

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Dursun ODABAŞ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA KARDİYOASKÜLER FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma SARGIN

KONYA-2016



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Dursun ODABAŞ
ANABİLİM DALI BAŞKANI

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma SARGIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Mehmet Burhan OFLAZ

KONYA-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimizde büyük emekleri olan kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Dursun Odabaş, Prof. Dr. Rahmi Örs, Prof. Dr. Ümran Çalışkan, Prof. Dr. İsmail Reisli, Prof. Dr. Ahmet Özel, Prof. Dr. Haluk Yavuz, Prof. Dr. Hüseyin Çaksen, Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek, Prof. Dr. Vesile Meltem Energin, Prof. Dr. Tamer Baysal, Doç. Dr. Mehmet Burhan Oflaz, Doç. Dr. Sevgi Pekcan, Doç. Dr. Sevgi Keleş, , Doç. Dr. Bülent Atas, Doç. Dr. Hüseyin Altunhan, Doç. Dr. Hasan Ali Yüksekaya, Doç. Dr. Fatih Şap, Doç. Dr. Şükrü Nail Güner Yrd. Dr. Ayşe Kartal, Yrd. Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Tokgöz,'e, yoğun çalışma temposunda beraber zevkle, sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren annem ve babama, sonsuz sabır ve anlayışla bana destek olan, hep yanımda hissettiğim, sevgili eşim Uzm. Dr. Mehmet Sargın'a, sevgiye en muhtaç olduğu dönemde istemeden de olsa ihmal ettiğim biricik kızım Emine Sevde ve biricik oğlum Ahmet Mevlüt'e;

Sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2016

Dr. Fatma SARGIN

ÖZET

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ, FATMA SARGIN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2016

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu nedeniyle metilfenidat tedavisi başlanan çocuklarda kardiyovasküler fonksiyonların kan basıncı ve EKG ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu nedeniyle metilfenidat tedavisi planlanan, 6-15 yaşları arasındaki 35 hastada tedavi başlamadan önce, metilfenidat tedavisi başladıktan bir ve üç ay sonra; EKG çekildi, kalp atım hızı (/dk), sistolik kan basıncı (mmHg) ve diastolik kan basıncı (mmHg) kayıt edildi. Elektrokardiyogram üzerinde elle kalp hızı, ritmi, QRS aksı, PR mesafesi, P dispersiyonu, QT dispersiyonu, QTc intervali ve QTc dispersiyonu ölçüldü.

Bulgular: Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında kalp atım hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, PR mesafesi, QTc intervali, P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında QRS aksı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ancak klinik olarak anlamlı değildi. Hiçbir ciddi kardiyovasküler advers olay meydana gelmedi.

Sonuç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılan metilfenidatın tedavi öncesine göre tedavinin 1. ve 3. ayında kalp atım hızı, kan basıncı ve EKG değerlendirilmesinde herhangi bir değişime veya patolojiye sebep olmadığı ancak literatürde bildirilen nadir komplikasyonların ve kardiyovasküler semptomların varlığında unutulmaması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), metilfenidat, elektrokardiyografi (EKG)

ABSTRACT

ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR FUNCTIONS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER, FATMA SARGIN, SPECIALTY THESIS, KONYA, 2016

Aim: It was aimed to evaluate cardiovascular functions via blood pressure and ECG of patients with attention deficit and hyperactivity disorder who were treated with methylphenidate.

Method: Thirty five patients with attention deficit and hyperactivity disorder who were planned to be treated with methylphenidate have been evaluated, ECG, heart rate (beats/minute), systolic blood pressure (mmHg) and diastolic blood pressure (mmHg) were recorded before treatment, in 1st month and 3th month of treatment. Heart rate, rhythm, QRS axis, P-R interval, P dispersion, QT dispersion, QTc interval and QTc dispersion were measured on ECG.

Results: There were no statistically significant difference of heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, P-R interval, P dispersion, QT dispersion, QTc dispersion with data obtained of pretreatment, in 1st month and 3th month of treatment. Statistically significant QRS axis increase was observed on pretreatment, in 1st month and 3th month of treatment ECG records but it was not clinically significant. No cardiovascular adverse event occurred.

Conclusion: In conclusion, however methylphenidate which was used commonly in treatment of attention deficit and hyperactivity disorder do not cause any changes in heart rate, blood pressure and ECG in 1st and 3th month of treatment according to pretreatment records, rare complications and cardiovascular symptoms must be considered.

Keywords: Attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), methylphenidate, electrocardiography (ECG)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.3.1. Genetik Etkenler.....	5
2.1.3.2. Beyinde Yapısal Değişiklikler ve Beyin Görüntüleme	6
2.1.3.3. Nörokimyasal Etkenler	7
2.1.3.4. Psikososyal ve Çevresel Nedenler	7
2.1.3.5. Diğer Nedenler	8
2.1.4. Klinik Bulgular ve Tanı Ölçütleri	8
2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	12
2.1.6. Alt Tipleri	13
2.1.6.1. Bileşik Tip	13
2.1.6.2. Dikkatsizliğin Önplanda Olduğu Tip	13
2.1.6.3. Hiperaktivite ve Dürtüsellikğin Önplanda Olduğu Tip	14
2.1.7. Tedavi Yaklaşımları	14
2.1.7.1. İlaç Tedavileri	14
2.1.7.1.1. Psikostimulanlar	14
2.1.7.1.2. Atomoksetin	15
2.1.7.1.3. Diğer İlaçlar	15
2.1.7.1.3.1. Atipik Antipsikotikler	15
2.1.7.1.3.2. Alfa-2 Agonistler	16
2.1.7.1.3.3. Antidepresanlar	16
2.1.7.1.3.4. Bupropion	16
2.1.7.1.3.5. Modafinil	16

2.1.7.2. Bütünleyici Yaklaşımlar	17
2.1.7.2.1. Psikososyal Müdahaleler	17
2.1.7.2.1.1. Ebeveyn Eğitimi	17
2.1.7.2.1.2. Okula Yönelik Düzenlemeler	17
2.1.7.2.2. EEG Biofeedback: Neurofeedback	18
2.1.7.2.3. Diyet Tedavileri	18
2.1.7.2.3.1. Kısıtlayıcı Diyetler	18
2.1.7.2.3.2. Uzun Zincirli Doymamış Yağ Asitleri	19
2.1.7.2.3.3. Vitaminler	19
2.1.7.2.3.4. Melatonin	19
2.1.7.2.3.5. Fosfotidilserin	19
2.1.7.2.3.6. Diğerleri	19
2.1.8. Prognoz	20
2.2. Kardiyovasküler Sistem	21
2.2.1. Kalbin Uyarı ve İletim Sistemi	21
2.2.2. Kardiyak Aksiyon Potansiyeli	22
2.2.3. Elektrokardiyografi	26
2.2.3.1. Elektrokardiyografideki Başlıca Dalga ve Segmentler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: DSM 5'e göre DEHB tanı kriterleri

Tablo 2.2: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun psikometrik değerlendirilmede ya da derecelendirilmesinde kullanılan ölçekler

Tablo 2.3: Aksiyon potansiyelinin oluşturma fazları

Tablo 2.4: Yaş gruplarına göre PR süreleri

Tablo 2.5: QRS sürelerinin yaş grubuna göre süreleri

Tablo 2.6: Yaş gruplarına göre QRS aksları

Tablo 2.7: Yaş gruplarına göre EKG parametreleri

Tablo 4.1. Olguların yaş, ağırlık, boy, cinsiyet özellikleri

Tablo 4.2. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Vital bulgular ile EKG Parametrelerinin Değişimi



GRAFİKLER, ŞEKİLLER, RESİMLER

GRAFİKLER

Grafik 4.1. Kalp Atım Hızı Değişimi

Grafik4. 2. QRS Aksı Değişimi

Grafik 4.3. Sistolik Kan Basıncı Değişimi

Grafik 4.4. Diastolik Kan Basıncı Değişimi

Grafik 4.5. PR Mesafesinin Değişimi

Grafik 4.6. P Dispersiyonu Değişimi

Grafik4. 7. QTc İntervalinin Değişimi

Grafik 4. 8. QT dispersiyonu Değişimi

Grafik 4. 9. QTc dispersiyonu Değişimi

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli

Şekil 2.2. Aksiyon potansiyelinin oluşum fazları

Şekil 2.3. Normal EKG' nin şematik gösterimi

Şekil 2.4. Frontal düzlemde yer alan altı eksenli referans sistemi

Şekil 2.5. QRS aksı (sol inferior aks)

KISALTMALAR

DEHB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CADÖ	: Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form
CWEÖÖ	: Conners-Wells Ergen Özbildirim Ölçeği Uzun
CÖDÖ	: Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği
ÖÖG	: Özgül öğrenme güçlüğü
WÇZÖ-R	: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu
CPT	: Sürekli Performans Testi (Continuous Performance Test)
PSM	: Psikostimulanlar
TCA	: Trisiklik antidepresanların
NF	: Neurofeedback
AP	: Aksiyon potansiyeli
AV	: Atrioventriküler
IKto	: Geçici dış düzeltici
IK	: Gecikmiş düzeltici
IKir	: İçte düzeltici (rektifiye edici)
IKur	: Ultra hızlı
IKr	: Hızlı
IKs	: Yavaş
M	: Miyokard hücreleri
EAD	: Erken ard depolarizasyon
TdP	: Torsades de pointes
UQTS	: Uzun QT sendromu
EKG	: Elektrokardiografi
ASD	: Atrial Septal Defekt
WPW	: Wolff-Parkinson-White sendromu
QTc	: Düzeltilmiş QT
SKB	:Sistolik kan basıncı
DKB	:Diastolik kan basıncı
SS	:Standart sapma



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde persistan yüksek seviyede hiperaktivite, dikkatsizlik ve dürtüsel davranışlarla karakterizedir. Genel olarak DEHB'nin yaygınlığı çocuklarda %3-10 olarak verilmektedir (Faraone 2003, Polanczyk 2007). DEHB olan hastaların tedavisi uzun süreli multimodal, multidisipliner bir yönetimi gerektirir ve farmakolojik ve / veya davranışçı terapiye dayanmaktadır (Pliszka 2007). Farmakolojik tedavisinde, metilfenidat ve atomoksetin gibi, stimülan ve non-stimülan ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (Schachter 2000, Cheng 2007). Bu ajanların etkinliği ve sık kullanımının yanı sıra, kan basıncında ve kalp atım hızında artış, miyokard infarktüsü ve inme gibi komplikasyonlarının olabileceği bildirilmiştir (Gelperin 2006).

DEHB tedavisinde ilk seçilen ilaçlar psikostimülan ajanlardır. Metilfenidat en sık tercih edilen psikostimülan olup adrenerjik reseptörler üzerine direkt ve indirekt etkileri söz konusudur (Safer 1996, Solanto 1998). Metilfenidat, kalp atım hızı ve kan basıncı üzerine etkileri gösterilmiş, sempatomimetik bir ajandır (Volkow 2003). Metilfenidatın sık kullanımının yanı sıra ani ölüm gibi ciddi klinik bildirimler göz önünde bulundurularak özellikle kalp hastalığı olan çocuklarda dikkatle kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Nissen 2006).

QT dispersiyonu, miyokardın çeşitli bölgelerinde repolarizasyondaki anormalliklerin ham ve yaklaşık bir ölçütüdür (Malik 2000). QT interval dispersiyonunun ölçümü ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin, ölümcül aritmilerin ve bazı ilaçların terapötik etkilerinin değerlendirilmesinde bir EKG belirteci olarak değerlendirilmektedir (Zabel 1998, Etheridge 2003).

Bu çalışmada DEHB nedeniyle metilfenidat tedavisi başlanan çocuklarda kardiyovasküler fonksiyonların kan basıncı ve EKG ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB); doyumsuzluk, engellenme eşiğinin düşük olması, sebatsızlık, tutarsızlık, kararsızlık, sosyal yetilerde zayıflık, yüksek motor aktivite düzeyi, dikkatini toplayabilme ve duruma odaklanma becerilerinde düşüklük olması gibi özellikleri içerir. DEHB çocukluk çağında en sık rastlanan psikiyatrik bozuklukların başında gelir (Schweitzer 2000).

Etkilenen çocukların dikkatlerini uzun süre sürdüremedikleri, dikkatlerinin kolaylıkla dağıldığı, aşırı hareket ve huzursuzluk içinde oldukları, davranışlarını bir amaca yönlendirmede ve dürtülerini baskılamada güçlük çektikleri görülür. Bu nedenle hastalar bilişsel, davranışsal, duygusal, akademik ve sosyal alanlarda erişkin yaşlara dek devam edebilen sorunlar yaşarlar (Koroğlu 2001).

Günümüzdeki tanımıyla DEHB olgularına benzeyen ilk örnekler 1798 yılında Sir Alexander Crichton tarafından tarif edilmiştir (Palmer 2000). Pek çok araştırmacı ise Alman psikiyatrist Heinrich Hoffman'ın 1845 basımlı resimli hikâye kitabındaki "Kıvrık Kıvrık Philip" ("Fidgety Philip") karakterini ilk örnek olarak göstermektedir (Lange 2010).

