

TC.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA KARDİYAK ETKİLENMENİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. AYLİN KIZILKAYA

DANIŞMAN
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES

DENİZLİ – 2017

**TC.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA KARDİYAK ETKİLENMENİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AYLİN KIZILKAYA**

**DANIŞMAN
PROF.DR. DOLUNAY GÜRSES**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 03.05.2016 tarih ve 2016/09 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2017

Prof. Dr. Dolunay GÜRSES danışmanlığında Dr. Aylin KIZILKAYA tarafından yapılan “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda kardiyak etkilenmenin araştırılması” başlıklı tez çalışması 21/11/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Dolunay GÜRSES

ÜYE: Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL

ÜYE: Prof. Dr. A. Ruhi ÖZYÜREK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım 21.11.2017

Prof. Dr.

Semin Melahat FENKİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göreve başladığım andan itibaren deneyimleri ile bana yol gösteren; tez sürecindeki zorluklarla baş ederken desteği, sabrı, yardımları ve katkıları sayesinde yol alabildiğim tez danışmanım Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e,

Tezimin hazırlık aşamaları ve sonrasında sağladıkları destek ve yardımlar nedeniyle Çocuk Psikiyatrisi bölümünden Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ ve Uzm. Dr. Ahmet BÜBER'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan hocalarım başta olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Yaşamımın her döneminde beni destekleyen, zor zamanlarımda yanımda olan ve bana verilen en büyük nimet olarak gördüğüm; annem, babam ve kardeşlerime,

Gerek asistanlık sürecinde gerekse tezimin hazırlık aşamalarında her zaman yanımda olup destek olan ve beni hertürlü zorlukla baş edebileceğime inandıran eşime,

Ve son olarak hayatımın neşe ve mutluluk kaynakları olan canım oğlum ve kızıma,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Aylin KIZILKAYA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	2
Tanım	2
Tarihçe	2
Epidemiyoloji	3
Etiyoloji	4
<i>a) Genetik Etkenler</i>	<i>4</i>
<i>b) Çevresel Etkenler</i>	<i>5</i>
<i>c) Nörobiyolojik Etkenler ..</i>	<i>5</i>
DEHB Tanı Ölçütleri	8
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Alt Tipleri	8
<i>a) Dikkat Eksikliği Ön Planda Olan Tip</i>	<i>8</i>
<i>b) Hiperaktivite-Dürtüsellik Ön Planda Olan Tip</i>	<i>8</i>
<i>c) Kombine tip</i>	<i>8</i>
Tanı ve Ayırıcı Tanı	10
Tedavi	10

KARDİYAK DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER ..	13
A. ELEKTROKARDİYOĞRAFI.....	13
Sinüs Ritminin oluşumu	14
QT İntervali	14
QT dispersiyonu	15
B. EKOKARDİYOĞRAFI	16
Ekokardiyografinin Sınıflandırılması	16
1. <i>M-Mode Ekokardiyografi</i>	16
2. <i>İki boyutlu (2D) Ekokardiyografi</i>	16
3. <i>Doppler Ekokardiyografi</i>	17
4. <i>Doku Doppler Ekokardiyografi</i>	20
C. AORTİK KATILIK (SERTLİK) İNDEKSLERİ	23
D. RİTİM HOLTER ELEKTROKARDİYOĞRAFI.....	23
a. Zaman Ölçümleri (<i>Time Domain</i>)	24
b. Frekans Ölçümleri (<i>Frekans Domain</i>)	25
DİKKAT EKSİKLİĞİVE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU'NDA	
KARDİYAK ETKİLENMELER	26
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	43
TARTIŞMA	63
SONUÇLAR	80
KAYNAKLAR	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	:Geç diyastolik dalga velositesi
AA	:Aort anulusu
AV	:Atriyovenriküler
CVLM	:Kaudal ventrolateral medulla
DDE	:Doku Doppler ekokardiyografi
DEHB	:Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DIS	:Aortik distensibility
DT	:Deselerasyon zamanı
DSM-V	:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
DVN	:Dorsal vagal nukleus
E	:Erken diyastolik dalga velositesi
EEG	:Elektroensefalografi
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
Ep*	:Diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü
Ep	:Gerilme elastik modülü
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
fMR	:Fonksiyonel MR
FS	:Fraksiyonel kısalma
HF	:Yüksek frekans
IML	:İntermediolateral kolumna
IVCT	:İzovolemik kontraksiyon zamanı
IVRT	:İzovolemik relaksasyon zamanı
İVS	:İnterventriküler septum
KHD	:Kalp hızı değişkenliği
LA	:Sol atriyum
LF	:Düşük frekans

LV	:Sol ventrikül
LVAD	:Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
LVK	:Sol ventrikül kitesi
LVKi	:Sol ventrikül kitle indeksi
MF	:Orta frekans
MR	:Manyetik rezonans
NA	:Nukleus ambiguus
NN	:İki normal vuru arasındaki interval
NN50	:Aralarında 50ms'den fazla fark olan NN aralığı sayısı
NTS	:Nukleus traktus solitarius
PDDD	:Pulsed dalga Doku doppler
PET	:Pozitron emisyon tomografisi
pNN50	:NN50 sayısının tüm NN sayısına oranı
QTc	:Düzeltilmiş QT süresi
QTcd	:QTc dispersiyonu
QTd	:QT dispersiyonu
RDK	:Rölatif duvar kalınlığı
rMSSD	:NN aralıkları farklarının kareleri toplamının karekökü
RV	:Sağ ventrikül
RVLM	:Rostral ventrolateral medulla
S	:Sistolik dalga velositesi
SA	:Sinoatriyal
SADNN	:Ortalama NN aralıklarının standart sapması
SDNN	:NN aralıklarının standart sapması
SPECT	:Single photon emisyon tomografisi
VKI	:Vücut kitle indeksi
VLf	:Çok düşük frekans
ULf	:Ultra düşük frekans
β SI	:Aortik katılık β index

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil-1	Elektrokardiyografide dalga, segment ve intervaller.....	13
Şekil-2	Kardiyak yapıların EKO görüntüsü.....	16
Şekil-3	Transmitral diyastolik akım parametreleri.....	19
Şekil-4	Doku Doppler ekokardiyografi ile kalpteki akım velositeleri ve aralıkları.	22
Şekil-5	Kalp hızı ve kan basıncının santral otonomik ağ ile düzenlenme şeması	27
Şekil-6	Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği.....	40
Şekil-7	Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği.....	40
Şekil-8	Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği.....	41
Şekil-9	Çalışma ve kontrol grubunun kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri	44
Şekil-10	DEHB alt tiplerinin yüzde dağılımı	45
Şekil-11	DEHB alt tiplerinin kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri....	46
Şekil-12	Çalışma ve kontrol grubunun ortalama kalp hızı ve SDNN değerleri	59
Şekil-13	Çalışma ve kontrol grubunun pNN50 ve rMSSD değerleri.....	60
Şekil-14	DEHB alt tiplerinin ortalama kalp hızı değerleri.....	61
Şekil-15	DEHB alt tiplerinin pNN50 değerleri.....	62
Şekil-16	DEHB alt tiplerinin rMSSD değerleri.....	62

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo-1	DSM-V'e göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanı ölçütleri.....	9
Tablo-2	DEHB'de farmakolojik tedavi.....	11
Tablo-2	Kalp hızı değişkenliğinde kullanılan “ <i>time domain</i> ” parametreleri.....	25
Tablo-4	Kalp hızı değişkenliğinde kullanılan “ <i>frekans domain</i> ” parametreleri.....	25
Tablo-5	Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve antropometrik parametrelerine ait verileri.....	44
Tablo-6	DEHB alt tiplerinin yaş, cinsiyet, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve antropometrik parametrelerine ait verileri.....	46
Tablo-7	Çalışma ve kontrol grubunun elektrokardiyografik bulguları.....	47
Tablo-8	DEHB alt tiplerine ait elektrokardiyografik bulguları.....	48
Tablo-9	Çalışma ve kontrol grubuna ait M-mode ekokardiyografi değerleri.....	49
Tablo-10	DEHB alt tiplerine ait M-mode ekokardiyografi değerleri.....	50
Tablo-11	Çalışma ve kontrol grubuna ait standart pulsed Doppler ekokardiyografi değerleri.....	51
Tablo-12	DEHB alt tiplerine ait standart pulsed Doppler ekokardiyografi değerleri.....	52
Tablo-13	Çalışma ve kontrol grubuna ait pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi değerleri.....	54
Tablo-14	DEHB alt tiplerine ait pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi değerleri.....	56
Tablo-15	Çalışma ve kontrol grubuna ait aortik katılık indeksleri.....	57
Tablo-16	DEHB alt tiplerine ait aortik katılık indeksleri.....	58
Tablo-17	Çalışma ve kontrol grubuna ait kalp hızı değişkenliği parametreleri.....	59
Tablo-18	DEHB alt tiplerine ait kalp hızı değişkenliği parametreleri.....	61

ÖZET
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklarda kardiyak etkilenmenin
araştırılması

Dr. Aylin KIZILKAYA

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), otonom disfonksiyonla seyreden bir hastalıktır. DEHB'li çocuklar otonom disfonksiyona sekonder gelişen kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından risk altındadırlar. Bu çalışma, DEHB'li çocuklarda olabilecek kardiyovasküler etkilenmeleri ve bu etkilenmelerin DEHB alt tiplerindeki durumunu araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya 73 DEHB'li çocuk ve 37 sağlıklı çocuk alındı. Bu çalışmada DEHB'li çocuklarda olası kardiyak etkilenme; ayrıntılı fizik muayene, elektrokardiyografi, konvansiyonel ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi ve holter elektrokardiyografi ile değerlendirildi.

Gruplar arasında yaş, boy, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından farklılık yoktu ($p>0,05$). DEHB'li grupta diyastolik kan basıncı kontrol grubu ile benzer bulunurken ($p>0,05$); sistolik kan basıncı ve kalp hızı kontrol grubuna göre yüksekti (p değerleri sırası ile 0,035 ve $<0,001$). Ventriküler repolarizasyon homojenitesini değerlendiren QT ve QTc dispersiyonu her iki grupta benzerdi ($p>0,05$). DEHB'li grupta konvansiyonel ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları kontrol grubu ile benzerdi ($p>0,05$). Doku Doppler ekokardiyografi ile DEHB'li grupta; interventriküler septumda Edivs/Adivs ile sol ventrikülde Edm/Adm ve sistolik maksimum hız (Sdm) düşük olarak bulundu (p değerleri sırasıyla 0,044, 0,007 ve 0,023). Aort katılık indeksleri DEHB'li grupta yüksek saptanmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). DEHB'li grupta kalp hızı değişkenliği parametrelerinden ortalama kalp hızı yüksek ($p=0,009$); SDNN, rMSSD ve pNN50 değerleri ise düşük olarak bulundu (p değerleri sırasıyla 0,002, $<0,001$ ve $<0,001$).

DEHB alt tipleri karşılaştırıldığında; sistolik kan basıncı dikkat eksikliği alt tipinde diğer gruplara göre yüksek ($p=0,031$), kalp hızı ise kombine tipte diğer gruplara göre yüksek

idi ($p=0,040$). QT-QTc dispersiyonu, konvansiyonel ekokardiyografi ve konvansiyonel Doppler ekokardiyografi parametreleri her üç grupta benzerdi ($p>0,05$). Doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmede; Sdivs kombine tipte diğer gruplara göre düşük ($p=0,021$), Adivs ise hiperaktivite alt tipinde diğer gruplara göre düşük saptandı ($p=0,016$). Aortik katılık parametreleri kombine tipte daha yüksek olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Holter EKG verilerinden pNN50 ve rMSSD değerleri kombine tipte diğer gruplara göre düşük olarak bulundu (p değeri sırası ile 0,002 ve 0,001).

Bulgularımız, DEHB’de otonom disfonksiyona bağlı kardiyovasküler etkilenmelerin varlığını ve bu etkilenmenin kombine tipte daha fazla olduğuna işaret etmektedir. DEHB’li hastalar otonom disfonksiyon nedeni ile kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından risk altındadırlar. Özellikle kombine tip olmakla birlikte tüm DEHB’li hastalarda tedavi öncesi ayrıntılı fizik muayene ve elektrokardiyografik değerlendirmelere ek olarak holter EKG ve doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmelerin yapılması bu hastalardaki kardiyak mortalite oranının azalmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, kalp hızı değişkenliği, elektrokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, aortik katılık

ABSTRACT

Investigation of the heart impact in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Dr. Aylin KIZILKAYA

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is seen with an autonomic dysfunction. Children with ADHD are at risk of cardiovascular complications secondary to autonomic dysfunction. This research is made in order to investigate the heart impact on children with ADHD and differences of impact between in ADHD subtypes.

The study population included 73 patients with ADHD and 37 healthy children. In this study possible cardiac involvement in ADHD patients were assessed with physical exam, electrocardiogram, conventional echocardiography, tissue Doppler echocardiography and Holter electrocardiogram.

There was no significant differences between two groups in age, gender, weight, height and body mass index parameters ($p>0,05$). In the ADHD group, systolic blood pressure and heart rate were found significantly higher (respectively p values 0,035 and $<0,001$) while diastolic blood pressure was similar to in control group ($p>0,05$). QT and QTc dispersion which shows ventricular repolarization homogeneity in the two groups were similar ($p>0,05$). Conventional ecocardiographic and standart Doppler echocardiographic measurements which shows systolic and diastolic function were similar between ADHD and control groups ($p>0,05$). Interventricular septum Edivs/Adivs ratio and left ventricle Edm/Adm ratio, Sdm measurements were decreased made by tissue Doppler echocardiography in ADHD group (respectively p values 0,044, 0,007 and 0,023). While aortic stifness indexes were increased in ADHD group however that was not statistically significant ($p<0,05$). Heart rate variability analysis showed while mean heart rate was increased; SDNN, rMSSD and pNN50 parameters were decreased in ADHD group (respectively p values 0,009, 0,002, $<0,001$ and $<0,001$).

As compared within ADHD subtypes, systolic blood pressure was higher in inattentive type ($p=0,031$) while heart rate was higher in combined type ($p=0,040$). QT-QTc

dispersion, conventional echocardiography and standart Doppler echocardiography measurements were similar in all subtypes ($p>0,05$). Tissue Doppler echocardiography findings showed that Sdivs was lower in combined type ($p=0,021$) and Adivs was lower in hyperactivity type ($p=0,016$). Aortic stifness indexes were increased in combined type however it was not significant ($p>0,05$). Holter electrocardiography findings showed that combined subtype had lower pNN50 and rMSSD values (respectively p values 0,002 and 0,001).

Our study findings showed cardiac impact secondary to autonomic dysfunction in ADHD group and this cardiac impact was higher in combined subtype. Children with ADHD were at risk for cardiovascular complication caused by autonomic dysfunction. Before treatment, assessing all children with ADHD especially combined subtype with holter electrocardiography, tissue doppler echocardiography in addition to detailed physical exam and electrocardiography enable lowering rates of cardiac mortality.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, heart rate variability, electrocardiography, tissue Doppler echocardiography, aortic stifness

GİRİŞ

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, çocukluk döneminde başlayıp yaşam boyu devam eden ve sık görülen bir rahatsızlıktır. Etkilenen bireylerin sosyal, ailesel ve mesleki hayatlarında pek çok olumsuzluklara yol açması nedeniyle önemli bir toplumsal sorun oluşturmaktadır. Tanısı DSM-V tanı kriterlerine göre koyulur. Buna göre DEHB'nin dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik olmak üzere iki belirtisi vardır. Bu belirtilerin sürekli olması ve birden fazla ortamda görülmesi gerekmektedir. Değerlendirmeler sonucunda DEHB'li hastalar; dikkat eksikliği alt tipi, hiperaktivite alt tipi veya kombine tip tanısını alırlar (1). DEHB etiyolojisine ait genetik, çevresel ve nörobiyolojik pek çok olası etkenin üzerinde durulmaktadır. DEHB'li hastalarda yapılan MR, PET ve fMR gibi görüntüleme yöntemleri ile beyinde yapısal ve işlevsel farklılıklar olduğu gösterilmiştir (2-7). Farklılıklar özellikle prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve subkortikal yapılar gibi tüm vücutta otonom regülasyonu sağlayan ve santral otonomik ağ olarak da bilinen beyin bölgelerindedir. Bu nedenle DEHB de otonom disfonksiyonun olduğu hastalıklardan biri olarak kabul edilir. Rett sendromu, otizm ve myotonik distrofi gibi otonom disfonksiyonla seyreden hastalıklarda kardiyak etkilenmelerin olduğu yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir (8-10). Literatürde DEHB'li hastalarda kardiyak etkilenmeleri araştırmak için yapılan çalışmaların çoğu tedavinin yan etkilerini araştırmaya yöneliktir (11-17). DEHB'li çocuklar ile sağlıklı çocukların karşılaştırıldığı hastalığa bağlı kardiyak etkilenmelerin değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır (18-25). Bu çalışmalar ile DEHB'li hastaların kalp hızı, kan basıncı, kalp hızı değişkenliği ve elektrokardiyografik değişikliklere bağlı kardiyovasküler sistem komplikasyonları açısından risk altında oldukları gösterilmiş olup, doku Doppler ekokardiyografi ve aortik katılık indeklerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca DEHB'deki kardiyak etkilenmelerin alt tiplere göre farklılık gösterip göstermediğine dair yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur (26,27).

Çalışmamızda DEHB'de meydana gelen otonom disfonksiyonun kardiyovasküler etkilerini global olarak değerlendirmeyi ve etkilenmelerin DEHB alt tiplerine göre farklılık gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Tanım

Çocukluk döneminde başlayan Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) yaşam boyu önem taşımaktadır. DEHB tanısı, DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*) tanı kriterlerine göre koyulur. DEHB'nin dikkat dağınıklığı ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik olmak üzere iki belirtisi vardır. Bu belirtilerin kalıcı ve sürekli (en az 6 ay) olması ve ev, okul gibi birden fazla ortamda görülmesi gerekir (1). Etkilenen çocukların dikkatlerini belirli bir noktaya odaklayamadıkları, dikkatlerinin kolaylıkla dağıldığı, aşırı hareketli, huzursuz oldukları, davranışlarını bir amaca yönlendirmekte ve dürtülerini kontrol etmekte güçlük çektikleri görülür. Bu nedenle bu çocuklar bilişsel, davranışsal, duygusal, akademik ve sosyal alanlarda erişkin yaşlara kadar devam edebilen pek çok sorunlar yaşarlar. DEHB; multifaktöriyel bir bozukluk olup, erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir. DEHB'nin dikkat eksikliği ön planda olan tip, hiperaktivite ön planda olan tip ve kombine tip olmak üzere üç alt tipi vardır. DEHB prevalansı yüksek olmakla birlikte, tedavi edilebilir bir bozukluktur (28).

Tarihçe

Güncel DEHB tanımı “*American Psychiatric Association 2013 (DSM-V)*”de yapılmıştır (29). Ancak hiperaktif ve dikkat eksikliği olan çocuklardan onsekizinci yüzyıldan bu yana çeşitli kaynaklarda bahsedilmektedir. *Sir Alexander Crichton*, 1798 yılında yazdığı kitapta hiperaktivite ile ilgili olmasa da dikkat eksikliği ile ilgili tanımlamalarda bulunmuştur (30). Alman hekim *Heinrich Hoffman* tarafından 1846 yılında yazılan Kıpırdak Phillip'in “*Zappel-Philipp*” hikayesinde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve impulsivite belirtileri sergileyen bir çocuk anlatılmaktadır (31). *Sir George Frederic Still*'in 1902'de “*The Lancet*” dergisinde yayınlanan makalesinde, ahlaki kontrolde yetersizlik olarak; dikkati sürdürmede sorun, hiperaktivite, saldırganlık,

karşı gelme ve disipline direnç gibi belirtiler tanımlamıştır (32). Yaklaşık 20 milyon kişinin etkilendiği 1917-1928 yılları arasında görülen ensefalit epidemisi sonrasında hayatta kalabilen çocuklarda önemli davranışsal ve bilişsel sekeller gözlenmiş, bu durum “Postensefalitik Davranış Bozukluğu” olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda “Beyin Hasarlı Çocuklar” kavramı ileri sürülmüş, beyin hasarının kanıtı çoğunlukla kanıtlanamadığından 1950 ve 1960’larda “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” ve ardından “Minimal Beyin Disfonksiyonu” terimleri kullanılmıştır. DSM sınıflaması içinde DEHB tanısına ilişkin ilk tanımlamalar 1968’deki DSM-II’ de yapılmış, “Çocukluktaki Hiperkinetik Reaksiyon” terimi kullanılmıştır. Bozukluk, 1980’de yayınlanan DSM-III’te yeniden adlandırılmış ve tanı olarak “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” belirlenmiştir. Sonrasında yayınlanan DSM-III-R’de bozukluğun ismi “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak düzenlenmiştir. Dikkatsizlik, dürtüsellik ve hiperaktivite ondört belirtili bir liste haline getirilmiş ve bunlardan en az sekiz tanesinin olması koşulu aranmıştır. Daha sonra 1994 yılında yayınlanan DSM-IV ve son olarak da 2013 yılında yayınlanan DSM-V ile DEHB’nin, dikkat eksikliği ön planda olan tip, hiperaktivite ön planda olan tip ve kombine tip olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır (1).

Epidemiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında yaygın görülen bir psikiyatrik bozukluktur. DEHB sıklığının çocuklarda ve ergenlerde %2,2 ile %17,8 arasında olduğu bildirilmektedir (33-35). DEHB prevalansındaki bu geniş aralığın nedeni olarak; kültür ve coğrafi köken farklılıkları, tanı için alınan bilginin kaynağı ve kullanılan farklı tanı koyma ölçütleri gösterilebilir. Polanczyk ve arkadaşlarının dünya genelinde yaptıkları metaanalizde (33), DEHB prevalansı %5,2 olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise, DEHB prevalansının %5 ile %13,3 arasında olduğu bildirilmiştir (34,35).

DEHB, erkeklerde kızlara göre daha sık görülmektedir (36). Özellikle hiperaktivitenin ön planda olan tipin erkeklerde kızlara oranla 3,5 kat fazla olduğu

gösterilmiştir (37). Dikkat eksikliği ön planda olan tip ise diğer alt tiplere oranla kızlarda daha sık görülür (38).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun, geçmişte sadece çocukluk döneminde olan bir rahatsızlık olduğu düşünülse de, günümüzde DEHB'nin erişkinlik döneminde de devam eden bir rahatsızlık olduğu gösterilmiştir (39,40). Erişkin yaşta tahmini DEHB prevalansının %2,5 ile %4,4 arasında olduğu bildirilmektedir (40,41).

Etiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; yapılan araştırmalar multifaktöriyel bir hipotezi desteklemektedir. Etiyolojide genetik, çevresel ve nörobiyolojik birçok olası etmenin üzerinde durulmaktadır (42-47).

a) Genetik Etkenler

Bozukluğun ailesel ve genetik geçişli olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İkiz çalışmalarında DEHB'nin %76'ya varan oranda kalıtsal geçiş gösterdiği bildirilmiştir (42). Evlat edinme çalışmalarında; evlat edinilmiş DEHB tanılı ikizlerin biyolojik ailelerinde DEHB öyküsünün, evlat edinen aileye oranla daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (43). Faraone ve arkadaşları (44), DEHB olan bireylerin birinci derece akrabalarında bozukluğun görülme sıklığının normal popülasyona oranla beş kat arttığını göstermişlerdir.

Çoğunluğu katekolaminerjik sistemle ilgili olan bazı genler DEHB patogeneğinde suçlanmıştır. Aşağıda belirtilen genlerdeki varyasyonların DEHB riskini arttırdığı bildirilmektedir (45,46).

- Dopamin D4 ve D5 reseptör genleri (DRD4, DRD5),
- Dopamin taşıyıcı geni (DAT1),
- Serotonin taşıyıcı geni (SLC6A3 ve SLC6A4),
- Serotonin 1B reseptör geni (HTR1B),
- Dopamin beta hidroksilaz geni (DBH),
- Sinaptozomal ilişkili protein geni (SNAP25),

Çevresel Etkenler

Çevresel etkenlerle DEHB ilişkisi pek çok gözlemsel çalışmaya konu olmuştur. Bu etkenler içerisinde prematürite, düşük doğum ağırlığı, maternal sigara, alkol, kafein ve madde kullanımı, maternal stres ve psikopatolojiler, doğum komplikasyonları gibi prenatal ve perinatal özellikler; toksinler (kurşun, pestisit); beslenme sorunları (gıda katkı maddeleri, besin alerjisi, aşırı şekerli yiyecek ve içecekler, demir, çinko ve esansiyel yağ asidi eksiklikleri), travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar (ensefalit, menenjit vs), aile içi çatışmalar, erken yoksunluk ve düşük sosyoekonomik seviye gibi psikososyal etkileşimler yer almaktadır. Bunlar arasında en çok prematürite, düşük doğum ağırlığı ve annenin sigara kullanımı ile DEHB arasında tutarlı ilişki olduğu düşünülmektedir. Anemi, hipotroidi ve kardiyak hastalıklar gibi hastalıkların da DEHB bulgularını ortaya çıkarabildiği bildirilmiştir (46,47).

b) Nörobiyolojik Etkenler

Son yıllarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun nörobiyolojik temelleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Hastalığın oluşumuyla kesin olarak ilişkilendirilebilen bir bozukluk saptanamamış olsa da; hayvan deneyleri, fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları ve tedavide noradrenerjik ajanların etkili olması patogeneizde serebral korteksteki katekolamin metabolizmasının düzensizliğine işaret etmektedir (48,49). DEHB saptanan hastalarda manyetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel MR (fMR) ile yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında beyinde yapısal ve işlevsel farklılıklar saptanmıştır (2-7). Yapısal olarak serebral, serebellar ve subkortikal alanlarda hacim kaybı gösterilmiştir. Farklılıklar özellikle prefrontal korteks gibi ön beyin bölgelerinde daha belirgindir. Valera ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir metaanalizde (50); MR ile beyin görüntülemesi yapılan 21 çalışma değerlendirilmiş ve beyinde sağ tarafta daha belirgin olmak üzere genel bir hacim azalması saptanmıştır. Hacim azalmasının hem gri, hem de beyaz maddeyi tuttuğu; en büyük hacim kaybının ise serebellar postero-inferior vermis, korpus kallozumun splenumu, sağ serebrum ve sağ kaudatta olduğu gösterilmiştir.

Ellison-Wright ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer metaanalizde ise (51), DEHB olgularında gri cevher değişikliklerini araştıran 7 çalışma incelenmiş; sağ putamen ve globus pallidus gri cevherinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Fonksiyonel MR beyin görüntüleme çalışmaları ile de beynin dikkat, yürütücü işlevler ve inhibitör kontrolü düzenleyen bölgeleri olan dorsolateral prefrontal korteks, inferiyor frontal korteks, anterior singulat korteks ile subkortikal yapılar arasındaki nöronal ağlarda da işlevsel bozukluklar saptanmıştır (5,6). Bu ağların faaliyetleri dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerle ayarlanmaktadır. Tedavide kullanılan metilfenidat, amfetamin ve atomeksetin gibi dopamin ve noradrenalin agonisti ajanların katekolamin dengesizliğini düzelterek olumlu etkiler sağladığı bilinmektedir (48,52). Kim ve arkadaşlarının DEHB hastalarında yaptıkları metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası SPECT (Single photon emisyon tomografisi) beyin görüntüleme çalışmasında (53); metilfenidat ile dorsolateral prefrontal korteks, kaudat ve talamusda bilateral serebral kan akımında artma olduğu gösterilmiştir.

DEHB’de alt tiplere yönelik farklılıkları araştırmak için yapılmış beyin görüntüleme çalışmalarına göre de alt tipler arasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (54-60). Clikeman ve arkadaşları (54); DEHB’li hastalarda bilateral kaudat ve anterior singulat korteks hacimlerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kaudat nukleus hacmi küçük olan çocuklarda hiperaktivite düzeyinin de aynı oranda yükseldiğini ve bilateral anterior singulat korteks hacmi ile dikkat düzeyi arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Castellanos ve arkadaşları yaptıkları araştırma ile (55); talamus, kaudat nukleus ve dorsolateral prefrontal korteks bölgelerinin hareketin sonlandırılmasında görev aldığını belirlemişlerdir. Bunun yanında kombine alt tipte yer alan çocuklarda kaudat nukleusun hacmindeki azalma ile paralel olarak hareketlerin kontrolünde azalma olduğunu göstermişlerdir. Schrimsher ve arkadaşları ise yaptıkları çalışma ile (56) kaudat nukleustaki asimetrinin dikkat eksikliği alt tipinde, hiperaktivite alt tipine göre daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Qureshi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (57), dikkat eksikliği alt tipinde; sol orbital girus, sol fusiform girus ve sağ superiyor frontal girusu kombine tipe göre daha kalın saptanmıştır. Solanto ve

arkadaşları fMR beyin görüntüleme yöntemi ile yaptıkları çalışmada (58), dikkat eksikliği alt tipinde kombine tipe göre; orta frontal, temporal ve pariyetal kortekste aktivite artışı, oksipital kortekste ise aktivite azalması olduğunu saptamışlardır. Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer beyin fMR görüntüleme çalışması ile de (59); kombine tip ve dikkat eksikliği alt tipi arasında beyinde ceza-ödül testi sırasında sol postsantral girus, sağ inferiyor temporal ve sol anterior singulat korteks bölgelerinde yapısal ve işlevsel farklılıklar saptanmıştır. Ercan ve arkadaşları tarafından DEHB hastalarında yapılan diffüzyon MR çalışmasında (48), kombine alt tipi ile dikkat eksikliği ön planda olan tip arasında radyal diffüzyon ve aksiyel diffüzyon parametrelerinde farklılık olduğu gözlenmiştir.

