocukların yaş ortalaması 10.35 ± 3.37 yıl olarak bulundu. 50 hastanın %30'u kız, %70'i erkek idi (Grafik 1). Çocukların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Yaş ve cinsiyet özellikleri

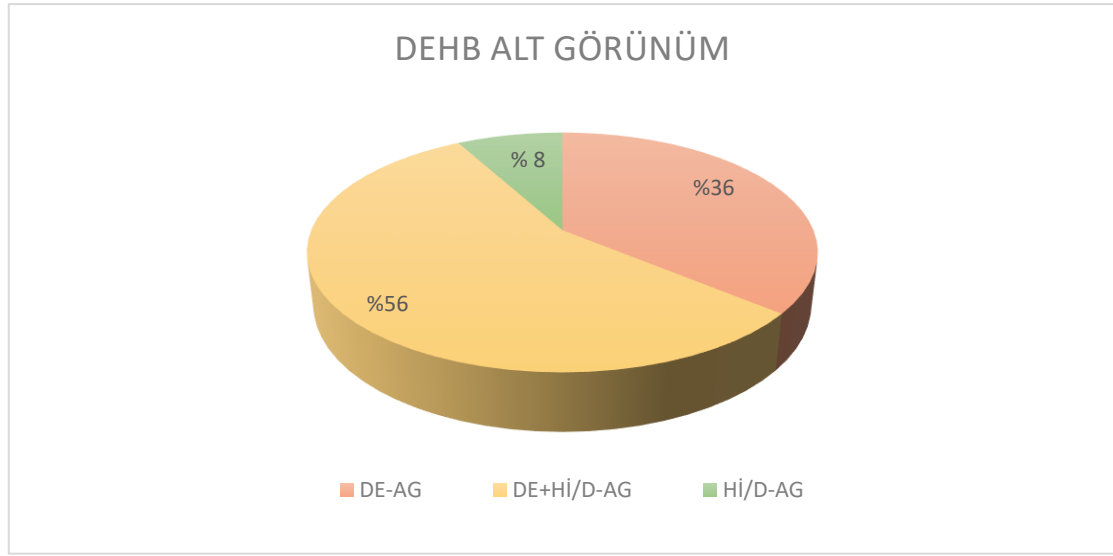
	Genel (n=50) Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)		MPH (n=45) Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)		ATX (n=5) Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	10.35 $\pm$ 3.37 9.5 (6.1-17.7)		10.55 $\pm$ 3.45 10.4 (6.1-17.7)		8.58 $\pm$ 1.09 8.9 (6.9-9.6)	
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet						
Kız	15	30	14	31.1	1	20
Erkek	35	70	31	68.9	4	80

Grafik 1. Cinsiyet dağılımları



Çalışmamızdaki çocukların DEHB alt görünüm dağılımları değerlendirildi. Olguların büyük çoğunluğunun (%56) DEHB bileşik (dikkat eksikliği+hiperaktivite/dürtüsellik) alt görünüm, %36'sının dikkat eksikliği alt görünüm (DE-AG) ve %8'inin hiperaktivite/dürtüsellik alt görünümünde (Hİ/D-AG) olduğu saptandı (Grafik 2).

Grafik 2. DEHB alt görünüm dağılımları



Çocukların %90'ı (n=45) MPH, %10'u (n=5) ATX tedavisi kullandı. MPH için başlanan ilaç dozu ortalama 17.36 ± 9.01 mg/gün, 0.42 ± 0.15 mg/kg, ATX için ise 15.20 ± 7.79 gün/mg, 0.52 ± 0.32 mg/kg idi. İlaç tedavi süresi tüm çocuklarda 44.42 ± 4.85 gün oldu (Tablo 7). Metilfenidat kullanan 45 çocuktan 24'ünün preparat ismi Medikinet, 18'i Concerta, 3'ü Ritalin idi (Tablo 8).

Tablo 7. Metilfenidat ve Atomoksetin dozu, tedavi süresi

	Genel (n=50)	MPH (n=45)	ATX (n=5)
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)
İlaç doz (mg/gün)		17.36±9.01 18 (10-54)	15.20±7.79 18 (5-25)
İlaç doz (mg/kg)		0.42±0.15 0.38 (0.22-0.86)	0.52±0.32 0.50 (0.15-1.04)
Tedavi süresi (gün)	44.42±4.85 43 (37-56)	44.73±4.85 43 (37-56)	41.60±0.54 42 (41-42)

Tablo 8. Metilfenidat preparatlarının doz ve tedavi süresi

	Medikinet (n=24)	Concerta (n=18)	Ritalin(n=3)
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)
İlaç doz (mg/gün)	14.58±7.79 10 (10-40)	22.00±9.37 18 (18-54)	11.67±2.88 10 (10-15)
İlaç doz (mg/kg)	0.41±0.17 0.36 (0.22-0.86)	0.45±0.14 0.41 (0.27-0.80)	0.33±0.09 0.37 (0.23-0.40)
Tedavi süresi (gün)	46.29±5.49 46.5 (38-56)	43.00±3.56 42 (37-51)	42.67±0.57 43 (42-43)

Kardiyovasküler yakınmaya yönelik alınan anamnezde tedavi öncesinde DEHB'li 2 olguda 1 kez eforla ilişkili göğüs ağrısının olduğu öğrenildi. Öykü derinleştirilğinde göğüs ağrısının non-kardiyak karakterde olduğu anlaşıldı. Bunun dışında hastalarda ek kardiyovasküler yakınma saptanmadı (Tablo 9). Tedavi sürecinde hiçbir hastada göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop gibi bulgular gelişmedi.

Tablo 9. Kardiyovasküler yakınma dağılımları

	Genel (n=50)		MPH (n=45)		ATX (n=5)	
	n	%	n	%	n	%
Daha önce göğüs ağrısı						
Hayır	48	96	43	95.6	5	100
Evet	2	4	2	4.4	0	0
Göğüs ağrısı sıklığı						
1 kez	2	100	2	100		
Göğüs ağrısı efor ilişkisi						
Evet	2	100	2	100		
Daha önce çarpıntı						
Hayır	50	100	45	100	5	100
Evet	0	0	0	0	0	0
Daha önce senkop						
Hayır	50	100	45	100	5	100
Evet	0	0	0	0	0	0

Yapılan anket sonucunda çocukların kişisel öykülerine bakıldığında %38.8’inde eşlik eden psikiyatrik hastalık saptandı. Psikiyatrik hastalığı olanlarda en fazla sıklıkta (%42.1) görülen tanı özgül öğrenme bozukluğu idi. Çocukların kronik hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Çalışmamızdaki çocukların %54’ünün kafeinli içecek tüketiyordu. Aile öyküsünde %14 hastada birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık, bunlardan da %57.1 DEHB’li kardeş öyküsü olduğu görüldü. Sadece bir olgunun ailesinde bir kişide doğumsal kalp hastalığı (Opere VSD) olduğu, %6’sında ailede ritm bozukluğu (taşikardi), %16’sında ailede iskemik kalp rahatsızlığı saptandı . Aile öykülerinde ani kardiyak ölüme rastalanmadı. Kişisel ve aile öykü dağılımları Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Kişisel ve aile öyküleri dağılımları

	Genel (n=50)		MPH (n=45)		ATX (n=5)	
	n	%	n	%	n	%
Eşlik eden psikiyatrik hastalık						
Yok	30	61.2	30	68.2	0	0
Var	19	38.8	14	31.8	5	100
Kronik hastalık						
Yok	49	98	45	100	4	80
Var	1	2	0	0	1	20
Epilepsi						
Yok	45	100				
Var	0	0				
Sigara						
Yok	45	100				
Var	0	0				
Alkol						
Yok	45	100				
Var	0	0				
Madde						
Yok	45	100				
Var	0	0				
Kafeinli içecek						
Yok	23	46	22	48.9	1	20
Var	27	54	23	51.1	4	80
Ailede psikiyatrik hastalık						
Yok	43	86	38	84.4	5	100
Var	7	14	7	15.6	0	0
Ailede doğumsal kalp hast.						
Yok	49	98	44	97.8	0	0
Var	1	2.0	1	2.2	0	0
Ailede ritm bozukluğu						
Yok	47	94	42	93.3	0	0
Var	3	6.0	3	6.7	0	0
Ailede Kalp pili						
Yok	50	100				
Var	0	0				
Ailede iskemik kalp hastalığı						
Yok	42	84	37	82.2	5	100
Var	8	16	8	17.8	0	0
Ailede romatizmal kalp hast.						
Yok	50	100				
Var	0	0				
Ailede kardiyak ölüm						
Yok	50	100				
Var	0	0				