Yirminci yüzyıla gelindiğinde konuyla ilgili ilk makale İngiliz pediatrist George Frederic Still tarafından 1902'de *The Lancet* dergisinde yayınlanmıştır (Still 1902). Still, mental bir hastalık olmaksızın dikkatsizlik ve dürtü kontrol kaybının gözlemlendiği klinik durumu "ahlaki kontrol eksikliği" olarak tanımlamıştır. 1917-1928 yılları arasında görülen "ensefalitis lethargica" epidemisiyle birlikte, hastalığı atlatıp sağ kalabilen çocuklarda aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve duygusal değişkenlik gibi belirtiler göze çarpmış, dolayısıyla bu klinik tablonun ahlaki eksiklikten çok organik nedenlere bağlı olduğu düşünülmeye başlanmıştır (Hohman 1922, Kahn 1934).

Hastalık zaman içerisinde çeşitli araştırmacılar tarafından farklı şekillerde adlandırılmıştır. 1932'de Kramer ve Pollnow günümüz tanımlamasına çok benzer vakaları "Çocukluğun Hiperkinetik Hastalığı" olarak isimlendirmiş (Neumarker 2005), 1947 yılında Strauss "Minimal Beyin Hasarı Sendromu" teorisini geliştirmiş, 1960'lara gelindiğinde "beyin hasarı" yerine "Minimal Beyin Disfonksiyonu" terimi önerilmiştir (Strauss 1947, Clements 1962). 1968 yılı ve sonrasında Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı'nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM) yer alan adlandırmalar kullanılmaya başlanmıştır (Lange 2010).

Etiyoloji ve tanımlamayla ilgili gelişmeler yaşanırken tedavi için ilk etkin madde 1937 yılında Bradley tarafından tesadüfen bulunmuştur (Bradley 1937). Lomber ponksiyon sonrası oluşan baş ağrısını dindirmek amacıyla bir amfetamin türevi olan Benzedrin'i deneyen Bradley, hastalarının dikkat sürelerinin uzadığını ve ders başarılarının arttığını gözlemlemiştir (Bradley 1937). Ancak amfetamin türevi psikostimulan ilaçlar 1960'lara kadar kullanıma girmemiştir. 1954'te Leandro Paninzzon tarafından sentezlenen metilfenidat ise halen en sık kullanılan ilaçlardan birisidir (Lange 2010).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun DSM içindeki kronolojik gelişimine bakıldığında ilk olarak DSM-II'de "Çocukluğun Hiperaktif Reaksiyonu" başlığı altında kısaca yer aldığı görülmektedir. 1980'de basılan DSM-III'te dikkatsizlik belirtileri ön plana çıkarılmış ve "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" denilerek hiperaktiviteli ve hiperaktivitesiz olmak üzere alt tiplere ayrılmıştır. 1987'de bu ayırım kaldırılmış, tanı "Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığı altında Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olarak ifade edilmiştir. Daha önce DEHB ile birlikte işlenen "Davranım Bozukluğu" ile "Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu" ilk defa ayrı klinik tanımlar olarak betimlenmiştir (Lange 2010). 1994'te kullanıma giren DSM-IV'te bir kümede dikkat eksikliği, bir kümede hiperaktivite ve dürtüsellğe ait belirtilerin toplandığı şekilde iki alt grup olarak ele alınmıştır (Frances 1994). 2000 yılında DSM-IV-TR'de ölçütler tekrar düzeltilmiştir ve 2013 yılında yayınlanan DSM-V ölçütlerinin yayınlanmasına kadar geçen sürede kullanılmıştır. 2013 yılında yayınlanan DSM-V'te DEHB' nun tanı ölçütleri sağlaştırılmış ve daha güvenilir hale getirilmiştir. DSM-V'teki DEHB DSM-IV-TR'deki ile oldukça benzerdir. Fakat DSM-V'te bozukluğun tanı ölçütleri biraz daha sağlaştırılmıştır. Örneğin, DSM-V'te bozukluğun farklı kültürlerdeki görünümünün farklı olabileceğine ilişkin vurgulama daha fazla yapılmıştır. Bozukluğa ilişkin DSM'teki diğer farklılıklar şunlardır:

DSM-V'teki tanı ölçütlerinde ayrıca bozukluğa ilişkin kimi belirtilerin ortaya çıkması için öngörülen yaş 7'den 12'ye yükseltilmiştir.

DSM-V'te bozukluğun alt grupları için "tip (type)" terimi yerine "görünüm (presentation)" terimi tercih edilmiştir.

DSM-V'te "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" nun Otistik Spektrum Bozukluğu ile komorbid olamayacağı belirtilmiştir.

DSM-V'te 17 yaşından küçükler için karşılanacak tanı ölçütleri ile 17 yaşından büyükler için karşılanacak tanı ölçütlerinin sayısında değişiklik yapılmıştır. 17 yaşından

büyükler için 5 tanı ölçütü yeterli görülürken, 17 yaşından küçükler için 6 tanı ölçütü yeterli görülmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Son derece önemli akademik, sosyal ve psikiyatrik sorunlara yol açabilen ve olumsuz etkileri yaşam boyu sürebilen bir bozukluk olan DEHB Amerikan Psikiyatri Birliği verilerine göre okul çağı çocuklarının %3-7'sinde görülmektedir (DSM-IV-TR 2000, Pliszka 2007). Genel olarak DEHB'nun yaygınlığı çocuklarda %3-10 olarak verilmekte ve benzer değerlendirme şekilleri kullanıldığı zaman farklı ülke ve ırklarda bozukluğun benzer oranlarda görüldüğü bilinmektedir (DSM-IV-TR 2000, Faraone 2003, Polanczyk 2007). Hem klinik örnekleme hem de epidemiyolojik örnekleme DEHB'nun kızlara oranla erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Epidemiyolojik örnekleme erkek-kız oranı 3/1 iken; klinik örnekleme 9/1 olarak bildirilmiştir (Polanczyk 2007).

Yapılan araştırmaların çoğunda DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğer alt tiplere oranla daha sık görüldüğü; dikkat eksikliği baskın tipi sırasıyla DEHB kombine tip ve DEHB hiperaktivite-impulsivite baskın tipin izlediği saptanmıştır (Skounti 2007).

Çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik bozukluklarından biri olan DEHB'nun epidemiyolojisi konusunda tüm dünyada oldukça fazla araştırma yapılmıştır. DEHB'nun sıklığının belirlenmesine yönelik araştırmalar tek tek göz önüne alındığında çalışmalarda prevalans sonuçlarının %0,2, %0,4, %0,7, %0,9 gibi düşük değerlerden %19,8, %20,4, %23,4 ve %27 gibi yüksek değerler arasında bulunduğu görülmüştür (Polanczyk 2008). Son yıllarda yapılan oldukça kapsamlı iki meta analiz çalışmasında DEHB'nun tüm dünyadaki ortalama prevalansının %5,29 ve %5,9-7,1 olduğu gösterilmiştir (Polanczyk 2007, Willcutt 2012).

Ülkemizde DEHB epidemiyolojisi alanındaki araştırmaların son yirmi yıl içinde yapıldığı dikkati çekmektedir. İstanbul'da 7-9 yaş grubunda 620 ilkokul çocuğunu kapsayan iki aşamalı (tarama ve klinik görüşme), iki tanı yaklaşımı (kategorik ve boyutsal) temel alınarak ve iki bilgi kaynağından (ebeveyn ve öğretmen) yararlanılarak yapılan bir çalışmada DEHB sıklığı ebeveynin boyutsal yaklaşımı ile %6,2, ebeveyn ile klinik görüşme ile %5, öğretmenlerin DSM-III-R kriterlerini değerlendirmeleri ile %10,6 olarak bulunmuş ve duruma bağlı DEHB prevalansı ise %2,9 olarak saptanmıştır (Mukaddes 1993, Mukaddes 1998).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda DEHB'nun kesin nedenini saptamak mümkün olmamıştır. Nörogörüntüleme, nöropsikolojik, genetik ve nörokimyasal çalışmalardan elde edilen ortak veriler frontostriatal yapılarıdaki bozukluğun DEHB'nun patofizyolojisine katkıda bulunduğuna işaret etmektedir (Bush 2005).

Yaygın olarak kabul edilen görüşe göre DEHB genetik ve çevresel etmenlerle belirlenen, dolayısıyla da biyolojik temele dayanan bir işlevsel bozukluktur. DEHB'nun biyolojik temelini açıklamaya yönelik çalışmaların önemli bir bölümünde, bozukluğa sahip olan bireylerin beyinlerindeki yapısal ve işlevsel farkların belirlenmesine çalışılmıştır (Erdoğan 2002).

2.1.3.1 Genetik Etkenler

Genetik yatkınlık DEHB'nun gelişiminde en önemli faktörlerden birisidir (Tannock 1998). Bugüne kadar DEHB ile ilişkilendirilen 100'den fazla gen bölgesi bildirilmiştir (Li 2014). Genetik etkenlerin rolünü araştırmak için aile, ikiz, evlat edinme ve segregasyon analizi çalışmaları yapılmıştır (Turgay 1997). Bulgular açısından ikizler arasında oldukça yüksek ilişki vardır. Evlat edinilmiş ikizlerle yapılmış çalışmalarda, biyolojik ailede DEHB öyküsünün evlat edinen aileden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. DEHB olan çocukların anne ve babalarında DEHB olma riskinin 2 ila 8 kat fazla olduğu saptanmıştır (Faraone 1998). Birinci ve ikinci derece akrabalarla yapılan aile çalışmaları hiperaktif çocukların ailelerinde antisosyal kişilik bozukluğu, dissosiyatif bozukluklar, duygu durum bozuklukları, alkol ve madde kötüye kullanımının daha sık olduğunu ortaya koymaktadır (Canat 1998, Waslick 2004). DEHB tanısı alan çocukların yakın akrabalarında bozukluğun görülme riski %10 ile %35 arasında değişmektedir (Nelson 2003).

Pek çok güncel çalışmada, katekolamin metabolizmasında bozukluğa neden olan genler suçlanmaktadır. DEHB'nun ortaya çıkmasında DAT 1 (dopamin taşıyıcı geni) ve dopamin reseptör genlerinin (DRD2, DRD4, DRD5) ve tiroid reseptör β geni yüksek derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lesch 2008). DAT 1, metilfenidat ve benzer ilaçların dopamin taşınması üzerine etkilerinin sağlandığı protein bölgesidir. Bu hastalığın ortaya çıkmasında dopamin sistemi ve genotip arasında ilişki olduğunu destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır (Kirley 2002). Ayrıca serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimin hastalığın ortaya çıkmasında rol aldığını ileri süren görüşler de vardır (Quis 2003). Yapılan bir çalışmada DEHB olanlarda serotonin reseptörlerini içeren HTR (1B) ve HTR(2A) genlerinin DEHB'nun ortaya çıkmasında önemli rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Hawi 2002). DEHB'nda önemli olduğu düşünülen nöroanatomik bölgeler

(kortiko-striatal-talamikkortikal ağ) dopamin yoğunluğu olduğu bilinen bölgelerdir. DEHB belirtileri için çok etkili olan stimulanlar dopamin taşıyıcısına bağlanır ve dopaminin presinaptik çekirdeğe geri alınımını engellerler (Hawi 2002).

2.1.3.2 Beyinde Yapısal Değişiklikler ve Beyin Görüntüleme

Diğer nöro gelişimsel bozukluklarda olduğu gibi DEHB'nun etiyojisini ortaya koyabilmek nörobiyolojik alt yapı ile ilgili ipuçları elde edebilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları birbirini destekler tarzda DEHB olan bireylerin sağlıklı kontrollerden farklılaştığını göstermektedir. Ancak henüz beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları hangi beyin bölgesi ya da bölgelerinin işlev kaybının DEHB'na spesifik olduğu hakkında net bir veri sunmamakla birlikte güçlü kanıtlar öne sürmektedir (Tamm 2012).

DEHB olan bireylerle yapılan çalışmalar sağlıklı kontrollere göre total beyin hacminin %3-5 oranında daha az olduğunu göstermektedir. Bu azalmanın daha çok sağ hemisferde olmakla birlikte her iki hemisferde de olabileceği ve özellikle frontal lobun prefrontal alanında belirgin olmakla birlikte tüm beyin loblarında etkilenmeye neden olduğu ortaya konulmuştur (Castellanos 2002). Total beyin hacmindeki azalmanın gri ve beyaz cevherde eşit oranda meydana geldiğini vurgulayan çalışmaların yanı sıra azalmanın sadece belli bir cevherde olabileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmanın sonuçları, DEHB olgularında sağlıklı kontrollere göre total beyin hacminin %2,5, total gri cevher hacminin %3 daha küçük olduğunu, beyaz cevher hacminin ise farklılaşmadığını göstermiştir (Greven 2015).