DEHB fizyopatolojisi, dinamik gelişimsel teori ışığında değerlendirildiğinde; dopamin en önemli belirleyici nörotransmitter olmakla birlikte norepinefrinin de sorumlu olduğu görülmektedir (60). Bu teoriye göre dopamin, dikkat ve davranışların organizasyonunda rol oynamaktadır. DEHB’da meydana gelen dikkat eksikliği ve irritabilite semptomları beyindeki kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki; mezolimbik, mezokortikal ve nigrostriatal dopaminerjik sisteminlerin hipofonksiyonu neticesinde oluşmaktadır (61). Mostofsky ve arkadaşları mezokortikal dopaminerjik sistemin disfonksiyonunda davranışlardaki oryantasyonun kaybolduğunu göstermişlerdir (62). Prefrontal bölge ile limbik sistem dikkatin farklı boyutlarını sağlamakla görevlidir. Örneğin prefrontal bölge esas olarak dikkatin yönlendirilmesi ve durumsal farkındalık ile buna yönelik davranışın oluşturulmasında en önemli rolü oynar. Limbik sistem ise, primer olarak stimulus ve verbal davranışların kontrolünden sorumludur. Mezolimbik dopaminerjik sistemin bozukluğunda dikkatin sürdürülmesinde bozukluk meydana gelmektedir. Ayrıca daha önce belirlenmiş bir planın takip edilmesinde veya yeni bir planın yapılmasında bozulma olduğu görülmüştür (61).

DEHB saptanan hastalarda elektroensefalografik (EEG) değişikliklerinin varlığı da gösterilmiştir (63-65). Bu değişikliklerin kortikal ve subkortikal yapılardaki etkilenmeye sekonder olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda DEHB’de teta gibi yavaş dalga frekansının arttığı alfa ve beta gibi hızlı dalga frekanslarının azaldığı

gösterilmiştir (63,64). Bu bulguların DEHB'deki nörogelişimsel immatüriteyi gösterdiği sonucuna varılmıştır (64). Buna ek olarak DEHB'li çocukların EEG'lerinde %5-7 oranında epileptiform deşarjların görüldüğü de bildirilmiştir (65).

DEHB Tanı Ölçütleri

DEHB için tanı ölçütleri DSM-V ile belirlenmiştir (1). DSM-V'e göre belirtiler dikkat eksikliği ve hiperaktivite-impulsivite olmak üzere iki ana grup altında toplanmıştır. Sadece bir belirti kümesinden ölçüt karşılandığında DEHB-dikkat eksikliği alt tipi veya DEHB-hiperaktivite alt tipi düşünülür. DEHB-kombine tip tanısı; her iki belirti grubunun dokuz maddesinden en az altısının varlığını gerektirmektedir. Ek olarak belirtilerin; oniki yaştan önce başlamış olması, en az altı aydır sürüyor olması, en az iki ortamda işlevselliği bozması ve diğer ruhsal bozukluklardan ayırt edilmesi gerekmektedir (Tablo-1).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Alt Tipleri

Dikkat Eksikliğive Hiperaktivite Bozukluğu alt tiplerinin belirlenmesi son altı aydır baskın olan belirtiler göz önüne alınarak yapılmaktadır (1).

a) Dikkat Eksikliği Ön Planda Olan Tip: DSM-V'in dikkat eksikliği tanı ölçütleri vardır, ancak hiperaktivite ve impulsivite tanı ölçütlerini tam olarak karşılamazlar. Bu çocukların dikkatin sağlanması, sürdürülmesi ve organizasyonu ile ilgili sorunları vardır. Aile ilişkileri ve sosyal alanda bazı güçlükleri olabilir. Ancak temel sorun okulda yaşanmaktadır.

b) Hiperaktivite-Dürtüsellik Ön Planda Olan Tip: En az altı aydır hiperaktivite ve impulsivite belirtilerinin en az altısı devam etmektedir. Dikkatsizlik belirtileri yok ya da 6'nın altındadır. Genellikle dikkat eksikliği alt tipinden daha erken tanı alırlar. Engellenme eşiği diğer tiplerden daha düşüktür ve erkeklerde daha sık görülmektedir.

c) Kombine Tip: DSM-V'in hem dikkat eksikliği, hem de hiperaktivite ve impulsivite tanı ölçütleri karşılanmaktadır.

Tablo-1: DSM V'e göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri

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

1.Dikkat eksikliği: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı ay sürmektedir;

- (a) Çoğu kez, ayrıntılara özen göstermez ya da okul çalışmalarında(derslerde), işte ya da etkinlikler sırasında dikkatsizce yanlışlar yapar.
- (b) Çoğu kez, iş yaparken ya da oyun oynarken dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.
- (c) Çoğu kez, doğrudan kendisine doğru konuşulurken, dinlemiyor gibi görünür.
- (d) Çoğu kez, verilen yönergeleri izlemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da işyeri sorumluluklarını tamamlayamaz
- (e) Çoğu kez, işleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.
- (f) Çoğu kez, sürekli bir zihinsel çaba gerektiren işlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez.
- (g) Çoğu kez, işi ya da etkinlikleri için gerekli nesnelere kaybeder.
- (h) Çoğu kez, dış uyaranlarla dikkati kolaylıkla dağılır.
- (i) Çoğu kez, günlük etkinlikleri unutkandır.

2.Hiperaktivite ve impulsivite: Gelişimsel düzeye göre uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdan altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir;

- (a) Çoğu kez, kıpırdandır ya da ellerini ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.
- (b) Çoğu kez, oturması beklenen durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- (c) Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşturur durur ya da bir yerlere tırmanır.
- (d) Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.
- (e) Çoğu kez, her an hareket halindedir,
- (f) Çoğu kez aşırı konuşur.
- (g) Çoğu kez soru bitmeden cevaplamaya kalkar.
- (h) Çoğu kez sırasını beklemede zorlanır.
- (i) Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B) On iki 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 niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

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

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı, öyküden yola çıkılarak ebeveynler ve öğretmenler gibi bakım veren kişilerin (ergenlerin kendilerinin) bildirimlerinde, DEHB tanı ölçütlerini karşılayan belirtilerin ifade edilmesi ile koyulur. Tanıyı kesinleştirmek ve diğer hastalıkları elemek amacıyla detaylı öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alınmalı, ruhsal durum muayenesi ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Ayrıca; Vanderbilt DEHB değerlendirme ölçeği, Conners değerlendirme ölçeği ve SNAP (Swanson-Nolan-Pelham DEHB indeks) değerlendirme ölçeği gibi davranış değerlendirme ölçekleri ve bilişsel testler yapılmalı; gerek duyulduğunda da tiroid fonksiyon testleri gibi laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Klinikte kullanılabilecek tanısal bir laboratuvar veya görüntüleme yöntemi henüz geliştirilememiştir.

Ayırıcı tanıda çocuğun gelişimini etkileyebilecek kronik hastalıklar (kanser, diyabet, epilepsi, migren, metabolizma hastalıkları, mental retardasyon, astım, tiroid hastalıkları gibi), ilaç kullanımı (antihistaminik, antiepileptik gibi), madde kötüye kullanımı, işitme ve görme kayıpları, uyku problemleri, aile içi sorunlar (boşanma, ölüm, ihmal, istismar gibi), ailedeki psikiyatrik hastalıklar ve okul ortamı sorgulanmalıdır. Hastaların %33'ünde DEHB'ye başka nöropsikiyatrik sorunlar da eşlik etmektedir (66). Bunlar öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu, davranış bozukluğu, uyum bozukluğu, duygu durum bozukluğu, kaygı bozuklukları ve tik bozukluklarıdır (66). Kombine tip ve hiperaktivitenin ön planda olduğu tipteki hastalar; davranış bozukluğu, karşıt olma-karşıt gelme bozukluğu gibi davranışsal sorunlar için risk taşırlarken; dikkat eksikliği tipinin ön planda olduğu hastalar öğrenme güçlüğü ve kaygı bozuklukları için risk altındadırlar (66,67). Bu durumların tanınması ve DEHB ile birlikte tedavi edilmesi önerilmektedir.

Tedavi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tedavisinde en önemli basamak tanının doğru koyulmasıdır. Diğer bir basamak da, anne babanın ve çocuğun hem hastalıkla ilgili, hem de tedaviyle ilgili olarak bilgilendirilmesidir. Dikkat eksikliği hiperaktivite

bozukluğunda tedavi uygulamaları yaşa göre değişmektedir. “*Amerikan Pediatri Akademisi*”nin Ekim 2011’de güncellenen kılavuzunda (68), okul öncesi dönemde (4-5 yaş) öncelikle davranış terapisi ve ailelere psikososyal eğitim önerilmektedir. Sonuç alınmadığı ve yakınmaların orta veya ağır şiddette devam ettiği durumlarda ilaç tedavisi eklenebilmektedir. İlkokul çağında (6-11 yaş) ve ergenlik döneminde (12-18 yaş) ilaç tedavisi başlanması ve tedavinin davranış terapisi ile desteklenmesi önerilmektedir. Ergenlerin ve ailelerin tedavi ile ilgili tercihleri de dikkate alınmalıdır. DEHB tedavisinde kullanılan ajanlar Tablo-2’de verilmiştir (28).

Tablo-2: DEHB’de farmakolojik tedavi

<ul style="list-style-type: none"> • Psikostimülan ilaçlar <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dekstroamfetamin ▪ Metamfetamin ▪ Dekstroamfetamin/Amfetamin tuzları ▪ Metilfenidat (MPH) ▪ Metilfenidat transdermal sistem ▪ Deksmetilfenidat ▪ Lisdeksamfetamin
<ul style="list-style-type: none"> • Özgün Noradrenalin Gerilim İnhibitörü <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atomoksetin (ATX)
<ul style="list-style-type: none"> • Alfa-2 Adrenerjik ajanlar <ul style="list-style-type: none"> ▪ Guanfasin ▪ Klonidin
<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresanlar <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bupropion ▪ Venlafaksin ▪ Trisiklik antidepresanlar <ul style="list-style-type: none"> • İmipramin • Nortriptilin
<ul style="list-style-type: none"> • Dopaminerjik ajan <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modafinil

Farmakolojik seçenekler içinde en sık kullanılan ilaç grubu psikostimulan ilaçlardır. Klavuzlarda psikostimulan ilaçların, eşlik eden başka bir ruhsal bozukluğu olmayan DEHB'lilerde ilk seçenek ilaç olarak önerilmektedir (69). Ülkemizde bu grup ilaçlardan en sık kullanılanı metilfenidattır. Kanada DEHB kılavuzunda psikostimulan ilaçlarla birlikte atomoksetinin de ilk seçenek olarak tercih edilebileceği belirtilmektedir (70). “*Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (AACAP)*” tarafından DEHB'ye eşlik eden anksiyete bozukluğu, tik bozukluğu ve aktif madde kullanım bozukluğu olan olgularda ilk seçenek olarak atomoksetinin tercih edilebileceği belirtilmektedir. Psikostimulan kullanımına bağlı ortaya çıkan duygudurum değişikliği ve ciddi tik gibi durumlarda da atomoksetinin tercih edilebileceği bildirilmektedir (71).

Metilfenidat, noradrenalin ve dopamin taşıyıcıları üzerinde gerialım engelleyicisi olarak etki gösterir ve buna bağlı olarak da hücre dışı dopamin ve noradrenalin yoğunluğunda artışa yol açar. Bunun dışında da noradrenalin ve dopamin metabolizmasında önemli bir rolü olan monoaminoksidaz enzimini inhibe edici etkisi de bulunmaktadır (72).

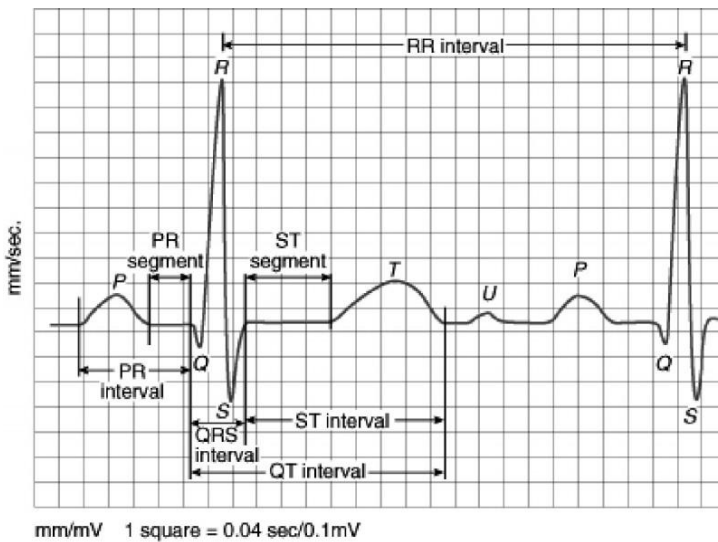
Atomoksetin güçlü bir noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Serotonin ve dopamin geri alım bölgelerine düşük düzeyde afinite gösterir. Ancak prefrontal kortekste monoamin taşıyıcı proteinin noradrenalin ve dopamin tarafından ortak kullanılması nedeniyle, noradrenaline benzer düzeyde dopamin artışı sağladığı da bildirilmiştir (73).

Bupropion, alfa agonistler ve trisiklik antidepresanların DEHB tedavisinde “*Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)*” onayı bulunmamaktadır. Ancak bu ilaçlar da DEHB tedavisinde kullanılmaktadır. Bupropion, noradrenalin ve dopamin geri alımını engelleyerek etki eder. Kimyasal yapısı psikostimulanlara benzemektedir. DEHB tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (72). Üçüncü seçenek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir.

KARDİYAK DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN YÖNTEMLER

A) ELEKTROKARDİYOĞRAFİ (EKG)

Çocuk kalp hastalıklarının tanı, tedavi ve izlenmesinde elektrokardiyografi önemli yer tutar. Sağlıklı çocuklarda EKG yaşla ilgili önemli değişiklikler gösterir. Çocuklarda kalp hızı, PR, QRS, QT süreleri, R ve S voltajlarını değerlendirmek için yaşa göre normal değerlerin belirtildiği tablolar kullanılmaktadır (74). Bir EKG incelemesinde; ritim, kalp atım hızı, P, QRS, T aksı ve QRS-T açısı, PR, QRS ve QT intervalleri, P dalgasının şekli, süresi, QRS süresi, amplitüdü, R/S oranı, anormal Q varlığı, varsa yeri, ST segmenti, T dalgası değişiklikleri değerlendirilir (Şekil-1). EKG trasesi 1 mm aralıklı ve 5 mm aralıklı kalın yatay ve dikey çizgilerle bölünmüştür. Bir mm aralıklı yatay çizgilerden segmentlerin süresi ölçülür. Trase doğru kalibre edildiği zaman 10 mm 1 mV'a eşittir. Yatay çizgiler zamanı gösterir. Kağıt hızı genellikle 25 mm/sn olduğundan, her iki ince çizgi arası 0,04 saniyelik bir süreyi ifade eder. Buna göre bir dakika içinde bu çizgilerden 1500 tane vardır. Ritmi düzenli bir EKG'de RR aralığı içinde kaç tane 0,04 sn varsa 1500 bu sayıya bölündüğünde kalp hızı elde edilir. Eğer ritim düzenli değilse 5-10 tane RR aralığı ölçülerek ortalamaları alınır ve 1500 bu sayı ile bölünerek kalp hızı hesaplanır.



Şekil-1 :EKG'de dalga, segment ve intervaller

Sinüs ritminin oluşumu

Normal sinüs ritmi sinoatriyal (SA) düğümünden çıkar. SA düğüm superior vena kavanın sağ atriüme açıldığı yere yakın, epikardın altında yer alır. Buradan çıkan uyarı sağ ve sol atriümü depolarize eder ve elektrokardiyografik olarak P dalgasını oluşturur (74). Atriyal uyarı atriyoventriküler (AV) düğümüne ulaştığında ileti kalbin diğer yapılarına göre nispeten yavaşlar ve PQ segmenti oluşur. Uyarı his huzmesine ulaştığında ileti çok hızlanmakta ve purkinje fibrilleri yolu ile sağ ve sol dallara ayrılarak ventriküler kası depolarize ederek QRS kompleksini oluşturur. T dalgası ise ventrikülün repolarizasyonu sırasında oluşur, ancak atriyal kasın repolarizasyonu EKG'de görülmez.

QT intervali

QT intervalinin ölçümü EKG değerlendirilmesinin önemli bir basamağıdır. İlk olarak 1895 yılında, insan kalbinin elektriksel potansiyelinin izlenmesinde QT intervalinin önemi belirtilmiştir. Yaklaşık 25 yıl sonra Bazett, QT intervalinin ventriküler sistolü yansıttığını ve bu sürecin kalp hızı ile değiştiğini tanımlamıştır (75). Bundan sonra RR intervalinde en doğru biçimde QT hesaplanabilmesi için birçok farklı formül geliştirilmiştir. Ancak QT intervalinin hesaplanmasında günümüzde en sık kullanılan Bazett formülüdür (75). Modifiye Bazett Formülü: Düzeltmiş QT süresi (QTc) = QT/\sqrt{RR} Modifiye Bazett formülünde QT aralığı kalp hızına göre (60/dakikaya normalize edilerek) düzeltilmektedir (75). QT süresinin üst sınırı 6 ayın üstündeki çocuklarda 440 msn olarak belirtilmiştir. QT süresi QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süredir (76). QRS kompleksinin başlangıcı Q dalgasının ilk defleksiyon noktasından başlar. T dalgasının sonu olarak izoelektrik hatta geri döndüğü nokta alınır. U dalgası mevcut ise QT intervali T ve U dalgası arasındaki kavsın en alt noktasından hesaplanır. Ölçüm T dalgasının bu izoelektrik hatta sonlandığı noktadan geri dönülerek yapılır. DII, Q dalgasının kolay görülebilmesi nedeni ile QT ölçümünde kullanılabilir en iyi derivasyondur. QT intervali en erken ve en geç ventriküler repolarizasyon arasında geçen süreyi ölçtüğü için, ventriküllerin elektriksel "recovery"sinin belirlenmesinde kullanılabilen bir parametredir. QT süresindeki

değişkenlik epikardial monofazik aksiyon potansiyali süresi ile yakından ilişkilidir. Ventriküler "*recovery*" zamanının homojen olması kalbi aritmilere karşı korur. Bölgesel ventriküler repolarizasyonda meydana gelen değişiklikler bu homojeniteyi bozarak QT intervalini uzatır ve aritmi riskini artırır (76).

QT dispersiyonu

QT dispersiyonu 12 derivasyonlu bir EKG'den ölçülen maksimum ve minimum QT mesafesi arasındaki fark olarak tanımlanabilir, eğer düzeltilmiş QT mesafeleri kullanılırsa düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) denir (77). QT dispersiyonu miyokardın değişik kısımlarındaki repolarizasyon farkını ve dolayısıyla miyokardiyal repolarizasyondaki heterojeniteyi gösterir, 30 msn ile 40 msn arasındaki değerler normal olarak kabul edilir. QT dispersiyonunda artma miyokardın aritmilere duyarlılığını gösteren iyi bir belirteçtir. Ventriküler miyokardın yavaş iletim gösteren sahalarının QT dispersiyonunda artmaya yol açtığı belirtilmiştir. Yavaş iletim gösteren sahaların "*Reentran*" mekanizma ile oluşan ventriküler taşikardilere neden olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak QT dispersiyonundaki artışın ventriküler taşikardi riskinin gösterilmesinde indirekt bir bulgu olduğu anlaşılmaktadır. QT dispersiyonun ölçümü malign ventriküler taşiaritmileri önceden belirlemede uygulanabilen, invaziv olmayan, basit bir metottür (78). QT dispersiyonunun akut miyokard infarktüsünde, kronik böbrek yetmezliğinde, hemodiyalizde, diyabetik otonomik nöropatide, karaciğer yetmezliğinde, kronik kalp yetmezliğinde artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76,78).

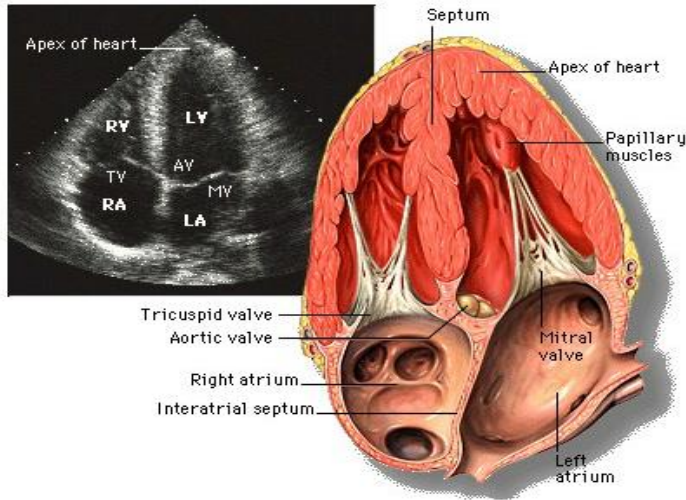
B) EKOKARDİYOĞRAFI (EKO)

Ekokardiyografi, kalp hastalıklarının tanı ve izleminde önemli rol oynayan, güvenilir, noninvazif, tekrarlanabilir ve pahalı olmayan bir tekniktir. Ultrason dalgalarının kardiyolojide kullanılma şekli olup; kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler vermektedir (79). Transduserin içindeki "*piezoelektrik*" kristaller elektrik uyarısını mekanik uyarıya (ses dalgası) çevirir, dokulara iletilen ses dalgalarından yansıyanlar toplanır, yeniden elektrik uyarısına çevrilerek ekranda görüntü oluşturulur (79).

Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

1. M-Mode Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin gelişiminin ilk evresi M-Mode ekokardiyografidir. Kardiyak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksendeki hareketlerinin kaydedilmesi “M-Mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal (X) eksen zamanı, vertikal (Y) eksen dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir. Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde kalp kapak yapıları ve perikardiyal sıvı ölçümünde kullanılmaktadır (Şekil-2). Sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde kullanılan standart bir yöntemdir (80).



Şekil-2: Kardiyak yapıların EKO görüntüsü

2.İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan, “İki boyutlu ekokardiyografi” denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının ölçümünde oldukça faydalıdır.

3.Doppler Ekokardiyografi

Doppler etkisi Avusturya'lı fizikçi Christian Doppler tarafından 1842 yılında tariflenmiştir (81). Belli hızda, kısa aralıklarla "*Pulsed-Doppler*" veya devamlı "*Continuous-Doppler*" ile gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımakta ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Pulsed-Doppler tekniğinde tek bir ultrason kristali ses dalgalarını gönderir ve geri alır. Avantajı M-Mode ve 2-D ile çalışabilmesi, noktasal bir bölgeden Doppler sinyali alınmasını sağlaması iken, dezavantajı velosite ölçümünün sınırlı olmasıdır. "*Pulsed-Doppler*" sistemi yüksek frekanslı Doppler dalgalarını saptamada yetersiz olabilir. Pulsed-Doppler sisteminde saptanabilen en üst frekans sınırına "*Nyquist limiti*" denir. "*Continuous-Doppler*" modunda transduser iki kristalle çalışır. Birisi devamlı dalga gönderirken diğeri ise, yansıyan dalgaları alır ve maksimal Doppler değişimi *Nyquist limiti* ile sınırlı değildir. Bu nedenle "*Continuous-Doppler*" en yüksek velositeleri bile kayıt etmede kullanılabilir (80). Renkli Doppler görüntüleme bir pulsed-Doppler fonksiyonudur. Bu yüzden yüksek velositeleri görüntülemesi sınırlıdır. Transduser yaklaşan akım kırmızı, uzaklaşan akım ise mavi olarak boyanır (80). Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak küçük vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri kolayca ayırt edilebilir. Kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni hakkında bilgi veren bu yöntem, kardiyolojide yaygın olarak kullanılan, kalbin hemodinamisi hakkında çok değerli bilgiler vererek büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur (80). Bir kalp siklusu genel olarak ventrikül sistolü (izovolemik kontraksiyon fazı, ejeksiyon fazı) ve diyastolü (izovolemik relaksasyon fazı, hızlı doluş fazı, diyastaz fazı, atriyum sistolü) olarak iki fazı içerir.

3a.Ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

İzovolemik kontraksiyon fazı: Ventrikül sistolünün başlaması ile her iki ventrikül içindeki basınç hızla yükselmeye başlar. Sol ventrikül içi basınç sol atriyum içi

basınçtan ve sağ ventrikül içi basınç sağ atriyum içi basınçtan yüksek düzeye geldiği anda her iki taraftaki AV kapaklar kapanır. Bundan sonra her iki ventrikülde basınç hızla yükselmeye devam eder. Sol ventrikül içi basınç aort basıncından, sağ ventrikül içi basınç pulmoner arter basıncından yüksek düzeye çıktığında aort ve pulmoner kapaklar açılır. Ventrikül sistolünün başlangıcından aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süreye izovolemik kontraksiyon fazı adı verilir.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Ventriküllerden vücuda pompalanan kanın diyastol sonunda ventriküllerde bulunan toplam kan miktarına oranlaması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal EF değeri %66'dır (80).

Fraksiyonel kısalma (FS): Ventriküllerin diyastol sonu çapından sistol sonu çapının çıkarılıp, bulunan değer diyastol sonu çapına oranlanması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal FS değeri %36'dır (80).

Ekokardiyografik incelemede Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir (80).

3b. Ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

İzovolemik relaksasyon fazı: Semilunar kapakların kapanması ile mitral ve triküspid kapakların açılması arasında gerçekleşen süredir. Bu dönemlerde ventriküler basınç hızla düşer ve giderek negatif basınç oluşur. Atriyumların ve ventriküllerin basıncı eşitlendiğinde atriyoventriküler kapaklar açılır (80).

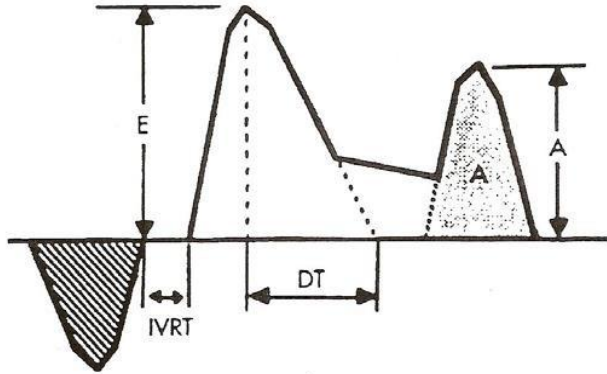
Hızlı doluş fazı: Mitral ve triküspid akımların başlangıcından, sağ ve sol ventriküllerin doluş hızlarının plato yaptığı zamana kadar olan fazdır. Bu faz miyokardın viskoelastik özelliğine, ventriküllerin relaksasyonuna ve kompliyansına bağlıdır. Bu fazda ventriküllerde basınç artmaktadır. Bu basınç artışı ventrikül basınç eğrisinde E dalgası olarak gösterilir (80). E dalgasının pik yaptığı nokta ile bu dalganın sonlandığı nokta arasındaki süre de Deselerasyon zamanı (DT) olarak bilinir.

Diyastaz fazı (pasif doluş): Hızlı doluş fazının sonundan atriyumların kasılmasının başlangıcına kadar geçen süreyi içermektedir. Ventriküllerin basınç ve volümlerinde çok az değişiklik olduğu bu fazda kalp hızı ve ventriküllerin esnekliği en önemli faktörlerdir.

Atriyum sistolü: Atriyumların sistolü ile kanın ventriküllere doluşudur. Atriyumların sistolü sırasında sol atriyum basıncı 6-7 mmHg'ye çıkmakta ve meydana gelen bu değişiklik atriyum basınç eğrisinde A dalgası ile gösterilmektedir (80).

Diyastolik işlevler birçok kalp hastalığında sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar. Ventriküllerin pulsed-Doppler ekokardiyografi ile diyastolik işlevlerini belirlemek için apikal dört boşluk konumunda, atriyoventriküler kapakların hemen üzerinde ve akıma paralel ölçüm yapılır. Bu şekilde elde edilen mitral ve triküspid akım traseleri atriyumlardan ventriküllere geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir (80) (Şekil-3).

Sağlıklı çocuklarda erken diyastolik akımın geç diyastolik akıma oranı $(E/A) > 1$ 'dir. Ventrikül kompliyansının bozulduğu durumlarda pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT) uzar (80).