Tedavi öncesinde çocuklara yapılan kardiyovasküler sistem muayenesinde 4 hastada üfürüm duyuldu. Bunlardan 1'i 1/6 şiddetinde sistolik karakterde aort odağında, diğerleri aynı şiddet ve karakterde mezokardiyak odakta duyuldu. 4'üne üfürüm, 11'ine kişisel ve aile öyküsünden dolayı, toplam 15 çocuğa EKO görüntülemesi yapıldı. Yapılan 15 EKO görüntülemesinden 10'u normal olarak sonuçlandı. Üfürüm duyulan 4 çocuktan 2'sinin EKO sonucu normal olarak raporlanırken, 1 hastada PFO, diğer hastada perimembranöz VSD saptandı. Öyküden dolayı yapılan 11 EKO sonucu 1 PFO, 1 eser MY, 1 Opere VSD+Eser AY+Eser MY, 8 normal EKO olarak raporlandı (Tablo 11).

Tablo 11. EKO dağılımları

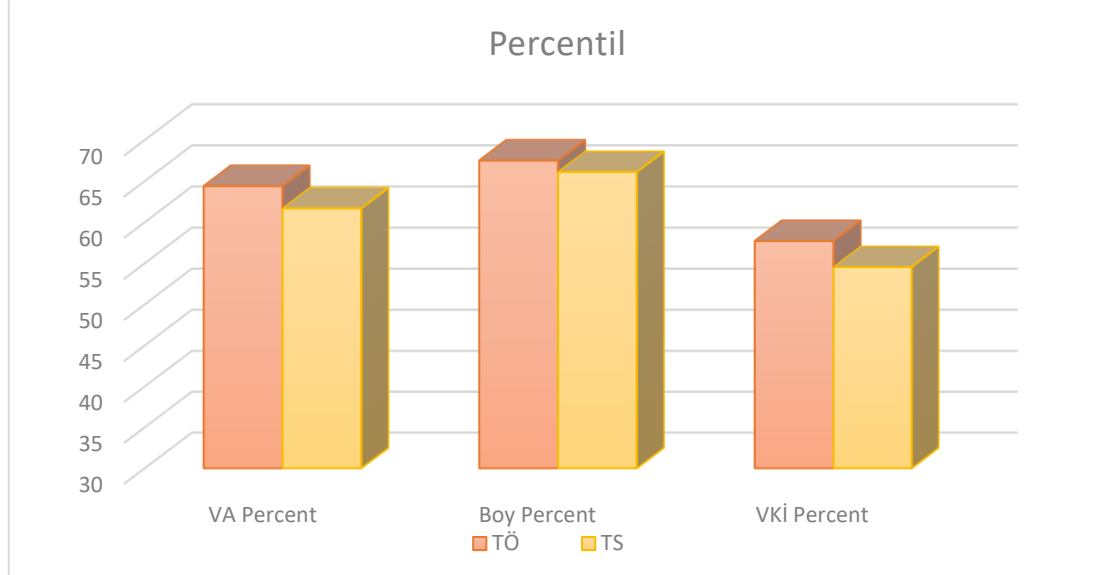
	Genel (n=50)		MPH (n=45)		ATX (n=5)	
	n	%	n	%	n	%
EKO						
Hayır	35	70	31	68.9	4	80
Evet	15	30	14	31.1	1	20
EKO sonucu						
Eser MY	1	6.7	1	7.1	0	0
Normal	10	66.7	9	64.3	1	100
Opere VSD+Eser AY+Eser MY	1	6.7	1	7.1	0	0
Perimembranöz VSD	1	6.7	1	7.1	0	0
PFO	2	13.3	2	14.2	0	0

Tüm çocukların vücut ağırlığı tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) ölçüldü. Tedavi öncesinde VKİ değerlerine göre %4 hasta zayıf (VKİ <5), %68 normal (VKİ 5-84), %16 fazla kilolu (VKİ 85-94), %12 hasta obez idi. Tedavi öncesinde ve sonrasında çocukların vücut ağırlığı değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Çocukların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarının karşılaştırması

Genel (n=50)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
VA (kg)	40.43 $\pm$ 15.79 39.5 (20-90)	40.09 $\pm$ 15.57 39.3 (19-88)	Z=-2.540	0.011
VA (persantil)	64.40 $\pm$ 29.86 71.05 (3.92-99.98)	61.68 $\pm$ 30.66 66.81 (4.09-99.98)	Z=-3.857	<0.001
VKİ (kg/m ²)	19.02 $\pm$ 3.66 18.63 (13.22-32.03)	18.82 $\pm$ 3.75 18.35 (12.77-32.42)	Z=-2.907	0.004
VKİ (persantil)	57.71 $\pm$ 31.71 66.99 (1.25-99.97)	54.54 $\pm$ 32.21 60.83 (0.59-99.97)	Z=-3.715	<0.001

Grafik 3. Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut ağırlığı ve boy persantil değerleri



Tedavi alan çocuklarda tedavi öncesinde ve sonrasında bakılan kalp hızı değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Sistolik kan basıncı değerleri tedavi öncesinde 108.76 ± 10.75 mmHg iken, tedavi sonrasında 110.00 ± 9.84 mmHg olarak bulundu. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Diyastolik kan basıncı değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunamadı. Tüm çocukların tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin karşılaştırması Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı ve tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Genel (n=50)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Kalp hızı (atım/dk)	93.30 $\pm$ 16.17 95 (58-151)	92.30 $\pm$ 15.32 94.5 (60-141)	t=0.779	0.440
SKB (mmHg)	108.76 $\pm$ 10.75 110 (90-130)	110.00 $\pm$ 9.84 110 (88-130)	Z=-0.666	0.505
DKB (mmHg)	71.14 $\pm$ 8.46 70 (55-94)	69.86 $\pm$ 7.71 70 (54-90)	Z=-0.746	0.455

Ayrı-ayrılıkta MPH ve ATX gruplarının kalp hızı, kan basıncı ölçümlerini karşılaştıracak olursak, 45 olgudan oluşan Metilfenidat grubunda tedavi öncesi ve ortalama 44.73 ± 4.85 günlük tedavi süresi sonrasında bakılan kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Metilfenidat tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Metilfenidat (n=45)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Kalp hızı (atım/dk)	93.07 ± 16.58 95 (58-151)	91.82 ± 15.91 93 (60-141)	t=0.926	0.359
SKB (mmHg)	109.51 ± 10.87 110 (90-130)	110.33 ± 10.24 110 (88-130)	Z=-0.305	0.760
DKB (mmHg)	70.98 ± 8.09 70 (55-94)	69.07 ± 7.15 70 (54-85)	Z=-1.268	0.205

Atomoksetin grubunda ortalama 15.20 ± 7.79 mg/gün, 0.52 ± 0.32 mg/kg dozunda, 41.60 ± 0.54 gün süresinde tedavi kullanımı sonrasında çocukların kalp hızında değişiklik saptanmadı. Sistolik kan basıncı değerleri 102.00 ± 7.21 mmHg'dan 107.00 ± 4.47 mmHg'a, diyastolik kan basıncı değerleri ise 72.60 ± 12.40 mmHg'dan 77.00 ± 9.74 mmHg'a yükseldi. Fakat bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Atomoksetin tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Atomoksetin (n=5)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Kalp hızı (atım/dk)	95.40 ± 13.22 95 (78-114)	96.60 ± 8.01 96 (85-107)	Z=-0.137	0.891
SKB (mmHg)	102.00 ± 7.21 100 (92-110)	107.00 ± 4.47 110 (100-110)	Z=-1.604	0.109
DKB (mmHg)	72.60 ± 12.40 70 (55-88)	77.00 ± 9.74 80 (65-90)	Z=-1.131	0.258