DEHB olan bireylerde beynin hacimsel olarak azlığının sadece kortikal alanlarda değil korpus kallozum, serebellum ve striatal alanlarda da olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Filipek 1997, Castellanos 2002). Beyin görüntüleme alanında DEHB olan bireylerle yapılan ve tüm beyin bölgelerini inceleyen çalışmaların derlendiği bir meta analizde gri cevher hacmindeki azalmanın en belirgin olarak sağ putamen ve globus pallidus gibi bazal ganglion yapılarında gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Ellison-Wright 2008). Çocuk ve ergen çalışmalarının yanı sıra yetişkin yaş grubuyla yapılan çalışmaların da dahil edildiği güncel bir meta-analiz çalışmasında da en önemli dismorfolojinin sağ putamen, sağ globus pallidus ve her iki kaudat nukleusta olduğu saptanmıştır (Nakao 2011). Ayrıca, tedavi görmeyen DEHB olan çocuklarda, yetişkinlikte amigdala ve anterior singulat korteks gibi limbik bölgelerde ek yapısal anormalliklerin gözlemlendiği belirlenmiştir (Frodl 2012). Meta-analizlerin ortak bulgusu olan striatal yapılarıdaki dismorfolojinin DEHB için anatomik bir marker olabileceği düşünülmektedir.

Meta-analizlere ek olarak DEHB olan bireylerle yapılan çalışmalar, yaş ile beraber gri cevher hacmindeki defisitinin özellikle striatumda giderek azalma göstererek yetişkinlikte kaybolma eğiliminde olduğu bulgusunu desteklemektedir. (DSM-V 2013, Shaw 2011). Bu durum DEHB’nda beyin yapılarındaki yapısal dismorfolojinin gelişimsel bozulmadan çok gelişimsel bir gecikme ile ilgili olduğu hipotezini güçlendirmektedir.

DEHB olan bireylerde “kortikal kalınlık” ve “kortikal yüzey alanı”nı içeren yapısal görüntüleme çalışmalarında gri cevher hacmi kaybına benzer şekilde, frontal bölge başta olmak üzere tüm beyinde kortikal kalınlık ve yüzey alanında azalma tespit edilmiş ve bu bireylerin en yüksek kortikal kalınlık ve yüzey alanına ulaşma süresinin yaşlarına oranla ortalama 2-5 yıl arasında değişen sürelerde gecikmelerle birlikte olduğu ve bu gecikmenin de en belirgin olarak frontal, süperior temporal ve paryetal beyin bölgelerinde görüldüğü gösterilmiştir (Shaw 2011, Shaw 2012).

2.1.3.3 Nörokimyasal Etkenler

Bazı nörotransmitterin DEHB semptomları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle DEHB tedavisinde kullanılan uyarıcı ilaçların nörotransmitterler üzerindeki etkileri bu görüşü desteklemektedir (Cantwell 1996). Günümüzde en sık kullanılan ilaçlar olan uyarıcılar hem dopamin hem de norepinefrini etkilediğinden her iki sistemde bozukluk olabileceği görüşü hakimdir. Ancak durumdan tek başına sorumlu bir nörotransmitter belirlenememiştir (Canat 1998, Türkbay 2000, Ercan 2005). Üzerinde en fazla çalışılan nörotransmitterler dopamin ve noradrenalinidir. Özellikle dopamin motor ve limbik işlevlerin düzenlenmesinde rol alan bir nörotransmitter olup dopamin sisteminin etkilenmesi bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (Nieoullon 2002). Birçok çalışmada, beyin omurilik sıvısı, kan ve idrarda dopamin, noradrenalin ve bunların yıkım ürünlerinin, DEHB olanlarda sağlıklı kişilere göre düşük olduğu bulunmuştur (Castellanos 1992). DEHB tedavisinde kullanılan selektif noradrenalin geri alım inhibitörlerinin prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalin düzeyini artırarak etki sağlaması da bu görüşü desteklemektedir (Stahl 2003).

2.1.3.4 Psikososyal ve Çevresel Nedenler

DEHB semptomlarının oluşumunda sorumlu olabilecek pek çok çevresel etken araştırılmış, ancak bu etkenler de bütün olguları açıklama konusunda yetersiz kalmıştır. Bozukluğun ortaya çıkmasında psikososyal etkenlerin hazırlayıcı ve ortaya çıkmasını hızlandırıcı etkilerinden söz edilmektedir. Bu çocuklar incelendiğinde sıklıkla parçalanmış ailelerden geldiği, anne babanın sürekli geçimsizliği, anne babada sürekli bir psikiyatrik

bozukluğun varlığı ve tek ya da ilk çocuk olma oranlarının kontrollerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (Canat 1998, Türkbay 2000, Ercan 2005).

Özellikle boya maddeleri ve koruyucular gibi gıda katkıları ve yüksek miktarda şeker tüketimi üzerinde durulmuştur (Kanarek 1994, Wolraich 1994). Ancak bu iddialar doğrulanmamıştır. Diyetten katkı maddelerinin çıkarılması DEHB belirtilerini etkilememiştir (Wender 1989).

2.1.3.5 Diğer Nedenler

DEHB olgularında, genetik olarak geçen tiroid hormonlarına genel direnç durumunun daha yüksek sıklıkta olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. DEHB ile birlikte tiroid fonksiyon bozukluklarının olduğu olgular, DEHB olguları arasında küçük bir grubu oluşturmaktadır (Stein 2003). DEHB tanısı alan 53 çocuğun tiroide fonksiyonlarını değerlendirmiş ve tiroid hormonuna direnç bulamadıklarını bildirmişlerdir (Elia 1994). DEHB olgularında uyku bozukluklarının daha sık olduğunu bildiren çalışmalar vardır ancak uyku bozukluklarının DEHB gelişiminde rolü tartışmalıdır (O'Brein 2003). Viral ensefalitler, kafa travmaları, beyin tümörleri ve beyin ameliyatlarından sonra DEHB bulguları ortaya çıkabilmektedir (Wait 2002). Alerjik çocuklarda DEHB riskinin arttığına dair görüş günümüzde tam olarak desteklenmemiştir (Motavalli 1993, Ercan 2005). Sensorinöral işitme kaybı, erken yaşta kulak enfeksiyonu, alerji ve egzama gibi hastalıklarda DEHB bulguları artmış olabilir (Scahill 1997, Waslick 2004).

2.1.4 Klinik Bulgular ve Tanı Ölçütleri

Tanı almamış ve tedavi edilemeyen DEHB'nun alkol, madde kullanımı, kişilik bozuklukları, duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik ve obezite gibi tıbbi komorbid sorunlara neden olduğu bilinmektedir (Ginsberg 2014). Bu nedenlerden dolayı DEHB'nun doğru bir biçimde ele alınıp tanımlanması ve etkin tedavinin uygulanması hastalığın prognozunu olumlu yönde etkileyecek olup, birey ve toplum sağlığına olumlu yönde katkılar sağlayacaktır.

DEHB tanısı klinik bir tanı olup, alınan öykü ve psikiyatrik muayene sonucunda konulur. Semptomların şiddetinin ölçülmesi, zihinsel gelişim düzeyinin saptanması ve akademik sorunların belirlenmesi amacı ile bazı ölçek ve testler uygulanabilir.

DEHB tanısı temel olarak DSM ve ICD tanı kriterlerine göre konulur. Tablo 1'de DSM 5'e göre DEHB tanı kriterleri yer almaktadır. Bu tanı kriterleri okul öncesi yaş grubundaki çocuklar, ergenler ve yetişkinler için de geçerlidir (DSM V 2013).

Tablo 2.1: DSM 5'e göre DEHB tanı kriterleri

<p>A. Aşağıdakilerden (1) ve/ya da (2) bulunmaktadır.</p> <p>(1) Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı ya da daha fazlası en az altı ay uyumsuzluk doğurucu ya da ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:</p> <p>(a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.</p> <p>(b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.</p> <p>(c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.</p> <p>(d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).</p> <p>(e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevi ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.</p> <p>(f) Çoğu zaman sürekli mental aktivite gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.</p> <p>(g) Çoğu zaman üzerine aldığı görev ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.</p> <p>(h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolayca dağılır.</p> <p>(i) Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlır.</p> <p>(2) Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:</p> <p>(a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.</p> <p>(b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.</p> <p>(c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşturup durur ya da tırmanır.</p> <p>(d) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.</p> <p>(e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.</p> <p>(f) Çoğu zaman çok konuşur.</p> <p>(g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştirir.</p> <p>(h) Çoğu zaman sırasını beklemede güçlüğü vardır.</p> <p>(i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da başkalarının yaptıklarının arasına girer.</p>
<p>B. Bozulmaya yol açmış olan dikkatsizlik ve hiperaktif-impulsif belirtilerin çoğu 12 yaşından önce de vardır.</p>
<p>C. İki ya da daha fazla ortamda belirtilerden kaynaklanan bir bozulma vardır (ev, okul ya da işyeri; arkadaşları ya da akrabalarıyla; diğer etkinlikler sırasında).</p>
<p>D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bozulma olduğunun açık kanıtları olmalıdır.</p>
<p>E. Bu belirtiler yalnızca şizofreni ya da psikozla giden başka bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.</p>
<p>Bileşik alt tip: Son altı ay içinde hem A1 (dikkatsizlik), hem A2 (hiperaktivite/impulsivite) tanı ölçütleri karşılanmıştır.</p> <p>Dikkat eksikliğinin baskın olduğu alt tip: Son altı ay içinde A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütleri karşılanmış, A2 (hiperaktivite/impulsivite) tanı ölçütleri karşılanmamıştır.</p> <p>Hiperaktivite/impulsivitenin baskın olduğu alt tip: Son altı ay içinde A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütleri karşılanmamış, A2 (hiperaktivite/impulsivite) tanı ölçütleri karşılanmıştır.</p> <p>Varsa belirtiniz:</p> <p>Tam olmayan yatışma gösteren: Daha önceden tüm tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde tüm tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmaktadır.</p> <p>Belirtiler bugün içinde toplumsal, okul ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır.</p> <p>Şiddeti: Hafif/ Orta /Ağır</p>

ICD 10 (International Statistical Classification of Diseases, Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması WHO, 1993) tanı ölçütlerinde bu bozukluk hiperkinetik bozukluklar olarak F90 kodu ile tanımlanmaktadır. Çocuğun yaş ve gelişim düzeyine göre evde sergilediği dikkat eksikliği, hareketlilik ve impulsivite ile ilgili belirtiler G1 alt başlığında, okul ve kreşte sergilediği dikkat eksikliği, hareketlilik belirtileri ise G2 alt başlığında sıralanmaktadır. Altı dikkatsizlik, 3 hiperaktivite ve 1 impulsivite kriteri tanı için gereklidir. G3 tanı ölçütleri dikkat eksikliği ve hiperaktivite sorununun hem anne baba hem de öğretmen tarafından direkt gözlenebilir, aşırı olmasını ve ölçütlerin ev ve ev dışı ortamda işlevsellik sorunu yaratması gerektiğini vurgular. Dikkate ilişkin psikometrik test becerisinde belirgin yetersizlik olması G3 ölçütlerinden biridir. Başlangıç yaşı 7 yaşından

önce olmalı ve semptomlar en az 6 ay devam etmelidir. DSM'den farklı olarak bu tanının konulabilmesi için IQ 50 ve üzerinde olmalıdır (ICD-10 1992).

Özetle doğru bir tanıya ulaşmak için aşağıda yer alan basamaklar önerilmektedir:

- Anne baba veya bakım verenlerle ayrıntılı bir görüşme yapılarak belirtilere yönelik ve gelişimsel, tıbbi, sosyal, akademik açıdan öykü alınmalı,
- Çocuğun gelişim düzeyine uygun görüşme yapılarak belirti ve bulguların saptanmalı, özellikle kaygı, depresyon, intihar düşüncesi, varsanılar ya da uygunsuz düşünceler belirlenmeli,
- Genel tıbbi durumun değerlendirilmesi yapılmalı,
- Bilişsel değerlendirme yapılmalı,
- Geniş ve dar kapsamlı ölçekler uygulanmalı,
- Gerekli görülen bazı olgularda dil, konuşma ve motor becerilerin değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Tüm bu basamakları gerçekleştirmek için klinisyenin yeterli bilgi ve beceriye sahip olması kadar hastasına yeterli zaman ayırabilmesi de gerekmektedir (Reiff 1993).

Psikometrik değerlendirmede kullanılan ölçekler DEHB tanısı alan ve almayan çocukları ayırt edemez. Bu alanda kullanılan ölçekler DEHB'nun rutin tanısı için gerekli değildir. Ancak kullanılan derecelendirme ölçekleri semptom şiddetini belirlemek, hastanın tedaviye yanıtını takip etmek açısından önemli bilgiler verebilir. Tablo 2'de sık kullanılan DEHB derecelendirme ölçekleri yer almaktadır.