Şekil 3. Transmitral diyastolik akım parametreleri. E: Erken diyastolik akım, A: Geç diyastolik (atriyal sistolik) akım, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, DT: Deselerasyon zamanı

4.Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE)

Doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan bir yöntemdir. Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları (82) tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve arkadaşları (83) tarafından klinik kullanıma koyulmuştur. Bu teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Doku Doppler görüntülemesi konvansiyonel Dopplerin modifiye şeklidir ve miyokard hızlarını analiz eder. Konvansiyonel Doppler tekniğinde kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntülemesi ile bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (84). Doku Doppler görüntüleme ile miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve triküspit anulus hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi verir. DDE tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

4a.Renkli Doku Doppler (RDD)

Bu teknik ile miyokardın hareket hızları renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu, hem de m-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı-sarı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi-yeşil renkle kodlanırlar, hareketsiz noktalar renklendirilmez. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (85).

4b.Pulsed Dalga Doku Doppler (PDDD)

Örnek volüm, miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde örnek olarak alınan miyokard duvar segmentinin hareket

yönüne göre pozitif ve negatif doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (85).

PDDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Hareketin yönü ile Doppler sinyalleri arasındaki açı diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi PDDD'de önemlidir. Fakat bu teknik açığa daha az bağımlıdır. PDDD ile incelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dört boşluk görüntülemesinde, tüm sol ventrikül duvarlarının, mitral ve trikuspid anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (85).

Tipik PDDD kaydında, sistol sırasında ventrikül merkezine doğru yönelmiş bir sinyal vardır (Sd). Diyastolde ise ventrikül merkezinden uzaklaşan iki ayrı sinyal vardır (Ed ve Ad) (Şekil-4). Bunlardan Ed; erken diyastolde, atriyoventriküler kapakların açılması ile oluşan erken hızlı doluş fazında meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. İzovolemik relaksasyonu takiben başlar. Elektrokardiyografide T dalgasından sonra kaydedilir. PDDD'de ilk dominant negatif dalgadır. Ed sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PDDD ile herhangi bir dalga elde edilemez. Ad ise geç diyastolde izlenir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal

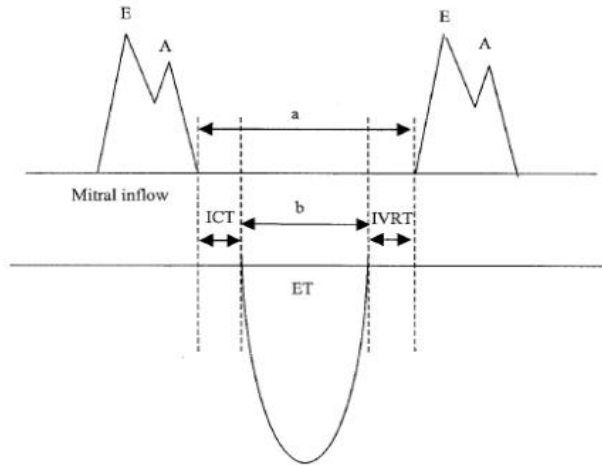
kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem PDDD ile ikinci negatif dalga olarak görülür. Aa dalgası elektrokardiyografide P dalgasından sonra gelir.

İzovolemik kontraksiyon zamanı (IVCT): EKG'deki Q dalgasından doku Doppler görüntülemesindeki Sa dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

İzovolemik relaksasyon zamanı (IVRT): Sistolik hareketin sonunda başlar ve erken diyastolik akım öncesinde sonlanır.

Sistolik fonksiyonlardaki bozulmalar; izovolemik kontraksiyon zamanında uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma oluşturur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin birlikte bozulması ise miyokard relaksasyonunda anormallik oluşturarak izovolemik relaksasyon süresini uzatır.

DDE, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılır (84).



Şekil-4: Doku Doppler ekokardiyografi ile kalpteki akım velositeleri ve aralıkları. E: diyastolik E dalgası, A: diyastolik A dalgası, a: atriyoventriküler kapakların kapanmasından açılışına kadar geçen süre, b: semilunar kapaktan geçen akım süresi, ET: ejeksiyon zamanı, İCT: izovolemik kasılma zamanı, İVRT: izovolemik gevşeme zamanı

DDE'nin geniş kullanım alanlarına rağmen bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlamaları; hedef miyokard segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması ise, kalbin apeksinin kısmen sabit olması nedeniyle yeteri kadar incelenememesidir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen DDE, geniş kullanım alanları olan bir ekokardiyografik tekniktir.

C) AORTİK KATILIK (SERTLİK) İNDEKSLERİ

Aortik katılık, aort duvarının mekanik gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yaş, cinsiyet, kalp hızı, kan basıncı ve vücut kitle indeksi gibi birçok fizyolojik durumdan etkilenmektedir (86). Otonom disfonksiyona bağlı kan basıncında artma ve aortik katılık indekslerinde artma olduğu yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir. Artan aortik katılık, sistolik kan basıncında artma, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak, kardiyovasküler risk artışına neden olmaktadır. Aortik katılık, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (87).

Nabız basıncı gibi basit yöntemlerin yanı sıra pahalı donanım gerektiren ve pratik olmayan birçok yöntem ile aortik katılık değerlendirilebilmektedir. Aortik katılık indeksinin değerlendirilmesi için yaygın şekilde kullanılan, pratik, noninvazif tanı yöntemlerinden biri transtorasik ekokardiyografidir. Transtorasik ekokardiyografi kullanılarak aortun sistol ve diyastoldeki çap değişiklikleri, aortik katılık indeksi ve esneyebilirliği değerlendirilebilmektedir. Aortik katılık, fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri dahi belirleyebilir ve erken evrede tanı imkanı sağlar. Global bilgi verebildiği gibi hastalıklı alan da lokalize edilebilir. Aortik katılık indeksinin koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi klinik durumlarda arttığı gösterilmiştir (88).

D) RİTİM HOLTER ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Holter monitörizasyonu adını, cihazı geliştiren Amerikalı biyofizikçi Dr Norman Jefferis Holter'den almıştır. Holter monitorizasyonu, ritim, iletim bozukluklarının tanısında ve takibinde önemli bir metoddur. Rutin olarak uygulanan

EKG ile tespit edilemeyen disritmilerin tanısında kullanılır. Bu yöntemde beş adet elektrot göğüs ön duvarına yapıştırılır. Küçük bir güç kaynağı ile çalışan kaydedici, çok yavaş hızda dönerek standart bir kasete 24 saat boyunca kayıt yapar. Bir bilgisayar sistemi yardımıyla kasete kaydedilmiş bu sinyaller, dijital sinyaller haline dönüştürülür.

Ritim Holter kayıtları kullanılarak kalp hızı değişkenliği ölçülebilir. KHD, kardiyak otonomik tonüsü tanımlayan bir ölçümdür ve kardiyovagal kontrolü ölçülebilir hale getirir. Kalp hızı değişkenliği, zaman içerisindeki sinus hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanabilir. Diğer ifade ile ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır. Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Fiziksel ve mental stress, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler olmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD de kardiyak otonom tonüsün bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır. KHD’de azalma sempatik tonus artışı ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup ölümcül ventriküler aritmide artış ile ilişkilidir. Ani ölüme yol açabilecek ventriküler aritmiler; aritmojenik odak, aritmojenik tetikleme ve otonomik tonusdaki dalgalanmaların etkileriyle oluşabilir. Aritmojenik tetiklemeyi (ventriküler ektopik aktivite) tanımlamak için Holter kayıtları kullanılırken, otonomik tonusdaki dalgalanmaları belirlemek için KHD parametreleri ölçümünden faydalanılmaktadır (89). Disotonomi bulgularını kanıtlamak için KHD ölçümünün güvenilir bir test olduğu öne sürülmüştür. KHD ölçümü iki ana yöntemle yapılır (90):

a. Zaman ölçümleri (*Time domain*): Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizine dayanır. SA noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervalleri) değerlendirilir. En sık kullanılan indeksler ortalama RR, SDNN, SDANN, pNN50, rMSSD’dir. NN intervalinden doğrudan hesaplanabilenler (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) kaba ve basit ölçümlerdir. Bu ölçümlerde, diurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (rMSSD, pNN50) ise kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtırlar (Tablo 3). Ortalama kalp hızı ve SDNN toplam 24 saatlik

süredeki kalp hızı değişkenliğini, rMSSD ve pNN50 otonomik tonusun özellikle özellikle parasempatik kısmını gösterir.

Tablo-3: Kalp Hızı Değişkenliğinde kullanılan *Time domain* parametreleri

Değişken	Tanım
Ortalama NN (ms)	İki kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu
SDNN (ms)	Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması
SDNN indeksi (ms)	Her beş dakikalık kayıt bölümlerinin NN aralıklarının standart sapmasının ortalaması
SDANN (ms)	Kayıt boyunca beş dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının standart sapması
rMSSD (ms)	24 saatlik kayıta ardaşık NN aralıklarının farklarının kareleri toplamının karekökü
NN50 sayısı	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50 (%)	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı

b. Frekans ölçümleri (*Frekans domain*): Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Yüksek frekans (HF), düşük frekans (LF), orta frekans (MF), ultra düşük frekans (ULF), çok düşük frekans (VLF) parametreleri değerlendirilir (Tablo-4).

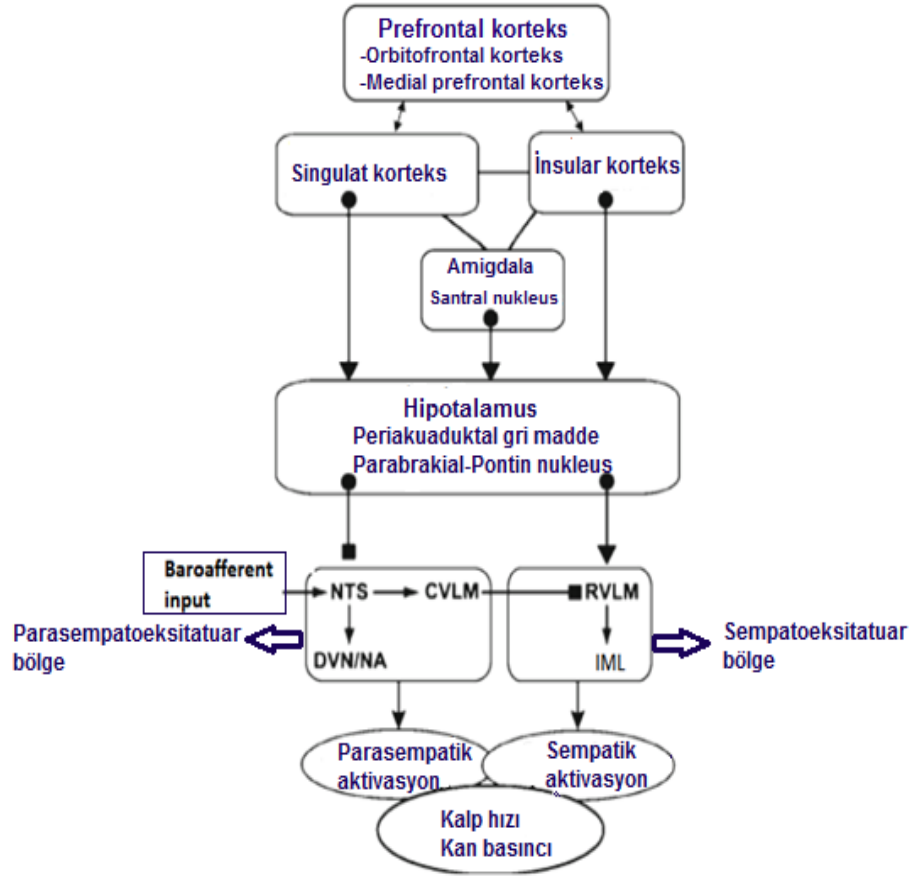
Tablo-4: Kalp Hızı Değişkenliğinde kullanılan *Frekans domain* parametreleri

Parametre	Frekans	Özellikleri
HF (ms ²) (Yüksek FB)	0.15-0.4	Parasempatik aktivasyonu yansıtır Solunumdan etkilenir
LF (ms ²) (Düşük FB)	0.04-0.15	Sempatik ve Parasempatik tonusu yansıtır
VLF (ms ²) (Çok düşük FB)	0.003-0.04	Net bilgi yok
ULF (ms ²) (Ultra düşük FB)	<0.003	Net bilgi yok

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU'NDA KARDİYAK ETKİLENMELER

Sağlıklı bireylerde santral otonomik sinir devreleri, periferde sempatik ve parasempatik sistem aracılığı ile kardiyovasküler sistem dahil birçok sistem ve organın fonksiyonlarını düzenlemektedir (91). Organların otonom fonsiyonlarını düzenleyen beyindeki bölgeler, santral otonomik ağ olarak adlandırılır. Santral otonomik ağ; insular ve medial prefrontal korteks, amigdaladaki santral nukleus, stria terminalisteki nukleus, hipotalamus, orta beyinde periakuaduktal gri madde, ponsta parabrakial bölge, nukleus traktus solitarius, medullar retiküler bölge ve ventrolateral medullayı kapsar (92). Kapteki parasempatik etki beyindeki bu bölgelerden gelen uyarıların nervus vagus aracılığı ile kalp kası ve iletim yollarını uyarması ile gerçekleşir. Bu uyarı asetilkolin salgısı ve muskarinik reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Muskarinik reseptörlerin uyarılması ile kalp kası ve sinir hücre membranlarında K^+ iyonu geçirgenliği artması sonucu hücreler hiperpolarize olur. Hiperpolarize olan hücrelerin uyarılmaları ve kasılmaları zorlaşır. Parasempatik uyarı kalpte negatif kronotrop, negatif dromotrop ve negatif inotrop etki oluşturmaktadır. Kalpteki sempatik etki ise, yine beyindeki santral otonomik ağ oluşturulan merkezler tarafından uyarılan sempatik liflerin torasik spinal kort (T1-4) aracılığı ile kalp kası ve iletim yollarını uyarması ile gerçekleşir. Bu uyarı noradrenalin salgısı ve adrenerjik reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Ayrıca sempatik etki, lumber spinal korttan çıkan sempatik lifler ile adrenal medullayı uyararak adrenalin salgısını oluşturur ve humoral yoldan da adrenerjik reseptörler ile kalbi uyarır. Adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile de kalp kası ve sinir hücrelerinde c-AMP aracılı fosforilasyon gerçekleşir. Sonuçta hücrelerin Na^+ - Ca^+ iyonlarına geçirgenlikleri artar ve depolarizasyonları kolaylaşır. Sempatik uyarı ile kalpte pozitif kronotrop, pozitif dromotrop ve pozitif inotrop etki oluşmaktadır (93). Parasempatik innervasyon, esas olarak sinoatriyal ve atrioventriküler düğüm bölgesinde bulunmakla birlikte, daha az oranda atriyal ve ventriküler kaslarda da bulunmaktadır. Sempatik inervasyon ise; kalbin bütün bölümlerinde olmakla birlikte, esas olarak kaslarda yaygın dağılım göstermektedir. Ayrıca arteriyel ve venöz damar düz kasları da sempatik sistem

tarafından uyarılmaktadır. Kalpte bulunan; sinoatriyal nod, atriyoventriküler nod ve his-purkinje sinir hücrelerinin kendi kendine uyarı oluşturma potansiyelleri vardır. Sempatik ve parasempatik sistem ise sinoatriyal nodu uyararak kalp hızını düzenlerler. İstirahat halinde kalpte parasempatik etki baskın iken, eforla sempatik etki artar.



Şekil-5: Kalp hızı ve kan basıncının santral otonomik ağ ile düzenlenme şeması

NTS: Nucleus tractus solitarius, CVLM: Kaudal ventrolateral medulla, RVLM: Rostral ventrolateral medulla, DVN: Dorsal vagal nukleus, NA: Nucleus ambiguus, IML: Intermediolateral kolumna.

Şekil-5’de santral otonomik ağ dahilindeki beyin bölgelerinin kalp hızı ve kan basıncına etkisi şematize edilmiştir. Beyin sapında bulunan ve santral otonomik ağın parçaları olan; nukleus tractus solitarius (NTS), kaudal ventrolateral medulla (CVLM) ve bu bölgeler tarafından uyarılan dorsal vagal nukleus (DVN) ile nukleus ambiguus

(NA) kalpte parasempatik etki oluşturan nervus vagusu uyarır. Beyindeki bu bölgeler kardiyoinhibitör merkez olarak da bilinmektedir. Yine beyin sapında bulunan rostral ventrolateral medulla (RVLM) bölgesi ise sempatoeksituar nöronların olduğu bölgedir ve intermediolateral kolumnada seyreden sempatik lifleri uyararak kalpte sempatik etkiyi oluşturur. Bu bölge kardiyokselestatör merkez olarak da bilinmektedir. Amigdalanın santral nukleusu üç etki ile kalp hızı ve kan basıncını arttırmaktadır; 1- CVLM bölgesini inhibe ederek, RVLM bölgesini aktive eder. 2- RVLM bölgesini direkt olarak aktive eder. 3-Beyin sapında bulunan NTS’i inhibe ederek, DVN ve NA’yı uyarır. Bu üç etki ile kardiyak parasempatik aktivite baskılanmış, sempatik aktivite artmış olur (94). Ancak prefrontal, insular ve anterior singulat korteks; GABAerjik nöronlar yardımıyla amigdalayı tonik olarak inhibe eder ve kardiyak otonomik dengeyi sağlar. Vagal fonksiyonların sürdürülmesinde bu bölgelerin dolaylı görevi bulunmaktadır. Bununla birlikte; karotid arter sinüslerinde ve arkus aortada bulunan baroresptörlerden gelen afferent nöronlar da NTS’yi biofeedback mekanizma ile uyararak kalp hızı ve kan basıncının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (92).

Santral otonomik ağdaki kompleks mekanizmalar sonucu sempatik etki, subkortikal yapıların (amigdala, hipotalamus) aktivitesi ile ilişkiliken parasempatik etki, kortikal yapıların (prefrontal, insular ve singulat korteks) aktivitesi ile ilişkilidir. Beyindeki otonom işlevlerin düzenlendiği bu merkezlerde olan patolojiler sonucunda otonom disfonksiyon gelişmektedir. Etkilenen bölgeye göre de sempatik aktivitede azalma-parasempatik aktivitede artma veya sempatik aktivitede artma-parasempatik aktivitede azalma şeklinde farklı sonuçlar oluşabilmektedir. Otonom disfonksiyon sonucu pek çok organ fonksiyonu etkilenmektedir. Kalpte de otonom disfonksiyona bağlı olarak; kalp hızı, kan basıncı, kalp hızı değişkenliği ve elektrokardiyografik değişiklikler görülebilmektedir (8-10,95-100). KHD, holter EKG ile kalbin otonom fonksiyonlarının değerlendirildiği noninvazif bir yöntemdir. Otonom disfonksiyonda KHD’de azalma olduğu çalışmalarla gösterilmiş ve bu azalma mortalite riski ile uyumlu bulunmuştur (24,25,95,96). Otonom disfonksiyona bağlı kalpte depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinde etkilenme olması sonucunda; EKG’de QT-QTc intervalinde

uzama, atriyal ve ventriküler aritmiler görülebilmektedir (95-97). Ek olarak kalp hızı ve tansiyon değişikliklerine sekonder, EKG’de taşikardi-bradikardi ve ventriküler hipertrofi bulguları da saptanabilmektedir. Otonom disfonksiyonda kan basıncı yüksekliği sebebiyle arteriyel damar sisitemi de etkilemekte ve artriye katılık gelişmektedir (88). Otonom disfonksiyonun mortalite ile ilişkili olabileceği ve kardiyak arreste yol açabileceğine dair çalışmalar vardır (24,25,95-97).

Santral otonom disfonksiyonun kalpteki etkisini araştırmaya yönelik özellikle kalp hızı, kan basıncı, EKG ve KHD’nin değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur (8-10,18-27,98-100). Ailesel disotonomi sendromları (Ailesel disotonomi, Riley-Day sendromu, Herediter duyu ve otonom nöropati sendromu tip 3), konjenital santral hipoventilasyon sendromu, Rett sendromu, otizm ve myotonik distrofi (tip1 ve 2) otonom disfonksiyonla seyreden hastalıklardan bazılarıdır. Axelrod ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada (98), ailesel disotonomi sendromlu hastalarda hipertansiyon saptamışlar ve postüral hipotansiyona taşikardinin eşlik etmediğini göstermişlerdir. Trank ve arkadaşları (99), konjenital santral hipoventilasyon sendromlu hastalarda kalp hızının arttığını, kalp hızı değişkenliğinin azaldığını bulmuşlardır. Bu hastalarda; supin pozisyondan ayağa kalkma manevrası yapıldığında kan basıncındaki değişikliğin daha az olduğunu gözlemişlerdir. Guideri ve arkadaşlarının Rett sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada (8), sempatovagal dengenin sempatik lehine bozulduğu ve bunun sonucunda kalp hızında artma, KHD’nde azalma ve QTc’de uzama olduğu gösterilmiştir. Kompleks bir nörogelişimsel bozukluk olan otizmde de çocuklarda pupil ışık refleksi, kalp hızı, sosyal-bilişsel işlevlere verilen kalp hızı yanıtı ve solunum ritmi gibi otonom fonksiyonları ilgilendiren parametrelerde bozulma olduğu gösterilmiştir (100). Başka bir çalışmada da otizmlı çocuklarda bazal kardiyak vagal tonusta azalma, kalp hızı ve kan basıncında artış saptanmıştır (9). Bienias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (10), myotonik distrofi hastaların EKG’leri değerlendirilmiş ve bu hastalarda QT dispersiyonunda artış olduğu görülmüştür. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (88), parkinson hastalarında otonom disfonksiyona bağlı hipertansiyon ve

ortostatik hipotansiyon geliştiği gösterilmiş ve ayrıca bu hastalarda brakiyal arterden bakılan arteriyel katılık indeksinde artış olduğu görülmüştür.

Benarroch (101) 1993 yılında, beyin ve kalp arasındaki ilişkinin santral otonomik ağ tarafından düzenlendiğine; Porges (102) ise 1994 yılında “*polyvagal teori*” ile dikkatin sürdürülmesi, görev yönetimi ve duygusal regülasyon gibi beyin işlevlerinin kardiyak vagal kontrol ile ilişkili olduğuna açıklık getirmişlerdir. DEHB’de beyin görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda otonom fonksiyonları yürüten; dorsolateral prefrontal korteks, inferiyor frontal korteks, anterior singulat korteks ve subkortikal yapılar gibi santral otonomik ağın parçaları olan beyin bölgelerinde etkilene olduğu gösterilmiştir (2-7). DEHB’li çocuklarda kalpte oluşabilecek otonom disfonksiyonu aydınlatmaya yönelik yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur (18-25).

DEHB’li hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda kalp hızı yüksek (18,19,24,25,103) saptanırken; bazı çalışmalarda ise azalmış (104) olarak bulunmuştur. Tonhajzerova ve arkadaşları (19) DEHB’li hastaların otonom fonksiyonunu araştırmak için; DEHB’li ve sağlıklı çocukların kalp hızlarını hem yatar, hem de ayağa kalkma sonrası değerlendirmişler. DEHB’li hastalarda her iki pozisyonda da kalp hızını daha yüksek ve iki farklı pozisyondaki kalp hızındaki değişimi ise daha düşük olarak bulmuşlardır. Bu durumun DEHB’li hastalardaki otonom disfonksiyona bağlı olduğu yorumunu yapmışlardır.

DEHB’li hastalarda kan basıncının değerlendirildiği çalışmaların çoğunda (19,105); hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Meyer ve arkadaşları (20) DEHB’li hastalarda hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarını düşük olarak saptamış ve yaptıkları çalışma ile bu düşüklüğün D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Fuemmeler ve arkadaşları ise (21); DEHB’li hastalarda sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinde yükseklik saptamışlardır. Ek olarak bu çalışmada hasta grubunda vücut kitle indeksinin de yüksek saptanması üzerine DEHB’li hastalardaki kan basıncı yüksekliğinin obezite ile ilişkili olabileceği yorumunu yapmışlardır.

Literatürde tedavi almayan DEHB'li hastalarda EKG'nin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma vardır (22,23,106,107). Mahle ve arkadaşları 2009 yılında kesitsel olarak DEHB'li 1470 hastanın elektrokardiyografilerini değerlendirmişlerdir (22). Sık görülen patolojik EKG bulgularının; sol ventrikül hipertrofisi (%28,2) sağ ventrikül hipertrofisi (%20,5) ve QT intervalinde uzama (%18,5) olduğunu saptamışlardır. Benzer bir çalışmayı Tohomias ve arkadaşları da 2011 yılında yapmıştır (106). Bu çalışma ile 372 DEHB hastasına ilaç tedavisi öncesi EKG çekilmiş ve 24 hastada patolojik EKG bulguları saptanmıştır. Bu bulgular QTc'de uzama, ventriküler hipertrofi, atriyal ve ventriküler erken vuru örneklerini içermektedir. Shahani ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada ise (107), tedavi almayan 341 hasta kesitsel olarak değerlendirilmiş ve hastaların 17'sinde patolojik EKG bulgusu saptanmıştır. En sık saptanan EKG değişikliklerinin sırası ile sağ ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül hipertrofisi, QTc'de uzama, atriyal genişleme, anormal aks ve prematür atriyal vuru olduğu görülmüştür. Nahshoni ve arkadaşları ise (23) DEHB'li hastaların EKG'lerinde erken repolarizasyon olduğunu (QRS-ST bağlantısında elevasyon), QT ve QTc intervallerinde anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmaların hepsinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda ilaç tedavisi öncesi elektrokardiyografi değerlendirmesinin; hipertrofik kardiyomyopati, uzun QT sendromları, Wolf Parkinson-White sendromu ve aritmileri saptamak açısından önemli olduğu vurgulanmıştır.

DEHB'li hastalarda KHD'nin araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır (24,25,108-115). Koeing ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde (108), 2015 yılı ocak ayına kadar olan PubMed, CINAHLPlus ve PsycINFO veri tabanlarını incelemişler ve 8 çalışmayı ele almışlardır. Bu çalışmaların ikisi erişkinlerde (23,107) altısı çocuklarda (103,104,111-113) yapılmış ve toplamda 587 (317 hasta, 270 kontrol) olgu değerlendirilmiştir. Bir çalışmada (112) dinlenme anındaki, bir çalışmada (104) dikkat testi sırasındaki, bir çalışmada (109) stres testi sırasındaki, bir çalışmada (114) zamanla yarış testi sırasındaki, bir çalışmada sürüş testi sırasındaki (110), bir çalışmada (113) emosyonel uyarı testi sırasındaki ve iki çalışmada da (103,111) farklı pozisyonlar (yatarken ve ayakta) sırasındaki KHD değerlendirmiştir. Çalışmaların dördünde

(104,109,111,114) KHD'nin hem "*time domain*" hem "*frekans domain*" parametrelerine bakılırken, üçünde (110,112,113) sadece "*frekans domain*" parametrelerine bakılmıştır. Bu metaanalizde yer alan; Carvallo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (111), "*time domain*" parametrelerinden NN50 değeri DEHB'li çocuklarda yüksek bulunmuş ve sonuçta bu bulgunun DEHB'li hastalardaki artmış parasempatik aktiviteye bağlı olduğu yorumu yapılmıştır. Metaanalizde yer alan bir diğer çalışmada da Negroao ve arkadaşları (104), hem "*time domain*" parametrelerinin tamamını hem de "*frekans domain*" parametrelerinden LF'yi DEHB'li hastalarda yüksek saptamışlar ve bu bulguların DEHB'li hastalardaki azalmış sempatik aktivite-artmış parasempatik aktiviteye bağlı olduğu yorumunu yapmışlardır. Bu metaanalizdeki bir diğer çalışmada ise Tonhajzerova ve arkadaşları (103); DEHB'li hastalarda rMSSD ve HF'yi düşük, LF/HF oranı yüksek olarak bulmuşlar ve DEHB'li hastalarda parasempatik aktivitenin azaldığını göstermişlerdir. Bu metaanalizde bahsedilen diğer çalışmalarda ise (109,110,112-114), DEHB'li hastalardaki KHD parametrelerindeki değişiklik anlamlı bulunmamıştır. Butchorn ve arkadaşları ise (24) DEHB'li hastalarda holter EKG ile rMSSD ve pNN50 değerlerini azalmış olarak bulmuşlar ve DEHB'de parasempatik aktivitenin azaldığı sonucuna varmışlardır. Rukmani ve arkadaşları ise 2016 yılında (25), DEHB'li hastalarda; pNN50, SDNN ve rMSSD değerlerinde anlamlı oranda düşüklük saptamışlardır. Bu çalışma ile de DEHB'li hastalardaki parasempatik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (115), DEHB'li hastalarda KHD'nin cinsiyetten etkilenmediği saptanmıştır. DEHB'li hastalarda alt tiplere göre beyinde etkilenimin farklı olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (54-60). Bu farklı etkilenimin otonom etkilenmede farklılığa yol açıp açmadığıda dair literatürde yapılmış sadece iki çalışma mevcuttur (26,27). Kim ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada (26), DEHB'nin dikkat eksikliği ön planda olan tipi ile hiperaktivite ön planda olan tipindeki hastalarda KDH parametrelerini karşılaştırmışlar ve hiperaktivitenin ön planda olduğu hastalarda HF'yi daha düşük saptamışlardır. Sonuçta hiperaktivitenin ön planda olduğu hastalarda parasempatik aktivitenin azaldığını göstermişlerdir. Griffiths ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada ise (27),

DEHB'nin dikkat eksikliği alt tipi ile kombine alt tipi arasında KHD parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

DEHB etyolojisini aydınlatmak için yapılan çalışmalarda (47,116); DEHB ile konjenital kalp hastalıkları arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmuştur. Arı ve arkadaşları toplamla 141 DEHB'li hastayı tedavi öncesi değerlendirmişlerdir (117). Takipte kardiyak semptom tarifleyen hastalara yaptıkları ekokardiyografi ile; üç hastada biküspit aortik kapak, iki hastada patent foramen ovale, bir hastada sekundum atriyal septal defekt, bir hastada sekundum atriyal septal defekt+ventriküler septal defekt ve bir hastada mitral kapakta kleft olmak üzere toplam sekiz hastada yapısal patoloji saptamışlardır. Mahle ve arkadaşları ise elektrokardiyografisinde patoloji saptanan 119 DEHB'li hastanın 63'ünü ekokardiyografi ile değerlendirmişler (22) ve iki hastada biküspit aortik kapak, bir hastada da sekundum atriyal septal defekt saptamışlardır.