Metifenidat etken maddeli farklı ilaç preparatları kullanan çocuklar, kullandığı ilaç preparata uygun olarak 3 gruba ayrıldı. Medikinet, Concerta tedavisi öncesinde ve sonrasında kalp hızı ve tansiyon değerlerinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 16 ,17). Ritalin tedavisi kullanan olgu sayısının az olmasında ($n=3$) dolayı karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 16. Medikinet tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Medikinet (n=24)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Kalp hızı (atım/dk)	95.29 $\pm$ 11.77 95 (70-115)	92.38 $\pm$ 12.64 95 (72-115)	t=1.479	0.153
SKB (mmHg)	106.62 $\pm$ 12.38 110 (90-125)	109.00 $\pm$ 10.76 110 (88-130)	Z=-0.715	0.474
DKB (mmHg)	69.54 $\pm$ 7.87 70 (55-90)	67.75 $\pm$ 7.16 68 (54-80)	Z=-1.142	0.253

Tablo 17. Concerta tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı, tansiyon değerlerinin karşılaştırması

Concerta (n=18)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Kalp hızı (atım/dk)	86.56 $\pm$ 16.54 83 (58-112)	88.11 $\pm$ 16.71 90.5 (60-116)	t=-0.824	0.421
SKB (mmHg)	112.50 $\pm$ 8.15 110 (97-130)	111.33 $\pm$ 10.37 112.5 (90-124)	Z=-0.544	0.586
DKB (mmHg)	72.39 $\pm$ 8.69 70 (60-94)	69.28 $\pm$ 6.45 70 (60-80)	Z=-1.271	0.204

Çalışmaya alınan çocukların tedavi öncesi EKG bulguları değerlendirildiğinde sadece 1 çocukta anormal bulgu saptandı, QT değerinin 0.46 saniye (uzun) olması nedeniyle ek tetkikler yapıldı. Kardiyovasküler yakınması olmayan hastanın bakılan laboratuvar değerleri normal saptandı. Aile üyelerine EKG çekilerek QT değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Aile öyküsünde ritm bozukluğu olmasından dolayı HOLTER EKG çekildi, normal olarak sonuçlandı. Yapılan ekokardiyografi normal olarak raporlandı. Kontrol QT değerlerinin normal aralıkta olmasından dolayı DEHB tedavisi için ilaç başlanmasında sakınca görülmedi. İlaç tedavisine başlanmadan bakılan QTc değeri 0.43 saniye iken, 6 haftalık ilaç tedavisinden sonra 0.44 saniye görüldü.

Çocukların EKG parametrelerinde ortalama 44.73 ± 4.85 gün ilaç tedavi sürecinden sonra tüm hastalarda anlamlı değişiklik bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 18). Tedavi öncesinde 47 çocuğun kalp ritminin NSR, ikisinin sinüs aritmisi, birinin sinüs taşikardisi olduğu görüldü. Tedavi sonrasında ise öncesinde normal sinüs ritmi saptanan iki olguda sinüs aritmisi görüldü. Tedavi öncesinde sinüs aritmisi saptanan iki olgunun birinde tedavi sonrasında normal sinüs ritmi görülürken diğerinde sinüs bradikardisi saptandı. Tedavi öncesinde sinüs taşikardisi olan çocuğun tedavi sonrasında kalp ritmi normal sinüs ritmi olarak görüldü. Tedavi sonrasında toplamda 47 NSR, iki sinüs aritmisi, bir sinüs bradikardisi saptandı. Çocukların QRS aksı tedavi öncesinde %88 ($n=44$) 0° ile $+90^\circ$ arası, % 12($n=6$) $+90^\circ$ ile $+180^\circ$ arası, tedavi sonrasında %86 ($n=43$) 0° ile $+90^\circ$ arası, % 14 ($n=7$) $+90^\circ$ ile $+180^\circ$ arasında bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasında normal ST segmenti görüldü .

Tablo 18. Çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
Genel (n=50)	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Kalp atım hızı (atım/dk)	87.68±21.83 82 (59-187)	85.84±17.62 84 (55-157)	Z=-0.729	0.466
RR aralığı (saniye)	0.70±0.14 0.69 (0.30-1.00)	0.70±0.13 0.68 (0.40-1.00)	Z=-1.117	0.907
PR aralığı (saniye)	0.13±0.01 0.12 (0.10-0.20)	0.13±0.01 0.12 (0.12-0.18)	Z=-0.209	0.835
QRS süresi (saniye)	0.06±0.01 0.06 (0.04-0.12)	0.06±0.01 0.06 (0.04-0.12)	Z=-0.311	0.756
QT aralığı (saniye)	0.32±0.03 0.32 (0.20-0.38)	0.32±0.02 0.32 (0.24-0.40)	Z=-0.791	0.429
QTc (saniye)	0.39±0.02 0.40 (0.36-0.43)	0.39±0.01 0.40 (0.36-0.44)	Z=-0.311	0.756
QTd (saniye)	0.02±0.01 0.02 (0.00-0.04)	0.02±0.01 0.02 (0.00-0.04)	Z=-0.121	0.904

Metilfenidat tedavisi kullanan çocukların da EKG verilerinde hiçbir parametrede anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 19). Tedavi öncesi kalp ritmi 42 olguda NSR, iki olguda sinüs aritmisi, bir olguda sinüs taşikardisi olduğu görüldü. Tedavi öncesinde sinüs aritmisi saptanan iki olgunun birinde tedavi sonrasında normal sinüs ritmi saptanırken, diğerinde sinüs bradikardisi görüldü. Tedavi öncesinde sinüs taşikardisi olan çocuk ise tedavi sonrasında normal sinüs ritminde idi. Tedavi öncesi NSR olan olguda tedavi sonrasında sinüs aritmisi gözlemlendi. Tedavi sonrasında toplam 43 olguda NSR, bir olguda sinüs aritmisi, bir olguda da sinüs aritmisi görüldü. QRS aksı ise tedavi öncesinde %88.9 0° ile +90° arası, % 11.1 +90° ile +180° arası, tedavi sonrasında ise %86.7 0° ile +90° arası, % 13.3 +90° ile +180° arası bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasında ST segmentinde değişiklik saptanmadı, normal olarak görüldü.

Tablo 19. Metilfenidat tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Metilfenidat (n=45)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min- Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Kalp atım hızı	86.51 $\pm$ 21.90 82 (59-187)	85.20 $\pm$ 17.40 84 (55-157)	Z=-0.514	0.607
RR aralığı (saniye)	0.71 $\pm$ 0.14 0.72 (0.30-1.00)	0.71 $\pm$ 0.13 0.68 (0.40-1.12)	Z=-0.149	0.881
PR aralığı (saniye)	0.13 $\pm$ 0.01 0.12 (0.10-0.20)	0.13 $\pm$ 0.01 0.12 (0.12-0.16)	Z=0.000	1.000
QRS süresi (saniye)	0.06 $\pm$ 0.01 0.06 (0.04-0.12)	0.06 $\pm$ 0.01 0.06 (0.04-0.12)	Z=-0.317	0.751
QT aralığı (saniye)	0.32 $\pm$ 0.03 0.32 (0.20-0.38)	0.33 $\pm$ 0.02 0.32 (0.24-0.40)	Z=-0.574	0.566
QTc (saniye)	0.39 $\pm$ 0.020.40 (0.36-0.43)	0.39 $\pm$ 0.01 0.40 (0.36-0.44)	Z=-0.435	0.664
QTd (saniye)	0.02 $\pm$ 0.01 0.02 (0.00-0.04)	0.02 $\pm$ 0.01 0.02 (0.00-0.04)	Z=-0.308	0.704