Tablo 2.2: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun psikometrik değerlendirilmede ya da derecelendirmesinde kullanılan ölçekler

Ölçek Adı	Uygulayıcı	Açıklama
1-Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozukluğu Belirtilerinin Okul Öncesi Dönem Tarama ve Değerlendirme Ölçeği *Ercan ve ark. 2001	Ebeveyn	Çocukların hareketlilik, dürtüsellik ve yıkıcı davranışlarına yönelik belirtilerin değerlendirildiği bu ölçek 10 sorudan oluşmaktadır. Okul öncesi dönemde dikkat eksikliği ile ilgili sorunların fazlaca ön planda yer almaması nedeniyle bu alanla ilgili maddeler ölçekte yer almamaktadır. Okul öncesi yaş grubuna uygulanmaktadır.
2- Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Form(CADÖ-48) *Goyette ve ark. 1978	Ebeveyn	CADÖ-48, dörtlü likert tipte olup; hiperaktivite, öğrenme ve davranım sorunları, ayrıca psikosomatik sorunlar ve bunalı ile ilgili maddeler içermektedir.
3- Conners-Wells Ergen Özbildirim Ölçeği Uzun- (CWEÖÖ: U-T) *Conners ve ark. 1997	Kendisi	Gençlerin kendileriyle ilgili görüşlerini son bir aya göre belirlemelerine dayalı bir kendini derecelendirme ölçeğidir. Altı alt ölçekten oluşmaktadır.
4- Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş:Uzun Formu (CADÖ-Y:U) *Conners ve ark. 2000	Ebeveyn	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirtileri yanında, çocuk ve ergenlerde görülebilen diğer problemler (bilişsel, davranışsal, sosyal) davranışların çok boyutlu değerlendirilmesini sağlar.
5- Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği- Yenilenmiş: Uzun Formu-Türkçe (CÖDÖ-Y:U) *Conners ve ark. 1998	Öğretmen	38 maddeden ve 6 alt ölçekten oluşmaktadır.
6- Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form(CÖDÖ-28) *Goyette ve ark. 1978	Öğretmen	Öğrencilerin sınıf içi davranışlarının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir.
7- SNAP-IV *Swanson ve ark. 1983	Ebeveyn Öğretmen	SNAP-IV, çocuklardaki davranışsal semptomları değerlendiren bir ölçektir. Ölçek, DSM-IV'e göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ve Karşı Olma-Karşı Gelme Bozukluğu tanı kriterlerini içeren maddelerden oluşmaktadır. Ölçeğin yaş aralığı 5-11 yaşdır.
8- Turgay Dsm-4 Kökenli Yıkıcı Davranış Bozuklukları Belirti Tarama Ölçeği (T-Dsm-IV-Ö) *Turgay A. 1995	Ebeveyn Öğretmen	T-DSM-IV-Ö, DSM-IV ölçütlerine göre DEHB belirtilerini taramaya yönelik anne, baba ve öğretmenlerin doldurduğu likert tipi bir ölçektir. Bu ölçekte 9 madde aşırı hareketlilik-dürtüsellik, 9 madde dikkatsizlik, 8 madde de davranım bozukluğu belirtilerini değerlendirmektedir.

Psikolojik ve nöropsikolojik testlerin uygulanması DEHB tanı alma sürecinde rutin olarak kullanılan temel bir yöntem değildir. Ancak hastanın öyküsü bilişsel becerilerde güçlük, zihinsel gelişme geriliği, dil ve matematik alanlarında başarısızlığı destekliyorsa bu testler uygulanmalıdır (Pliszka 2007).

DEHB tanısı alan çocuklarda akademik başarıyı ölçen testlerde (okuma, yazma, matematik alanında) yetersizlikler görülebilir. Bu durum DEHB'na sekonder olabileceği gibi DEHB'na özgül öğrenme güçlüğü'nün (ÖÖG) eşlik etmesi ile de ilgili olabilir. Özellikle akademik başarısızlığı olan çocuklarda değerlendirmede akademik testlerin yanı sıra zihinsel gelişimi değerlendiren testlerinde kullanılması önemlidir. Çoklu bilişsel işlevlerle ilgili bilgi sağlayan Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WÇZÖ-R) bu amaçla kullanılabilir. Bu test genel anlamda zihinsel gelişme geriliğine dair bilgi vermenin yanı sıra, alt testler ve bu alt testlerden bazılarının toplamından elde edilen profil analizlerinin DEHB tanılmasında yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir. WÇZÖ-R'in profil analizlerinde Kaufman ve Bannatyne'nin oluşturduğu sınıflamalar en çok öne çıkanlardır (Kaufman 1974, Bannatyne 1974). DEHB tanısı konan bireylerin aritmetik, şifre, genel bilgi ve sayı dizisi alt testlerinden daha düşük puanlar aldığı belirtilmiştir (Snow 2000). DEHB ve ÖÖG tanısı alan çocuklarda Bannatyne kategorilerinin incelendiği bir çalışmada, bu hastaların en düşük puanları sıralama (sayı dizisi, aritmetik, şifre) becerisinden en yüksek puanları da mekansal yeteneklerden (resim tamamlama, küplerle desen, parça birleştirme) aldıkları sonucuna ulaşılmıştır (Prifitera 1993). Ancak bu sınıflamaların DEHB tanısını ayırma üzerindeki etkisi kısıtlı ve tartışmalıdır.

DEHB'nun neden olduğu bilişsel sorunların nöropsikolojik test performansını etkilediği bilinmesine rağmen, DEHB olgularının günlük yaşamlarını etkileyen bilişsel sorunların çoğu nöropsikolojik testler ile tanımlanamayabilir. Yüksek yanlış negatiflik oranı nöropsikolojik testlerin DEHB tanılmasında kullanılmasını kısıtlar. Diğer yandan nöropsikolojik test sonuçlarının normal olması da DEHB tanısını dışlamaz. Dikkat ve inhibisyonu değerlendiren "Sürekli Performans Testi" (Continuous Performance Test, CPT), planlama ile ilgili testler "Londra Kulesi veya Hanoi Testi", dikkati kaydırma ile ilgili testler "Wisconsin Kart Eşleme Testi" ve işler belleği değerlendiren nöropsikolojik testler bu alanda kullanılabilir (Barkley 2015).

2.1.5 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 konur. Tanıyı kesinleştirmek ve diğer hastalıkları elemek amacıyla detaylı öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alınır. Ruhsal durum muayenesi ve nörolojik muayene yapılır. Ayrıca davranış değerlendirme ölçekleri ve bilişsel testler kullanılmakta, gerek duyulduğu takdirde laboratuvar tetkikleri de (örn: tiroid fonksiyon testleri) istenmektedir (Pliszka 2007). Klinikte kullanılabilir tanınan bir laboratuvar ya da görüntüleme yöntemi henüz geliştirilememiştir.

Ayrırcı tanıda çocuğun gelişimini etkileyebilecek kronik hastalıklar (kanser, diyabet, epilepsi, migren, metabolizma hastalıkları, mental retardasyon, astım, tiroid hastalıkları vb.), ilaç kullanımı (antihistaminik, anti epileptik vb.), madde kötüye kullanımı, işitme ve görme kayıpları, uyku problemleri, aile içi sorunlar (boşanma, ölüm, ihmal, istismar vb.), ailedeki psikiyatrik hastalıklar ve okul ortamı sorgulanmalıdır. Hastaların %33'ünde DEHB'na başka nöropsikiyatrik sorunlar da eşlik etmektedir. Bunlar öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, uyum bozukluğu, duygu durum bozukluğu, kaygı bozuklukları ve tik bozukluklarıdır (Larson 2011). Bileşik tip ve hiperaktivite baskın tipte olan hastalar davranım bozukluğu, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu gibi davranışsal sorunlar için risk taşırlarken, dikkat eksikliği baskın hastalar öğrenme güçlüğü ve kaygı bozuklukları için risk altındadırlar (Lalonde 1998, Levy 2005, Larson 2011). Hastalarda bu durumların tanınması ve DEHB ile birlikte tedavi edilmesi önerilmektedir (Wolraich 2011).

2.1.6 Alt Tipleri

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

2.1.6.1 Bileşik tip

Temel bulguların her üçü de aynı anda vardır. DEHB'na sahip çocuk ve ergenlerin büyük kısmı bu grupta yer alır. Erişkinler içinde aynı durumun geçerli olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Yaşadığı dönemin gelişim özelliklerine uygun olmayan huzursuzluk, davranışsal ve duygusal engellenme eşliğinde düşme, farklı düzeylerde etkilenmiş dikkat yer alır. Bu belirtiler çocuğun hem ev hem okul yaşamında ciddi güçlükler neden olur. Sıklıkla erişkin yaşama kadar devam eder (Weis 2002). Her iki cinsiyette en sık görülen tiptir (Şenol 1994).

2.1.6.2 Dikkatsizliğin ön planda olduğu tip

DEHB-dikkat eksikliğinin önde olduğu tipte, DSM-V'in dikkat eksikliği tanı ölçütleri vardır, ancak hiperaktivite ve dürtüsellik ölçütlerini tam olarak karşılamazlar. Bu çocukların dikkatin sağlanması, sürdürülmesi ve organizasyonu ile ilgili sorunları vardır.

Aile ilişkileri ve sosyal alanda bazı güçlükleri olabilir ancak temel sorun okulda yaşanır. Öğretmenleri, bu çocukları sürekli geç kalan, organize olamayan, ödevlerini tamamlayamayan, rüyada gibi, unutkan olarak tanımlarlar. Diğer iki tipten farklı olarak okula başlayana kadar belirti vermeyebilir ve genellikle ilk kez ilköğretim döneminde tanı alır (Barkley 1997). Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür (Şenol 1994).

2.1.6.3. Hiperaktivite ve dürtüsellik ön planda olduğu tip

En az altı aydır hiperaktivite-impulsivite belirtilerinin en az altısı süregelir. Dikkatsizlik belirtileri yok ya da 6'nın altındadır. Genellikle dikkat eksikliği alt tipinden daha erken tanı alırlar. Çocuktaki aşırı hareketlilik gelişim dönemi normlarına göre uygunsuzdur. DEHB olan bir çocuğun ilk muayenesi sırasında hareketlilik gözlenmeyebilir. Genellikle okul ve evdeki durum sorgulanarak ortaya konur. Okul öncesi dönemde DEHB olan çocuklar yapılandırılmış oyunları oynamakta güçlük çekerler. Yaş arttıkça motor aktivite azalabilir ve erişkinlikte yerini duygusal huzursuzluk alabilir. Engellenme eşikleri diğer tiplerden daha düşüktür. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır (Şenol 1994, Weis 2002).

2.1.7 Tedavi Yaklaşımları

2.1.7.1 İlaç Tedavileri

İlaçlı tedavi; psikoeğitim, psikososyal girişimler, davranış ve eğitim ile ilgili konularda bilgilendirme ve yönlendirmeleri içeren kapsamlı bir tedavi planının bir parçası olarak değerlendirilmelidir. İlaçlı tedavinin en etkin tedavi yöntemi olduğu birçok klinik uygulama kılavuzlarında belirtilmiştir (Taylor 2007, Pliszka 2007, Ercan 2008, Kooij 2010). En sık kullanılan ilaçlar Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 6 yaş ve üzeri için kullanım onayı olan metilfenidat ve atomoksetin ve 3 yaş ve üzeri için kullanılabilen fakat Türkiye'de bulunmayan dekstroamfetamindir.

2.1.7.1.1 Psikostimulanlar (PSM)

Psikostimulanlar DEHB tedavisinde ilk-sıra ilaçlardır ve etkinlikleri birçok bilimsel çalışmada gösterilmiştir (Sonuga-Barke 2013). Amfetaminler ve Metilfenidat grubu gibi psikostimulanların sadece dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik gibi DEHB'nun çekirdek semptomlarında değil ayrıca karşıt koyma ve davranış bozuklukları, dürtüsel saldırgan davranışlar ve sosyal etkileşim gibi sorunlu alanlarda da belirgin düzelme oluşturduğu bildirilmiştir (Kutcher 2004). Metilfenidat'ın primer etkisi özellikle prefrontal korteks ve striatum bölgelerinde dopamin (pro-dopaminerjik etki) ve noreadrenalin'in (pro-adrenerjik etki) sinaptik alana salımını artırarak doğrudan ve bu monoamin

taşıyıcılarının inhibisyonu ile pre-sinaptik bölgeden geri emilimlerini sağlayarak dolaylı etki gösterdiği düşünülmektedir (Findling 2007). Ayrıca bu etkilere sekonder olarak kortikal alanlarda asetilkolin (pro-kolinerjik etki) düzeyini de arttırdığı bildirilmiştir (Leonard 2004).

DEHB tedavisine yaklaşımda önemli bir açılım getirmiş olan Multimodal Tedavi Çalışması (MTA), iki yıl veya daha uzun süre yüksek dozda ve kesintisiz olarak olarak PSM tedavisi alan çocukların büyüme hızındaki duraklamaya dikkat çekmiştir (Swanson 2007). Bu duraklama tedavinin üçüncü yılında azalsa da boy uzamasının beklenenin 1-2 cm kadar altında olabileceğini bildiren görüşlerin aksine, beklenen büyümenin yakalandığını bildiren görüşlerde mevcuttur (Jensen 2002, Poulton 2005).