DEHB'li hastalarda ilaç tedavileri sırasında ani ölüm vakalarının (1992-2005 yılları arasında metilfenidat tedavisi alan 18 hasta, 2002-2005 yılları arasında atomoksetin tedavisi alan 7 hasta) bildirilmesi üzerine, bu ölüm vakalarının hastalığın bir sonucu mu yoksa ilaç yan etkisi mi olduğuna yönelik çalışmalar artmıştır (11-17). İlaçların ani ölüm riski üzerine etkisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalarda, ilaç kullanan hastalarda normal popülasyona göre ani ölüm riskinde artış olmadığı görülmüştür (118). Bir başka çalışmada ise, ani ölüm gerçekleşen DEHB'li hastalar retrospektif incelenmiş; bu hastalarda altta yatan yapısal kalp hastalığı, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü ve ciddi kardiyak aritmilerin olduğu görülmüştür (11). Negrao ve arkadaşların 2009 yılında yaptığı çalışmada (12), metilfenidat tedavisinin DEHB'li hastalarda kalp hızı, kan basıncı (sistolik ve diyastolik) değerlerinde artışa neden olduğu ve QTc'de uzamaya neden olmadığı gösterilmiştir. Hammemess ve arkadaşları 2008 yılında yaptığı çalışmada ilk dört hafta sadece atomoksetin tedavisi, devamında üç hafta atomoksetin+metilfenidat tedavisi alan hastaları değerlendirmişlerdir (13). Tedavi öncesi ve tedavinin dördüncü haftasında bakılan sonuçlar karşılaştırıldığında tedavi ile kalp hızı, diyastolik kan basıncı ve QT değerinde artış olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi ve tedavinin yedinci haftasında bakılan sonuçlar karşılaştırıldığında ise; tedavi ile kalp

hızında, diyastolik kan basıncında, QRS, QT, QTc değerlerinde artış ve PR değerinde kısalma olduğu saptanmıştır. Newcorn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14) atomoksetin tedavisi ve metilfenidat tedavisi alan DEHB'li hastalar altı hafta takip edilmiştir. Altı haftanın sonunda atomoksetin tedavisi ile hem kalp hızı, hem de diyastolik kan basıncında artma saptanırken; metilfenidat tedavisi ile sadece diyastolik kan basıncında artış olduğu görülmüştür. Mick ve arkadaşları yaptıkları metaanaliz ile 1979-2012 yılları arasında yapılan ve tedavi alan erişkin DEHB'li hastaların dahil edildiği 10 çalışmayı değerlendirmişler (15). İlaç tedavisi alan hastalarda kalp hızında ve sistolik kan basıncında yükseklik olduğunu saptamışlardır. Kelly ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada ise (16), ilaç tedavisi alan DEHB'li hastalarda kan basıncı, kalp hızı, KHD parametreleri ve arteriyel katılık bakılmıştır. Bu çalışma ile tedavi alan hastalarda; kalp hızı, sistolik-diyastolik kan basıncı ve aortik katılık indeksi yüksek saptanırken SDNN ve LF/HF oranında düşüklük saptanmıştır. Bu çalışmada tedavi ile kardiyak sempatovagal dengenin sempatik lehine bozulduğu görülmüş, bunun sonucunda aort ve diğer arterlerin duvarlarında etkilenmeye bağlı aortik katılık indeksinin arttığı yorumu yapılmıştır. Negrao ve arkadaşları (104) 2011 yılında DEHB'li hastaları metilfenidat tedavisi öncesi-sonrası (3 hafta) prospektif olarak değerlendirmişler, kalp hızı ve KHD parametrelerine bakmışlardır. Sonuç olarak DEHB'li hastalarda tedavi öncesi parasempatik etkilenme ön planda iken; metilfenidat tedavisi ile kalp hızının arttığı saptanmış ve tedavinin sempatomimetik etkili olduğu gösterilmiştir. DEHB'li hastalarda tedavi öncesi-sonrası EKO değerlendirmesi sadece bir çalışmada yapılmıştır. Sert ve arkadaşları atomoksetin tedavisi alan 40 DEHB'li hastayı tedavi öncesi ve beş haftalık tedavi sonrası konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirmişlerdir (17). Tedavi ile kardiyak fonksiyonlarda anlamlı bir etkilenme olmadığını saptamışlardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Mayıs 2016 – Ağustos 2017 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı ve Çocuk Psikiyatrisi Ana Bilim Dalı tarafından yapıldı.

Çalışma grubu olarak, Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine başvuran ve DSM-V tanı kriterlerine göre DEHB tanısı koyulup tedavi öncesi kardiyak değerlendirme açısından tarafımıza yönlendirilen 7-18 yaş arasında 73 hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise; Pediatrik Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı, çarpıntı ve üfürüm gibi nedenlerle başvuran ve elektrokardiyografi ile ekokardiyografisinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan, yaş ve cinsiyet açısından çalışma grubu ile benzer 37 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma grubuna alınan DEHB'li 73 hastanın; 25'i dikkat eksikliği ön planda olan tip, 14'ü hiperaktivite ön planda olan tip ve 34'ü kombine tipte idi.

Kardiyak değerlendirmede; hem çalışma grubu, hem de kontrol grubundaki çocuklara rutin fizik muayene, elektrokardiyografi, ekokrdiyografi ve ritim holter elektrokardiyografi tetkikleri yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm çocukların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onam formu imzalatıldı. Çalışmaya başlamadan önce hastane ilaç dışı etik kurulundan (03/05/2016 tarihli 2016/09 sayılı karar) onay alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- İlk olarak DEHB tanısı alan ve tedavisi henüz başlanmamış olan hastalar
- Kardiyovasküler sistem patolojisinin olmaması (Ekokardiyografi ile yapısal kardiyovasküler sistem patolojisinin saptanmaması)
- Normotansif olan çocuklar (yaş ve boya göre)
- Ailenin çalışma yapılmasına izin vermesi

Çalışma dışı bırakma kriterleri

- Vücut kitle indeksi artmış-azalmış olan çocuklar

- Genetik sendroma özgü stigmatları bulunan çocuklar
- Epilepsi, mental retardasyon gibi ek hastalığı bulunan çocuklar
- EKO'da doğumsal kalp hastalığı saptanan veya düzeltilmiş doğumsal kalp hastalığı olan çocuklar
- QTc'yi uzatan ilaç tedavisi alan çocuklar
- Aritmi (Wolf Parkinson-White, ventriküler erken vuru, atriyal erken vuru, vs) saptanan hastalar

A. Çalışma düzeni

Pamukkle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine ilk kez başvuran, klinik görüşme ve psikometrik incelemeler sonrası DSM-V tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı koyulan hastalar tedavi öncesi kardiyak değerlendirme için tarafımıza yönlendirildi. Tarafımızca değerlendirilen hastalardan ek hastalığı, ilaç kullanım öyküsü ve ailede genetik geçişli kalp hastalığı saptanmayan hastalar çalışma grubu olarak alındı. Çocuk Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı, çarpıntı ve üfürüm gibi nedenlerle başvurmuş; muayenesinde, elektrokardiyografisinde ve ekokardiyografisinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan, yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grubu ile benzer sağlıklı çocuklar da kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma grubuna 76, kontrol grubuna 38 çocuk alındı. Ancak çalışma grubundan; iki çocuğun holter EKG kaydı yetersiz olduğu için, bir çocukta da ekokardiyografide geniş atriyal septal defekt saptanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunda ise bir çocuğun holter EKG kaydı yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta çalışma grubunda 73, kontrol grubunda 37 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubundaki 73 hastanın; 25'i dikkat eksikliği alt tipi, 14'ü hiperaktivite alt tipi ve 34'ü kombine tip idi.

Çalışma Mayıs 2016 - Ağustos 2017 tarihleri arasında kesitsel olarak yapıldı. Çalışmaya alınan tüm çocukların anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş ile ilgili bilgileri, antropometrik ölçümleri, arteriyel kan basıncı, fizik muayene, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve ritim holter elektrokardiyografi sonuçları daha önce basılmış ve

üzerinde hastanın demografik bilgilerinin de bulunduğu formlara kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan çocukların nörolojik ve kardiyovasküler sistemi içeren ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı, kalp hızı ve ritmi, üfürüm duyulup duyulmadığı, üfürüm duyuluyorsa karakteri kaydedildi. Ağırlık ölçümü, ‘‘Dikomsan’’ marka tartı ile boy ölçümü, ‘‘Dikomsan stadiometre’’ ile ölçüldü ve vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 olarak hesaplandı. Kalp hızı ve kan basıncı ölçümü, hastalar sakin pozisyondayken 10 dakikalık dinlenme periyodunun ardından yapıldı. Kalp hızı, hasta el bileği ön yüzünden radyal arter nabzı bir dakika boyunca sayılarak, dakikadaki atım sayısı olarak kaydedildi. Kan basıncı ölçümü çocuğun yaşına uygun manşon kullanılarak ‘‘Omron’’ marka dijital tansiyon aleti ile yapıldı ve kaydedildi.

B. Elektrokardiyografik çalışmalar

EKG çekimi, çocuk 10 dakika dinlendikten sonra, oda sıcaklığı 20-23 derecedeyken, supin pozisyonda ‘‘Edan SE-1200 express’’ marka 6/12 kanal monitörlü EKG cihazı ile yapıldı. Elektrotlar standart prosedüre uygun şekilde anatomik pozisyonlarına yerleştirildi. Rutin EKG değerlendirilmesinin ardından QTc ve QT dispersiyonu hesaplandı. QT intervali, Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak alındı. Düzeltilmiş QT (QTc) modifiye Bazett formülü ile hesaplandı (75);

Modifiye Bazett Formülü: Düzeltilmiş QT süresi (QTc) = QT/\sqrt{RR}

En az 9 adet farklı QT intervali ile QTc hesaplandı. Bu değerlerin ortalaması alınarak da ortalama QT intervali (ortQT) ve ortalama QTc (ortQTc) değerleri elde edildi. Maximum QT (maxQT), en uzun QT intervali; minimum QT (minQT), en kısa QT intervali olarak alındı. QT dispersiyonu (QTd) maximum QT intervalinden minimum QT intervalinin çıkarılması ile hesaplandı. Maksimum QTc (maxQTc) hesaplanan en uzun QTc; minimum QTc (minQTc) hesaplanan en kısa QTc olarak alındı. QTc dispersiyonu (QTcd) ise maksimum QTc ile minimum QTc arasındaki fark şeklinde hesaplandı.

C. Ekokardiyografik çalışmalar

Çalışmaya alınan tüm çocuklara standart ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi çocuk sakin durumdayken yapıldı. Elde edilen veriler daha önceden hazırlanan standart ekokardiyografi formlarına kaydedildi. Ekokardiyografik incelemeler, *GE Vingmed Vivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrason, Horten, Norway)* EKO cihazı ile 3 MHz prob kullanılarak ve hasta yan yatar pozisyondayken yapıldı.

C1. Standart ekokardiyografik çalışma

Tüm olgulara; M-Mode, 2-D (iki boyutlu) ve pulsed-Doppler ekokardiyografiden oluşan standart ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Ekokardiyogramlar standart prekordiyal pozisyonlardan alındı.

M-Mode ekokardiyografik ölçümler, kursor sol ventrikülde mitral kapak ve sağ ventrikül triküspid kapak ucundaki seviyede yapıldı. İnterventriküler septum (İVSd), sol ventrikül arka duvarın diyastol sonu kalınlığı (LVADd), sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd-LVs) ve sağ ventrikül kavitesinin diyastol sonu ölçümü (RVd) parasternal uzun ekseninde yapıldı. Aort anulusu (AA) ve sol atriyum (LA) boyutunun ölçümü paraseternal uzun ekseninde aort kapak seviyesine kursor yerleştirilerek kaydedildi. Bu ölçümlerden elde edilen veriler ile sol ventrikül kitlesi (LVK), sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK) hesaplandı (80,119):

$$LVK = (0.8 \times (1.04((LVd + IVSd + LVADd)^3 - (LVd)^3)) + 0.6$$

$$LVKi = LVK / \text{boy}^{2,7}$$

$$RDK = (IVSd + LVADd) / LVd$$

Sistolik fonksiyon; kalbin kasılması ile oluşan sol ventrikül boşluğundaki boyut değişikliğinin yüzdesini gösteren fraksiyonel kısalma (FS) ve ventriküllerden pompalanan kanın diyastol sonunda ventriküllerde bulunan toplam kana oranını gösteren ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile hesaplandı (80):

$$FS (\%) = (LVd - LVs) / LVd \times 100$$

$$EF (\%) = (LVd^3 - LVs^3) / LVd^3 \times 100$$

Pulsed-Doppler ekokardiyografik ölçümler, mitral ve trikuspit kapak seviyesinden yapıldı ve akımın mümkün olan en yüksek seviyede alınması için görüntüleme ayarlandı. Diyastolik mitral kapak akımı ve triküspit kapak akımı ile ilgili ölçümler apikal dört boşluk penceresinden alındı. Mitral kapak ve triküspit kapak yaprakçıklarının uç kısımları arasından;

-Mitral ve triküspit kapak E dalgası: Hızlı ventriküler doluş

-Mitral ve triküspit kapak A dalgası: Atriyal kontraksiyon ile oluşan ventriküler doluş

-E/A oranı: E ve A velositelerinin oranlanması ile elde edildi.

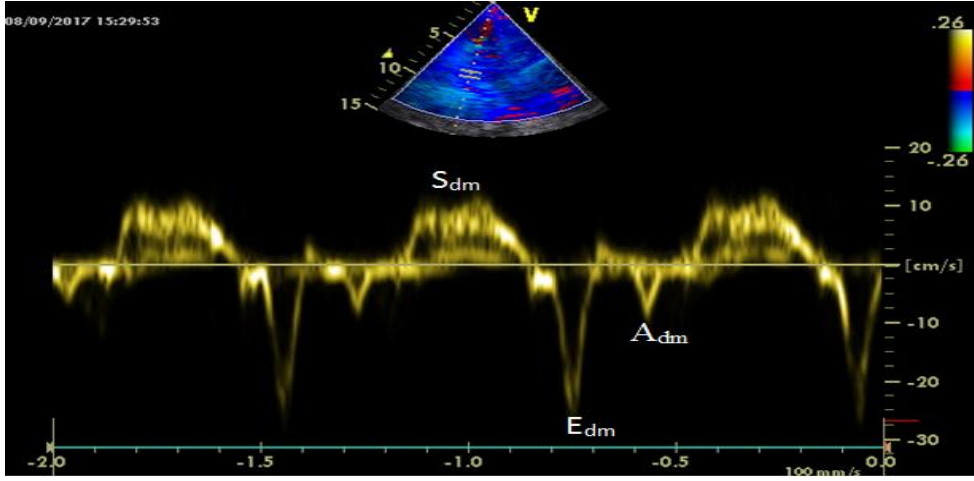
-İzovolemik relaksasyon zamanı: Semilunar kapağının kapanmasından atriyoventriküler kapağın açılmasına kadar geçen süre

-Deselerasyon zamanı (DT): E dalgasının en yüksek noktasından Doppler eğrisinin bazale döndüğü kısma kadar olan aralık hesaplandı.

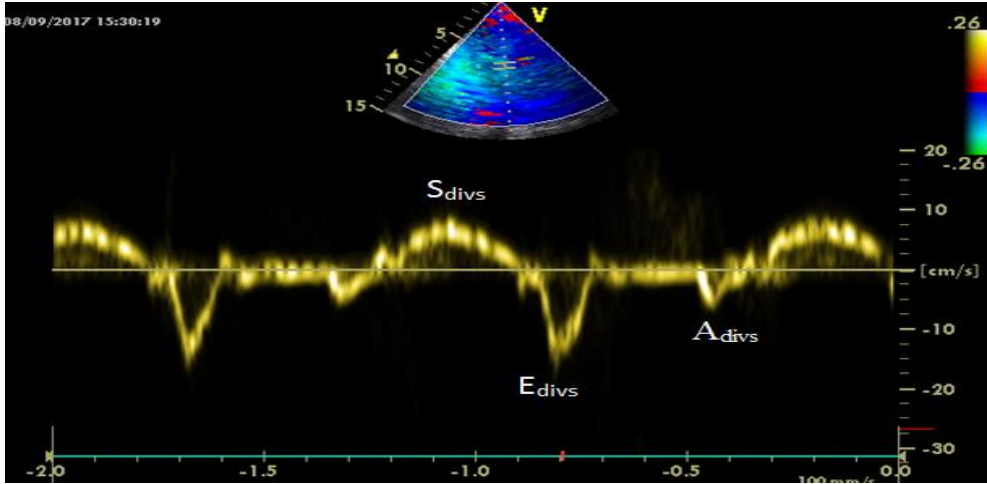
C2.Doku Doppler ekokardiyografik çalışma

Standart ekokardiyografik çalışmadan sonra aynı cihazın doku Doppler fonksiyonu aktive edilerek yapıldı. Doku Doppler ekokardiyografik ölçümler apikal dört boşluk görüntüsünden yapıldı ve Doppler dalgalarının sağlıklı elde edilebilmesi için her bir miyokardiyal duvar hareketine mümkün olduğu kadar paralel olunmaya çalışıldı. Sol ventrikül arka duvarı (Şekil-6), interventriküler septum (Şekil-7) ve sağ ventrikül ön duvarında (Şekil-8) olmak üzere üç miyokardiyal segmente kursor yerleştirildi. Her birinin bazal segmentleri düzeyinde Pulsed dalga doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi.

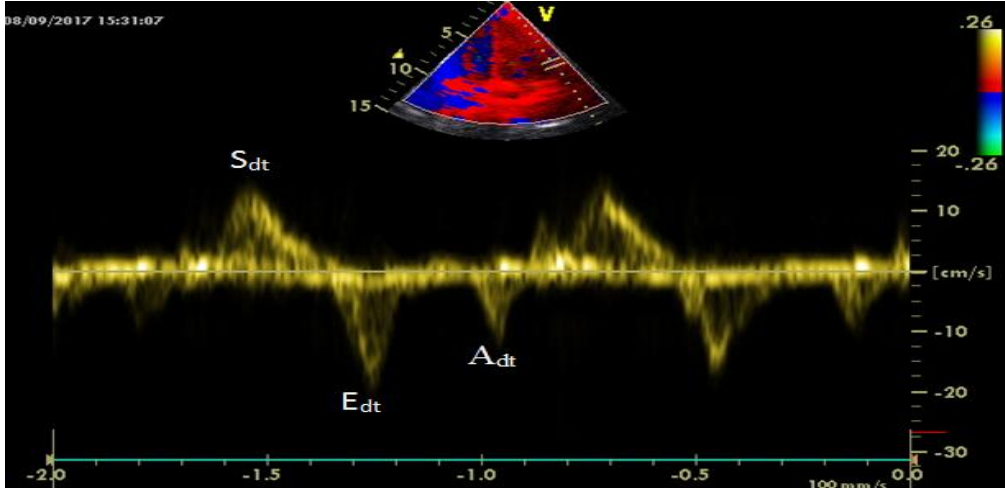
Miyokardiyal hareketin hızları alıcıya yaklaşıyorsa pozitif, alıcıdan uzaklaşıyorsa negatif olarak belirlendi. Sistol süresince alıcıya doğru hareket eden bir pozitif ve diyastol süresince alıcıdan uzaklaşan iki negatif dalga kaydedildi. Sistol süresince kaydedilen en yüksek hız Sa, erken diyastol süresince kaydedilen en yüksek hız Ea ve geç diyastol süresince kaydedilen en yüksek hız Aa olarak kaydedildi.



Şekil-6: Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (S_{dm}: Mitral sistolik dalga, E_{dm}: Mitral erken diyastolik dalga, A_{dm}: Mitral geç diyastolik dalga).



Şekil-7: Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile interventriküler septum bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (S_{divs}: İnterventriküler septum sistolik dalga, E_{divs}: İnterventriküler septum erken diyastolik dalga, A_{divs}: İnterventriküler septum geç diyastolik dalga)



Şekil-8: Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografi ile sağ ventrikül bazalde elde edilen miyokardiyal hız örneği (Sdt: Trikusbit sistolik dalga, Edt: Trikusbit erken diyastolik dalga, Adt: Trikusbit geç diyastolik dalga).

C3.Aortik katılık indekslerinin değerlendirilmesi

Aortik katılık, noninvazif yolla kardiyak siklus sırasında aortun lümen çapındaki değişikliklerin ölçülmesi ile değerlendirildi. Değerlendirmenin başlangıcında hastaların 15 dakika dinlenmesini takiben sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Abdominal aorta uzun eksenli subksifoid pencereden 2D ekokardiyografi ile bulunduktan sonra, M-mod ekokardiyografi ile abdominal aortun sistolik (Ds) ve diyastolik (Dd) çapları ölçüldü. Üç kardiyak atımda ölçümler tekrarlandı ve ortalama değer alındı.

Aortik gerginlik (S), aortik "distensibility" (DIS), aortik katılık indeksi (β SI), gerilme elastik modülü (E_p), diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü (E_p^*) aşağıdaki formülle hesaplandı (120,121):

$$\text{Aortik gerginlik \%} = (D_s - D_d) / D_d$$

$$\text{Aortik katılık indeksi } (\beta \text{ SI}) = \ln(P_s/P_d) / [(D_s - D_d)/D_d]$$

$$\text{DIS} = [2(D_s - D_d)/D_d(P_s - P_d)] \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyne}^{-1}$$

$$E_p = (P_s - P_d)/S$$

$$E_p^* = E_p/P_d$$

D. Ritim holter elektrokardiyografinin değerlendirilmesi

Tüm hastaların 24 saatlik dönemdeki artefaktsız kayıtlar dikkate alınacak şekilde kalp hızı değişkenliği ölçümleri "*Cardioline Mod 400 Walk Holter*" kayıt sistemi kullanılarak yapıldı. Bütün kayıtlar öncelikle R-R aralıkları manuel olarak belirlendikten sonra "*Cardioline Cube Paket Sistemi*" kullanılarak bilgisayar ortamında analiz edildi. Bütün kayıtlar saat 14:00 ile 24 saat sonra 14:00 arasında alındı. Ölçümlerde maksimal kalp hızı, minimal kalp hızı, ortalama kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili değerler hesaplandı. Kalp hızı değişkenliği için zaman ölçümü parametreleri (pNN50, rMSSD, SDNN) kullanıldı (90).

İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRMELER

Çalışmaya başlamadan önce referans çalışmalardan yola çıkılarak yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 76 kişi (hasta+control) alındığında (her grup için 19 kişi) %95 güvenle %80 güç elde edilebileceği hesaplandı. Çalışmaya toplamda 73 DEHB'li hasta (dikkat eksikliği 25 hasta, hiperaktivite 14 hasta ve kombine 34 hasta) ve 37 sağlıklı çocuk alındı. Bu kişilerden elde edilen değerlerin gücü incelendiğinde; holter EKG parametrelerinden ortalama kalp hızı için hasta ve kontroller arasında $d=0,54$ etki büyüklüğü elde edildi. Bu etki büyüklüğü için çalışmamız %95 güvenle %82 güce ulaşmıştır. DEHB alt tiplerinde ise, $F=0,354$ etki büyüklüğü elde edildi. Bu etki büyüklüğü için çalışmamız %95 güvenle %76 güce ulaşmıştır.

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde "*Statistical Package for Social Sciences*" (SPSS 21, Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olduğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde parametrik veriler için; Student-t testi ve ANOVA (Tek yönlü varyans analizi), nonparametrik veriler için; Mann Whitney U ve Kruskal Wallis kategorize veriler için ise; ki kare testi yapıldı. Gruplar arası fark var ise ikili karşılaştırmalar için parametrik verilerde Tukey testi, nonparametrik verilerde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar ortalama±SD (standart sapma) olarak verildi, anlamlılık düzeyi ise $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Genel Veriler

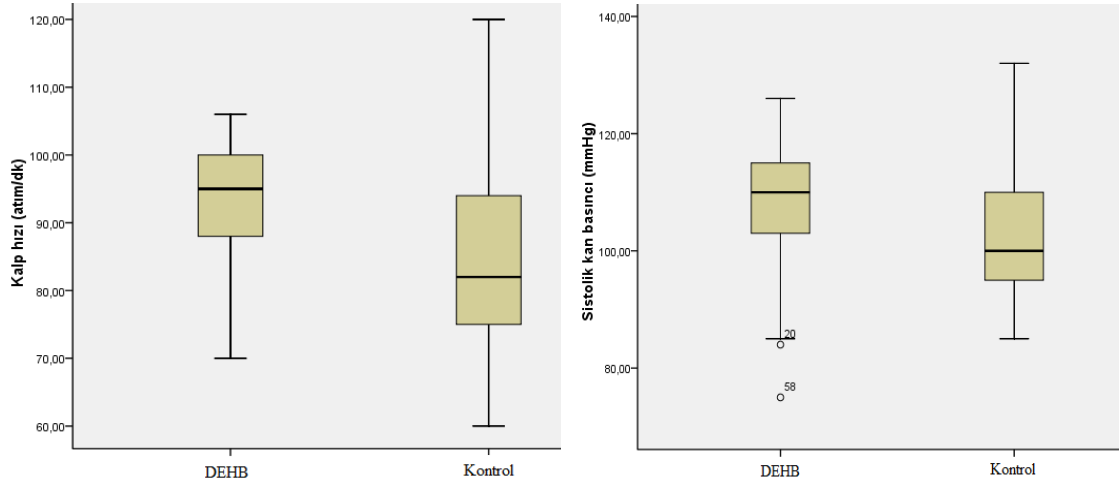
DEHB grubunun yaş ortalaması $9,8\pm 2,6$ yıl, kontrol grubunun ise $10,3\pm 3,04$ yıl idi. Çalışma grubundaki hastaların %27,4'ü kız, %72,6'ı erkek iken (K/E:20/53), kontrol grubunun %37,8'si kız, %62,2'si erkek (K/E:14/23) idi. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-5).

Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde; DEHB grubunda vücut ağırlığı ortalama $36,3\pm 14,4$ kg, boy ortalama $137,9\pm 14,3$ cm, vücut kitle indeksi ortalama $18,4\pm 3,5$ kg/m² olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; vücut ağırlığı ortalama $37,1\pm 15,1$ kg, boy ortalama $138,6\pm 20,2$ cm, vücut kitle indeksi ortalama $18,5\pm 2,9$ kg/m² idi. Antropometrik ölçümler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-5).

DEHB grubunda sistolik kan basıncı ortalama $107,5\pm 9,6$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama $67,1\pm 7,4$ mmHg ve kalp hızı $93,8\pm 8,3$ /dk iken; kontrol grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp hızı sırasıyla $103,6\pm 11,5$ mmHg, $64,4\pm 9$ mmHg ve $84,1\pm 14$ /dk olarak bulundu. Sistolik kan basıncı ve kalp hızı DEHB'li grupta kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi (p değeri sırası ile 0,035 ve $<0,001$) (Tablo-5) (Şekil-9 Diyastolik kan basıncı, DEHB grubunda daha yüksek olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo-5). Çalışma ve kontrol grubuna alınan tüm çocukların arteriyel kan basıncı değerleri 95 persantilin altındaydı.