Atomoksetin tedavisi kullanan çocuklarda tedavi öncesi QTc 0.38-0.40 saniye aralığındayken tedavi sonrasında 0.39-0.41 saniye aralığına yükseldi ama bu değişiklik anlamlı değildi (p=0.157) (Tablo 20). Tedavi öncesinde %100 olguda (n=5) NSR saptanırken, tedavi sonrasında %80 (n=4) olguda NSR, %20 olguda (n=1) sinüs aritmisi saptandı. Kalbin aksı tedavi öncesi ve sonrası benzer olarak %80(n=4) 0° ile +90° arası, % 20 (n=1) +90° ile +180° arası saptandı. Atomoksetin tedavisi kullananlarda da tedavi öncesi ve sonrasında ST segmentinde değişiklik saptanmadı, normal olarak görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası çocukların EKG parametrelerinde anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 20. Atomoksetin tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Atomoksetin (n=5)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Kalp atım hızı (atım/dk)	98.20 $\pm$ 20.21 93 (78-125)	91.60 $\pm$ 20.65 87 (71-125)	Z=-0.730	0.465
RR aralığı (saniye)	0.62 $\pm$ 0.18 0.60 (0.48-0.92)	0.60 $\pm$ 0.07 0.64 (0.48-0.66)	Z=-0.149	0.881
PR aralığı (saniye)	0.12 $\pm$ 0.02 0.12 (0.10-0.16)	0.13 $\pm$ 0.02 0.12 (0.12-0.18)	Z=-0.577	0.564
QRS süresi (saniye)	0.06 $\pm$ 0.01 0.06 (0.04-0.12)	0.06 $\pm$ 0.01 0.06 (0.04-0.12)	Z=0.000	1.000
QT aralığı (saniye)	0.30 $\pm$ 0.02 0.32 (0.28-0.32)	0.31 $\pm$ 0.01 0.32 (0.28-0.32)	Z=-1.000	0.317
QTc (saniye)	0.39 $\pm$ 0.008 0.40 (0.38-0.40)	0.39 $\pm$ 0.008 0.40 (0.39-0.41)	Z=-1.414	0.157
QTd (saniye)	0.02 $\pm$ 0.01 0.02 (0.00-0.04)	0.02 $\pm$ 0.01 0.04 (0.00-0.04)	Z=-0.447	0.655

Metilfenidat etken maddeli Medikinet ve Concerta kullanan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrasında EKG parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmazken ($p>0.05$), Ritalin kullanan olgu sayısının az olması nedeniyle karşılaştırılma yapılamadı (Tablo 21, 22).

Tablo 21. Medikinet tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Medikinet (n=24)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Kalp atım hızı (atım/dk)	87.79±15.19 83 (68-113)	86.29±13.92 87.5 (58-115)	Z=-0.729	0.466
RR aralığı (saniye)	0.68±0.11 0.69 (0.52-0.96)	0.70±0.12 0.68 (0.56-1.12)	Z=-0.098	0.922
PR aralığı (saniye)	0.13±0.02 0.12 (0.12-0.20)	0.13±0.01 0.13 (0.12-0.16)	Z=-0.277	0.564
QRS süresi (saniye)	0.06±0.01 0.06 (0.04-0.12)	0.06±0.01 0.06 (0.04-0.12)	Z=-1.518	0.129
QT aralığı (saniye)	0.32±0.02 0.32 (0.28-0.36)	0.33±0.02 0.32 (0.28-0.40)	Z=-0.714	0.475
QTc (saniye)	0.040±0.02 0.40 (0.37-0.43)	0.39±0.02 0.40 (0.36-0.44)	Z=-0.388	0.698
QTd (saniye)	0.02±0.01 0.02 (0.00-0.04)	0.02±0.01 0.02 (0.00-0.04)	Z=-0.832	0.405

Tablo 22. Concerta tedavisi kullanan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG bulgularının karşılaştırması

Concerta (n=18)	TÖ	TS	Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Kalp atım hızı (atım/dk)	78.11±15.68 76 (59-115)	79.67±13.00 79.5 (55-100)	Z=-0.782	0.434
RR aralığı (saniye)	0.77±0.14 0.80 (0.52-1.00)	0.75±0.13 0.74 (0.56-1.10)	Z=-1.140	0.254
PR aralığı (saniye)	0.13±0.01 0.14 (0.12-0.16)	0.13±0.01 0.13 (0.12-0.16)	Z=-0.816	0.414
QRS süresi (saniye)	0.06±0.01 0.06 (0.04-0.08)	0.06±0.01 0.06 (0.04-0.08)	Z=-0.262	0.794
QT aralığı (saniye)	0.33±0.02 0.35 (0.28-0.38)	0.33±0.02 0.32 (0.32-0.40)	Z=-0.375	0.708
QTc (saniye)	0.39±0.02 0.39 (0.36-0.43)	0.39±0.01 0.39 (0.37-0.42)	Z=-0.167	0.868
QTd (saniye)	0.02±0.01 0.02 (0.00-0.04)	0.02±0.01 0.02 (0.00-0.04)	Z=-0.378	0.705

7.TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, günümüzde çocukluk çağının en sık rastlanan psikiyatrik bozukluğudur (117). Literatürde DEHB cinsiyet dağılımı 2:1-.10:1 oranında erkeklerde daha fazla görülmektedir (24, 118, 119). Çalışmamızda da cinsiyet dağılımı literatüre uygun olarak %70 erkeklerden oluşmaktadır. Olgularımızın yaş ortalaması 10.35 ± 3.37 yıldır. DEHB tanısında ortalama yaş 7 olup, çocukların 1/3'ü 6 yaşından önce tanı almaktadır (120).

DEHB belirtilere göre DSM-IV'te üç tipe ayrılmıştır: bileşik, dikkat eksikliği baskın, hiperaktivite/dürtüsellik baskın tip (15). Hastane kayıtlarına bakıldığında bileşik alt görünüm %50-75, dikkat eksikliği baskın alt görünüm %20-30, hiperaktivite/dürtüsellik alt görünüm %10-15 oranlarında görülmektedir (121). Çalışmamızdaki çocukların da benzer olarak %56'sı bileşik alt görünüm, %36'sının dikkat eksikliği alt görünüm ve %8'nin hiperaktivite/ dürtüsellik alt görünümündedir.

Çalışmamızdaki %14 olgunun birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık olması, bu kişilerden de %57.1'nin DEHB'li kardeş olması araştırmalara uygun olarak DEHB etiyolojisinde genetik nedenler üzerinde durulması gerektiğini desteklemektedir (122).

Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte DEHB'nin frontal-subkortikal-serebellar katekolaminerjik ve dopaminerjik sistemdeki düzensizliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (28). DEHB'de davranış terapisi ile sonuç alınmadığı durumlarda ilaç tedavisi eklenebilmektedir. İlaç tedavisi başlanma yaşı genelde altı yaş sonrasındaır. Çalışmamızdaki çocuklar da bu yaş grubuna dahildir. DEHB semptomlarının kalıcılığı göz önüne alınırsa, genellikle uzun süreli ilaç tedavisine ihtiyaç duyarlar. DEHB tedavisine başlayanların % 18-50'si 2-3 yıl kadar ilaç tedavisine devam etmektedir (123). Bu ilaçlar prefrontal kortekste ki nörotransmitter işlev bozukluğunu tersine çevirerek DEHB semptomlarını azaltarak etki etmektedir (4). MPH DEHB tedavisinde kullanılan ilk basamak ilaç olarak bilinmesine rağmen (124), anksiyete ve tik bozuklukları, madde kötüye kullanım durumunda, stimulanlar ile tedavi sırasında duygudurum bozukluğu olduğunda ATX ilk seçenek olarak kullanılabilir (65). Bizim çalışmamızda da 45 çocuğa MPH tedavisi başlanırken, 5'ine ATX tedavisi başlandı. DEHB'de kullanılan ilaçların bazıları semptomimetik özellikleriyle ilgili istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler

oluşturabilir (8). İlaç tedavisi alan çocuklar ve ergenler arasında ani ölüm raporları, bu ilaçların güvenilirliği konusunda endişelere yol açmıştır. 2009 yılında yapılan bir çalışmada, gençlerde psikostimulan kullanımı, özellikle MPH ile ani ölüm arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (125). Daha sonra, büyük popülasyon tabanlı retrospektif kohort çalışmalarında, metilfenidat ile ilişkili miyokard enfarktüsü veya ani kardiyak ölüm riskinin arttığına dair bir kanıt bulunamamıştır(126-131). DEHB tedavisinde psikostimulan veya nonstimulan kullanımı ile ani ölüm de dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda da DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler yan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Olguların kişisel öykü, kardiyovasküler yakınmalarına bakıldığında çalışmamızda tedavi öncesinde sadece bir hastada non-kardiyak göğüs ağrısı, bir kişide ailede doğumsal kalp hastalığı, %6'sında ailede ritm bozukluğu, %16'sında ailede iskemik kalp rahatsızlığı vardı. Aile öykülerinde ani kardiyak ölümüne rastlanmadı. Aile öykülerinde ani kardiyak ölüm ya da kardiyak arrest yaşayan hastaların %40- 70'inde olay öncesinde bu yakınmalardan en az birinin olduğu belirtilmektedir (132). Bu nedenle Amerikan Kalp Derneği, DEHB'li çocuklara stimulan ve diğer psikotropik tedavi başlamadan önce rutin kardiyak değerlendirilme önermektedir (10).