Kardiyak orijinli ani ölüm vakaları bildirilmişse de bu olgularda PSM'lerle eş zamanlı kullanılan başka ilaçların ve post-mortem çalışmalarda gösterilen premorbid kardiyovasküler sorunların neden olduğu bildirilmiştir (Tossell 2004).

2.1.7.1.2 Atomoksetin

DEHB tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanan ilk stimulan-olmayan ilaçtır. Yüksek derecede selektif ve etkin bir pre-sinaptik noradrenalin taşıyıcısı inhibitörü olup serotonin ve dopamin taşıyıcılarını doğrudan etkilemediği düşünülmektedir. DEHB 'nda etkin bir tedavi sağladığı birçok çalışmada bildirilmişse de metilfenidat ve amfetamin preparatları ile yapılan karşılaştırmalarda atomoksetininin stimulanlardan daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Faraone ve ark. tarafından yapılan meta analizi çalışmasında atomoksetinin etki boyutu 0.62 olarak bulunurken kısa etkili psikostimulanların 0.91, uzun etkili psikostimulanların ise 0.95 olarak bildirilmiştir (Faraone 2006).

Tedavinin başlangıcında büyüme hızında bir yavaşlama olabileceği fakat bunun iki yıl içinde kompanse edildiği metodolojik olarak güçlü olmayan bir çalışmada bildirilmiştir (Spencer 2005). Nabız ve tansiyonda hafif yükselmeler görülebilir fakat bu kardiyovasküler yan etkilerin daha çok atomoksetini iyi metabolize edemeyen kişilerde, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi diğer yan etkilerle birlikte görüldüğü bildirilmiştir (Michelson 2007). Etkinliği ve yan etkileri, büyüme hızı, tansiyon ve nabız en az 6 aylık periyotlarla takip edilmelidir.

2.1.7.1.3 Diğer İlaçlar

2.1.7.1.3.1 Atipik Antipsikotikler

Risperidon'un dikkatsizlik ve hiperaktivite semptomlarını düzelttiği ve aripiprazol'ün kognitif fonksiyonları arttırdığı bazı metodolojik olarak zayıf çalışmalarda bildirilmiştir (k6/42). Metilfenidat ile atipik antipsikotiklerin sinaptik aralıktaki dopamin yoğunluğu

üzerine antagonistik etkileri 'dopamin ikilemi' (dopamine dilemma) olarak bilinir. Bu kombinasyonun kullanıldığı, metodolojik olarak güçlü olmayan bir nörogörüntüleme çalışmasında stimulanların beyin yapısı üzerindeki normalleştirici etkisinin birlikte kullanılan atipik antipsikotikler tarafından nötralize edildiği bildirilmiştir (Scheweren 2014). Atipik antipsikotikler özellikle davranım bozuklukları, agresyon veya emosyonel labilitenin eşlik ettiği DEHB tedavisinde sıkça kullanılmaktadır.

2.1.7.1.3.2 Alfa-2 Agonistler

Guanfazin ve Klonidin'in yavaş salımlı formlarının 6 yaş üstü çocuk ve ergenlerin DEHB tedavisinde yalnız başlarına veya stimulanlarla birlikte kullanımları FDA tarafından onaylanmıştır. Stimulanlara oranla terapötik etkinliklerinin geç başladığı, etki boyutlarının daha düşük olduğu, fakat stimulan tedavisine eklendiklerinde plaseboya oranla %25 daha fazla klinik düzelmeye sağladıkları bildirilmiştir (Kollins 2011, Wilens 2012, Sibley 2014).

2.1.7.1.3.3 Antidepresanlar

Bazı eski randomize-kontrollü çalışmalar İmipramin ve Desipramin gibi trisiklik antidepresanların (TCA) DEHB tedavisindeki etkinliklerinin dikkatsizlik gibi DEHB'nun çekirdek semptomlarından ziyade davranış sorunları üzerine olduğunu bildirmiştir (Rapport 1993). Stimulan veya atomoksetine yanıt alınamayan; DEHB'na aksiyete, depresyon, tik bozuklukları veya nokturnal enüresis'in eşlik ettiği durumlarda tek başına veya stimulanlarla kombine olarak kullanılabilir.

2.1.7.1.3.4 Bupropion

Noradrenerjik bir antidepresandır ve daha çok sigara bırakma endikasyonu gibi bağımlılık davranışlarının tedavisinde kullanılmaktadır. DEHB'da metilfenidata yakın bir düzelmeye sağladığını bildiren eski bir çalışmaya benzer bulgular yakın zamanda yapılan bir çift-kör randomize kontrollü çalışmada da bildirilmiştir (Conner 1996, Jafarinia 2012).

2.1.7.1.3.5 Modafinil

Narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinilin uyarıcı bir nöropeptid olan hipokretin (oreksin) ve histamin kaynağı olan tüberomamiller çekirdeği uyararak uyku uyanıklık dengesinde önemli bir rol oynadığı ve norepinefrinin pre-optik çekirdekte uyku uyarıcı nöronlar üzerindeki inhibitör etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir. Randomize-kontrollü çalışmalarda DEHB'nun primer semptomlarında ilk 3 ayda görülen düzelmelerin daha uzun süre korunamadığı bildirilmiştir (Greenhill 2006, Swanson 2006, Wigal 2006).

2.1.7.2 Bütünleyici Yaklaşımlar

İlaç tedavilerinin tek başına etkin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yanında psikososyal yöntemler de tek başına ve/veya ilaç tedavileri ile kombine olarak DEHB tedavisinde yerini almıştır (Swanson 2002).

2.1.7.2.1 Psikososyal Müdahaleler

2.1.7.2.1.1 Ebeveyn Eğitimi

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun tedavisinde en etkin yöntemlerden birisi anne-baba tarafından çocuğun olumsuz davranışlarının düzeltilmesi için çeşitli tekniklerin uygulanmasıdır. Bu teknikler tek başına uygulandığında yararlı olabileceği gibi, ilaç tedavisi ile beraber çok daha etkin olabilmektedir. Ebeveyn eğitimi Barkley (1997) tarafından önerilen biçimin Ercan ve Aydın (1999) tarafından uyarlanan şekliyle yarı yapılandırılmış olarak gerçekleştirilmiştir:

- DEHB ve davranış sorunlarının tanıtılması ve meydana gelme nedenleri konusunda bilgi verilmesi,
- Özel zaman uygulaması,
- Çocuğun olumlu davranışlarına ilgi gösterme ve uyumunun artırılması,
- Etkili yönerge verme,
- Çocuğun çevresine sorun çıkarmadan kendi kendisini oyalamasının sağlanması,
- Puan sistemi uygulaması,
- Ceza zamanı uygulaması,
- Genel olarak uygulamanın gözden geçirilmesi.

2.1.7.2.1.2 Okula Yönelik Düzenlemeler

DEHB olan çocuk ve gençlerin çok büyük bir kısmı, okul yaşantılarında önemli sorunlar yaşamaktadırlar. Bu çocukların üçte biri liseyi bitirene kadar en az bir yıl sınıf tekrar etmekte; yaklaşık beşte biri ise, geçici sürelerle veya tamamen okuldan uzaklaştırılmaktadırlar. DEHB olan çocuklarla yapılan çalışmaların sonuçları okulda yapılan düzenlemelerin hem DEHB belirtilerini azalttığı hem de akademik başarıyı arttırdığı yönündedir (Waschbusch 2005, Sayal 2015). Bu nedenle okulda özellikle göz önünde bulundurulması gerekenler aşağıda belirtilmiştir:

- Çocuğun dikkat, hareketlilik, dürtüsellik, söz dinlememe, davranış bozuklukları konusunda aileyi ve okul rehberliğini bilgilendirmek,
- Ailenin konuyu ihmal etmesine ve sorunların kronik hale gelmesine izin vermemek. Gerekirse okul yönetiminden ve rehberlik bölümünden bu konuda yardım istemek,

- Çocuğun psikiyatrik durumu için çocuk psikiyatristlerinin gereksinim duyduğu gözlem ve değerlendirmeleri olabildiğince objektif olarak yapmak,
- Çocuğun tedavisi sırasında iyileşme düzeyini değerlendirmek. Gün içerisinde çocuğun DEHB belirtilerinde dalgalanmalar oluyorsa, bu saatleri belirleyip bunu aile ve tedavi ekibiyle paylaşmak,
- Çocuğun ilaç almayı unutmaması için; varsa okul sağlık görevlisi, yoksa rehberlik bölümü veya okul yönetiminden yardım almak,
- DEHB olan bir çocuğa sınıf arkadaşlarının önünde “bu arkadaşınız hiperaktif”, “dikkat bozukluğu var”, “davranış bozukluğu var” vb. gibi etiketleyici isimler kullanmamak,
- DEHB olan bir çocuğun sık sık uyarılmak zorunda kalınması durumunda; bu öğrenciyle bir işaretleme şifresi bulup onu sürekli uyarmak yerine bu şifreyi kullanmak. Böylece, DEHB olan çocuğun sınıf önündeki saygınlığının azalmasını engellemek,
- Sorunlar ortaya çıkmadan önlem almak,
- DEHB olan bir çocuğun sınıf içinde etiketlenme, alay edilme, dışlanma, suçlanma gibi davranışlarla karşılaşmaması için gereken duyarlılık ve çabayı göstermek,
- DEHB olan bir çocuktan, asla erken vazgeçmemek.

2.1.7.2.2 Elektroensefalografik Biofeedback: Neurofeedback (NF)

DEHB olan çocuklarda etiyopatolojinin dayandırıldığı EEG’de artmış teta ve/veya teta/beta dalga oranının düzeltilmesi üzerine kurulan bir tedavi yöntemidir (Loo 2005). Nörodavranışsal bir tedavi olarak ifade edilebilir.

2.1.7.2.3 Diyet Tedavileri

2.1.7.2.3.1 Kısıtlayıcı Diyetler

Eliminasyon ve takviye diyet uygulamaları en yaygın kullanılan tamamlayıcı tedavilerdendir. Diyet tedavileri 1970’lerden sonra Feingold diyeti ile birlikte popülerlik kazanmıştır (Feingold 1975). Pek çok gıdanın diyetten çıkarılması ve ciddi gıda kısıtlaması gerektiren eliminasyon / kısıtlayıcı diyetler kısaca şöyle özetlenebilir:

- Feingold Diyeti: Bu diyet katkı maddeleri, salisilatlar ve salisilat içeren gıdalar, yapay renklendiriciler, tatlandırıcıların diyetten çıkarılması esasına dayanır.
- Oligoantijenik (hipoallerjenik) diyeti: Gıda antijenleri veya allerjenlerin diyetten çıkarılmasına dayanan bir diyettir. İnek sütü, peynir, buğday, yumurta, çikolata, çerez ve turunçgiller gibi allerjen gıdalar diyetten çıkarılır.

- Gıda antijen desensitizasyonu diyeti: Temelleri de DEHB'nun nonallerjik hipersensivite bozukluğu olduğu hipotezine dayanır (Pelsser 2009).

Kısıtlayıcı / eliminasyon diyet tedavisinin etkinliğini araştıran en geniş örneklemleri randomize kontrollü çalışma INCA çalışmasıdır (Pelsser 2011). DEHB'nun allerjik veya nonallerjik hipersensivite bozukluğu olduğu hipotezini kabul eden iki fazlı kısıtlayıcı diyet tedavisinin uygulandığı çalışmada; DEHB semptomlarında %64 gibi çok yüksek oranda düzelleme ve kısıtlanan gıdaların diyete tekrar eklenmesinin relapsa neden olduğu gözlenmiştir.

2.1.7.2.3.2 Uzun Zincirli Doymamış Yağ Asitleri

Diyet tedavilerinde en çok çalışılmış tedavi esansiyel yağ asidi takviyesidir. Omega - 3 ve omega-6, çoklu doymamış yağ asitleri grubunda yer alan esansiyel yağ asitleridir.

Metilfenidat tedavisine ek olarak verilen esansiyel yağ asidinin DEHB semptomatolojisi üzerine etkisinin değerlendirilmesi için yapılan randomize kontrollü çalışmalarda; esansiyel yağ asitleri DEHB'nda metilfenidatın tek başına etkinliğine ek bir yarar sağlayamamıştır. Ancak psikostimülan ile birlikte esansiyel yağ asidi kullanan hastalarda daha düşük doz ilaç gereksinimi olduğu ve daha az iştahsızlık yan etkisi gösterdiği tespit edilmiştir (Voigt 2001, Behdani 2013, Barragan 2014).

2.1.7.2.3.3 Vitaminler

Megadoz vitamin uygulamaları etkinliğinin gösterilememesi yanında hepatotoksisite gibi ciddi yan etkiler nedeniyle terkedilmiş bir yöntemdir.

2.1.7.2.3.4 Melatonin

Melatonin uykuyu düzenleyen doğal hormondur. DEHB olan gençlerde 3 randomize kontrollü çalışmada melatonin uykuya başlamada anlamlı düzeyde yararlı bulunmuşken direkt DEHB semptomları üzerinde olumlu etki saptanmamıştır (Arnold 2013).