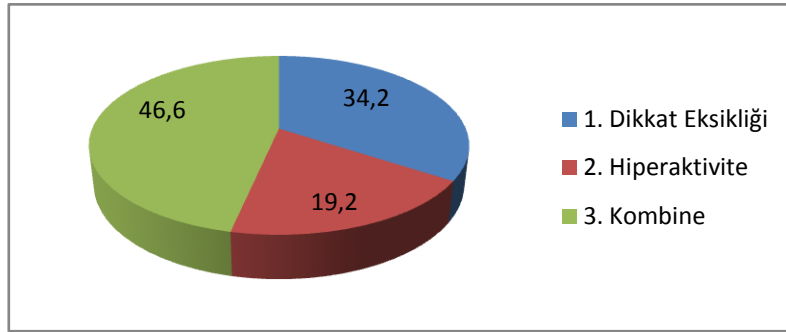
Tablo-5: Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve antropometrik parametrelerine ait verileri

	DEHB n:73	Kontrol n:37	P
Yaş (yıl)	9,8 ±2,6	10,3±3,04	>0,05
Cinsiyet (K/E)	20/53	14/23	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	36,3 ±14,4	37,1 ±15,1	>0,05
Boy (cm)	137,9 ±14,3	138,6 ±20,2	>0,05
VKİ (kg/m²)	18,4 ±3,5	18,5±2,9	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	107,5 ±9,6	103,6±11,5	0,035
Diastolik kan basıncı (mmHg)	67,1 ±7,4	64,4 ±9	>0,05
Kalp Hızı (atım/dk)	93,8 ±8,3	84,1 ±14	<0,001



Şekil-9: Çalışma ve kontrol grubunun kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri (p<0,05)

DEHB'li 73 hastanın; 25 (%34,2)'i dikkat eksikliği, 14 (%19,2)'ü hiperaktivite ve 34 (%46,6)'ü kombine tipteydi. DEHB alt tiplerinin yüzde dağılımı Şekil-10'da gösterilmiştir. DEHB hastalarında alt tiplere göre; yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, kalp hızı ve kan basıncı değerlendirildi. Yaş ortalaması dikkat eksikliği alt tipinde $10,6 \pm 2,8$ hiperaktivite alt tipinde $9,2 \pm 2,1$ kombine tipte $9,4 \pm 2,5$ olarak bulundu. Dikkat eksikliği alt tipinde hastaların %28 (7)'i kız, %72 (18)'si erkek; hiperaktivite alt tipte %14,3 (2)'ü kız, %85,7 (12)'si erkek; kombine tipte %33,4 (11)'ü kız, %67,6 (23)'sü erkek idi. Alt tipler arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo-6).



Şekil-10: DEHB alt tiplerinin yüzde dağılımı

Vücut ağırlığı ve boy ortalaması sırayla dikkat eksikliği alt tipinde; $41,9 \pm 19,3$ kg ve $143 \pm 17,3$ cm; hiperaktivite alt tipinde; $32,8 \pm 7,5$ kg ve $134,7 \pm 10,2$ cm kombine tipte ise; $33,5 \pm 11$ kg ve $135,5 \pm 12,5$ cm olarak bulundu. Vücut kitle indeksi sırayla dikkat eksikliği alt tipinde; $19,4 \pm 4,5$ kg/m² hiperaktivite alt tipinde; $17,8 \pm 2,2$ kg/m² kombine tipte ise; $17,8 \pm 3$ kg/m² idi. Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy ve vücut kitle indeksi açısından farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-6).

Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı sırasıyla dikkat eksikliği alt tipinde $111,4 \pm 9$ mmHg, $68,5 \pm 6,9$ mmHg ve $92,2 \pm 8,3$ /dk; hiperaktivite alt tipinde $107,4 \pm 3,9$ mmHg, $67,3 \pm 7,2$ ve 91 ± 8 /dk, kombine tipte ise $104,7 \pm 10,8$ mmHg, $65,9 \pm 7,7$ mmHg ve $96 \pm 8,1$ /dk olarak bulundu. Sistolik kan basıncında gruplar arasında istatistiksel farklılık saptandı ($p = 0,031$). Sistolik kan basıncı, dikkat eksikliği alt tipinde, hem kombine tipte hem de hiperaktivite alt tipine göre yüksekti. Ancak dikkat eksikliği alt tipi ile kombine tip arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,013$)

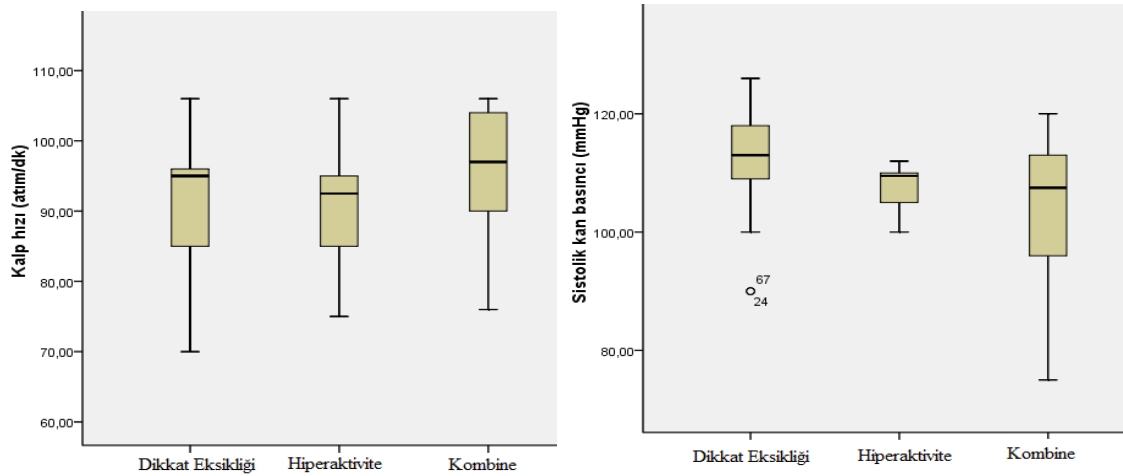
(Şekil-11). Kalp hızı gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,040$). Kalp hızı kombine tipte her iki alt tipe göre daha yüksekti. Ancak kombine tip ile hiperaktivite alt tipi arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,024$) (Tablo-6) (Şekil-11).

Tablo-6: DEHB alt tiplerinin yaş, cinsiyet, arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve antropometrik parametrelerine ait verileri

	Dikkat Eksikliği n=25	Hiperaktivite n=14	Kombine n=34	p
Yaş (yıl)	10,6±2,8	9,2±2,1	9,4±2,5	>0,05
Cinsiyet(K/E)	7/18	2/12	11/23	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	41,9±19,3	32,8±7,5	33,5±11	>0,05
Boy (cm)	143±17,3	134,7±10,2	135,5±12,5	>0,05
VKİ (kg/m²)	19,4±4,5	17,8±2,2	17,8±3	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	111,4±9	107,4±3,9	104,7±10,8	0,031*
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	68,5±6,9	67,3±7,2	65,9±7,7	>0,05
Kalp hızı (atm/dk)	92,2±8,3	91±8	96±8,1	0,040**

* Dikkat eksikliği-kombine arasında $p=0,013$

**Hiperaktivite-kombine arasında $p=0,024$



Şekil-11: DEHB alt tiplerinin kalp hızı ve sistolik kan basıncı değerleri ($p<0,05$)

Elektrokardiyografik veriler

Çalışma ve kontrol grubundaki çocukların elektrokardiyografik değerlendirme ile ventriküler repolarizasyon heterojenitesini gösteren QT parametreleri incelendi. OrtQT; DEHB grubunda $337,6 \pm 22,3$ msn, kontrol grubunda $338,5 \pm 34,3$ msn idi. OrtQTc; DEHB grubunda $400,5 \pm 16,3$ msn, kontrol grubunda $392,8 \pm 22,3$ msn olarak hesaplandı. QTd; DEHB grubunda $55,1 \pm 14,7$ msn, kontrol grubunda $53,7 \pm 16,5$ msn ve QTcd; DEHB grubunda $83,9 \pm 22,5$ msn, kontrol grubunda $84,6 \pm 29,4$ msn idi. MaxQT; DEHB grubunda $366,8 \pm 25,1$ msn, kontrol grubunda $360,5 \pm 31,8$ msn ve maxQTc; DEHB grubunda $439,2 \pm 16,3$ msn, kontrol grubunda $433,1 \pm 18,1$ msn idi. MinQT; DEHB grubunda $311,6 \pm 24,1$ msn, kontrol grubunda $306,7 \pm 36,9$ msn ve minQTc DEHB grubunda $355,3 \pm 25,6$ msn, kontrol grubunda $348,4 \pm 29,6$ msn olarak saptandı. QTd, ortQTc, maxQT, maxQTc, minQT ve minQTc değerleri DEHB grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo-7).

Tablo-7: Çalışma ve kontrol grubuna ait elektrokardiyografi bulguları

	DEHB n:73	Kontrol n:37	p
OrtQT (msn)	$337,6 \pm 22,3$	$338,5 \pm 34,3$	$>0,05$
OrtQTc (msn)	$400,5 \pm 16,3$	$392,8 \pm 22,3$	$>0,05$
QTd (msn)	$55,1 \pm 14,7$	$53,7 \pm 16,5$	$>0,05$
QTcd (msn)	$83,9 \pm 22,5$	$84,6 \pm 29,4$	$>0,05$
MaxQT (msn)	$366,8 \pm 25,1$	$360,5 \pm 31,8$	$>0,05$
MaxQTc (msn)	$439,2 \pm 16,3$	$433,1 \pm 18,1$	$>0,05$
MinQT (msn)	$311,6 \pm 24,1$	$306,7 \pm 36,9$	$>0,05$
MinQTc(msn)	$355,3 \pm 25,6$	$348,4 \pm 29,6$	$>0,05$

DEHB alt tipleri QT parametreleri açısından analiz edildiğinde ortQT; dikkat eksikliği alt tipinde $339,7 \pm 21,6$ msn, hiperaktivite alt tipinde $338,2 \pm 32,8$ msn, kombine tipte $335,9 \pm 17,7$ msn idi. OrtQTc; dikkat eksikliği alt tipinde $398,4 \pm 16,4$ msn, hiperaktivite alt tipinde $401,7 \pm 17,1$ msn, kombine tipte $401,7 \pm 16,1$ msn olarak

hesaplandı. QTd; dikkat eksikliği alt tipinde 52,4±15,6 msn, hiperaktivite alt tipinde 54,1±13,8 msn, kombine tipte 57,6±14,3 msn idi. QTcd; dikkat eksikliği alt tipinde 87,9±22,8 msn, hiperaktivite alt tipinde 82±14,3 msn, kombine tipte 81,7±25,1 msn olarak bulundu. MaxQT; dikkat eksikliği alt tipinde 367,2±24,4 msn, hiperaktivite alt tipinde 368,4±36,6 msn, kombine tipte 365,8±20,4 msn ve maxQTc; dikkat eksikliği alt tipinde 437,6±12,6 msn, hiperaktivite alt tipinde 441,8±18,8 msn, kombine tipte 439,4±17,9 msn idi. MinQT; dikkat eksikliği alt tipinde 314,8 ±22,9 msn, hiperaktivite alt tipinde 314,2±32,7 msn, kombine tipte 308,2±20,9 msn ve minQTc; dikkat eksikliği alt tipinde 351,9±27,6 msn, hiperaktivite alt tipinde 361±23,8 msn, kombine tipte 358,8±25,2 msn saptandı. QTd, kombine tipte diğer gruplara göre QTcd ise, dikkat eksikliği alt tipinde diğer gruplara göre daha yüksek saptanmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Gruplar arasında tüm elektrokardiyografi parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-8).

Tablo-8: DEHB alt tiplerine ait elektrokardiyografi bulguları

	Dikkat Eksikliği n:25	Hiperaktivite n:14	Kombine n:34	p
OrtQT (msn)	339,7±21,6	338,2±32,8	335,9±17,7	>0,05
OrtQTc (msn)	398,4±16,4	401,7±17,1	401,7±16,1	>0,05
QTd (msn)	52,4±15,6	54,1±13,8	57,6±14,3	>0,05
QTcd (msn)	87,9±22,8	82±14,3	81,7±25,1	>0,05
MaxQT(msn)	367,2±24,4	368,4±36,6	365,8±20,4	>0,05
MaxQTc(msn)	437,6±12,6	441,8±18,8	439,4±17,9	>0,05
MinQT(msn)	314,8±22,9	314,2±32,7	308,2±20,9	>0,05
MinQTc(msn)	349,6±26,6	359,8±24	357,7±25,4	>0,05

Ekokardiyografik veriler

1. Standart ekokardiyografik veriler

DEHB’li grupta sol ventrikül arka duvarının diyastol sonu kalınlığı (LVADd) 8,1±1 mm; interventriküler septumun diyastol sonu kalınlığı (İVSd) 8,2±0,9 mm olarak

bulundu. Kontrol grubunda ise; LVADd ve İVSd sırasıyla 8,1±1 mm ve 8,2±1 mm idi. Sol ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (LVd ve LVs) DEHB’li grupta 37,2±3,7 mm ve 20,7±2,9 mm bulunurken; kontrol grubunda sırasıyla 38,3±5,1 mm ve 21,7±3 mm idi. Sağ ventrikül kavitesinin diyastol ve sistol sonu ölçümleri (RVd ve RVs) değerlendirildiğinde sırasıyla DEHB’li grupta 25,5±2,7 mm ve 15,1±2 mm bulunurken; kontrol grubunda sırasıyla 24,3±4,2 mm ve 14,6±2,7 mm olarak bulundu. DEHB’li grupta sol atriyum (LA) 28,1±3,4 mm ve aort anulusu (AA) 15,9±1,9 mm idi. Kontrol grubunda ise sırasıyla 26,7±3,4 mm, 15,5±2 mm olarak saptandı. DEHB’li gruptaki LVADd, İVSd, LVd, LVs, RVd, RVs, LA ve AA ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-9).

Tablo-9: Çalışma grubu ve kontrol grubuna ait M-mode ekokardiyografi değerleri

	DEHB n:73	Kontrol n:37	p
LVADd (mm)	8,1±1	8,1±1	>0,05
İVSd (mm)	8,2±0,9	8,2±1	>0,05
LVd (mm)	37,2±3,7	38,3±5,1	>0,05
LVs (mm)	20,7±2,9	21,7±3	>0,05
RVd (mm)	25,5±2,7	24,3±4,2	>0,05
RVs (mm)	15,1±2	14,6±2,7	>0,05
LA (mm)	28,1±3,4	26,7±3,4	>0,05
AA (mm)	15,9±1,9	15,5±2	>0,05
LV-EF (%)	82±5,5	81,1±5,5	>0,05
LV-FS (%)	44,1±5,8	43,1±5,5	>0,05
RDK	0,44±0,04	0,43±0,04	>0,05
LVK (gr)	88,3±24,3	82,8±30,9	>0,05
LVKi (g/m^{2,7})	36,8±6,8	38,7±10,4	>0,05

DEHB'li grupta LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) %82±5,5, LV fraksiyonel kısalma (FS) %44,1±5,8; kontrol grubunda ise; LV EF %81,1±5,5, LV FS %43,1±5,5 olarak bulundu. Rölatif duvar kalınlığı (RDK); DEHB'li grupta 0,44±0,04 kontrol grubunda ise 0,43±0,04 idi. Sol ventrikül kitlesi (LVK) ve sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) değerleri DEHB'li grupta sırasıyla 88,3±24,3 gr, 36,8±6,8 gr/m² iken kontrol grubunda 92,8±30,9 gr, 38,7±10,4 gr/m² olarak saptandı. LV EF, LV FS, RDK, LVK ve LVKi değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-9).

Tablo-10: DEHB alt tiplerine ait M-mode ekokardiyografi değerleri

	Dikkat Eksikliği n:25	Hiperaktivite n:14	Kombine n:34	p
LVADd (mm)	8,3±1,2	8,2±0,6	8±0,9	>0,05
İVSd (mm)	8,6±1	8±0,9	8,1±0,8	>0,05
LVd (mm)	37,8±3,2	36,9±4,3	36,8±4	>0,05
LVs (mm)	20,6±2,4	20,7±3,4	20,8±3,1	>0,05
RVd (mm)	26,2±2,5	25,3±2,7	25±2,8	>0,05
RVs (mm)	15,4±2,6	15,3±2	14,8±1,8	>0,05
LA (mm)	29,2±3,8	27,9±2,9	27,3±3,1	>0,05
AA (mm)	16,4±1,8	15,6±1,9	15,6±1,9	>0,05
LV-EF (%)	83,3±5,3	81,3±6,2	81,3±5,3	>0,05
LV-FS (%)	45,5±5,5	43,6±6,9	43,4±5,5	>0,05
RDK	0,44±0,04	0,44±0,05	0,44±0,04	>0,05
LVK (gr)	94,8±27,5	84,4±17,2	85,1±23,9	>0,05
LVKi (g/m^{2,7})	36,1±7,5	37,4±4,8	37,1±7,2	>0,05

DEHB alt tipleri değerlendirildiğinde; dikkat eksikliği alt tipinde LVADd 8,3±1,2 mm, İVSd 8,6±1 mm, LVd 37,8±3,2 mm, LVs 20,6±2,4 mm, RVd 26,2±2,5 mm, RVs 15,4±2,6 mm, LA 29,2±3,8 mm, AA 16,4±1,8 mm, LV-EF %83,3±5,3, LV-FS %45,5±5,5, RDK 0,44±0,04, LVK 94,8±27,5 gr ve LVKi 36,1±7,5 g/m^{2,7} idi.

Hiperaktivite alt tipinde LVADd $8,2\pm 0,6$ mm, İVSd $8\pm 0,9$ mm, LVd $36,9\pm 4,3$ mm, LVs $20,7\pm 3,4$ mm, RVd $25,3\pm 2,7$ mm, RVs $15,3\pm 1,1$ mm LA $27,9\pm 2,9$ mm, AA $15,6\pm 1,9$ mm, LV-EF $\%81,3\pm 6,2$, LV-FS $\%43,6\pm 6,9$, RDK $0,44\pm 0,05$, LVK $84,4\pm 17,2$ gr ve LVKi $37,4\pm 4,8$ g/m^{2.7} olarak bulundu. Kombine tipte ise LVADd $8\pm 0,9$ mm, İVSd $8,1\pm 0,8$ mm, LVd $36,8\pm 4$ mm, LVs $20,8\pm 3,1$ mm, RVd $25\pm 2,8$ mm, RVs $14,8\pm 1,8$ mm LA $27,3\pm 3,1$ mm, AA $15,6\pm 1,9$ mm, LV-EF $\%81,3\pm 5,3$, LV-FS $\%43,4\pm 5,5$, RDK $0,44\pm 0,04$, LVK $85,1\pm 23,9$ gr ve LVKi $37,1\pm 7,2$ g/m^{2.7} olarak saptandı. Standart ekokardiyografi ile değerlendirilen parametreler açısından üç grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-10).

2.Standart pulsed Doppler ekokardiyografik değerlendirme

DEHB'li grupta mitral kapak maksimum E dalga velositesi $96,2\pm 9$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $45,9\pm 5,9$ cm/sn ve E/A oranı $2,1\pm 0,25$ olarak bulundu. Kontrol grubunda ise mitral kapak maksimum E dalga velositesi $96,3\pm 10,5$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $45,3\pm 6,8$ cm/sn ve E/A oranı $2,1\pm 0,33$ idi. Deselerasyon zamanı (DT) DEHB'li grupta $82,9\pm 17,7$ msn; kontrol grubunda $84,3\pm 17,4$ msn olarak bulundu. Gruplar arasında mitral kapak Doppler değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-11).

Tablo-11: Çalışma ve kontrol grubuna ait standart pulsed Doppler ekokardiyografi değerleri

		DEHB n:73	Kontrol n:37	p
Mitral (Sol ventrikül)	E (cm/sn)	$96,2\pm 9$	$96,3\pm 10,5$	$>0,05$
	A (cm/sn)	$45,9\pm 5,9$	$45,3\pm 6,8$	$>0,05$
	E/A	$2,1\pm 0,25$	$2,1\pm 0,33$	$>0,05$
	DT (msn)	$82,9\pm 17,7$	$84,3\pm 17,4$	$>0,05$
Triküspit (Sağ ventrikül)	E (cm/sn)	$67,2\pm 8,1$	$66,7\pm 7,1$	$>0,05$
	A (cm/sn)	$35,6\pm 5,4$	$34,6\pm 6,1$	$>0,05$
	E/A	$1,9\pm 0,23$	$1,9\pm 0,28$	$>0,05$
	DT (msn)	$84,5\pm 15,7$	$83,4\pm 17,5$	$>0,05$

DEHB’li grupta triküspit kapak maksimum E dalga velositesi $67,2\pm 8,1$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $35,6\pm 5,4$ cm/sn ve E/A $1,9\pm 0,23$, DT $84,5\pm 15,7$ msn olarak bulundu. Kontrol grubunda ise triküspit kapak maksimum E dalga velositesi $66,7\pm 7,1$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $34,6\pm 6,1$ cm/sn ve E/A $1,9\pm 0,28$, DT $83,4\pm 17,5$ msn idi. Gruplar arasında triküspit kapak Doppler değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-11).

Tablo-12: DEHB alt tiplerine ait standart pulsed Doppler ekokardiyografi değerleri

		Dikkat Eksikliği n:25	Hiperaktivite n:14	Kombine n:34	p
Mitral (Sol ventrikül)	E (cm/sn)	99,2±10,8	93,7±9,8	95±6,7	>0,05
	A (cm/sn)	46,3±6	44,1±8,3	46,4±4,6	>0,05
	E/A	2,1±0,24	2,1±0,33	2±0,22	>0,05
	DT (msn)	83,7±17,7	75,8±18,1	85,3±17,2	>0,05
Triküspit (Sağ ventrikül)	E (cm/sn)	68,6±8,6	67,3±8,7	66±7,6	>0,05
	A (cm/sn)	35,7±6	35,2±6	35,7±4,8	>0,05
	E/A	1,9±0,26	1,9±0,21	1,8±0,21	>0,05
	DT (msn)	81,8±18	85,6±7,9	86,2±16,5	>0,05

DEHB alt tipleri açısından değerlendirildiğinde dikkat eksikliği alt tipinde; mitral kapak maksimum E dalga velositesi $99,2\pm 10,8$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $46,3\pm 6$ cm/sn, E/A $2,1\pm 0,24$, DT $83,7\pm 17,7$ msn, triküspit kapak maksimum E dalga velositesi $68,6\pm 8,6$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $35,7\pm 6$ cm/sn, E/A $1,9\pm 0,26$ ve DT $81,8\pm 18$ msn idi. Hiperaktivite alt tipinde; mitral kapak maksimum E dalga velositesi $93,7\pm 9,8$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $44,1\pm 8,3$ cm/sn, E/A $2,1\pm 0,33$, DT $75,8\pm 18,1$ msn, triküspit kapak maksimum E dalga velositesi $67,3\pm 8,7$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $35,2\pm 6$ cm/sn, E/A $1,9\pm 0,21$ ve DT $85,6\pm 7,9$ msn olarak bulundu. Kombine tipte ise; mitral kapak maksimum E dalga velositesi $95\pm 6,7$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $46,4\pm 4,6$ cm/sn, E/A $2\pm 0,22$, DT $85,3\pm 17,2$ msn, triküspit

kapak maksimum E dalga velositesi $66\pm 7,6$ cm/sn, maksimum A dalga velositesi $35,7\pm 4,8$ cm/sn, E/A $1,8\pm 0,21$ ve DT $86,2\pm 16,5$ msn olarak idi. Tüm gruplar arasında pulsed Doppler ekokardiyografik değerlendirme açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-12).

3.Pulsed dalga doku Doppler ekokardiyografik değerlendirme

DEHB'li grupta; sağ ventrikül sistolik maksimum hız (Sdt) 14 ± 2 cm/sn, erken diyastolik maksimum hız (Edt) $17,9\pm 2,5$ cm/sn, geç diyastolik maksimum hız (Adt) $8,4\pm 1,5$ cm/sn ve Edt/Adt $2,1\pm 0,4$, E/Edt $3,8\pm 0,6$, izovolemik relaksasyon zamanı (IRdt) $37,3\pm 6,3$ msn, deselerasyon zamanı (DTdt) $62,4\pm 17,5$ msn idi. Kontrol grubunda; Sdt $13,7\pm 1,8$ cm/sn, Edt $17,1\pm 1,9$ cm/sn, Adt $8\pm 1,6$ cm/sn, Edt/Adt $2,2\pm 0,4$, E/Edt $3,9\pm 0,5$, IRdt $43,8\pm 8$ msn, DTdt $64,1\pm 12,1$ msn olarak bulundu. IRdt değerleri DEHB'li grupta anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0,001$), diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-13).

DEHB'li grupta interventriküler septum sistolik maksimum hız (Sdivs) $8\pm 1,2$ cm/sn, diyastolik maksimum hız (Edivs) $14\pm 1,9$ cm/sn, diyastolik maksimum hız (Adivs) $5,7\pm 0,9$ cm/sn ve Edivs/Adivs $2,4\pm 0,4$, E/Edivs $6,9\pm 1$, izovolemik relaksasyon zamanı (IRdivs) $40,6\pm 6,8$ msn, deselerasyon zamanı (DTdivs) $51,2\pm 10,1$ msn idi. Kontrol grubunda ise Sdivs $8,1\pm 1,2$ cm/sn, Edivs $14,4\pm 1,9$ cm/sn, Adivs $5,5\pm 0,9$ cm/sn, Edivs/Adivs $2,6\pm 0,5$, E/Edivs $6,7\pm 0,9$, IRdivs $44,7\pm 6,8$ msn ve DTdivs $52,1\pm 9,4$ msn olarak bulundu. Edivs/Adivs ve IRdivs, DEHB'li grupta kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunurken (sırası ile p değerleri $0,044$ ve $0,029$), diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-13).

DEHB'li grupta sol ventrikülde sistolik maksimum hız (Sdm) $9\pm 1,6$ cm/sn, erken diyastolik maksimum hız (Edm) $16,2\pm 3,1$ cm/sn, geç diyastolik maksimum hız (Adm) $6,2\pm 1,2$ cm/sn ve Edm/Adm oranı $2,6\pm 0,4$, E/Edm oranı $6,1\pm 1,2$, izovolemik relaksasyon zamanı (IRdm) $39,6\pm 6,4$ msn, deselerasyon zamanı (DTdm) $44,3\pm 8,7$ msn; kontrol grubunda ise Sdm $10,1\pm 2,6$ cm/sn, Edm $17\pm 2,6$ cm/sn, Adm $5,8\pm 1,3$ cm/sn ve

Edm/Adm $2,9\pm 0,6$, E/Edm oranı $5,7\pm 1$, IRdm $48,9\pm 9,4$ msn, DTdm $50,3\pm 7,1$ msn ve olarak bulundu. DEHB’li grupta Sdm, Edm/Adm, IRdm ve DTdm değerleri kontrol grubuna göre daha düşük idi (p değerleri sırasıyla 0,023, 0,007, $<0,001$ ve 0,001). Diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-13).

Tablo:13: Çalışma ve kontrol grubuna ait pulsed dalga doku Doppler EKO verileri

		DEHB n:73	Kontrol n:37	p
Sağ Ventrikül (Trikuspit)	Sdt (cm/sn)	14 \pm 2	13,7 \pm 1,8	$>0,05$
	Edt (cm/sn)	17,9 \pm 2,5	17,1 \pm 1,9	$>0,05$
	Adt (cm/sn)	8,4 \pm 1,5	8 \pm 1,6	$>0,05$
	Edt/Adt	2,1 \pm 0,4	2,2 \pm 0,4	$>0,05$
	E/Edt	3,8 \pm 0,6	3,9 \pm 0,5	$>0,05$
	IRdt (msn)	37,3 \pm 6,3	43,8 \pm 8	$<0,001$
	DTdt (msn)	62,4 \pm 17,5	64,1 \pm 12,1	$>0,05$
	İnterventriküler septum	Sdivs (cm/sn)	8 \pm 1,2	8,1 \pm 1,2
Edivs (cm/sn)		14 \pm 1,9	14,4 \pm 1,9	$>0,05$
Adivs (cm/sn)		5,7 \pm 0,9	5,5 \pm 0,9	$>0,05$
Edivs/Adivs		2,4 \pm 0,4	2,6 \pm 0,5	0,044
E/Edivs		6,9 \pm 1	6,7 \pm 0,9	$>0,05$
IRdivs (msn)		40,6 \pm 6,8	44,7 \pm 6,8	0,029
DTdivs (msn)		51,2 \pm 10,1	52,1 \pm 9,4	$>0,05$
Sol Ventrikül (Mitral)	Sdm (cm/sn)	9 \pm 1,6	10,1 \pm 2,6	0,023
	Edm (cm/sn)	16,2 \pm 3,1	17,03 \pm 2,6	$>0,05$
	Adm (cm/sn)	6,2 \pm 1,2	5,8 \pm 1,3	$>0,05$
	Edm/Adm	2,6 \pm 0,4	2,9 \pm 0,6	0,007
	E/Edm	6,1 \pm 1,2	5,7 \pm 1	$>0,05$
	IRdm (msn)	39,6 \pm 6,4	48,9 \pm 9,4	$<0,001$
	DTdm (msn)	44,3 \pm 8,7	50,3 \pm 7,1	0,001

DEHB alt tiplerindeki pulsed dalga doku Doppler değerleri: dikkat eksikliği alt tipinde; sağ ventrikül Sdt $14,5\pm1,9$ cm/sn, Edt $18,6\pm2,9$ cm/sn, Adt $8,8\pm1,6$ cm/sn, Edt/Adt $2,17\pm0,4$, E/Edt $3,7\pm0,6$, IRdt $35,9\pm5,8$ msn ve DTdt $62,1\pm18,2$ msn idi. Hiperaktivite alt tipinde; sağ ventrikül Sdt $13,9\pm1,8$ cm/sn, Edt $18,1\pm3,2$ cm/sn, Adt $8,5\pm1$ cm/sn, Edt/Adt $2,1\pm0,4$, E/Edt $3,8\pm0,7$, IRdt $38,7\pm3,6$ msn ve DTdt $59,4\pm8,2$ msn olarak bulundu. Kombine tipte ise; sağ ventrikül Sdt $13,6\pm2,1$ cm/sn, Edt $17,2\pm1,6$ cm/sn, Adt $8,1\pm1,6$ cm/sn, Edt/Adt $2,2\pm0,4$, E/Edt $3,8\pm0,5$, IRdt $38\pm7,7$ msn ve DTdt $64,3\pm20,9$ msn idi. Sağ ventrikül pulsed dalga doku Doppler parametreleri açısından üç grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-14).