Çalışmaya dahil edilen çocukların vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde, VKİ'ne göre %4 hasta zayıf (VKİ <5), %68 hasta normal (VKİ 5-84), %16 hasta fazla kilolu (VKİ 85-94), %12 hasta obez idi. Yapılan araştırmalarda DEHB olan çocuklarda obezitenin topluma göre daha sık görüldüğüne ilişkin yayınlar bulunmaktadır (133-135). Obezite ile DEHB ilişkisinin beyindeki dopaminerjik düzensizlik sonucunda yemek yeme isteğinin kontrol edilememesinden kaynaklandığı varsayılmaktadır (136). Obezitenin de ayrıca bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi öncesi ve sonrası çocukların vücut ağırlığı değerlerine bakıldığında, vücut ağırlığı persantilinde, VKİ de, VKİ persantilinde anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Tedavi sonrasında öncesinde göre anlamlı düşüş olduğu saptandı. Benzer olarak Granato ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tedavi sonrasında hastaların vücut kitle indeksinde anlamlı düşüş olduğu görüldü (137).

Çalışmamızda DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler yan etkilerini daha ayrıntılı değerlendirmek için MPH ve ATX grupları ile ayrı-ayrılıkta değerlendirildi.

Yapılan çalışmaların bazılarında MPH'nin kalp hızı ve kan basıncı üzerine etkisi saptanmazken (138-140), birçoğunda kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncında artışa sebep olduğu bildirilmiştir (141-143). Literatürde MPH tedavi süresi arttıkça görülen KVS yan etkilerinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (73), (74, 75). Lamberti ve arkadaşlarının yapmış olduğu, DEHB tanılı 54 çocuk ve adolesan (51 erkek ve 3 kız) katıldığı bir çalışmada, ani salımlı MPH'nin KB ve KH üzerindeki etkileri değerlendirildi. 10mg/gün dozunda ilaç kullanımından 2 saat sonra kalp hızı 80.5 ± 15.5 atım/dk'dan 87.7 ± 18.4 atım/dk'ya yükseldi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde de anlamlı ($p < 0.05$) yükselme görüldü (73). Negrao ve arkadaşları tarafından bildirilen DEHB'li 19 çocuk (13 erkek, 6 kız) üzerinde yapılan bir çalışmada, 10mg/gün MPH (Ritalin) üç hafta kullanımı sonrasında KH ($P = 0.007$), SKB ve DKB değerleri anlamlı yükseldi ($P < 0.001$) (75). Hammerness ve arkadaşları, ADHD'li adolesanlarda ($n = 114$, %73 erkek) 1.5mg/kg dozunda MPH kullanımı sonrasında 6.hafta ve 6.ayda kan basıncı, KH değerlerini karşılaştırdı. SKB başlangıçta 112.8 ± 14.1 mmHg'den 6. haftada 114.9 ± 12.5 mmHg'ye ($P < 0.05$) ve 6. ayda 117.3 ± 13.6 mmHg'ye yükseldi ($P = 0.04$). Ortalama DKB, başlangıçta 62.5 mmHg'den 6. haftada 65.4 mmHg'ye yükseldi ($P < 0.05$), ancak 6. ayda anlamlı olarak daha fazla artmadı. Benzer şekilde, ortalama KH başlangıçta 81.7 ± 14.9 atım/dk'dan 6. haftada 86.0 ± 14.1 atım/dk'ya yükseldi, ancak 6. ayda anlamlı olarak daha fazla artmadı (74).

Çalışmamızda MPH için tedavi başlangıç dozu ortalama 17.36±9.01 mg/gün, 0.42±0.15 mg/kg, tedavi süresi ise ortalama 44.73±4.85 gün idi. Çocukların tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı fark bulunamadı. Metilfenidatın noradrenerjik etkilerinden dolayı kardiyovasküler yan etkiler oluşmaktadır. Literatürde bu yan etkilerin daha çok kullanılan MPH dozu ile alakalı olarak tedavinin başlangıç döneminde görüldüğü, doz ayarlanması ve uzun dönem kullanım sonucunda yan etkilerin azaldığı veya görülmediği belirtilmiştir (83,84). Bizim çalışmamızda da metilfenidat kullanan hastalarda kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde değişiklik saptanmamasının nedeninin, başlanan ilaç dozunun güvenli aralıkta

olmasından ve/veya ortalama 6 haftalık ilaç kullanım sürecinde yan etkilerin azalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sert ve arkadaşları, DEHB tedavisinde kullanılan ATX'in kalp hızı, kan basıncı üzerindeki etkilerine ilişkin 40 çocuktan oluşan 5 haftalık bir çalışmanın sonuçlarını bildirmiştir. 0.5mg/kg dozunda başlanan ATX tedavisinden 5 hafta sonra KB, KH değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (76). Donnelly ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 714 DEHB tanılı çocuğa 1.35mg/kg dozunda ATX tedavisi başlandı. Tedaviden 3 ve 4 yıl sonra hastalar değerlendirildi. 4 yıl sonra bakılan SKB (8.8 ± 11.8 mmHg; $p < 0.001$), DKB (3.4 ± 9.5 mmHg; $p < 0.001$), KH (-2.7 ± 14.0 atım/dk; $p < 0.001$) değerlerinde anlamlı fark bulundu (144).

Çalışmamızda ATX başlangıç dozu 15.20 ± 7.79 mg/gün, 0.52 ± 0.32 mg/kg, ortalama tedavi süresi 41.60 ± 0.54 gün idi. Hastalarımızda tedavi sonrası kalp hızında anlamlı değişiklik saptamadı. Sistolik kan basıncı değerleri 102.00 ± 7.21 mmHg'dan 107.00 ± 4.47 mmHg'a, diyastolik kan basıncı değerleri ise 72.60 ± 12.40 mmHg'dan 77.00 ± 9.74 mmHg'a yükseldi. Bu değişiklik anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ülkemizde Atomoksetin tedavisinin KVS yan etkilerine dair çalışma daha az olmasından dolayı, çalışmamızda Atomoksetin tedavisinin KVS yan etkilerini değerlendirmeyi hedefledik, fakat hasta sayımızın az ($n=5$) olmasından dolayı anlamlı sonuçlara ulaşamadık.

EKG parametrelerinde Metilfenidat grubu için tedavi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik saptamadık. Ventriküler repolarizasyonun EKG'de en iyi göstergesi QTd ve QTc parametreleridir. Bazı çalışmalarda MPH tedavisi sonrası QTc değeri değişmezken (73) (74), bazılarında QT intervalı artmıştır (75). Ginsberg ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada Ritalin kullanımından bir yıl sonra QT, QTc değerlerinde küçük ama anlamlı artışların olduğu görüldü (145). Sonuçlarımızın literatürden farklı olmasını kullanılan ilaç dozu ve farklı takip süreleri nedenli olabileceğini düşünmekteyiz.