2.1.7.2.3.5 Fosfotidilserin

Tek başına fosfotidilserinin DEHB semptomları üzerindeki etkisini araştıran 36 çocuk ve ergen üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü 8 hafta süreli bir çalışmada fosfotidilserinin DEHB semptomlarını düzeltmede plaseboya üstün olduğu bulunmuş ve yan etki gözlenmemiştir (Hirayama 2014).

2.1.7.2.3.6 Diğerleri

- Bitkisel kaynaklı tedaviler
- Homeopati
- Egzersiz / Spor

- Meditasyon
- Yoga
- Akapunktur
- Masaj

2.1.8 Prognoz

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu sadece çocukluk çağıyla sınırlı bir durum değildir. Erişkin yaşlarda da kişinin uyumunu ve sosyal ilişkilerini etkileyen bir bozukluktur. Çocuk yaşta tanı alanların önemli bir kısmı ergenlikte (% 60-80) ve yetişkinlikte (% 40-60) hastalığa bağlı semptomları yaşamaya devam ederler (Cunningham 2011). Yaşla beraber aşırı hareketlilik azalmakta, dürtüsel davranışlar, disorganizasyon ve dikkat sorunları belirginleşmektedir (Cunningham 2011).

Hastalar bazı olumsuz eylem ve durumlar açısından risk altındadırlar. Tedavi ile bu risklerin azaltılabildiği gözlenmiştir. DEHB tanılı çocuklarda kaza ve yaralanmaların yaşlarına göre daha sık olduğu ve ilaç tedavisinin acil servislere bu nedenle yapılan başvuruları azalttığı gösterilmiştir (Pastor 2006, Leibson 2006, Molina 2009, Ertan 2012). Gençlerde trafik kazalarının oranı 2 ile 4 kat yüksek bulunmuş (Barkley 1996) ve tedavinin sürüş performansını attırdığı gösterilmiştir (Cox 2006). Ergenlerde ve erişkinlerde madde bağımlılığı riski de mevcuttur (Biederman 2010, Groenman 2013). Bir meta analizde, psikostimulan ilaç tedavisinin madde kötüye kullanım riskini 1,9 kat düşürdüğü saptanmıştır (Wilens 2003). İntihar girişimi sıklığı da artmıştır (Manor 2010, Hinshaw 2012). Ayrıca internet veya video oyunu bağımlılığı, yeme bozuklukları, şiddete eğilim ve cinsel istismar için de risk artışı söz konusudur (Reinhardt 2013). Bu hastalarda ilerleyen yaşlarda bipolar bozukluk ve antisosyal kişilik bozukluğu gelişme oranı yüksektir (Biederman 2010, Donfrancesco 2011, Klein 2012). Hastalığın kişinin yaşamında ve toplumsal hayatta bu tür sorunlara neden olması erken yaşlarda tedaviye başlamanın önemini ortaya koymaktadır.

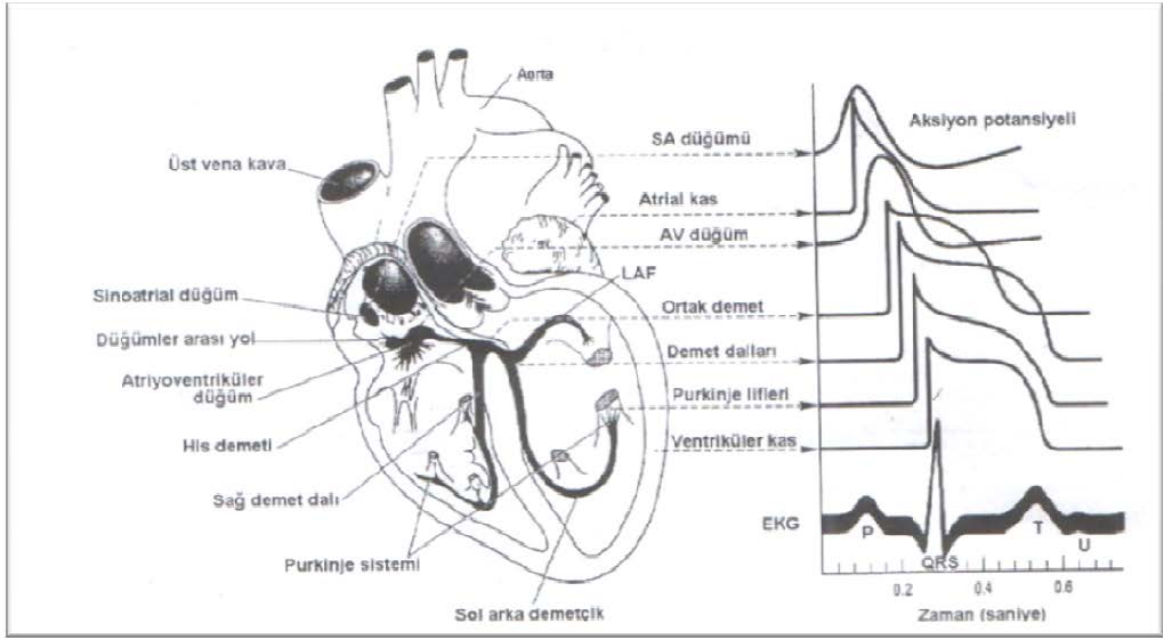
2.2 Kardiyovasküler Sistem

2.2.1 Kalbin Uyarı ve İletim Sistemi

Kalp, birbirini izleyen dönemler boyunca hiç durmadan belirli bir elektriksel potansiyel üreten ve bu etkinliğin ardından kontraksiyon olarak adlandırılan mekanik işi yapan bir organdır. Bu nedenle kalbin bir elektromotor kuvvet kaynağı olduğundan söz edilebilir (Uçak 2005).

Miyokard, çok sayıda ince uzun hücreden oluşan bir dokudur. Yan uzantılar ile yer yer birleşen miyokard hücreleri, bir takım diskler aracılığıyla uç uca bağlanarak dizilirler. Hücrelerin içinde miyofibril adı verilen ve kontraksiyon işlemini üstlenen öğelerin bir araya gelmesiyle kontraksiyon aygıtı olarak nitelendirilen birim oluşur. Hücreler düşük ilişki kurup süreklilik gösterdiklerinden kalbin işlevsel bir sinsityum olduğu söylenebilir (Uçak 2005).

Miyokard kasılması için ön koşul, hücre membranının elektriksel olarak uyarımı yani eksitasyonudur. Eksitasyonu kontraksiyonun izlemesi eksitasyon kontraksiyon beslenmesi (excitation-contraction coupling) olarak adlandırılır. Eksitasyonu kontraksiyona dönüştüren ana etmen Ca iyonudur (Uçak 2005). Dinlenme durumundaki miyokard hücresinde belirli bir uyarım tarafından başlatılan elektrokimyasal içerikli etkinliğe aksiyon potansiyeli (AP) ya da elektriksel sistol adı verilir. AP depolarizasyon ve repolarizasyon aşamalarından oluşur. Hücrenin repolarizasyonu izleyerek başlangıç durumundaki özelliklerine dönmesi ile dinlenme potansiyeli veya elektriksel diastol gelişir (Uçak 2005). Normalde kalpteki elektriksel uyarılar sinüs düğümünden doğar ve atriumlara yayılarak atrioventriküler (AV) düğümüne ulaşır. Belirli bir gecikme ile AV düğümünden geçen uyarılar His-purkinje sistemi ile ventriküllere yayılarak kas liflerini aktive eder. Kalp kası hücrelerindeki aksiyon potansiyeli, hücre zarının çeşitli iyonlara olan geçirgenliğinin değişmesi ile oluşur. AP karakteristik bir eğri çizer (Şekil 2.1) (Kurtel 1995-a).



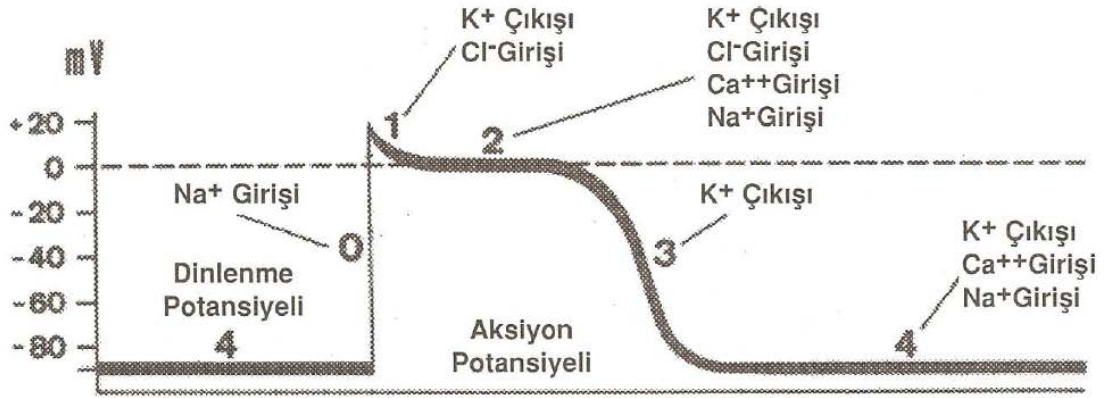
Şekil 2.1: Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli

2.2.2 Kardiyak Aksiyon Potansiyeli

Bazı kalp liflerinin öz uyarılma özelliği vardır ki bu kendiliğinden ritmik ateşlemelere ve kasılmalara neden olabilen bir süreçtir. Bu durum özellikle kalbin özelleşmiş ileti sisteminin lifleri için geçerlidir.

Sinüs düğümü dinlenim zar potansiyeli ateşlemeler arasında -55 ila -60 mV olduğu, buna karşılık ventrikül kas lifindeki potansiyelin -85 ila -90 mV olduğu görülmektedir. Bu değerlerin daha az negatif olmasının nedeni sinüs liflerinin hücre zarlarının doğal yapısının Na ve Ca iyonlarını sızdırması, giren Na ve Ca iyonlarının taşıdığı pozitif yüklerin hücre içi negatifliğini büyük ölçüde nötralize etmesidir (Guyton 2006).

Kardiyak transmembran aksiyon potansiyeli 5 fazda meydana gelmektedir. Faz 0 = upstroke veya hızlı depolarizasyon, Faz 1 = erken-hızlı repolarizasyon, faz 2 = plato, faz 3 = son-hızlı repolarizasyon, faz 4= diyastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyelidir (Şekil 2.2) (Tablo 2.3) (Kurtel 1995-b).



Şekil 2.2: Aksiyon potansiyelinin oluşum fazları



Tablo 2.3: Aksiyon potansiyelinin oluşum fazları

FAZ	İSİM	OLAY	HÜCRESEL İYON HAREKETİ
0	Upstroke veya hızlı depolarizasyon	Na ⁺ kanallarının açılması ve Na ⁺ geçirgenliğindeki ani artış ile oluşan depolarizasyon	Na ⁺ içeri
1	Erken-hızlı repolarizasyon	Na ⁺ kanallarının kapanması ve Cl ⁻ iyonlarının hücre içine girmesi ile	Cl ⁻ içeri
2	Plato	Yavaş ve uzun süreli açık kalan voltaj bağımlı Ca ⁺⁺ kanallarının aktivasyonu	Ca ⁺⁺ içeri
3	Son-hızlı repolarizasyon	Ca ⁺⁺ kanallarının kapanıp, K ⁺ nın iki değişik kanaldan hücre dışına çıkması	K ⁺ dışarı
4	Diastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyeli	Spontan olarak depolarize olan hücrelerin içine yavaş Na ⁺ ve Ca ⁺⁺ sızması	K ⁺ dışarı Na ⁺ içeri Ca ⁺⁺ içeri

Kalp kasında aksiyon potansiyelini oluşturan voltaj değişikliklerinin meydana gelmesinde üç tür zar iyon kanalının önemli görevleri vardır. Bunlar (1) hızlı Na kanalları (2) yavaş Na-Ca kanalları ve (3) K kanallarıdır. Pozitif yüklü Na iyonlarının, 1/10000 sn süresince açık kalan hızlı Na kanallarından geçerek hızla lif içine akmaları, ventrikül kasındaki aksiyon potansiyelinin hızlı, diken benzeri yükselişinden sorumludur. Daha yavaş açılan ve yaklaşık 0.3 sn açık kalan yavaş Na –Ca kanalları ise, ventrikül aksiyon potansiyeli ‘platosunun’ başlıca sorumlusudur. Son olarak, K kanallarının açılması büyük miktarda K iyonunun lif zarından geçerek dışarı doğru difüze olmasını sağlar ve zar potansiyelini dinlenme düzeyine geri döndürür (Guyton 2006).