Dikkat eksikliği alt tipinde; interventriküler septum Sdivs $8,6\pm1,2$ cm/sn, Edivs $14,5\pm2,2$ cm/sn, Adivs $6,1\pm0,6$ cm/sn ve Edivs/Adivs $2,3\pm0,3$, E/Edivs $6,9\pm1,1$, IRdivs $42,4\pm6,4$ msn ve DTdivs $51,7\pm12,1$ msn idi. Hiperaktivite alt tipinde; interventriküler septum Sdivs $7,7\pm1,3$ cm/sn, Edivs $13,9\pm2,2$ cm/sn, Adivs $5,4\pm1$ cm/sn, Edivs/Adivs $2,6\pm0,4$, E/Edivs $6,8\pm1,1$, IRdivs $40,9\pm7,9$ msn ve DTdivs $48,4\pm10,4$ msn olarak bulundu. Kombine tipte ise; interventriküler septum Sdivs $7,6\pm1,1$ cm/sn, Edivs $13,7\pm1,4$ cm/sn, Adivs $5,6\pm1$ cm/sn, Edivs/Adivs $2,5\pm0,3$, E/Edivs $6,9\pm0,8$, IRdivs $38,5\pm6,3$ msn ve DTdivs $52,3\pm7,7$ msn idi. Gruplar arasında Sdivs ve Adivs değerleri açısından istatistiksel olarak farklılık bulundu (p değeri sırası ile 0,021 ve 0,016). Sdivs kombine tipte diğer gruplara göre düşük saptandı ve dikkat eksikliği alt tipi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,018$). Adivs hiperaktivite alt tipinde diğer gruplara göre düşük saptandı ve dikkat eksikliği alt tipi ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$) (Tablo-14).

Dikkat eksikliği alt tipinde; sol ventrikülde Sdm $9\pm1,6$ cm/sn, Edm $16,3\pm3,6$ cm/sn, Adm $6,2\pm1,2$ cm/sn, Edm/Adm oranı $2,6\pm0,4$, E/Edm oranı $6,3\pm1,3$, IRdm $40\pm6,5$ msn ve DTdm $42,8\pm8,2$ msn idi. Hiperaktivite alt tipinde; sol ventrikül Sdm $8,8\pm1,4$ cm/sn, Edm $16,5\pm2,4$ cm/sn, Adm $6\pm0,8$ cm/sn, Edm/Adm $2,7\pm0,3$, E/Edm oranı $5,7\pm0,9$, IRdm $39,8\pm6,3$ msn ve DTdm $44,2\pm7,4$ msn olarak bulundu. Kombine tipte ise; sol ventrikülde Sdm $9,2\pm1,7$ cm/sn, Edm $16\pm3,1$ cm/sn, Adm $6,2\pm1,4$ cm/sn, Edm/Adm oranı $2,6\pm0,4$, E/Edm oranı $6,1\pm1,3$, IRdm $39,1\pm6,6$ msn ve DTdm $46,1\pm9,8$

msn idi. Sol ventrikül pulsed dalga doku Doppler parametreleri açısından üç grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-14).

Tablo:14: DEHB alt tiplerine ait pulsed dalga doku Doppler EKO verileri

		Dikkat Eksikliği n:25	Hiperaktivite n:14	Kombine n:34	p
Sağ Ventrikül (Trikuspit)	Sdt (cm/sn)	14,5±1,9	13,9±1,8	13,6±2,1	>0,05
	Edt (cm/sn)	18,6±2,9	18,1±3,2	17,2±1,6	>0,05
	Adt (cm/sn)	8,8±1,6	8,5±1,09	8,1±1,6	>0,05
	Edt/Adt	2,1±0,4	2,14±0,4	2,2±0,4	>0,05
	E/Edt	3,7±0,6	3,81±0,7	3,8±0,5	>0,05
	IRdt (msn)	35,9±5,8	38,7±3,6	38±7,7	>0,05
	DTdt (msn)	62,1±18,2	59,4±8,2	64,3±20,9	>0,05
	İnterventrikül er septum	Sdivs (cm/sn)	8,6±1,2	7,7±1,37	7,6±1,1
Edivs (cm/sn)		14,5±2,2	13,9±2,2	13,7±1,4	>0,05
Adivs (cm/sn)		6,1±0,6	5,4±1	5,6±1	0,016**
Edivs/Adivs		2,3±0,3	2,6±0,4	2,5±0,3	>0,05
E/Edivs		6,9±1,1	6,8±1,1	6,9±0,8	>0,05
IRdt (msn)		42,4±6,4	40,9±7,9	38,5±6,3	>0,05
DTdivs (msn)		51,7±12,1	48,4±10,4	52,3±7,7	>0,05
Sol Ventrikül (Mitral)	Sdm (cm/sn)	9±1,6	8,8±1,4	9,2±1,7	>0,05
	Edm (cm/sn)	16,3±3,6	16,5±2,4	16±3,1	>0,05
	Adm (cm/sn)	6,2±1,17	6±0,8	6,2±1,4	>0,05
	Edm/Adm	2,6±0,4	2,7±0,3	2,6±0,4	>0,05
	E/Edm	6,3±1,3	5,7±0,9	6,1±1,3	>0,05
	IRdm (msn)	40±6,5	39,8±6,3	39,1±6,6	>0,05
	DTdm (msn)	42,8±8,2	44,2±7,4	46,1±9,8	>0,05

* Kombine-dikkat eksikliği arasında $p=0,018$

**Hiperaktivite-dikkat eksikliği arasında $p=0,01$

Aortik katılık indeksleri

Aortik katılık indeksleri değerlendirildiğinde; DEHB'li grupta aortik sistolik ve diyastolik çap $11,8\pm 1,6$ mm ve $8,4\pm 1,2$ mm, kontrol grubunda ise $11,5\pm 1,5$ mm ve $8,1\pm 0,9$ mm idi. Gruplar arasında aortik sistolik ve diyastolik çap açısından farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo-15). DEHB'li grupta aortik gerginlik $0,41\pm 0,12$ ve kontrol grubunda $0,43\pm 0,12$ olarak bulundu. Gerilme elastik modülü (Ep) ve diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü (Ep*) DEHB'li grupta sırasıyla $108,8\pm 51,1$ NxM^{-2} ve $1,6\pm 0,7$ iken, kontrol grubunda $98\pm 36,1$ NxM^{-2} ve $1,5\pm 0,7$ olarak saptandı. Aortik "distensibility" (DIS) DEHB'li grupta $2\pm 0,6$ $10^{-6}cm^2dyne^{-1}$ ve kontrol grubunda $2,3\pm 0,8$ $10^{-6}cm^2dyne^{-1}$ idi. Aortik katılık indeksi (β SI), ise DEHB'li grupta $0,55\pm 0,25$ ve kontrol grubunda $0,52\pm 0,21$ olarak saptandı. DEHB'li grupta aortik gerginlik ve "distensibility" düşük; Ep, Ep* ve β SI yüksek olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-15).

Tablo-15: Çalışma ve kontrol grubuna ait aortik katılık indeksleri

Parametreler	DEHB n:73	Kontrol n:37	p
Aort sistolik çap (mm)	$11,8\pm 1,6$	$11,5\pm 1,5$	$>0,05$
Aort diyastolik çap (mm)	$8,4\pm 1,2$	$8,1\pm 0,9$	$>0,05$
Aortik gerginlik (%)	$0,41\pm 0,12$	$0,43\pm 0,12$	$>0,05$
Ep (NxM^{-2})	$108,8\pm 51,1$	$98\pm 36,1$	$>0,05$
Ep*	$1,6\pm 0,7$	$1,5\pm 0,7$	$>0,05$
DIS ($10^{-6}cm^2dyne^{-1}$)	$2\pm 0,6$	$2,3\pm 0,8$	$>0,05$
β SI	$0,55\pm 0,25$	$0,52\pm 0,21$	$>0,05$

DEHB alt tipleri arasında değerlendirme yapıldığında dikkat eksikliği alt tipinde; aortik sistolik çap $12,4\pm 1,5$ mm, aortik diyastolik çap $8,6\pm 1,3$ mm, aortik gerginlik $0,43\pm 0,09$, Ep $103,9\pm 35,9$ NxM^{-2} , Ep* $1,5\pm 0,5$, DIS $2\pm 0,5$ $10^{-6}cm^2dyne^{-1}$ ve β SI $0,51\pm 0,15$ idi. Hiperaktivite alt tipinde; aortik sistolik çap $11,3\pm 1,1$ mm, aortik

diyastolik çap $8,1\pm 0,9$ mm, aortik gerginlik $0,4\pm 0,1$, Ep $106\pm 32,2$ NxM^{-2} , Ep^* $1,6\pm 0,5$, DIS $2\pm 0,6$ $10^{-6}cm^2dyne^{-1}$ ve β SI $0,53\pm 0,17$ olarak bulundu. Kombine tipte ise; aortik sistolik çap $11,5\pm 1,7$ mm, aortik diyastolik çap $8,3\pm 1,1$ mm, aortik gerginlik $0,39\pm 0,14$, Ep $113,6\pm 65,6$ NxM^{-2} , Ep^* $1,7\pm 0,9$, DIS $2\pm 0,6$ $10^{-6}cm^2dyne^{-1}$ ve β SI $0,58\pm 0,3$ idi. Gruplar arasında aortik sistolik ve diyastolik çap açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-16). Aortik katılık parametreleri açısından bakıldığında kombine tipte aortik gerginlik diğer gruplara göre daha düşük; Ep , Ep^* ve β SI diğer gruplara göre yüksek olsada gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-16).

Tablo-16: DEHB alt tiplerine ait aortik katılık indeksleri

Parametreler	DEHB n:73	Kontrol n:37	p
Aort sistolik çap (mm)	$11,8\pm 1,6$	$11,5\pm 1,5$	$>0,05$
Aort diyastolik çap (mm)	$8,4\pm 1,2$	$8,1\pm 0,9$	$>0,05$
Aortik gerginlik (%)	$0,41\pm 0,12$	$0,43\pm 0,12$	$>0,05$
Ep (NxM^{-2})	$108,8\pm 51,1$	$98\pm 36,1$	$>0,05$
Ep^*	$1,6\pm 0,7$	$1,5\pm 0,7$	$>0,05$
DIS ($10^{-6} cm^2 dyne^{-1}$)	$2\pm 0,6$	$2,3\pm 0,8$	$>0,05$
β SI	$0,55\pm 0,25$	$0,52\pm 0,21$	$>0,05$

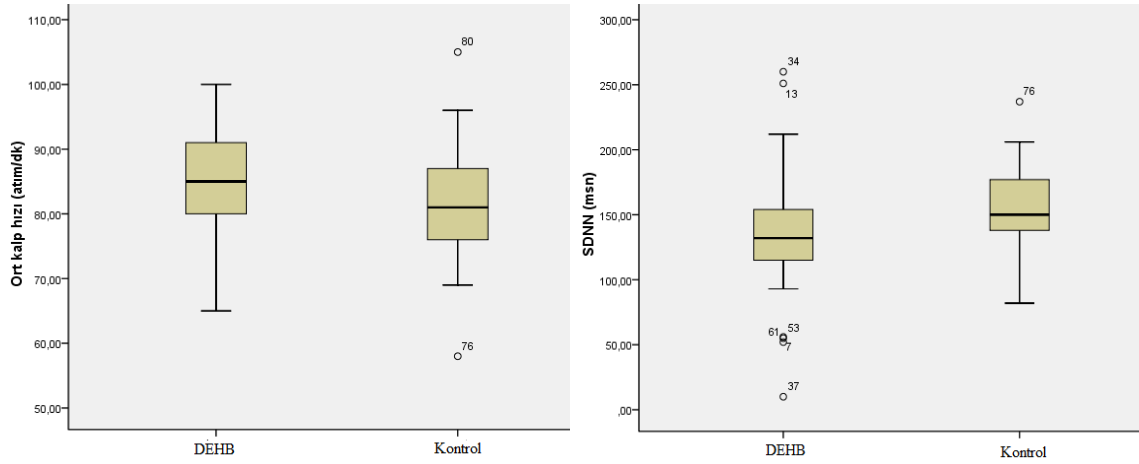
Kalp hızı değişkenliğine ait veriler

DEHB'li hastalar ve kontrol grubundaki çocukların KHD analizi "*Time domain*" parametreleri ile değerlendirildi. DEHB'li grupta; ortalama (ort) kalp hızı $85,4\pm 8,2$ /dk, minimum (min) kalp hızı $57,3\pm 10,2$ /dk, maksimum (max) kalp hızı $140,1\pm 16,2$ /dk, SDNN $136,1\pm 41,6$ msn, pNN50 $26\pm 13,4$ ve rMSSD $62,3\pm 29$ idi. Kontrol grubunda; ort kalp hızı $81\pm 8,6$ /dk, min kalp hızı $53,9\pm 10,9$ /dk, max kalp hızı $134,5\pm 13,2$ /dk, SDNN $154,7\pm 30,8$ msn, pNN50 $35,8\pm 12,8$ ve rMSSD $83,5\pm 35,7$ msn olarak saptandı. DEHB'li grupta ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı yüksek; SDNN,

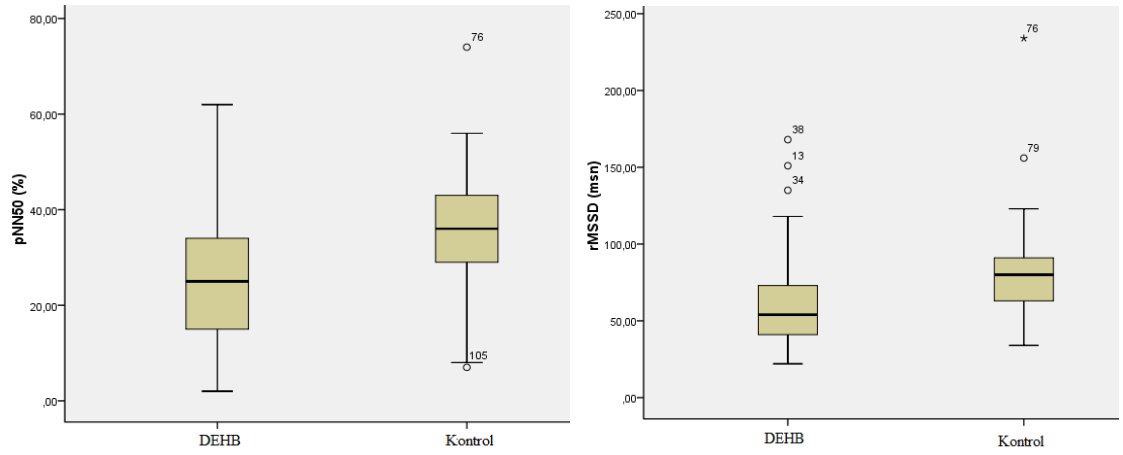
pNN50 ve rMSSD değerleri düşük olarak bulundu. Ortalama kalp hızındaki yükseklik ve SDNN, pNN50 ve rMSSD değerlerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi (p değerleri sırasıyla 0,009, 0,002, <0,001 ve <0,001) (Tablo-17) (Şekil-12, Şekil-13).

Tablo-17: Çalışma ve kontrol grubuna ait kalp hızı değişkenliği parametreleri

KHD parametreleri	DEHB n=73	Kontrol n=37	p
Ort kalp hızı (atım/dk)	85,4±8,2	81±8,6	0,009
Min kalp hızı (atım/dk)	57,3±10,2	53,9±10,9	> 0,05
Max kalp hızı (atım/dk)	140,1±16,2	134,5±13,2	> 0,05
SDNN (msn)	136,1±41,6	154,7±30,8	0,002
pNN50 (%)	26±13,4	35,8±12,8	< 0,001
rMSSD (msn)	62,3±29,06	83,5±35,7	< 0,001



Şekil-12: Çalışma ve kontrol grubunun ortalama kalp hızı ve SDNN değerleri (p<0,05)



Şekil-13: Çalışma ve kontrol grubunun pNN50 ve rMSSD değerleri ($p < 0,05$)

KHD parametreleri DEHB alt tipleri açısından bakıldığında: dikkat eksikliği alt tipinde; ortalama kalp hızı $81,8 \pm 7,3$ /dk, minimum kalp hızı $54,8 \pm 8,6$ /dk, maksimum kalp hızı $139,2 \pm 12,9$ /dk, SDNN $150,8 \pm 36,9$ msn, pNN50 $33,3 \pm 13,6$ ve rMSSD $78,9 \pm 34,1$ msn idi. Hiperaktivite alt tipinde ortalama kalp hızı $88 \pm 8,4$ /dk, minimum kalp hızı $54,8 \pm 10,5$ /dk, maksimum kalp hızı $145,2 \pm 13,7$ /dk, SDNN $136,8 \pm 40,6$ msn, pNN50 $24,6 \pm 11,7$ ve rMSSD $61,2 \pm 25,9$ msn olarak bulundu. Kombine tipte ise; ortalama kalp hızı $87,1 \pm 8,1$ /dk, minimum kalp hızı $60,1 \pm 10,6$ /dk, maksimum kalp hızı $138,6 \pm 19$ /dk, SDNN $125 \pm 42,9$ msn, pNN50 $21,3 \pm 11,9$ ve rMSSD $50,6 \pm 19,5$ msn idi. Ortalama kalp hızı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p = 0,01$). Ortalama kalp hızı, dikkat eksikliği alt tipinde hiperaktivite alt tipi ve kombine tipe göre azalmış idi (p değeri sırasıyla 0,007 ve 0,014) (Şekil-14). Minimum kalp hızı kombine tipte diğer gruplara göre yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Maksimum kalp hızı, hiperaktivite alt tipinde diğer gruplara göre yüksek saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). SDNN değeri dikkat eksikliği alt tipinde diğer gruplara göre yüksek saptandı fakat gruplar arasındaki değerlendirilmede bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). pNN50 değeri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p = 0,002$). Dikkat eksikliği alt tipinde diğer gruplara göre yüksek olmakla birlikte kombine tip ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,001$) (Şekil-15). rMSSD değeri gruplar arasında değerlendirildiğinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0,001$). Dikkat

eksikliği alt tipinde diğer gruplara göre yüksek olmakla birlikte kombine tip ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo-18) (Şekil-16).

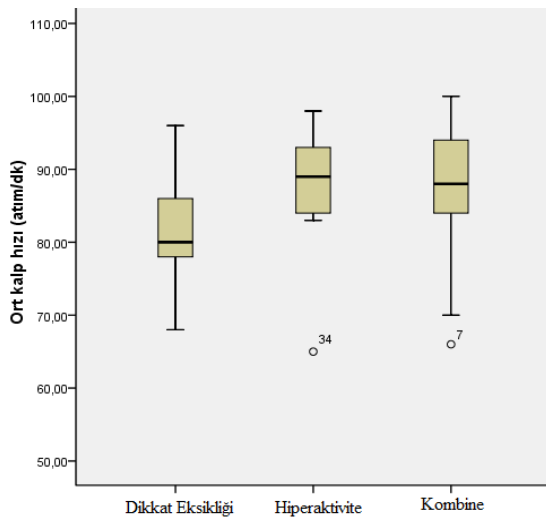
Tablo-18: DEHB alt tiplerine ait kalp hızı değişkenliği parametreleri

KHD parametreleri	Dikkat Eksikliği n:25	Hiperaktivite n:14	Kombine n:34	p
Ort kalp hızı	81,8±7,3	88±8,4	87,1±8,1	0,01*
Min kalp hızı	54,8±8,6	54,8±10,5	60,1±10,6	>0,05
Max kalp hızı	139,2±12,9	145,2±13,7	138,6±19	>0,05
SDNN (msn)	150,8±36,9	136,8±40,6	125±42,9	>0,05
pNN50 (%)	33,3±13,6	24,6±11,7	21,3±11,9	0,002**
rMSSD (msn)	78,9±34,1	61,2±25,9	50,6±19,5	0,001***

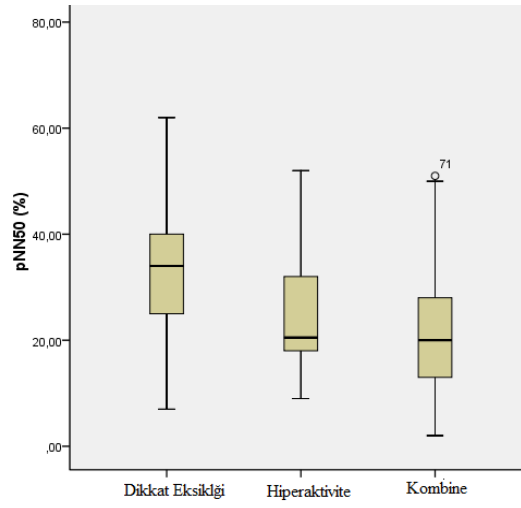
* Dikkat eksikliği-kombine $p=0,007$, Dikkat eksikliği-hiperaktivite $p=0,014$

** Dikkat eksikliği-kombine $p=0,001$

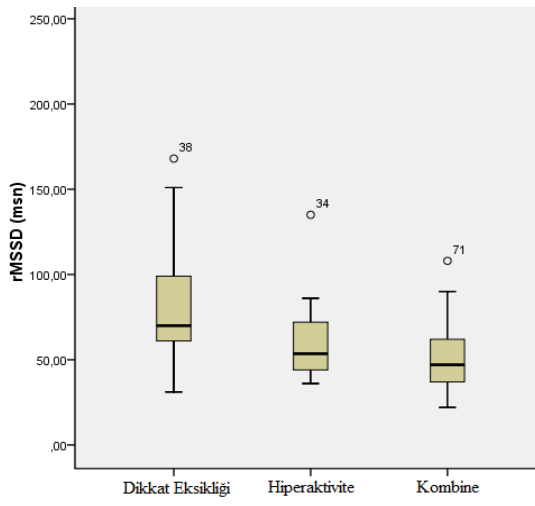
*** Dikkat eksikliği-kombine $p<0,001$



Şekil-14: DEHB alt tiplerinin ortalama kalp hızı değerleri ($p<0,05$)



Şekil-15: DEHB alt tiplerinin pNN50 değerleri ($p < 0,05$)



Şekil-16: DEHB alt tiplerinin rMSSD değerleri ($p < 0,05$)

TARTIŞMA

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, çocukluk döneminde başlayıp yaşam boyu devam eden ve toplumda sık görülen bir rahatsızlıktır. Prevalansının çocuklarda ve ergenlerde %2,2 ile 17,8 arasında olduğu bildirilmektedir (33-35). Etkilenen bireylerin sosyal, ailesel ve mesleki hayatlarında pek çok olumsuzluklara yol açması nedeniyle önemli bir toplumsal sorun oluşturmaktadır. Tanısı, çocuk ve çocuğun bakımını üstlenen kişiler (aile, öğretmen, bakıcı gibi) ile görüşmeler sonucunda DSM-V tanı kriterlerine göre koyulur. Buna göre DEHB'nin dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik olmak üzere iki belirtisi vardır. Bu belirtilerin sürekli (en az 6 ay) olması ve birden fazla ortamda (ev, okul gibi) görülmesi gerekmektedir. Değerlendirmeler sonucunda hastalar; dikkat eksikliği ön planda olan, hiperaktivite ön planda olan veya her iki belirtinin de belirgin olduğu kombine tip DEHB tanısını alırlar (1). DEHB multifaktöriyel bir bozukluk olup; etiyojide genetik, çevresel ve nörobiyolojik pek çok olası etkenin üzerinde durulmaktadır (42-47).

DEHB'nin çocukluk çağında başlamakla birlikte hastaların 2/3'ünde erişkin yaşlara kadar devam ettiği bilinmektedir (39,40). Çocukların okul hayatına başlamaları ile birlikte okul ve sosyal hayatta oluşan zorlukların ön plana çıkması ve öğretmenlerin bu konuda duyarlı olması nedeniyle ailelerin çocukları polikliniğe getirme oranları yedi yaşından sonra artmaktadır. Hiperaktivenin ön planda olduğu hastalar çevreye verdikleri zarar nedeniyle okul öncesi dönemde de aileler tarafından fark edilebilmekte ve bu hastalar dikkat eksikliği ön planda olan tipe göre daha erken tanı almaktadırlar. Toplumun bilinçlenmesi ile birlikte hastalığın tanısı daha erken yaşlara kaymaktadır. Çalışmamıza 7-18 yaşları arasındaki çocuklar dahil edildi ve çalışma grubunun yaş ortalaması 9,8 yıl idi.

DEHB alt tiplerinin yaygınlığının değerlendirildiği çalışmalarda farklı bilgiler olsa da, genelde toplumsal kaynaklı çalışmalarda dikkat eksikliği alt tipi daha yaygın iken; klinik kaynaklı çalışmalarda kombine tip daha yaygın saptanmıştır (122,123). 2012'de yapılmış bir metaanaliz çalışmasına göre toplumda en sık görülen tipin dikkat

eksikliği alt tipi olduğu bildirilmiştir (122). İnci ve arkadaşlarının 1000 DEHB'li çocuk ve ergeni dahil ettiği çalışmada ise (123), bizim çalışmamıza benzer şekilde en yüksek oranda kombine tipin (%57,1) görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada dikkat eksikliği alt tipi %39,9, hiperaktivite alt tipi %3 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda, İnci ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde en yüksek orada kombine tip %46,6 (34 hasta), ikinci sıklıkta dikkat eksikliği alt tipi %34,2 (25 hasta) ve en az oranda da hiperaktivite alt tipi %19,2 (14 hasta) vardı.

Prevalans çalışmalarından elde edilen bulgular, hastalığın erkeklerde kızlara göre daha sık izlendiğini göstermektedir. Özcan ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada (124) çocuklarda kız/erkek oranı 8/22 olarak belirtilmiştir. Biederman ve arkadaşları ise DEHB'nin erkeklerde kızlara göre 3,5 kat fazla olduğunu ifade etmişlerdir (37). DEHB prevalansına ait bir metaanalizde (122) prevalans; erkek çocuklarda %10,1 ve kız çocuklarında %6,1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak DEHB erkeklerde daha sık olarak saptandı ve kız/erkek oranı 20/53 idi. Yapılan çalışmalar ile erkek çocuklarda hiperaktivite alt tipinin, kız çocuklarda ise dikkat eksikliği alt tipinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (38). Ülkemizden Tahiroğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (125), dikkat eksikliği alt tipinde; %44 kız, %56 erkek hiperaktivite alt tipinde; %27 kız, %8 erkek kombine tipte ise %24 kız, %76 erkek olmak üzere her üç alt tipte de erkeklerin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda alt tiplere göre cinsiyet dağılımı; dikkat eksikliği alt tipinin %28'i kız, %72'si erkek; hiperaktivite alt tipinin %14,3'ü kız, %85,7'si erkek; kombine tipin ise %33,4'ü kız, %67,6'sı erkek şeklindeydi. Çalışmamız, Tahiroğlu ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu idi ve her üç alt tip de erkeklerde daha sık olmakla birlikte, erkek/kız oranı en yüksek hiperaktivite alt tipinde saptandı.

Obezite ile DEHB ilişkisinin değerlendirildiği bir metaanalizde (126), obezite prevalansının DEHB olan hastalarda DEHB olmayanlara göre yetişkinlerde %70 oranında, çocuk ve ergenlerde %40 oranında olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise (127), 11159 çocuk ve ergen değerlendirilmiş, obezite ile DEHB ilişkisinin sadece ergen kızlarda anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Wentz ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada (128) normal kilonun üzerinde olan çocuklarda DEHB gibi nörogelişimsel bir bozukluk olma riski 3 kat artmış olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada da (129), DEHB'li 5-6 yaş arasındaki erkek çocukların; vücut ağırlıkları, boyları ve vücut kitle indeksleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise (130); DEHB'li çocuk ve ergenlerde hem obezite, hem de malnutrisyon prevalansının normal kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda DEHB'li hastalarda kardiyak etkilenme araştırıldığı için obez ve malnütre çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda DEHB'li hastalar ve kontrol grubu; boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi açısından benzerdi.