Atomoksetin grubumuzun EKG parametrelerinde ise QTc süresi tedavi öncesinde 0.38-0.40 saniye aralığındayken, tedavi sonrasında 0.39-0.41 saniyeye yükseldi. Ancak bu değişiklik anlamlı değildi ($p=0.157$). Literatürde bazı çalışmalarda QTc değerinde fark bulunmazken (76, 146), diğer çalışmalarda atomoksetin kullanımının 3-4 yıllık uzun dönem yan etkisi olarak QTc değerinin Bazet formülüne göre hesaplandığında anlamlı azaldığı

bildirilmiştir (-2.2 ± 20.6 msan; $P < 0.05$) (144). Başka bir çalışmada ise Atomoksetinin QTc değerinde minimal fakat istatistiksel olarak anlamlı yükselişe sebep olduğu bildirilmiştir (147). Atomoksetin grubumuzda hasta sayısının az olmasından dolayı anlamlı sonuçlara ulaşamadığımızı düşünmekteyiz.

8.SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamızda DEHB'li çocukların %70'nin erkeklerden oluştuğu görüldü (Grafik 1).
- DEHB olgularının %56'sı bileşik, %36'sı dikkat eskikliği, %8'i hiperaktivite/dürtüsellik alt görünümünde olduğu bulundu (Grafik2).
- Olguların %14'ünün birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olması, bu kişilerden de %57.1'nin DEHB'li kardeş olmasından dolayı DEHB etiyolojisinde genetik nedenler üzerinde durulması gerektiğini düşünmekteyiz.
- DEHB'de ilaç tedavisi başlanma yaşı genelde altı yaş sonrasındadır, olgularımızın da tedavi başlangıç yaş ortalaması 10.35 ± 3.37 yıl olarak bulundu.
- DEHB'li çocukların %16'sının fazla kilolu, %12'sinin obez olduğu görüldü. Bu hasta grubunda obezitenin daha yaygın olması dopaminerjik düzensizlik sonucunda yemek yeme isteğinin kontrol edilememesinden kaynaklanan varsayımların doğru olduğunu göstermektedir. Bu birliktelikler kardiyovasküler hastalık riski artışı açısından önemli olabilir.
- İlaç tedavisinden sonra hastaların vücut ağırlığı değerlerinde anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 12).
- İlk basamak ilaç tedavisi genelde MPH'dir. Çalışmamızda da 45 çocuğa MPH, 5 çocuğa ATX tedavisi başlandı. Metilfenidat ilaç tedavi dozu ortalama 17.36 ± 9.01 mg/gün, 0.42 ± 0.15 mg/kg, Atomoksetin için ise 15.20 ± 7.79 gün/mg, 0.52 ± 0.32 mg/kg idi. İlaç tedavi süresi ortalama 44.42 ± 4.85 gün oldu (Tablo 7). Metilfenidat kullanan 45 çocuğun 24'ünün preparat ismi Medikinet, 18'i Concerta, 3'ü Ritalindi (Tablo 8).
- İlaç tedavisinden sonra hiçbir olguda kardiyovasküler yakınma olmadı.
- Çocuklarda tedavi sonrasında kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$) (Tablo 13).
- MPH tedavisi kullanan 45 çocuğun tedavi sonrasında kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.05$) (Tablo 14).
- ATX tedavisi kullanan 5 çocuğun kalp hızı değerlerinde değişiklik olmazken, sistolik kan basıncı değerleri 102.00 ± 7.21 mmHg'dan 107.00 ± 4.47 mmHg'a,

diyastolik kan basıncı değerleri ise 72.60 ± 12.40 mmHg'dan 77.00 ± 9.74 mmHg'a yükseldi, ancak bu değişiklik anlamlı olmadı ($p > 0.05$) (Tablo 15).

- Çocukların EKG parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 18).
- MPH tedavisi kullanan çocukların EKG parametrelerinde tedavi sonrasında anlamlı değişiklik bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 19).
- ATX tedavisi kullanan çocukların QTc süresi 0.38-0.40 saniye aralığından, tedavi sonrasında 0.39-0.41 saniyeye yükseldi. Ancak bu değişiklik anlamlı değildi ($p = 0.157$) (Tablo 20).
- Literatür bilgileri genel olarak bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Ancak metilfenidat kullanımı ile bazı çalışmalarda görülen yan etkiler bizim olgularımızda görülmemiştir. Bunun nedeni olarak kullanılan ilaç dozu ve farklı takip süreleri olabilir. Olgularımızda yan etki görülmemesini başlanan ilaç dozunun güvenli aralıkta olmasından ve/veya ortalama 6 haftalık ilaç kullanım sürecinde yan etkilerin azalmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.
- Atomeksetin kullanan olgularımızın sayısı az olduğundan yan etki konusunda yeterli veri elde edilememiştir.
- DEHB'li çocuklarda ilaç tedavisinin kardiyovasküler sistem ve otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri ve yarattığı riskler daha fazla olgu ve uzun süreli izlem gerektiren çalışmalarla araştırılmalıdır.

9.KAYNAKLAR

1. Wilens TE, Spencer TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. *Postgrad Med.* 2010;122(5):97-109.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2005;366(9481):237-48.
3. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International journal of epidemiology.* 2014;43(2):434-42.
4. Silva RR, Skimming JW, Muniz R. Cardiovascular safety of stimulant medications for pediatric attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(9):840-51.
5. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1445-8.
6. Rapport MD, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev.* 2002;22(8):1107-31.
7. Lucas PB, Gardner DL, Wolkowitz OM, Tucker EE, Cowdry RW. Methylphenidate-induced cardiac arrhythmias. *N Engl J Med.* 1986;315(23):1485.
8. Awudu GA, Besag FM. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an update. *Drug Saf.* 2014;37(9):661-76.
9. Shimizu W. Effects of sympathetic stimulation on various repolarization indices in the congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7(4):332-42.
10. Vetter VL, Elia J, Erickson C, Berger S, Blum N, Uzark K, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation.* 2008;117(18):2407-23.
11. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc.* 2013;21:591-643.
12. Tansey EM. The life and works of Sir Alexander Crichton, F.R.S. (1763-1856): a Scottish physician to the Imperial Russian Court. *Notes Rec R Soc Lond.* 1984;38(2):241-59.
13. Mukaddes NM. Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar: Nobel Tıp; 2015.
14. Burd L, Kerbeshian J. Historical roots of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1988;27(2):262.
15. Guze SB. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-IV). *American Journal of Psychiatry.* 1995;152(8):1228-.
16. Machado JD, Caye A, Frick PJ, Rohde LA. DSM-5. Major changes for child and adolescent disorders IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health Rey JM (Ed), Geneva, International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. 2013:1-22.
17. Danielson ML, Visser SN, Chronis-Tuscano A, DuPaul GJ. A National Description of Treatment among United States Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr.* 2018;192:240-6.e1.

18. K ro lu E. Amerikan psikiyatri birli i: psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden g zden ge irilmiş 4. Baskı (Dsm-Iv-Tr)(K ro lu E,  ev) Ankara: Hekimler. 2001.
19. Wolraich ML, Chan E, Froehlich T, Lynch RL, Bax A, Redwine ST, et al. ADHD Diagnosis and Treatment Guidelines: A Historical Perspective. *Pediatrics*. 2019;144(4).
20. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
21. Hamrakova A, Ondrejka I, Sekaninova N, Peregrim L, Tonhajzerova I. Pupillary Light Reflex in Children with ADHD. *Acta Medica Martiniana*. 2019;19(1):30-7.
22. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2(2):104-13.
23. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-65.
24. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.
25. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994-1001.
26. Chung W, Jiang S-F, Paksarian D, Nikolaidis A, Castellanos FX, Merikangas KR, et al. Trends in the prevalence and incidence of attention-deficit/hyperactivity disorder among adults and children of different racial and ethnic groups. *JAMA network open*. 2019;2(11):e1914344-e.
27. Ercan ES, Bila   , Uysal  zaslan T, Akyol Ardic U. Prevalence of Psychiatric Disorders Among Turkish Children: The Effects of Impairment and Sociodemographic Correlates. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016;47(1):35-42.
28. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15020.
29. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):562-75.
30. Miller M, Iosif AM, Bell LJ, Farquhar-Leicester A, Hatch B, Hill A, et al. Can Familial Risk for ADHD Be Detected in the First Two Years of Life? *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2021;50(5):619-31.
31. Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(4):435-45.
32. Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, et al. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):661-8.
33. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121(1):65-94.
34. Rommelse N, Buitelaar JK, Hartman CA. Structural brain imaging correlates of ASD and ADHD across the lifespan: a hypothesis-generating review on developmental ASD-ADHD subtypes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(2):259-71.

35. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(7):607-16.
36. Cocchi L, Bramati IE, Zalesky A, Furukawa E, Fontenelle LF, Moll J, et al. Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neurosci*. 2012;32(49):17753-61.
37. Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(10):2248-56.
38. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(1):3-16.
39. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, Vitiello B, Abikoff HB, Greenhill LL, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):989-1002.
40. Kaplan H, Sadock B. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Klinik Psikiyatri İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*. 2004.
41. Lewis ME. *Child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook*: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2002.
42. Barkley RA. Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Journal of clinical psychiatry*. 2002;63:36-43.
43. Stein D. Ritalin çözüm değil. İstanbul: Kuraldışı Yayıncılık. 2002.
44. Dulcan MK, Wiener JM. *Textbook of child and adolescent psychiatry*: American Psychiatric Pub.; 2004.
45. Bozukluğunda PADEH. komorbidite, DSM-IV belirti sıklığı ve aile işlevleri (Uzmanlık tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1998.
46. Fonagy P, Target M. The efficacy of psychoanalysis for children with disruptive disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1994;33(1):45-55.
47. Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of psychopharmacology*. 2012;26(6):753-65.
48. Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS drugs*. 2013;27(1):15-30.
49. Kaltman JR, Berul CI. Attention deficit hyperactivity disorder and long-QT syndrome: Risky business. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(10):1045.
50. Kaltman JR, Berul CI. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Long-QT Syndrome: Risky Business. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(10):1045-7.
51. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. *CNS Drugs*. 2016;30(7):603-28.
52. Drugs for ADHD. *Med Lett Drugs Ther*. 2020;62(1590):9-15.
53. Kendall T, Taylor E, Perez A, Taylor C. Diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2008;337:a1239.

54. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:I7-30.
55. Shier AC, Reichenbacher T, Ghuman HS, Ghuman JK. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:1-17.
56. Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, et al. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2007;21(1):10-41.
57. In: Aynur Pekcanlar Aksoy ESE, editor. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları*. 3.baskı ed2016.
58. Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(3):151-80.
59. GÖRMEZ V. Treatment Interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Drug Treatments. *Journal of Türkiye Klinikleri Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1:77-86.
60. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.
61. Görmez V. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Psikofarmakolojik Tedavisi. In: Aynur Pekcanlar Aksoy ESE, editor. *Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları*. 3 ed2016.
62. Atomoxetine. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
63. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*. 2006;50(6):755-60.
64. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6):571-90.
65. Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 3:3-7.
66. Stahl SM. *Mood Disorders and Antidepressants: Stahl's Essential Psychopharmacology*: Cambridge University Press; 2013.
67. Moriyama TS, Polanczyk GV, Terzi FS, Faria KM, Rohde LA. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD-a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr*. 2013;18(6):296-306.
68. Swanson JM, Arnold LE, Molina BSG, Sibley MH, Hechtman LT, Hinshaw SP, et al. Young adult outcomes in the follow-up of the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom persistence, source discrepancy, and height suppression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017;58(6):663-78.

69. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2008;22(3):213-37.
70. Fay TB, Alpert MA. Cardiovascular Effects of Drugs Used to Treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Part 1: Epidemiology, Pharmacology, and Impact on Hemodynamics and Ventricular Repolarization. *Cardiol Rev*. 2019;27(3):113-21.
71. Kaplan G, Newcorn JH. Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(1):99-120, xi.
72. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(9):994-1009.
73. Lamberti M, Italiano D, Guerriero L, D'Amico G, Siracusano R, Ingrassia M, et al. Evaluation of acute cardiovascular effects of immediate-release methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1169-74.
74. Hammerness P, Wilens T, Mick E, Spencer T, Doyle R, McCreary M, et al. Cardiovascular effects of longer-term, high-dose OROS methylphenidate in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2009;155(1):84-9, 9.e1.
75. Negrao BL, Crafford D, Viljoen M. The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cardiovasc J Afr*. 2009;20(5):296-9.
76. Sert A, Gokcen C, Aypar E, Odabas D. Effects of atomoxetine on cardiovascular functions and on QT dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Cardiol Young*. 2012;22(2):158-61.
77. Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, et al. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf*. 2003;26(10):729-40.
78. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108(5):E83.
79. Donner R, Michaels MA, Ambrosini PJ. Cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in the treatment of school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(5):706-12.
80. Jain R, Segal S, Kollins SH, Khayrallah M. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(2):171-9.
81. Food U, Administration D. Drug safety and risk management advisory committee meeting, February 9 and 10, 2006: table of contents. Pediatric Advisory Committee-http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm. 2006.
82. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji*. 10 Baskı. Nobel Kitapevi, Ankara. 2001.
83. Toledo E. Linear and nonlinear characteristics of the human ECG as markers for cardiovascular functioning: Tel-Aviv University; 2002.
84. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919.

85. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(5):342-62.
86. Opie LH. *Heart physiology: from cell to circulation*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
87. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A. *Gray's anatomy*. Churchill Livingstone. Elsevier; 2008.
88. Reckova M, Rosengarten C, deAlmeida A, Stanley CP, Wessels A, Gourdie RG, et al. Hemodynamics is a key epigenetic factor in development of the cardiac conduction system. *Circ Res.* 2003;93(1):77-85.
89. Diehl TS. *ECG Interpretation made incredibly Easy!:* W. Kluwer/L. Williams & Wilkins; 2011.
90. Dubin D. EKG Hızlı Yorumu. Çeviri: Okan T. 2009;6:1-146.
91. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in psychology.* 2014;5:1040.
92. Katz AM. *Physiology of the Heart*: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
93. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(35-36):514-22.
94. Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels.* 2003;18(1):32-9.
95. Lüderitz B, de Luna AB. The history of electrocardiography. *J Electrocardiol.* 2017;50(5):539.
96. McStay S. Recording a 12-lead electrocardiogram (ECG). *Br J Nurs.* 2019;28(12):756-60.
97. Narayana KV, Bhujanga rao A. NOISE REMOVAL USING ADAPTIVE NOISE CANCELING, ANALYSIS OF ECG USING MATLAB. 2022.
98. Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5 ed: Mosby; 2007. 40-66 p.
99. KOSSMANN CE. The normal electrocardiogram. *Circulation.* 1953;8(6):920-36.
100. Martindale J, Brown DF. *Rapid interpretation of ECGs in emergency medicine: a visual guide*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
101. Lanfranchi PA, Somers VK. Cardiovascular physiology: autonomic control in health and in sleep disorders. *Principles and Practice of Sleep Medicine: Fifth Edition*: Elsevier Inc.; 2010. p. 226-36.
102. Goldberger A. *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*. Mosby Elsevier incorporation: St Louis, Baltimore, Boston, London, New York. Oxford, Philadelphia, Sydney, Toronto, Tokyo. P; 2006.
103. Morris F, Brady WJ, Camm AJ. *ABC of clinical electrocardiography*: John Wiley & Sons; 2009.
104. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014;5:1040.
105. Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G, et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation.* 1982;66(3):496-501.

106. Eshraghi A, Hoseinjani E, Jalalyazdi M, Vojdanparast M, Jafarzadeh-Esfehani R. QT interval and P wave dispersion in slow coronary flow phenomenon. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(5):212-7.
107. Bluzaitė I, Brazdzionyte J, Zaliūnas R, Rickli H, Ammann P. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(6):450-4.
108. Kennedy HL. Ambulatory (Holter) electrocardiography technology. *Cardiology Clinics*. 1992;10(3):341-59.
109. Yanaga T, Adachi M, Sato Y, Ichimaru Y, Otsuka K. Computer analysis of Holter electrocardiogram. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1994;85(10):282-6.
110. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
111. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
112. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. 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(2):178-93.
113. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E, Torp-Pedersen C, Nyvad O, Wachtell K, et al. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(2):168-73.
114. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *Qjm*. 2005;98(2):87-95.
115. KAYIKÇIOĞLU M, PAYZIN S. Heart rate variability. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2001;29(4):238-45.
116. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
117. 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.
118. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(3):217-28.e1-3.
119. Nøvik TS, Hervás A, Ralston SJ, Dalsgaard S, Rodrigues Pereira R, Lorenzo MJ. Influence of gender on attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe--ADORE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15 Suppl 1:I15-24.
120. Visser SN, Zablotsky B, Holbrook JR, Danielson ML, Bitsko RH. Diagnostic experiences of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *National health statistics reports*. 2015(81):1-7.
121. Reinhardt MC, Reinhardt CA. Attention deficit-hyperactivity disorder, comorbidities, and risk situations. *Jornal de pediatria*. 2013;89:124-30.
122. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.