Fakat bu kanalların sinüs düğümündeki işlevleri farklıdır, çünkü dinlenme potansiyeli daha az negatiftir (ventrikül kası lifinde -90 mV iken düğüm liflerinde yalnızca -55 mV) 55 mV'ta hızlı Na kanalları işlevlerini yitirirler (inaktive olurlar) yani kapanırlar. Dolayısıyla yavaş Na-Ca kanalları açılabilir (aktive olur) ve aksiyon potansiyeli oluşturabilirler. Sonuç olarak düğümün aksiyon potansiyeli ventrikül kasındakine kıyasla daha yavaş gelişir. Ayrıca, aksiyon potansiyeli oluşuktan sonra, potansiyelin negatif değerine geri dönmesi de, ventriküldeki gibi ani değil, yavaşça olur (Guyton 2006).

Sinüs düğümü lifleri dışındaki pozitif Na iyonları, hücre dışı sıvıdaki yüksek Na yoğunluğu nedeniyle, hala açık olan bazı Na kanallarından içeri sızma eğilimindedirler. Pozitif yüklü Na iyonlarının kalp atımları arasında içeri akması, dinlenme zar potansiyelini yavaşça yukarı, pozitif yönde kaydırır. Dinlenme potansiyeli iki kalp atımı arasında yavaş yükselir. Potansiyel -40 mV değerindeki eşik voltaja ulaştığı zaman Na-Ca kanalları açılarak aksiyon potansiyelini oluşturur. Dolayısıyla sinüs düğümünde var olan Na-Ca sızdırma özelliği, liflerde öz uyarılmaya neden olur (Guyton 2006). Uyarı SA'dan A-V düğümüne ulaşım süresinin 0.03 sn olmasına rağmen SA noddan purkinjeye toplam 0.16 sn de ulaşır. Purkinje lifleri normal kalp kasından büyüktür. Buradaki ileti hızı 1.5-4 m/sn dir ve A-V deki ileti hızınının 150 katıdır. Böylece tüm ventrikül aynı anda kasılabilmektedir (Guyton 2006).

Aksiyon potansiyelinin repolarizasyon dönemi, kinetiklerine ve hücre membranında bulunma yoğunluklarına göre değişen birçok tip K⁺ kanalı tarafından kontrol edilir. İnsan miyokardiyumunda en az 20 farklı K⁺ kanal proteini vardır. Fonksiyonlarına bağlı olarak geçici dış (IKto), gecikmiş düzeltici (IK), içte düzeltici (rektifiye edici) (IKir) ve sızıntı kanalları olarak dörde ayrılır. Gecikmiş düzeltici kanal ise ultra hızlı (IKur), hızlı (IKr) ve yavaş (IKs) olmak üzere 3 farklı alt kanalın birleşimidir. Repolarizasyonun başlangıcında en büyük katkıyı IKs sağlamasına karşın, repolarizasyonun çoğuna katkıda bulunan K⁺ kanalları IKir kanallarıdır (Booker 2003, Tamargo 2004, Cheng 2004-a, Modell 2006). Ventriküler miyokard; epikardiyal hücreler, endokardiyal hücreler ve orta miyokard hücreleri (M) olmak üzere en az 3 farklı elektrofizyolojik yapıda hücre tipinden oluşmaktadır. Miyokard hücreleri histolojik olarak epikardiyal ve endokardiyal hücrelere benzemesine karşın, elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak purkinje ve ventriküler hücreler arasında hibrid hücre şeklindedir. Ventrikül duvarının farklı lokalizasyonlarında M hücre yoğunluğunun ve iyon kanallarının yoğunluğunun farklı olmasından dolayı M hücrelerinin AP süresi de farklıdır. Faz-2 sırasında AP kalp içinde önemli derecede

heterojenite gösterir. Orta M hücrelerindeki AP süresi, epikard ve endokard hücrelere göre daha uzundur.

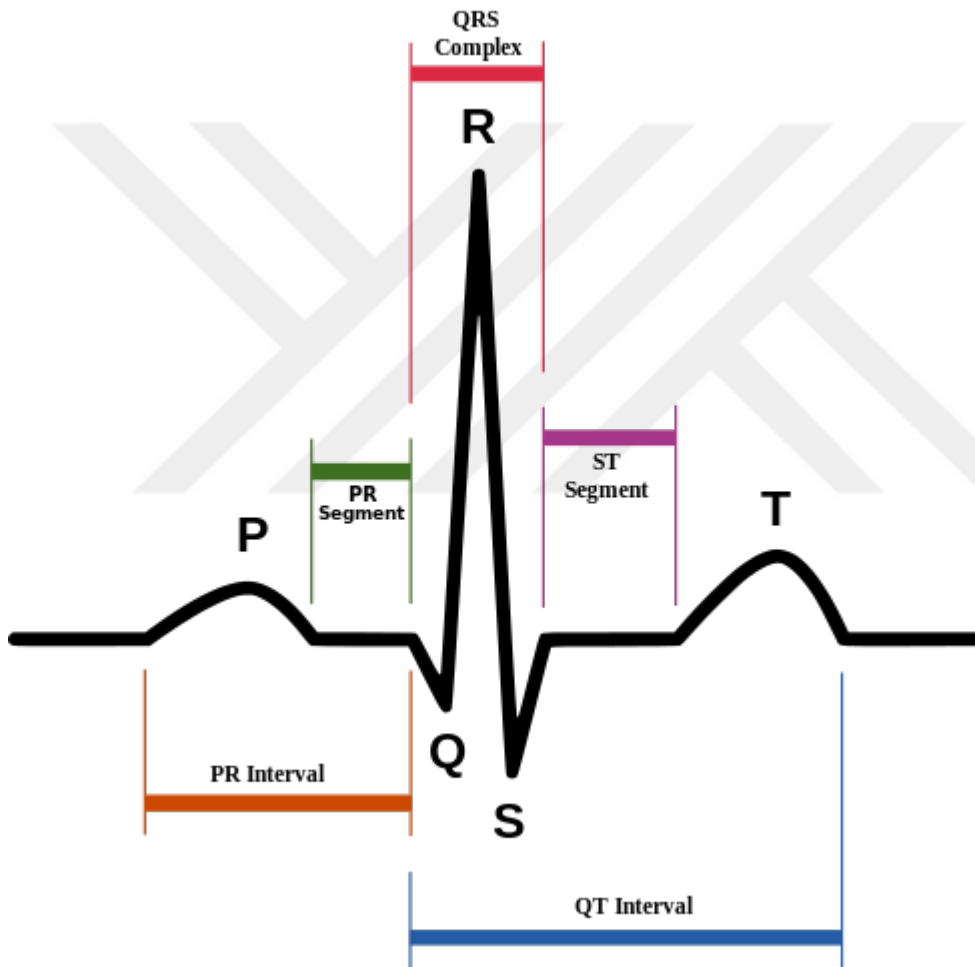
Miyokardiyal hücrenin AP süresi QT aralığını belirler. İyon kanallarında olan doğumsal mutasyonlar veya edinsel olarak mutasyona yol açan ajanlar IKr ve IKs'yi azaltarak veya geç Ca^{++} ve Na^+ kanallarını artırarak intrinsik heterojeniteyi artırır (Cheng 2004-b). Bunun sonucunda M hücrelerinin AP'nde uzama meydana gelir ve QT uzar, repolarizasyonun transmural dağılımında dramatik bir artış olur. Reentry oluşumuna hassas pencere (vulnerabl periyod) meydana gelir. Repolarizasyon akımındaki azalma ayrıca M ve purkinje hücrelerinde tetiklenmiş aktiviteye bağlı erken ard depolarizasyon (EAD) oluşumuna neden olur (Antzelevitch 1995, Antzelevitch 2001). Bazen aşırı bir şekilde, bazen de erken depolarizasyonu tetikleyen EAD'lar genellikle AP'nin 3. Fazındaki gecikmelerdir. EAD'lar ya tetik mekanizmaları ile ya da ventrikül içinde ektopik depolarizasyon oluşturma yetenekleri ile Torsades de pointes (TdP) aritmilerine neden olmaktadır (Antzelevitch 1995, Antzelevitch 2001, Miravis 2001, Antzelevitch 2002).

Ventriküler repolarizasyonun dağılması (dispersiyonu) terimi, uyarılabilirliğin homojen olmayan bir şekilde geri kazanımı veya ventriküler repolarizasyonun heterojenitesi için kullanılan bir terimdir. Genellikle kalpten elde edilen birçok repolarizasyon ölçümü arasındaki fark olarak ifade edilir. Bu elektrofizyolojik ölçümün klinik önemi, deneysel çalışmalarda ventriküler reentry aritmilerinin miyokard repolarizasyonu dağılımının artması ile kolaylaştığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Miyokardın transmural aksındaki repolarizasyon dağılımının özellikle kazanılmış veya doğumsal uzun QT sendromu (UQTS) ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Franz 2000, Rubart 2001).

2.2.3 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG'de frontal düzlemde kayıt alan 6 adet ekstremite ve horizontal düzlemde kayıt alan 6 adet göğüs (prekordiyal) derivasyonu mevcuttur. Ekstremitte derivasyonları iki ekstremite arası potansiyellerin farkını kaydeden 3 adet bipolar (I,II,III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur. EKG 1 mm²'lik karelere ayrılan standart EKG kağıdına kaydedilir. Genel olarak 25 mm/sn hızda kayıt alındığından bir küçük yatay kare 0,04 saniyedir (Özesmi 1995).

2.2.3.1 Elektrokardiyografideki Başlıca Dalga ve Segmentler



Şekil 2.3: Normal EKG' nin şematik gösterimi

P Dalgası: Atriyumların depolarizasyonu ile oluşur. Başlangıç bölümü sağ atriyum depolarizasyonunu ve ikinci kısmı sol atriyum depolarizasyonunu gösterir. Yüksekliği 2.5 mm'yi genişliği 0.08 saniyeyi geçmez.

PR Aralığı: PR aralığı, sinoatriyal düğümden çıkan uyarının ventriküllere ulaşması için geçen süredir. PR aralığının süresi yaş ve kalp hızına göre değişim gösterir. Tablo 2.4' de kalp hızı ve yaşa göre PR aralığının ortalama değerleri ve üst limitleri verilmiştir.

PR aralığının uzamasına yol açan nedenler: PR uzaması 1. derece AV-blok olarak adlandırılır.

- 1. AV nodal bloklar
- Dijital intoksikasyonu
- Miyokarditler
- Konjenital kalp hastalıkları:
 - ASD (Atrial Septal Defekt)
 - Endokardiyal yastık defekti
 - Ebstein anomalisi
 - Miyokardiyal disfonksiyonlar

PR aralığının kısalması: Erken uyarılarda ortaya çıkar.

- Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu
- Lown-Ganong-Levine sendromu

Tablo 2.4: Yaş gruplarına göre PR süreleri

Kalp Hızı	0-1 ay	1-6 ay	0.5-1 yaş	1-3 yaş	3-8 yaş	8-12 yaş	12-16 yaş	Erişkin
<60						0.16 (0.18)	0.16 (0.19)	0.17 (0.21)
60-80					0.15 (0.17)	0.15 (0.17)	0.15 (0.18)	0.16 (0.21)
80-100	0.10 (0.12)				0.14 (0.16)	0.15 (0.16)	0.15 (0.17)	0.15 (0.20)
100-120	0.10 (0.12)			(0.15)	0.13 (0.16)	0.14 (0.15)	0.15 (0.16)	0.15 (0.19)
120-140	0.10 (0.11)	0.11 (0.14)	0.11 (0.14)	0.12 (0.14)	0.13 (0.15)	0.14 (0.15)		0.15 (0.18)
140-160	0.09 (0.11)	0.10 (0.13)	0.11 (0.13)	0.11 (0.14)	0.12 (0.14)			(0.17)
160-180	0.10 (0.11)	0.10 (0.12)	0.10 (0.12)	0.10 (0.12)				
>180	0.09	0.09 (0.11)	0.10 (0.11)					

QRS Kompleksi: Ventriküler depolarizasyonu gösterir. İlk negatif dalga Q, ilk pozitif dalga R, 2. negatif dalga S ve 2. pozitif dalga R' olarak adlandırılır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5: QRS sürelerinin yaş grubuna göre süreleri

	0-1 yaş	1-3 yaş	3-8 yaş	8-12 yaş	12-16 yaş	Erişkin
Saniye	0.05 (0.07)	0.06 (0.07)	0.07 (0.08)	0.07 (0.09)	0.07 (0.10)	0.08 (0.10)

Aşağıdaki durumlarda QRS uzaması saptanır:

- Ventriküler iletim bozuklukları
 - Sol dal bloğu
 - Sağ dal bloğu
- İntraventriküler blok
 - Hiperkalemi
 - Kinidin
 - Miyokardiyal disfonksiyon
- Erken uyarılar
 - Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu
 - Lown-Ganong-Levine sendromu
- Ventriküler ritimler
 - Prematüre ventriküler atımlar
 - Ventriküler taşikardi

T Dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. Normal bir EKG’de T dalgasının genişliği 0.15 saniye, voltajı ise 0.2-0.3 mV arasındadır.

ST Segmenti: QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümdür. Aksiyon potansiyelinin plato fazına uyar. Normalde ekstremite derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 0.5-1 mm’den fazla sapma göstermez.