DEHB etyolojisini aydınlatmak için yapılan çalışmalar sonucunda; genetik, çevresel ve nörobiyolojik birçok olası etmenin üzerinde durulmaktadır (42-47). DEHB'nin ailesel ve genetik geçişli bir bozukluk olduğuna dair yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur (42-45). Faraone ve arkadaşları (44), DEHB olan bireylerin birinci derece akrabalarında bozukluğun görülme sıklığının normal popülasyona oranla beş kat arttığını göstermişlerdir. Yapılan genetik çalışmalar ile çoğunluğu katekolaminerjik sistemle ilgili olan genler DEHB patogenezinde suçlanmıştır (45,46). Özellikle dopamin D4 ve D5 reseptörünü (DRD4, DRD5), dopamin taşıyıcısını (DAT1), serotonin taşıyıcısını (SLC6A3 ve SLC6A4), serotonin 1B reseptörünü (HTR1B), dopamin beta hidroksilazı (DBH) ve sinaptosomal ilişkili proteini (SNAP25) kodlayan genlerindeki varyasyonların DEHB riskini arttırdığı bildirilmektedir,. DEHB'nin çevresel etkenlerle ilişkisi de pek çok çalışmaya konu olmuştur. Bu etkenler içerisinde; prematürite, düşük doğum ağırlığı, maternal sigara, alkol, kafein ve madde kullanımı, maternal stres ve psikopatolojiler, doğum komplikasyonları gibi prenatal ve perinatal özellikler; toksinler (kurşun, pestisit); beslenme sorunları (gıda katkı maddeleri, besin alerjisi, aşırı şekerli yiyecek ve içecekler, demir, çinko ve esansiyel yağ asidi eksiklikleri), travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar (ensefalit, menenjit vs), aile içi çatışmalar, erken yoksunluk ve düşük sosyoekonomik seviye gibi psikososyal etkileşimler yer almaktadır. Bunlar arasında en çok prematürite, düşük doğum ağırlığı ve annenin sigara kullanımı üzerinde

durulmaktadır. Anemi, hipotroidi ve kardiyak hastalıklar gibi hastalıkların da DEHB bulgularını ortaya çıkarabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (46,47).

Son yıllarda DEHB'nin nörobiyolojik temelleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Hastalığın oluşumuyla kesin olarak ilişkilendirilebilen bir bozukluk saptanamamış olsa da; hayvan deneyleri, fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları ve tedavide noradrenerjik ajanların etkili olması patogeneizde serebral korteksteki katekolamin metabolizmasının düzensizliğine işaret etmektedir (48,49). DEHB saptanan hastalarda MR, PET ve fMR ile yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında beyinde yapısal ve işlevsel farklılıklar saptanmıştır (2-7). Yapısal olarak serebral, serebellar ve subkortikal alanlarda hacim kaybı gösterilmiştir. Farklılıklar özellikle prefrontal korteks gibi ön beyin bölgelerinde ve subkortikal yapılarda daha belirgindir. fMR beyin görüntüleme çalışmaları ile de beynin dikkat, yürütücü işlevler ve inhibitör kontrolü düzenleyen bölgeleri olan dorsolateral prefrontal korteks, inferiyor frontal korteks, anterior singulat korteks ile subkortikal yapılar arasındaki nöronal ağlarda işlevsel bozukluklar saptanmıştır (5,6). Bu ağların faaliyetleri dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerle ayarlanmaktadır. Tedavide kullanılan metilfenidat, amfetamin ve atomeksetin gibi dopamin ve noradrenalin agonisti ajanların katekolamin dengesizliğini düzelterek olumlu etkiler sağladığı bilinmektedir (48,52). DEHB'de etkilendiği gösterilen bu beyin bölgelerinin aynı zamanda tüm vücutta otonom regülasyonu sağlayan ve santral otonomik ağ olarak da bilinen beyin bölgelerini içerdiği görülmektedir (92).

Santral otonomik ağ, 1993'de Benarroch tarafından tanımlanmıştır (101) ve ön beyinde; anterior singulat, insular prefrontal korteks, ventromedial prefrontal korteks, amigdala ve hipotalamusun paraventriküler nukleusu, orta beyinde; periakvaduktal gri madde ve arka beyinde; nukleus ambiguus, ventrolateral ve ventromedial medulladan oluşmaktadır. Santral otonomik ağdaki kompleks mekanizmalar sonucu sempatik etki, subkortikal yapıların (amigdala, hipotalamus) aktivitesi ile ilişkiliken parasempatik etki, kortikal yapıların (prefrontal, insular ve singulat korteks) aktivitesi ile ilişkilidir.

Beyindeki otonom işlevlerin düzenlendiği bu merkezlerde olan patolojiler sonucunda otonom disfonksiyon gelişmektedir. Etkilenen bölgeye göre de sempatik aktivitede azalma-parasempatik aktivitede artma veya sempatik aktivitede artma-parasempatik aktivitede azalma şeklinde farklı sonuçlar oluşabilmektedir. Otonom disfonksiyon sonucu pek çok organ fonksiyonu etkilenmektedir. Kalpte de otonom disfonksiyona bağlı olarak; kalp hızı, kan basıncı, kalp hızı değişkenliği ve elektrokardiyografik değişiklikler görülebilmektedir (8-10,24,25,95-100). Otonom disfonksiyonda ayrıca kan basıncı yüksekliği sebebiyle arteriyel damar sisitemi de etkilemekte ve artriye katılık gelişmektedir (88). Santral otonomik ağda ekilenme sonucu otonom disfonksiyon saptanan pek çok hastalıkta (ailesel disotonomi sendromları, konjenital santral hipovekilasyon sendromu, Rett sendromu, otizm ve myotonik distrofi, vb) kalbin de etkilendiği yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir (8-10,98-100). DEHB’li hastalarda yapılan MR, PET, fMR gibi görüntüleme yöntemleri ile santral otonomik ağda etkileme olduğu bildirilmiştir (2-7). Bu nedenle DEHB de otonom disfonksiyonun geliştiği hastalıklardan biri olarak düşünülmektedir.

DEHB’li hastalarda alt tiplere göre de beyinde etkilenimin farklı olduğu saptanmıştır (54-60). Bu farklı etkilenimin otonom etkilenmede farklılığa yol açıp açmadığıda dair literatürde yapılmış az sayıda çalışma vardır (26,27). Biz de çalışmamızda DEHB’de meydana gelen otonom disfonksiyonun kalbe olan etkilerini ve bu etkinin DEHB alt tiplarına göre farklılık gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.

DEHB’li hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda kalp hızı yüksek (18,19,24,25,103) saptanırken; bazı çalışmalarda ise azalmış (104) olarak bulunmuştur. İmeraj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (18), DEHB’li 30 çocuğun kalp hızları 5 gün boyunca takip edilmiş ve DEHB’li çocuklarda özellikle akşam-gece saatlerinde kalp hızlarındaki artışın daha fazla olduğu görülmüştür. Kalp hızındaki bu yüksekliğin DEHB’li hastalardaki azalmış parasempatik aktivite-artmış sempatik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmüştür. Tonhajzerova ve arkadaşları (19), DEHB’li hastaların kalp hızlarını hem yatar, hem de ayağa kalkma sonrası değerlendirmişler ve her iki

pozisyonda da kalp hızınının DEHB'li hastalarda daha yüksek olduğunu ve iki farklı pozisyondaki kalp hızındaki değişimin ise daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun DEHB'li hastalardaki otonom disfonksiyona bağlı olduğu yorumunu yapmışlardır. Buchhorn ve arkadaşları (24) ile Rukmani ve arkadaşları (25) tarafından yapılan çalışmalarda da DEHB'li hastalardaki kalp hızı daha yüksek olarak bulunmuştur. Negroa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (104), DEHB'li çocuklarda kalp hızı daha düşük olarak bulunmuş ve ilaç tedavisi ile kalp hızının normale döndüğü gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olarak DEHB'li çocuklarda kalp hızı, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Bu durum DEHB'li hastalarda sempatik aktivitenin arttığına-parasempatik aktivitenin azaldığına işaret etmektedir. Çalışmamızda DEHB alt tipleri de kalp hızı açısından karşılaştırıldı. Kombine tipteki hastalarda diğer alt tiplere göre kalp hızı daha yüksek saptandı ve hiperaktivite alt tipi ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum kombine tipte sempatik aktivitede artma-parasempatik aktivitede azalmanın diğer gruplara göre daha belirgin olduğunu desteklemektedir. Literatürde DEHB alt tiplerinin kalp hızı açısından karşılaştırıldığında başka bir çalışma bulunmamaktadır.

DEHB'li hastalarda kan basıncının değerlendirildiği çalışmaların çoğunda (19,105); hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Meyer ve arkadaşlarının 2015 yılında 430 DEHB'li çocuk ile yaptığı çalışmada (20), DEHB'li çocuklarda hem sistolik hem diyastolik kan basınçları düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışma ile DEHB'li çocuklarda D vitamini düzeyi de düşük saptanmış ve kan basıncındaki düşüklük ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır. Fuemmeler ve arkadaşları ise 1995-2009 yılları arasında 15197 katılımcı ile yaptıkları geniş çaplı çalışmada (21); DEHB'li hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde yükseklik saptamışlardır. Ek olarak bu çalışmada hasta grubunda vücut kitle indeksinin de yüksek saptanması üzerine DEHB'li hastalardaki kan basıncı yüksekliğinin obezite ile ilişkili olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Çalışmamızda DEHB'li hastalarda diyastolik kan basıncını normal, sistolik kan basıncını ise yüksek olarak saptadık. DEHB'li hastalarda sistolik kan basıncı sağlıklı çocuklara göre yüksek saptanmakla

birlikte, tüm hastaların kan basıncı yaş-boy ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde 95 persentilin altında idi. DEHB'li hastalarda saptanan sistolik kan basıncındaki artış, artmış sempatik aktivite-azalmış parasempatik aktivitenin göstergesi olabilir. DEHB alt tiplerini kan basıncı açısından karşılaştırdığımızda ise; diyastolik kan basıncında gruplar arasında farklılık yokken, sistolik kan basıncını dikkat eksikliği alt tipinde diğer tiplere göre daha yüksek olarak saptadık.

Otonom disfonksiyona bağlı kalpte depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinde etkilenme olması sonucunda; EKG'de QT-QTc intervalinde uzama, atriyal ve ventriküler aritmiler görülebilmektedir (95-97). Ek olarak kalp hızı ve tansiyon değişikliklerine sekonder, EKG'de taşikardi-bradikardi ve ventriküler hipertrofi bulguları da saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalar ile artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilere eğilim arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (95-97). Minimum QT intervali erken repolarizasyonu, maksimum QT intervali geç repolarizasyonu gösterir. QT dispersiyonu, maksimum QT intervali ile minimum QT intervali arasındaki fark olarak tanımlanır (68). QT dispersiyonunda uzama, ventrikül inhomojenitesini gösterir. Uzamış QT dispersiyonu, subklinik ateroskleroz, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, ventriküler hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomyopati ve uzun QT sendromu gibi çeşitli kalp hastalıklarında görülmektedir (76-78). Bienias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (10) otonom disfonksiyonla seyreden myotonik distrofi hastalarda QT dispersiyonunda artış olduğu saptanmıştır. Guideri ve arkadaşları ise (8) Rett sendromlu hastalarda, sempatovagal dengenin sempatik lehine bozulduğunu ve bunun sonucunda kalp hızında artma, KHD'nde azalma ve QTc'de uzama olduğu göstermişlerdir. DEHB'li hastalarda yapılmış bir çalışmada, Nahshoni ve arkadaşları (23) 50 hastanın elektrokardiyografilerini değerlendirmiş ve erken repolarizasyon (QRS-ST bağlantısında elevasyon) saptamışlardır. Aynı çalışmada hastaların EKG'lerinde QT ve QTc intervallerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Zhang ve arkadaşları (131) tedavi öncesi 48 DEHB'li hastayı QTc açısından değerlendirmişler ve istatistiksel olarak farklılık saptamamakla birlikte maksimum QTc'de artış olduğunu göstermişlerdir. Prasad ve

arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (132), tedavi almayan DEHB'li hastalar ile sağlıklı çocukların QTc değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mahle ve arkadaşları (22) 2009 yılında kesitsel olarak DEHB'li 1470 hastanın elektrokardiyografilerini değerlendirmişler ve sık görülen patolojik EKG bulgularının; sol ventrikül hipertrofisi (%28,2) sağ ventrikül hipertrofisi (%20,5) ve QT intervalinde uzama (%18,5) olduğunu saptamışlardır. Benzer bir çalışmayı Tothomas ve arkadaşları da 2011 yılında yapmıştır (106). Bu çalışma ile 372 DEHB hastasına ilaç tedavisi öncesi EKG çekilmiş ve 24 hastada patolojik EKG bulguları saptanmıştır. Bu bulgular QTc'de uzama, ventriküler hipertrofi, atriyal ve ventriküler erken vuru örneklerini içermektedir. Shahani ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada ise (107), tedavi almayan 341 hasta kesitsel olarak değerlendirilmiş ve hastaların 17'sinde patolojik EKG bulgusu saptanmıştır. En sık saptanan EKG değişikliklerinin sırası ile sağ ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül hipertrofisi, QTc'de uzama, atriyal genişleme, anormal aks ve prematür atriyal vuru olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların hepsinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda ilaç tedavisi öncesi elektrokardiyografi değerlendirmesinin; hipertrofik kardiyomyopati, uzun QT sendromları, Wolf Parkinson-White sendromu ve aritmileri saptamak açısından önemli olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirinde erken vuru ve ventrikül hipertrofisine ait bulgu saptamadık. Sadece 4 hastamızda inkomplet sağ dal bloğu vardı. Manuel olarak hesaplanan EKG parametrelerinden; QTd, ortQTc, maxQT, maxQTc, minQT ve minQTc değerleri ise DEHB grubunda daha yüksek olmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. DEHB alt tipleri arasında yapılan değerlendirmede de; QTd, kombine tipte diğer gruplara göre QTcd ise, dikkat eksikliği alt tipinde diğer gruplara göre daha yüksek saptanmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

DEHB'li hastalarda ekokardiyografi ile yapılmış az sayıda çalışma vardır (17,22,117). DEHB etyolojisini aydınlatmak için yapılan çalışmalarda (26,116); DEHB ile konjenital kalp hastalıkları arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmuştur. DEHB'nin çocukluk çağında sık görülen bir bozukluk olması, konjenital kalp hastalıklarının aynı yaş grubunda daha sık görülmesi bu birlikteliği güçlendirmektedir.

Arı ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada (117), toplam 141 DEHB'li hastayı tedavi öncesi değerlendirmişlerdir. Takipte kardiyak semptom tarifleyen hastalara yaptıkları ekokardiyografi ile; üç hastada biküspit aortik kapak, iki hastada patent foramen ovale, bir hastada sekundum atriyal septal defekt, bir hastada sekundum atriyal septal defekt+ventriküler septal defekt ve bir hastada mitral kapakta kleft olmak üzere toplam sekiz hastada yapısal patoloji varlığını saptamışlardır. Mahle ve arkadaşları ise 2009 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada (22), elektrokardiyografisinde patoloji saptanan 119 DEHB'li hastanın 63'ünü ekokardiyografi ile değerlendirmişler ve iki hastada biküspit aortik kapak, bir hastada da sekundum atriyal septal defekt saptamışlardır. Çalışmamızda bir hastamızda geniş atriyal septal defekt saptandı ve çalışma dışı bırakıldı.

Konvansiyonel ekokardiyografi, kalbin anatomik yapısını (kardiyak boşlukların çaplarını, septum-duvar kalınlıklarını ve kalp kapak yapılarını) görüntülemenin yanı sıra kardiyak sistolik fonksiyonların ve sol ventrikül kitlesinin global olarak değerlendirilmesinde kullanılan standart bir yöntemdir (80). Literatürde DEHB'li hastalarda konvansiyonel ekokardiyografi ile kalp fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada (17), DEHB'li hastalar atomoksetin tedavisinden önce ve tedavinin 5. haftasında değerlendirilmiştir. Tedavi ile kardiyak fonksiyonlarda anlamlı bir etkilenme olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada DEHB'li hastalar sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi ile DEHB'li hastalarda kalp boşluk çaplarını, septum-duvar kalınlıklarını ve ventrikül sistolik fonksiyonlarını sağlıklı çocuklar ile benzer bulduk. DEHB alt tipleri arasında da farklılık saptamadık.

Otonom disfonksiyonda sempatik etkinin artması parasempatik etkinin azalmasına bağlı kan basıncı yükselmektedir. Kan basıncı yüksekliği sonucunda da afterload artmakta ve buna bağlı sol ventrikül kasında hipertrofi ile sol ventrikül kas kitlesinde artma olduğu bilinmektedir. Hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi kronik bir süreci yansıtır ve yapılan çalışmalar ile daha çok ileri yaş hastalarda olduğu gösterilmiştir (133). Çalışmamızda DEHB'li hastalarda sisitolik kan basıncı sağlıklı

çocuklara göre yüksek saptanmakla birlikte EKO ile yapılan değerlendirmede sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül kitlesinde artış saptanmamıştır. Farklılık saptamamızın nedeni; çocuk hastalarda yaş ortalamasının küçük olması, yeni tanı alan hastaların çalışmaya alınması ve kan basıncındaki yüksekliği 95 persentilin altında saptamış olmamız olabilir.

Günümüzde kalbin diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için birçok ekokardiyografik parametre kullanılmaktadır. Günlük pratikte sıklıkla konvansiyonel Doppler ekokardiyografi parametrelerinden yararlanılmaktadır. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi parametreleri ile elde edilen mitral ve triküspit akım velositeleri kalp hızı, preload ve afterload gibi birçok faktörden etkilenmektedir (85). Doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin preload ve afterloaddan etkilenmemesi nedeniyle diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (84,85). Ekokardiyografi ile değerlendirilen diyastolik fonksiyon parametreleri; izovolemik relaksasyon zamanı, deselerasyon zamanı, maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi ve E/A oranıdır. Diyastolik disfonksiyon varlığında izovolemik relaksasyon zamanı ve deselerasyon zamanı uzamakta, maksimum E dalga velositesi ve E/A oranı azalmakta, maksimum A dalga velositesi ise artmaktadır (80). Doku doppler ile ölçülen sistolik miyokardiyal velosite (Sd) ise konvansiyonel metodlarla (ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu gibi) henüz sistolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmeden daha erken evrelerde anormal sistolik fonksiyonu ortaya koyabilmektedir (85). Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda kalbin diyastolik fonksiyonunun sistolik fonksiyonlardan daha önce bozulduğu yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir (85).

Otonom disfonksiyon sonucunda gelişen kan basıncı yüksekliğine bağlı afterload artmakta ve bu da kalpte yapısal değişikliklere yol açarak kalp fonksiyonlarını etkilemektedir. Esansiyel hipertansiyonlu çocuklarda yapılan bir çalışmada (134), %36 oranında sol ventrikül diyastolik fonksiyonu bozukluğu olduğu gösterilmiş ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Otonom disfonksiyona bağlı hem diyastolik hem de sistolik fonksiyonun

bozulduğu da gösterilmiştir. Sacre ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (135) otonom disfonksiyon saptanan ve saptanmayan tip-2 diyabetli hastalar hem konvansiyonel Doppler ekokardiyografi hem de doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile otonom disfonksiyon saptanan hastalarda konvansiyonel Doppler ile A ve E dalga velositelerinde azalma, doku Doppler ile sistolik dalga (Sm), erken diyastolik dalga (Em) ve Em/Am oranında azalma olduğunu saptanmıştır. Literatürde DEHB'li hastalarda gerek konvansiyonel EKO gerekse pulsed dalga doku Doppler EKO ile kalbin diyastolik fonksiyonların değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda konvansiyonel EKO ile DEHB'li hastalarda kalbin diyastolik fonksiyonlarında etkilenme saptanmazken; doku Doppler ile yapılan değerlendirmede interventriküler septum Edivs/Adivs oranında ve sol ventrikül sistolik maksimum hızında (Sdm) ve Edm/Adm oranında düşüklük saptanmıştır. DEHB alt tipleri değerlendirildiğinde ise standart pulsed-Doppler ile gruplar arasında farklılık saptanmazken, doku Doppler ile yapılan değerlendirmede Sdivs kombine tipte diğer gruplara göre düşük saptandı ve dikkat eksikliği alt tipi ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Adivs hiperaktivite alt tipinde diğer gruplara göre düşük saptandı ve dikkat eksikliği alt tipi ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulguların DEHB'de kalpte meydana gelen sistolik ve diyastolik disfonksiyonun erken göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle kardiyak fonksiyonların standart ekokardiyografik değerlendirmenin yanında doku Doppler ekokardiyografi ile de değerlendirilmesi, DEHB de kardiyovasküler tutulumun erken tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir.

Aortik katılık, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (86). Aortik katılık, aort duvarının mekanik gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yaş, cinsiyet, kalp hızı, kan basıncı, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve hiperlipidemi gibi birçok fizyolojik durumdan etkilenmektedir (87). Artan aortik katılık, sistolik kan basıncında artma, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak, kardiyovasküler risk artışına neden olmaktadır (87).

Arteriyel damarların damar duvar yapısında elastin-kollajen lif ve düz kas hücreleri bulunmaktadır. Bu yapılar sayesinde arteriyel damarlara uygulanan sistolik basınçla damar çapı artmakta diyastolde ise azalmaktadır. Basınca bağlı çaplar arasındaki bu değişim de bize arteriyel damarların elastikiyet ve sertlik durumunu göstermektedir. Aortik katılık değerlendirirken; *gerilme elastik modülü* (E_p), *diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü* (E_p^*) ve aortik *katılık indeksi* (β SI)'nde artma veya aortik gerginlik ve aortik *distensibility* (DIS)'tede azalma damarlardaki azalmış damar elastikiyetini artmış damar sertliğini bize göstermektedir. Otonom disfonksiyonda artmış sempatik etkiye bağlı arter duvarlarındaki düz kaslar kasılmakta bunun sonucunda hem arter elastisitesi azalmakta, hem de kan basıncı artarak aortik katılık indeksleri artmaktadır. Ayrıca otonom disfonksiyonda oluşan kan basıncı yüksekliğine baroreseptör duyarlılığında azalma olduğu da ile gösterilmiştir (88). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (88), parkinson hastalarında otonom disfonksiyona bağlı hipertansiyon ve ortostatik hipotansiyon geliştiği gösterilmiş ve ayrıca bu hastalarda brakial arterden bakılan arteriyel katılık indeksinde artış olduğu görülmüştür. Stabouli ve arkadaşlarının 4-20 yaşları arasındaki 138 katılımcı ile yaptığı çalışmada (87); arteriyel katılığın yaş, boy, kilo ve tansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ahlgren ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da (136) tip-1 diyabetik kadınlarda parasempatik disfonksiyon ile aortik katılık indekslerindeki bozulma arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Literatürde DEHB'li hastalarda aortik katılık parametrelerinin değerlendirildiği sadece bir çalışma vardır (16). Kelly ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada (16), DEHB'li hastalar ilaç tedavisi öncesi-sonrası kan basıncı, kalp hızı, KHD parametreleri ve arteriyel katılık indeksleri açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile tedavi alan hastalarda kalp hızı, sistolik-diyastolik kan basıncı ve karatisten bakılan arteriyel katılık indeksleri yüksek saptanırken SDNN ve LF/HF oranında azalma bulunmuştur. Sonuçta DEHB'li hastalarda tedavi ile kardiyak sempatovagal dengenin sempatik lehine bozulduğu görülmüş, bununla ilgili olarak arteriyel katılık indekslerinin arttığı yorumu yapılmıştır. Bu çalışmada kontrol grubu olmadığı için DEHB'li hastaların tedavi öncesi sağlıklı çocuklara göre arteriyel katılık indeksleri açısından etkilenme olup olmadığı

değerlendirilmemiştir. Biz çalışmamızda DEHB'li çocukları tedavi öncesi aortik katlık indeksleri açısından sağlıklı çocuklar ile kıyasladık. DEHB'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aortik gerginlik ve *distensibility* düşük; Ep, Ep* ve β SI'ı yüksek saptadık. DEHB alt tipleri değerlendirildiğinde ise, kombine tipte aortik gerginlik diğer gruplara göre daha düşük; Ep, Ep* ve β SI diğer gruplara göre yüksek saptanmakla birlikte gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kalp hızı değişkenliği, holter EKG ile kalbin otonom fonksiyonlarının değerlendirildiği noninvazif bir yöntemdir. Zaman ölçüm (*time domain*) ve frekans ölçüm (*frekans domain*) parametreleri ile değerlendirilir (90). Zaman ölçüm parametreleri ile sinoatriyal noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervalleri) değerlendirilir. En sık kullanılan indeksler ortalama RR, SDNN, SDNN indeksi, SDANN, pNN50, rMSSD'dir. NN intervalinden doğrudan hesaplanabilen SDNN, SDANN ve SDNN indeksi; diurnal etkileşim ile kalp hızında meydana gelen değişiklikleri yansıtır ve solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerden etkilenmez. NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (rMSSD, pNN50) ise; kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtırlar. Frekans ölçüm parametreleri hesaplanırken ise; kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. pNN50, rMSSD, SDNN, HF değerlerinde azalma parasempatik etkinin azaldığını gösterirken; LF ve LF/HF'deki azalma sempatik etkinin azaldığını göstermektedir. Kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın artmış mortalite ile ilişkili olduğu ve ani ölüm için risk oluşturduğu gösterilmiştir (96). Otonom disfonksiyonda da KHD'de azalma olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (24,25).

DEHB'li hastalarda KHD'nin araştırıldığı çok sayıda çalışma vardır (24,25,108-115). Koeing ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde (108), 2015 yılı ocak ayına kadar olan 8 çalışmayı ele almışlardır. Bu çalışmaların ikisi erişkinlerde (23,107) altısı çocuklarda (103,104,111-113) yapılmış ve toplamda 587 (317 hasta, 270 kontrol) olgu değerlendirilmiştir. Bir çalışmada (112) dinlenme anındaki, bir çalışmada (104) dikkat

testi sırasındaki, bir çalışmada (109) stres testi sırasındaki, bir çalışmada (114) zamanla yarış testi sırasındaki, bir çalışmada sürüş testi sırasındaki (110), bir çalışmada (113) emosyonel uyarı testi sırasındaki ve iki çalışmada da (103,111) farklı pozisyonlar (yatarken ve ayakta) sırasındaki KHD değerlendirmiştir. Çalışmaların dördünde (104,109,111,114) KHD'nin hem “*time domain*” hem “*frekans domain*” parametrelerine bakılırken, üçünde (110,112,113) sadece “*frekans domain*” parametrelerine bakılmıştır. Bu metaanalizde yer alan; Carvallo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (111), “*time domain*” parametrelerinden NN50 değeri DEHB’li çocuklarda yüksek bulunmuş ve sonuçta bu bulgunun DEHB’li hastalardaki artmış parasempatik aktiviteye bağlı olduğu yorumu yapılmıştır. Metaanalizde yer alan bir diğer çalışmada da Negro ve arkadaşları (104), hem “*time domain*” parametrelerinin tamamını hem de “*frekans domain*” parametrelerinden LF’yi DEHB’li hastalarda yüksek saptamışlar ve bu bulguların DEHB’li hastalardaki azalmış sempatik aktivite-artmış parasempatik aktiviteye bağlı olduğu yorumunu yapmışlardır. Bu metaanalizdeki bir diğer çalışmada ise Tonhajzerova ve arkadaşları (103); DEHB’li hastalarda rMSSD ve HF’yi düşük, LF/HF oranı yüksek olarak bulmuşlar ve DEHB’li hastalarda parasempatik aktivitenin azaldığını göstermişlerdir. Bu metaanalizde bahsedilen diğer çalışmalarda ise (109,110,112-114), DEHB’li hastalardaki KHD parametrelerindeki değişiklik anlamlı bulunmamıştır. Butchorn ve arkadaşları ise (24), DEHB’li hastalarda rMSSD ve pNN50 değerlerini azalmış olarak bulmuşlar ve DEHB’de parasempatik aktivitenin azaldığı sonucuna varmışlardır. Rukmani ve arkadaşları ise 2016 yılında (25), DEHB’li hastalarda; pNN50, SDNN ve rMSSD değerlerinde anlamlı oranda azalma olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma ile de DEHB’li hastalardaki parasempatik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (106), DEHB’li hastalarda KHD’nin cinsiyetten etkilenmediği saptanmıştır. DEHB’li hastalarda KHD’nin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda DEHB’de kalp hızı değişkenliği parametrelerinde farklılık saptanmazken (109,110,112-114); bazı çalışmalarda sempatik aktivite artışına (24,25,103), bazı çalışmalarda da parasempatik aktivite artışına (104,111) ait bulgular bulunmuştur. Çalışmamızda DEHB’li grupta ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı ve maksimum

kalp hızı yüksek; SDNN, pNN50 ve rMSSD değerleri azalmış olarak bulundu. Ortalama kalp hızındaki yükseklik ve SDNN, pNN50 ve rMSSD değerlerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuçlar literatürdeki çoğu çalışma ile benzer olarak DEHB’li hastalarda meydana gelen azalmış parasempatik aktivite ve artmış sempatik aktiviteyi göstermektedir.