123. Hechtman L. Long-term treatment of children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). *Current Psychiatry Reports*. 2006;8(5):398-408.
124. Shellenberg TP, Stoops WW, Lile JA, Rush CR. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(8):825-33.
125. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry*. 2009;166(9):992-1001.
126. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1896-904.
127. Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, Saidi A, Linden S, Crystal S, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *Bmj*. 2012;345:e4627.
128. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Johnson M, Zito JM, Saidi A. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2007;120(6):e1494-501.
129. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(20):1896-904.
130. Houghton R, de Vries F, Loss G. Psychostimulants/Atomoxetine and Serious Cardiovascular Events in Children with ADHD or Autism Spectrum Disorder. *CNS Drugs*. 2020;34(1):93-101.
131. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127(6):1102-10.
132. Drezner JA, Fudge J, Harmon KG, Berger S, Campbell RM, Vetter VL. Warning symptoms and family history in children and young adults with sudden cardiac arrest. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(4):408-15.
133. Yang R, Mao S, Zhang S, Li R, Zhao Z. Prevalence of obesity and overweight among Chinese children with attention deficit hyperactivity disorder: a survey in Zhejiang Province, China. *BMC Psychiatry*. 2013;13:133.
134. Cortese S, Peñalver CM. Comorbidity between ADHD and Obesity: Exploring Shared Mechanisms and Clinical Implications. *Postgraduate Medicine*. 2010;122:88 - 96.
135. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):34-43.
136. Stice E, Figlewicz DP, Gosnell BA, Levine AS, Pratt WE. The contribution of brain reward circuits to the obesity epidemic. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(9 Pt A):2047-58.
137. Granato MF, Ferraro AA, Lellis DM, Casella EB. Associations between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Treatment and Patient Nutritional Status and Height. *Behav Neurol*. 2018;2018:7341529.
138. Brown RT, Wynne ME, Slimmer LW. Attention deficit disorder and the effect of methylphenidate on attention, behavioral, and cardiovascular functioning. *J Clin Psychiatry*. 1984;45(11):473-6.

139. Barkley RA, Jackson TL, Jr. Hyperkinesis, autonomic nervous system activity and stimulant drug effects. *J Child Psychol Psychiatry*. 1977;18(4):347-57.
140. Zeiner P. Body growth and cardiovascular function after extended treatment (1.75 years) with methylphenidate in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1995;5(2):129-38.
141. Satterfield JH, Schell AM, Barb SD. Potential risk of prolonged administration of stimulant medication for hyperactive children. *J Dev Behav Pediatr*. 1980;1(3):102-7.
142. Tannock R, Schachar RJ, Carr RP, Logan GD. Dose-response effects of methylphenidate on academic performance and overt behavior in hyperactive children. *Pediatrics*. 1989;84(4):648-57.
143. Ginsberg Y, Arngrim T, Philipsen A, Gandhi P, Chen C-W, Kumar V, et al. Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study. *CNS drugs*. 2014;28(10):951-62.
144. Donnelly C, Bangs M, Trzepacz P, Jin L, Zhang S, Witte MM, et al. Safety and tolerability of atomoxetine over 3 to 4 years in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):176-85.
145. Ginsberg Y, Arngrim T, Philipsen A, Gandhi P, Chen CW, Kumar V, et al. Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study. *CNS Drugs*. 2014;28(10):951-62.
146. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, Greenhill LL. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):25.
147. Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, Wrishko RE, Witcher JW, Buitelaar JK. CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(2):79-86.

10.EKLER

Ek-1. Anket Formu

I .Muayene olan hastayla ilgili bilgiler:

1. Doğum tarihi: .../.../...
2. Yaş : ... yıl ... ay
3. Cinsiyeti: ☐kız ☐erkek
4. DEHB tanı tarihi: .../.../...
5. DEHB tipi:
6. DEHB için kullanılacak ilaç ve dozu:
7. DEHB'na eşlik eden başka psikiyatrik hastalık var mı? ☐var ☐yok
○Varsa almış olduğu psikiyatrik tanı:
8. Daha önce göğüs ağrısı yakınması oldu mu? ☐evet ☐hayır
○Olduysa ağrının karakteristiği:
○ Eforla ilişkisi var mı? ☐evet ☐hayır
9. Daha önce çarpıntı yakınması oldu mu? ☐evet ☐hayır
○Olduysa ne sıklıkta:
○Ne kadar süren:
○ Eforla ilişkili: ☐evet ☐hayır
10. Daha önce bayılma (senkop) yakınması oldu mu? ☐evet ☐hayır
○Olduysa kaç kere:
○Hangi durumlarda:
11. Kronik hastalık: ☐var ☐yok
○Varsa Tanısı:
12. Epilepsi: ☐var ☐yok
○Varsa Tanısı:
- 13.Sürekli kullandığı ilaç: ☐var ☐yok
○Varsa ilaçların adı / dozu / sıklığı:
14. Sigara:
☐yok ☐1-10 /gün ☐11-20/gün ☐>20/gün

15.Alkol:

☐yok

☐her gün

☐haftada/ayda bir

16. Madde:

☐var (varsa belirtiniz) ☐yok

17. Kafeinli içecekler (kahve, çay, kola, enerji içeceği vb.):

☐var (varsa belirtiniz, bardak/gün) ☐yok

II:Aile ile ilgili bilgiler:

1. Ailede bilinen psikiyatrik bir hastalığı (DEHB) olan var mı?

☐evet (ise tanısını ve kim olduğunu belirtiniz)

☐hayır

2.Ailede doğumsal kalp hastalığı olan var mı?

☐evet (ise tanısını ve kim olduğunu belirtiniz) ...

☐hayır

3.Ailede kalp ritim sorunu olan var mı?

☐evet (ise tanısını ve kim olduğunu belirtiniz)....

☐hayır

4. Ailede kalp pili takılan var mı?

☐evet (ise tanısını ve kim olduğunu belirtiniz)....

☐hayır

5. Ailede erken iskemik kalp hastalığı olan var mı? (erkek:50 yaş kadın: 55yaş)

☐evet (ise tanısını ve kim olduğunu belirtiniz)....

☐hayır

6. Ailede romatizmal kalp hastalığı olan var mı?

☐evet (ise tanısını ve kim olduğunu belirtiniz)....

☐hayır

7. Ailede ani kardiyak ölüm olayı var mı?

☐evet (ise kim olduğunu ve yaşını belirtiniz)....

☐hayır

EK-2. Hasta Takip Formu

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Tedavisinde Kullanılan
İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkilerinin Belirlenmesi

Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene

Hastanın adı soyadı : Protokol numarası: İlacın Adı: İlacın Dozu:	İlaç tedavisinden önce	İlaç tedavisinin 6.haftasında
Tarih:		
Ağırlık(kg):		
Boy(cm):		
VKİ(kg/m ²):		
Kalp Hız(/dk):		
Tansiyon sistolik(mmHg):		
Tansiyon diyastolik(mmHg):		
KVS sistem muayenesi:	S1 S2 Ek ses: Üfürüm:	S1 S2 Ek ses: Üfürüm:
Ek Bulgu:		

EKG VERİLERİ

Hastanın adı soyadı : Protokol numarası: İlacın Adı: İlacın Dozu:	İlaç tedavisinden önce	İlaç tedavisin 6.haftasında
Tarih:		
<u>EKG</u>		
Kalp Hızı:		
Kalp Ritmi:		
RR:		
PR:		
QRS:		
QRS aksı:		
ST:		
QT:		
QTc:		
QTd:		
<u>HOLTER EKG: (Ek şikayet durumunda)</u>		