DEHB’li hastalarda alt tiplere göre otonom etkilenmede farklılığın araştırıldığı literatürde yapılmış sadece iki çalışma mevcuttur (26,27). Kim ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada (26), DEHB’nin dikkat eksikliği ön planda olan tipi ile hiperaktivite ön planda olan tipindeki hastalarda KDH parametrelerini karşılaştırmışlar ve hiperaktivitenin ön planda olduğu hastalarda HF’yi daha düşük saptamışlardır. Sonuçta hiperaktivitenin ön planda olduğu hastalarda parasempatik aktivitenin azaldığını göstermişlerdir. Griffiths ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada ise (27), DEHB’nin dikkat eksikliği alt tipi ile kombine tip arasında KHD parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmaların ikisinde de (26,27) DEHB alt tiplerinin hepsi karşılaştırılmamış, dikkat eksikliği alt tipi ile kombine tip (27) ve dikkat eksikliği ile hiperaktivite alt tipi (26) karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ise DEHB’nin üç alt tip de değerlendirildi. Kombine tipte ortalama kalp hızı diğer gruplara göre yüksek; pNN50 ve rMSSD değerleri ise diğer gruplara göre anlamlı oranda düşüktü. SDNN değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kombine tipte diğer gruplara göre düşüktü. Sonuçlarımız kombine tipteki hastalarda azalmış parasempatik aktivite-artmış sempatik aktivitenin daha belirgin olduğunu, dolayısı ile kombine tipteki hastalarda otonom disfonksiyonun daha fazla olduğuna işaret edebilir. Çalışmamızda 24 saatlik ritim Holter kayıtlarından elde edilen kalp hızı değişkenliği “*time domain*” parametreleri incelendi. “*Frekans domain*” parametrelerin fizyolojik yansıması bilinmediğinden ve %95 oranında zaman bağımlı parametreler ile korelasyon gösterdiğinden çalışmamızda frekans bağımlı parametreler kullanılmadı.

DEHB’li hastalarda ilaç tedavileri sırasında ani ölüm vakalarının (1992-2005 yılları arasında metilfenidat tedavisi alan 18 hasta, 2002-2005 yılları arasında atomoksetin tedavisi alan 7 hasta) bildirilmesi üzerine, bu ölüm vakalarının hastalığın

bir sonucu mu yoksa ilaç yan etkisi mi olduğuna yönelik çalışmalar artmıştır (11-17). İlaçların ani ölüm riski üzerine etkisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalarda, ilaç kullanan hastalarda normal popülasyona göre ani ölüm riskinde artış olmadığı görülmüştür (118). Bir başka çalışmada ise, ani ölüm gerçekleşen DEHB'li hastalar retrospektif incelenmiş; bu hastalarda altta yatan yapısal kalp hastalığı, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü ve ciddi kardiyak aritmilerin olduğu görülmüştür (11). Negrao ve arkadaşların 2009 yılında yaptığı çalışmada (12), metilfenidat tedavisinin DEHB'li hastalarda kalp hızı, kan basıncı (sistolik ve diyastolik) değerlerinde artışa neden olduğu ve QTc'de uzamaya neden olmadığı gösterilmiştir. Hammemess ve arkadaşları 2008 yılında yaptığı çalışmada ilk dört hafta sadece atomoksetin tedavisi, devamında üç hafta atomoksetin+metilfenidat tedavisi alan hastaları değerlendirmişlerdir (13). Tedavi öncesi ve tedavinin dördüncü haftasında bakılan sonuçlar karşılaştırıldığında tedavi ile kalp hızı, diyastolik kan basıncı ve QT değerinde artış olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi ve tedavinin yedinci haftasında bakılan sonuçlar karşılaştırıldığında ise; tedavi ile kalp hızında, diyastolik kan basıncında, QRS, QT, QTc değerlerinde artış ve PR değerinde kısalma olduğu saptanmıştır. Newcorn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14) atomoksetin tedavisi ve metilfenidat tedavisi alan DEHB'li hastalar altı hafta takip edilmiştir. Altı haftanın sonunda atomoksetin tedavisi ile hem kalp hızı, hem de diyastolik kan basıncında artma saptanırken; metilfenidat tedavisi ile sadece diyastolik kan basıncında artış olduğu görülmüştür. Mick ve arkadaşları yaptıkları metaanaliz ile 1979-2012 yılları arasında yapılan ve tedavi alan erişkin DEHB'li hastaların dahil edildiği 10 çalışmayı değerlendirmişlerdir (15). İlaç tedavisi alan hastalarda kalp hızında ve sisitolik kan basıncında yükseklik olduğunu saptamışlardır. Negrao ve arkadaşları 2011 yılında DEHB'li hastaları metilfenidat tedavisi öncesi-sonrası (3 hafta) prospektif olarak değerlendirmişler (104), kalp hızı ve KHD parametrelerine bakmışlardır. Sonuç olarak DEHB'li hastalarda tedavi ile sempatik etkinin arttığı yorumunu yapmışlardır. Yapılan çalışmalar ile DEHB'li hastalarda tedavi ile de kalp hızında, kan basıncında artma, QT-QTc'de uzama, KHD'de azalma ve aortik katılıkta artma olduğu gösterilmiş olup, bu bulgular tedavi ile sempatik etkinin arttığını-parasempatik etkinin azaldığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar, DEHB'li hastalarda kullanılan ilaçların

sempatomimetik etkili olduğunu göstermektedir. Biz çalışmamızda DEHB'li hastaları tedavi öncesi değerlendirdik ve hastalarda sempatik etkinin arttığını-parasempatik etkinin azaldığını saptadık. Bu sebeple DEHB de hastalığa bağlı etkilenme nedeni ile ilaç tedavisi öncesi hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmamızda DEHB'li hastalarda sempatik aktivitenin arttığına-parasempatik aktivitenin azaldığına dair bulgular saptadık. Bu bulgular; kalp hızı, sistolik kan basıncında artma ve kalp hızı değişkenliğinde azalma idi. Diğer taraftan elektrokardiyografi ve konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmasa da doku Doppler ekokardiyografi ile kardiyak etkilenmelerin varlığına dair bulgular elde edildi. DEHB'de saptadığımız kardiyak etkilenmeleri alt tipler açısından değerlendirildiğimizde; kombine tipte kalp hızı değişkenliğindeki azalmanın ve kalp hızındaki artmanın diğer tiplere göre daha fazla olduğunu saptadık. Bulgularımız DEHB'li çocuklarda otonom disfonksiyona sekonder kardiyak etkilenmelerin varlığına işaret etmektedir. Bu etkilenmelerin kombine tipteki çocuklarda daha fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle DEHB'li çocuklarda tedavi öncesi elektrokardiyografik değerlendirilmelere ek olarak holter EKG ve doku Doppler ekokardiyografiyi de içeren ayrıntılı kardiyak değerlendirmelerin yapılmasının kardiyak mortaliteyi azaltmada faydalı olacağını; özellikle kombine tipteki çocukların daha yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda DEHB alt tiplerini de içeren; sağlıklı çocuk, tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmaların yapıldığı prospektif ve geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu saptanan çocuklarda kalp hızı, kan basıncı, ventrikül fonksiyonları, aortik katılık indeksleri ve kalp hızı değişkenliğine ait parametrelerin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu saptanan 73 çocuk ile sağlıklı 37 çocuk alındı.
2. DEHB'li grup ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
3. DEHB'li grupta sistolik kan basıncı ve kalp hızı yüksek bulunurken (p değerleri sırası ile 0,035 ve $<0,001$), diyastolik kan basıncı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
4. EKG değerlendirmesinde; QT dispersiyonu, maksimum QTc, minimum QTc DEHB'li grupta yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). QTc dispersiyonu her iki grupta da benzerdi ($p>0,05$).
5. Standart M-mode ekokardiyografi ile değerlendirmede;
 - a. Sol ventrikül arka duvar (LVADd) ve interventriküler septum (İVSD) kalınlıkları ile sol ve sağ ventrikül kavitesi (LVd, LVs, RVd, RVs) her iki grupta benzerdi ($p>0,05$).
 - b. Sol ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile fraksiyonel kısalma (FS) açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
 - c. Sol ventrikül kitlesi (LVK) sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK) kontrol grubu ile benzerdi ($p>0,05$).
6. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografik değerlendirmede;
 - a. Mitral kapak maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi, E/A oranı ve deselerasyon zamanı her iki grupta benzerdi ($p>0,05$).

b. Triküspit kapak maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi, E/A oranı ve deselerasyon zamanı her iki grupta benzerdi ($p>0,05$).

7. Doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmede;

a. DEHB'li grupta sağ ventrikülde izovolemik relaksasyon zamanı (IRdt) değerleri anlamlı olarak düşük bulunurken ($p<0,001$); sistolik maksimum hız (Sdt), erken diyastolik maksimum hız (Edt), geç diyastolik maksimum hız (Adt), Edt/Adt oranı, E/Edt oranı ve deselerasyon zamanı (DTdt) açısından iki grup arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

b. DEHB'li grupta interventriküler septumda Edivs/Adivs oranı ve IRdivs anlamlı olarak düşük bulunurken (sırası ile p değerleri 0,044 ve 0,029); sistolik maksimum hız (Sdivs), erken diyastolik maksimum hız (Edivs), geç diyastolik maksimum hız (Adivs), E/Edivs oranı, izovolemik relaksasyon zamanı (IRdivs) ve deselerasyon zamanı (DTdivs) her iki grupta benzerdi ($p>0,05$).

c. DEHB'li grupta sol ventrikülde sistolik maksimum hız (Sdm), Edm/Adm oranı, izovolemik relaksasyon zamanı (IRdm) ve deselerasyon zamanı (DTdm) belirgin düşük (p değerleri sırasıyla 0,023, 0,007, $<0,001$ ve 0,001); erken diyastolik maksimum hız (Edm), geç diyastolik maksimum hız (Adm) ve E/Edm oranı açısından iki grup arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

10. Aortik katılık indeksleri parametrelerinden;

a. Aortik sistolik ve diyastolik çaplar her iki grupta benzer bulundu ($p>0,05$).

b. DEHB'li grupta aortik gerginlik ve "*distensibility*" düşük; *gerilme elastik modülü* (Ep), *diyastolik basınç ile normalleştirilmiş gerilme elastik modülü* (Ep*), ve aortik katılık indeksi (β SI) yüksek saptanmakla birlikte iki grup arasında farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

11. DEHB'li grupta kalp hızı değişkenliği "*time domain*" parametrelerinden ortalama kalp hızı yüksek ($p=0,009$); SDNN, rMSSD ve pNN50 değerleri daha düşük saptandı (p değerleri sırasıyla 0,002, $<0,001$ ve $<0,001$). Minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızları açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

12. Çalışmaya dahil edilen 73 DEHB'li hastanın 25'i dikkat eksikliği alt tipi, 14'ü hiperaktivite alt tipi ve 34'ü kombine tip idi. DEHB alt tipleri karşılaştırıldığında;

a. Üç grup arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

b Dikkat eksikliği alt tipinde sistolik kan basıncı diğer gruplara göre yüksek saptanmakla birlikte kombine tip ile arasındaki farklılık anlamlı idi ($p=0,013$); kombine tipte kalp hızı diğer gruplara göre yüksek olmakla birlikte hiperaktivite alt tipi ile arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p=0,024$). Diyastolik kan basıncı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

c. QT ve QTc dispersiyonu parametreleri her üç grupta benzerdi ($p>0,05$).

d. Konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirilen kalp boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıklarını açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

e. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile fraksiyonel kısalma (FS) açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

f. M-mode ölçümlerinden elde edilen veriler ile hesaplanan sol ventrikül kitlesi, (LVK) sol ventrikül kitle indeksi (LVKi) ve rölatif duvar kalınlığı (RDK) her üç grupta benzerdi ($p>0,05$).

g. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografik parametreler her üç grupta benzerdi ($p>0,05$).

h. Doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmelerde Sdivs kombine tipte diğer gruplara göre düşük saptandı ve dikkat eksikliği alt tipi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,018$). Adivs hiperaktivite alt tipinde diğer gruplara göre düşük saptandı ve dikkat eksikliği alt tipi ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Diğer parametreler her üç grup arasında benzerdi ($p>0,05$).

i. Aortik katılık parametreleri her üç grupta benzerdi ($p>0,05$).

j. Kalp hızı değişkenliği "*time domain*" parametrelerinden ortalama kalp hızı dikkat eksikliği alt tipinde kombine tip ve hiperaktivite alt tipine göre düşük saptandı (p değerleri sırası ile 0,007 ve 0,014). pNN50 ve rMSSD değerleri kombine tipte diğer gruplara göre düşük olmakla birlikte dikkat eksikliği alt tipi

ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p değeri sırası ile 0,001 ve <0,001). Minimum kalp hızı, maksimum kalp hızı ve SDNN değerleri açısından üç grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Akay A, Ercan ES. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları 2. baskı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları 2016:30-50.
2. Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriel DL, Kelkar K, Kennedy DN et al. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2006;60(10):1071-80.
3. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288(14):1740-48.
4. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, Caviness VS, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007;17(6):1364-75.
5. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70(2):185-98.
6. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47(10):1051-62.
7. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990;323(20):1361-6.
8. Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zappella M, DiPerri T. Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome: a possible explanation for sudden death. *Neuropediatrics*. 1999;30:146-48.
9. Ming X, Julu P, Brimacombe M, Connor S, Daniels M. Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. *Brain Dev*. 2005;27:509-16.
10. Bienias P, Lusakowska A, Ciurzynski M, Rymarczyk Z, Irzyk K, Konwerski M, Ciapała K, et al. Cardiac autonomic function in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Clin Auto Res* 2017;27(3):193-202.

11. Belanger SA, Warren AE, Hamilton RM, Gray C, Gow RM, Sanatani S, Cote JM. Cardiac risk assessment before the use of stimulant medications in children and youth. *Paediatr Child Health* 2009;14(9):579-92.
12. Negrao BL, Crafford D, Viljoen M. The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Cardiovascular topic. *Cardiovasc J Afr* 2009;20(5):296-9.
13. Hammerness P, Georgiopoulos A, Doyle RL, Utzinger L, Schillinger M, Martelon M, Brodziak K, et al. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in children who are atomoxetine partial responders: II. Tolerability and pharmacokinetics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(5):493-9.
14. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, Michelson D. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165(6):721-30.
15. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(6):534-41.
16. Kelly AS, Rudser KD, Dengel DR, Kaufman CL, Reiff MI, Norris AL, Metzger AM, Steinberger J. Cardiac autonomic dysfunction and arterial stiffness among children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulants. *J Pediatr* 2014;165(4):755-9.
17. 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.
18. Imeraj L, Antrop I, Roeyers H, Deschepper E, Bal S, Deboutte D. Diurnal variations in arousal: a naturalistic heart rate study in children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20(8):381-92.
19. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Farsky I, Visnovcova Z, Mestanik M, Javorka M, Calkovska A. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is associated with altered heart rate asymmetry. *Physiol Res* 2014;63:509-19.
20. Meyer T, Becker A, Sundermann J, Rothenberger A, Herrmann-Lingen C. Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum

vitamin D levels: results from the nationwide German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26(2):165-75.

21. Fuemmeler BF, Ostbye T, Yang C, McClernon FJ, Kollins SH. Association between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: A population-based study. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(6):852-62.

22. Mahle WT, Camden H, Margaret JS. Electrocardiographic screening in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Cardiol* 2009;104(9): 1296-9.

23. Nahshoni E, Sclarovsky S, Spitzer S, Zalsman G, Strasberg B, Weizman A. Early repolarization in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder versus normal controls: a retrospective preliminary chart review study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 2009;19(6):731-5.

24. Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Störk D, Taurines R, Renner TJ. Heart rate variability and methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord* 2012; 4(2):85-91.

25. Rukmani MR, Seshadri SP, Thennarasu K, Raju TR, Sathyaprabha TN. Heart rate variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Ann Neurosci* 2016;23(2):81-8.

26. Kim HJ, Yang J, Lee MS. Changes of heart rate variability during methylphenidate treatment in attention-deficit hyperactivity disorder children: a 12-week prospective study. *Yonsei Med J* 2015;56(5):1365-71.

27. Griffiths KR, Quintana DS, Hermens, DF, Spooner C, Tsang TW, Clarke S, Kohn MR. Sustained attention and heart rate variability in children and adolescents with ADHD. *Biol Psychol* 2017;124:11-20.

28. Şenol S, Çetin FÇ, Coşkun A, Pehlivan Türk B, İşeri E, Türkbay T ed. Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. 3. baskı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları 2008:293-312.

29. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013:59-65.

30. Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (inattentive subtype): Dr Alexander Crichton and 'Mental Restlessness'(1798). *Child Adolesc Ment Health* 2001;6(2):66-73.
31. Thome J, Jacobsb KA. Attention deficit hyperactivity disorder in a 19th century children's book. *Eur Psychiatry* 2004;19(5):303-6.
32. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902;1:1008-12.
33. Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and metaregression analyses. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):942-8.
34. Mukaddes NM, Öztürk M, Zoroğlu S, Bilge S. Kentsel kesimdeki Türk ilkokul çocuklarında yıkıcı davranış bozuklukları sıklığının incelenmesi. *Düşünen Adam* 1999;12(2):19-22.
35. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2013;7(1):30-7.
36. Bauermeister JJ, Shrout PE, Chavez L, Rubio- Stipeç M, Ramirez R, Padilla L, et al. ADHD and gender: are risks and sequela of ADHD the same for boys and girls? *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(8):831-9.
37. Gül N, Tiryaki A, Kültür S, Topbaş M, Ak İ. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Comorbid Disruptive Behavior Disorders Among School Age Children in Trabzon. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2010;20(1):50-7.
38. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159(1):36-42.
39. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002;111(2):279-89.

40. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;194(3):204-11.
41. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163(4):716-23.
42. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33(1):159-80.
43. Sprich S, Biedermann J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(11):1432-7.
44. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genet Epidemiol* 2000;18(1):1-16.
45. Faraone SV, Perlis RH. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
46. 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.
47. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):358-65.
48. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):46-53.
49. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):422-33
50. Valera EM, Faraone SV, Murray KE et al. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61(12):1361-9.
51. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by metaanalysis. *BMC Psychiatry* 2008;30(8):51-62.

52. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3):230-5.
53. Kim BN, Lee JS, Cho SC, Lee DS. Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Medical Journal* 2001;42(1): 19-29.
54. Clikeman SM, Pliszka SR, Bledsoe J, Lancaster J. Volumetric MRI differences in treatment naive and chronically treated adolescents with ADHD-combined type. *J Atten Disord* 2014;18(6):511-20.
55. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr* 1997;36(7):381-93.
56. Schrimsher GW, Billingsley RL, Jackson EF, Moore BD. Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in children. *J Child Neurol* 2002,17.12: 877-84.
57. Qureshi MNI, Min B, Jo HJ, Lee B. Multiclass classification for the differential diagnosis on the ADHD subtypes using recursive feature elimination and hierarchical extreme learning machine: structural MRI study. *PloS one* 2016;11(8): e0160697.
58. Solanto MV, Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH. Event-related fMRI of Inhibitory Control in the predominantly inattentive and combined subtypes of ADHD. *J Neuroimaging* 2009 19.3:205-12.
59. Park BY, Kim M, Seo J, Lee JM, Park H. Connectivity analysis and feature classification in attention deficit hyperactivity disorder sub-types: a task functional magnetic resonance imaging study. *Brain Topogr* 2016; 29(3):429-39.
60. Ercan ES, Suren S, Bacanlı A, Yazıcı KU, Callı C, Ardic UA, Rohde LA. Altered structural connectivity is related to attention deficit/hyperactivity subtypes: A DTI study. *Psychiatry Res* 2016;256:57-64.
61. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005;28(3):397-418.
62. Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE, Denckla MB, Zee DS. Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder A preliminary study. *Neurology* 2001; 57(3):423-30.

63. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(5):441-56.
64. Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008,10(5):432-8.
65. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatrics Neurol* 2002;26(2): 125-29.
66. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127(3):462-70.
67. Levy F, Hay DA, Bennett KS, McStephen M. Gender differences in ADHD subtype comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(4):368-76.
68. Wolraich M. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescent. Subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder, steering committee on quality improvement and management. *Pediatrics* 2011
69. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(6):642-57.
70. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Pharmacological Treatment Of ADHD. In: Canadian ADHD Practice Guidelines. 3. ed. Toronto: CADDRA 2011
71. Biederman J, Spencer T, Wilens T. Evidence-based pharmacotherapy for attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(1):77-97.
72. Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1385-90.
73. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(5):699-711.

74. Bernstein D. Electrocardiography In: Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N. (eds.) Nelson Textbook of Pediatrics. 20. edition. 2015;2171-4.
75. Bazzet HC. An analysis of the time relation of electrocardiograms Heart 1920;7:353-70.
76. Yitzchok SL, Clotilde B, Jason L, Leah S, James G, Steven RL. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: A Systematic Review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014; 23(10): 2467-78.
77. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M. Emergency department approach to QTc prolongation Am J Emerg Med 2017;6757(17):6-11.
78. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, van Herpen G, Stricker BH, Kors JA, Rijnbeek PR. Short-term QT variability markers for the prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: a systematic review. Heart 2014;100(23):1831-6.
79. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O’rourke RA eds. Hurst’s The Heart: Echocardiogram. 11.ed. New York: McGraw-Hill; 2004:351-65.
80. Park MK. Ecocardiography I. In: Pediatric Cardiology. For practitioners 6. ed. Elsevier, St. Louis. 2014:120-32.
81. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. Crit Care Med 2007;35:309-13.
82. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. Am J Cardiol 1989;64:66-75.
83. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. Ultrasound Med Biol 1992;18:651-4.
84. Çaylı M, Usal A, Kanadaşı M, Demir M, Akpınar O. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde yeni bir yöntem: doku Doppler ekokardiyografi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2004, 32(9):618-25.
85. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku Doppler ekokardiyografi. Anadolu Kardiyol Derg 2003;3:54-9

86. Nemes A, Takacs R, Gavaller H, Varkonyi TT, Wittmann T, Forster T, Lengyel C. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers. *Can J Physiol Pharmacol* 2010;88(12):1166-71.
87. Stabouli S, Papakatsika S, Kotronis G, Papadopoulou-Legbelou K, Rizos Z, Kotsis V. Arterial stiffness and SBP variability in children and adolescents. *J Hypertens* 2015 Jan;33(1):88-95.
88. Kim JS, Lee SH, Oh YS, Park JW, An JY, Choi HS, Lee KS. Arterial stiffness and cardiovascular autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2017;17(2-3):89-96.
89. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals, A Review. *Front Physiol* 2017;8:1-13.
- 90 Shaffer F, Gingsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Healt* 2017;5(258):1-17.
91. Akyüz G, Akdeniz LM. Otonom sinir sistemi anatomisi ve değerlendirilmesi, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58 Özel Sayı 1; 1-5 82. Bakewell S. The autonomic nervous system. *Update in Anesthesia* 1995;5(6):1-2.
92. Thayer JF, Richard DL. Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(2):81-8.
93. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji Solakoğlu Z Çev. Ed. 10. baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi* 2003:112-20.
94. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32(6):450-6.
95. Maeda E, Iwata T, Murata K. Effects of work stress and home stress on autonomic nervous function in Japanese male workers. *Ind Health* 2014;53(2):132-8.
96. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR, Alonso A. Cardiac autonomic dysfunction and incidence of atrial fibrillation: results from 20 years follow-up. *Journal of the Am Coll Cardiol* 2017;69(3):291-9.

97. Ng GA. Neuro-cardiac interaction in malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Auto Neurosci* 2016;199:66-79.
98. Axelrod FB. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: familial dysautonomia and other HSANs. *Clin Auton Res.* 2002;12(1):2-14.
99. Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2005;108:225-30.
100. Goodman B. Autonomic dysfunction in autism spectrum disorders (ASD). *Neurology Supp* 2016;86(16):5-117.
101. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proc* 1993;988-1001.
102. Porges SW. Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology* 1995;32(4):301-18.
103. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Adamik P, Hruby R, Javorka M, Trunkvalterova Z, Javorka K. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 2009. *Indian J Med Res* 2009:44-50.
104. Negrao BL, Bipath P, Van der Westhuizen D, Viljoen M. Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology* 2011;63(2):82-91.
105. Hailpern SM, Egan BM, Lewis KD, Wagner C, Shattat GF, Al Qaoud DI, Shatat IF. Blood pressure, heart rate, and CNS stimulant medication use in children with and without ADHD: analysis of NHANES data. *Front Pediatr* 2014;2:1-7.
106. Thomas PE, Carlo WF, Decker JA, Cannon BC, Kertesz NJ, Friedman RA, Kim JJ. Impact of the American Heart Association Scientific Statement on screening electrocardiograms and stimulant medications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(2):166-70.
107. Shahani SA, Evans WN, Mayman GA, Thomas VC. Attention deficit hyperactivity disorder screening electrocardiograms: a community-based perspective. *Pediatr Cardiol* 2014;35(3):485-9.
108. Koenig J, Rash JA, Kemp AH, Buchhorn R, Thayer JF, Kaess M. Resting state vagal tone in attention deficit (hyperactivity) disorder: A meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2017;18(4):256-67.

109. Lackschewitz H, Huther G, Kroner-Herwig B. Physiological and psychological stress responses in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(5):612-24.
110. Oliver ML, Nigg JT, Cassavaugh ND, Barks RW. Behavioral and cardiovascular responses to frustration during simulated driving tasks in young adults with and without attention disorder symptoms. *J Atten Disord* 2012;16(6):478-90.
111. de Carvalho TD, Wajnsztejn R, de Abreu LC, Vanderlei LCM, Godoy MF, Adami F, Ferreira C. Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:613-8.
112. Crowell SE, Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Sylvers P, Mead H, Chipman-Chacon J. Autonomic correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *J Abnorm Psychol* 2006;115(1):174-8.
113. Karalunas SL, Fair D, Musser ED, Aykes K, Iyer SP, Nigg JT. Subtyping attention-deficit/hyperactivity disorder using temperament dimensions: toward biologically based nosologic criteria. *JAMA Psychiatry* 2014;71(9):1015-24.
114. Luman M, Oosterlaan J, Hyde C, van Meel CS, Sergeant J. Heart rate and reinforcement sensitivity in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(9):890-8.
115. Wang TS, Huang WL, Kuo TB, Lee GS, Yang CC. Inattentive and hyperactive preschool-age boys have lower sympathetic and higher parasympathetic activity. *J Physiol Sci* 2013;63(2):87-94.
116. Hamilton RM, Rosenthal E, Hulpke-Wette M, Graham JG, Sergeant J. Cardiovascular considerations of attention deficit hyperactivity disorder medications: a report of the European Network on Hyperactivity Disorders work group, European Attention Deficit Hyperactivity Disorder Guidelines Group on attention deficit hyperactivity disorder drug safety meeting. *Cardiol Young* 2012;22(1):63-70.
117. Arı ME, Çetin İİ, Ekici F, Kocabaş A, Eminoğlu S, Güney E, Göker Z. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat kullanımına bağlı erken kardiyovasküler değişikliklerin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2013;7(3):119-23.
118. Findling RL, Biederman J, Wilens TE, Spencer TJ, McGough JJ, Lopez FA, Tulloch SJ. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr* 2005;147(3):348-54.

119. Lee JH, Park SK, Ryoo JH, Oh CM, Kang JG, Mansur RB, Alfonsi JE, et al. Sleep duration and quality as related to left ventricular structure and function. *Psychosom Med* 2017;13(10):528-78.
120. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990-6.
121. Lage SG, Kopel L. Arterial elastic properties: comparison of results and units. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1046-7.
122. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012;9(3):490-9.
123. Inci SB, Ipci M, Akyol Ardıç U, Ercan ES. Psychiatric comorbidity and demographic characteristics of 1,000 children and adolescents with ADHD in Turkey. *J Atten Disord* 2016;31:15-22.
124. Özcan ME, Eğri M, Kutlu NO, Yakıncı C, Karabiber H, Genç M. Okul çağı çocuklarında DEHB yaygınlığı. *İnönü Ünvturgut Özal Tıp Merk Derg* 1998;5(2-3):138-42.
125. Tahiroğlu AY; Avcı A, Fırat S; Seydaoğlu G. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: alt tipleri. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2005;6(1):5-10.
126. 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.
127. van Egmond-Fröhlich AW, Widhalm K, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with childhood overweight adjusted for confounding parental variables. *Int J Obes* 2012;36(7):963-8.
126. Wentz E, Björk A, Dahlgren J. Neurodevelopmental disorders are highly over-represented in children with obesity: A cross-sectional study. *Obesity (Silver Spring)* 2016;22:13-24
129. Tashakori A, Riahi K, Afkandeh R, Ayati AH. Comparison of Height and Weight of 5-6 Year-old Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Non-ADHD. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2011;5(2):71-5.
130. Güngör S, Celiloğlu ÖS, Raif SG, Özcan ÖÖ, Selimoğlu MA. Malnutrition and obesity in children with ADHD. *J Atten Disord* 2016 Aug;20(8):647-52.

131. Zhang C, Kutiyifa V, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Kaufman ES. Long-QT syndrome and therapy for attention deficit/hyperactivity disorder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(10):1039-44
132. Prasad S, Furr AJ, Zhang S, Ball S, Allen AJ. Baseline values from the electrocardiograms of children and adolescents with ADHD. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2007;1(1):11-18.
133. Sundstrom, J. Lind L, Arnlöv J, Zethelius B, Andren B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001;103(19):2346-51.
134. William L, Thomas R, Sandra A, Betty J. Diastolic Filling Abnormalities in Children with essential hypertension. *J Pediatr* 2007;150:503-9.
135. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(12):1207-15.
136. Ahlgren AR, Sundkvist G, Wollmer P, Sonesson B, Lanne T. Increased aortic stiffness in women with type 1 diabetes mellitus is associated with diabetes duration and autonomic nerve function. *Diabet Med* 1999;16(4):291-7