QT Aralığı: QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası sonunu kadar olan aralıktır. Ventriküllerin elektriki sistolünü gösterir. Normal süresi 0.35-0.44 saniyedir. Yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre değişiklikler gösterir.

U Dalgası: T dalgasından sonra görülür. Amplitüdü nadiren 1 mm’yi geçer. V3 derivasyonunda en belirgindir. Ventrikül kasındaki ard potansiyeller ya da purkinje liflerinin repolarizasyonunu gösterir (Özesmi 1995, Miravis 2001).

QT Aralığı ve QT Dispersiyonu: QT aralığı ventrikül miyokard hücrelerinin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtır. QRS bileşiğinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan uzaklığı kapsar (Uçak 2005). QT aralığı kalp hızıyla değişiklik göstermektedir. Kalp hızı arttığı zaman kısalırken kalp hızı azaldığı zaman uzamaktadır. Bu nedenle QT süresinin normal değerlerde olduğunu söyleyebilmek

için kalp hızı değerlendirmede göz önüne alınmalıdır. QT aralığının normalden daha uzun olması disritmi ve ani kardiyak ölüm açısından riski artırmaktadır. Çeşitli formüller kullanılarak kalp hızına göre QT mesafesi düzeltilebilir. Düzeltilmiş QT (corrected QT = QTc) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60 /dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir. Düzeltme için pek çok hesaplama formülü kullanılmaktaysa da, Bazett formülü halen en sık kullanılan hesaplama yöntemidir (Booker 2003, Luo 2004, Beyazit 2005). Bazı EKG cihazlarında otomatik olarak da QTc ölçümü yapılabilmektedir.

$$\text{Bazett Formülü : } QTc = QT/\sqrt{RR}$$

Bazett formülü kullanıldığında normal QTc intervali 6 aylıktan büyük çocuklarda (ort±SD) 0.40 (±0.014) dır. Yenidoğanlarda ise biraz daha uzun olmak üzere ilk hafta 0.47 sn 6. aya kadar ise 0.45 sn'dir. Uzun QT, birtakım genetik sendromlar (Jervell and Lange-Nielsen sendromu, Romano-Ward sendromu) hipokalsemi, miyokardit, diffüz miyokardiyal hastalıklar (hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati), kafa travması, ağır malnütrisyon ile birlikte olabilmektedir (Park 2008).

QT dispersiyonu (QTd) 12 derivasyonlu EKG de ölçülen en uzun QT ile en kısa QT mesafeleri arasındaki farkı yansıtmaktadır. Eğer düzeltilmiş QT mesafeleri kullanılırsa buna da QTc dispersiyonu (QTcd) denir. QT dispersiyonu bölgesel farklılıkları en iyi şekilde yansıtır. 10-71 ms arasındaki değerler normal kabul edilir (Priori 1994, Kautzner 1997, Macfarlane 1998, Papandonokis 1999, Franz 2000, Malik 2000, Beyazit 2005). Ventriküler aritmi riskini kolay ve invazif olmayan yöntemle göstermesi en büyük avantajıdır.

$$QTd = QT_{max} - QT_{min}$$

$$QTcd = QTc_{max} - QTc_{min}$$

Her ne kadar QT ölçümü konusundaki metodolojik problemler hala tam olarak çözülememişse de, QT dispersiyonu kolay elde edilebilir, non invazif ve ucuz bir parametredir. Yararı konusunda ise birçok kardiyolojik çalışma yapılmış ve QT dispersiyonunun prognostik önemi ortaya konmuştur. Bunlar:

- 1- Akut veya kronik MI hastaların incelendiği bir çok çalışmada aritmi gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha uzun QT dispersiyonu saptanmıştır (Papandonokis 1999).
- 2- Bazı elektrofizyolojik çalışmalarda QT dispersiyonunun ventriküler aritmi gelişimini tayin edebildiği gösterilmiştir (Lee 1997). Ancak yine de QT dispersiyonunun invazif elektrofizyolojik çalışmalara tercih edilmeyeceği,

elektrofizyolojik araştırmanın yararlı ve kolay elde edilebilen ek bir parametresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Somber 2002).

- 3- Bir çok çalışmada QT dispersiyonunun kalp yetmezliğinde sonlanım noktaları ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. ELITE çalışmasında kaptopril ve losartan verilen kalp yetmezliği vakalarında losartanın QT dispersiyonunu arttırdığı saptanmıştır (Brooksby 1999).
- 4- Birçok yazar hipertrofik kardiyomyopati de ventriküler aritmilerin yüksek QT dispersiyonu ile birlikteliğini bulmuşlardır (Baranowski 1998).
- 5- Uzun QT sendromunda beta blokere yanıtız hastalarda yanıtılı hastalara göre daha yüksek QT dispersiyonu gözlenmiştir (Priori 1994-b).
- 6- QT dispersiyonunu etkileyen ilaçların TdP'ye yol açabildiği gösterilmiştir. Birçok araştırmacı kinidin, sotalol, dofetolid, propafenon ve terfenadin kullanımının daha yüksek QT dispersiyonu ve daha sık aritmiye yol açtığını bulmuşlardır (Glassman 1993).

Non-kardiyolojik hastaların incelendiği çalışmalarda da QT aralığı ve QTd' nin prognostik önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında, Tip 1 DM ve Tip 2 DM'de uzamış QT aralığı ve yüksek QT dispersiyonu, otonom nöropati ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (Bauchner 2000, Bonati 2005). Ayrıca diyaliz hastalarında yüksek QT dispersiyonunun kardiyak ve genel mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (Schirm 2001).

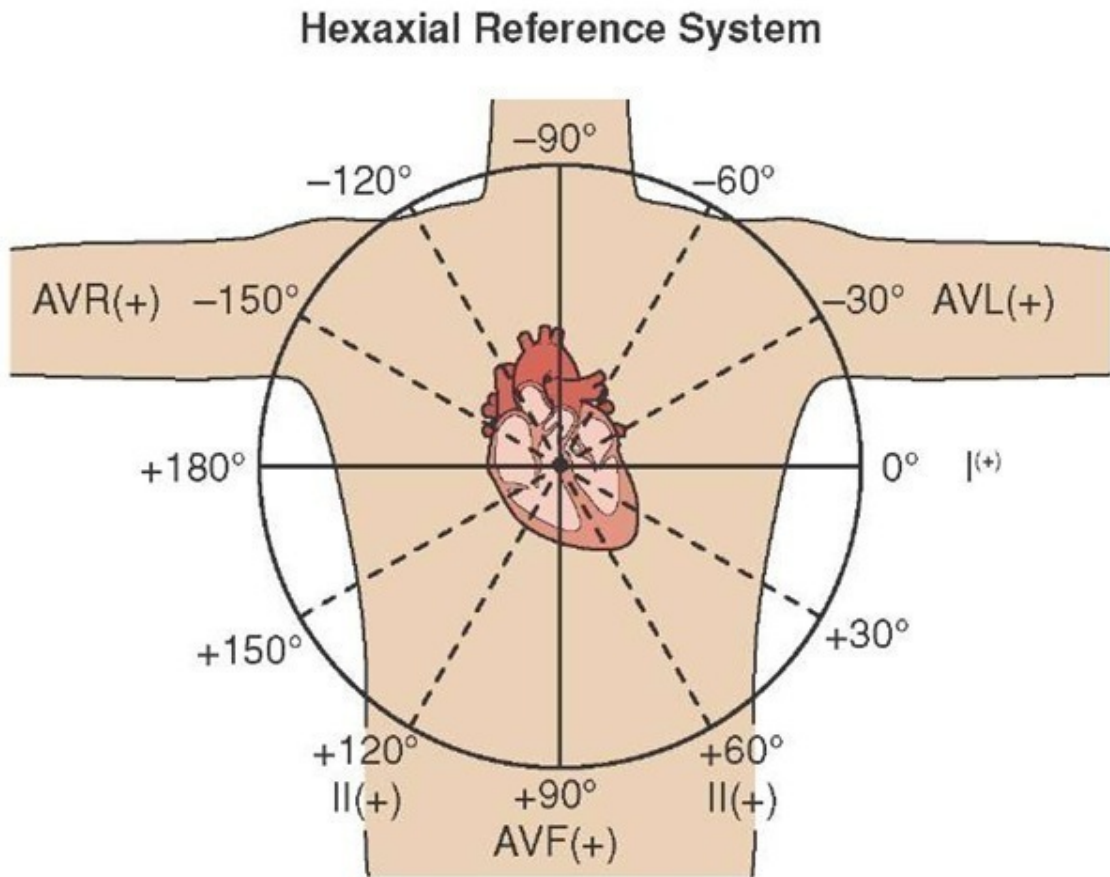
2.2.3.2 QRS Aksı

Kalp ekseni olarak nitelendirilen QRS ekseni, AV düğümünden başlayarak ventrikül kasının her yönüne yayılan elektrik akımının tek bir vektör olarak cepheden görünüşüdür. Einthoven (sağ kol, sol kol ve sol bacağı birleştiren) üçgeni denilen sistem, kişiye karşıdan bakıldığında vektörlerin nasıl görüldüğünü belirlemeye yarar. P ve QRS iki ayrı vektör olarak görülecektir. Bu vektörlerin iki kol arasındaki çizgideki izdüşümleri DI' i sağ kol ve sol ayak arasındaki izdüşümleri DII' yi sol ayak ve sol kol arasındaki izdüşümleri de DIII' ü oluşturacaktır. Aynı vektöre sağ kol noktasından bakıldığında, vektörün uzaklaşır görünümü aVR' deki negatif vektörü açıklayacaktır. Benzer şekilde aVL' de sol koldan, aVF' de ayaktan bu vektörlere bakıldığında vektör o tarafa geliyorsa pozitif, uzaklaşıyorsa negatif görünüm verir. QRS genellikle birbirlerine dik veya 120 derece kesen I ve aVF (veya DIII) gibi iki derivasyon alınır. Normal QRS aksı yaş ile birlikte değişkenlik

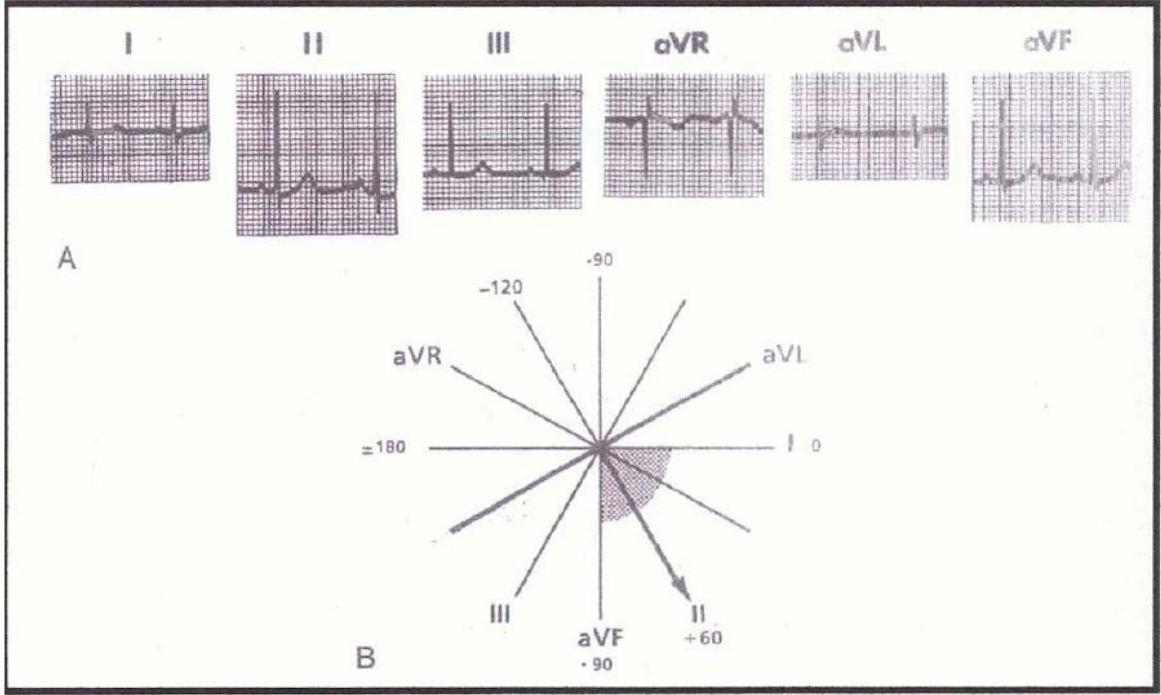
göstermektedir ve yaklaşık 3 yaş civarında erişkin aksına yaklaşmakta ve ortalama +50 derece olmaktadır (Park 2008). (Tablo 2.6) (Sekil 2.4, 2.5)

Tablo 2.6: Yaş gruplarına göre QRS aksları

	Ortalama (alt ve üst değerleri)
1 hafta-1 ay	+110°(+30 - +180)
1-3 ay	+70°(+10 - +125)
3 ay-3 yaş	+60°(+10 - +110)
3 yaştan büyük	+60°(+20 - +120)
Erişkin	+50°(-30 - +105)



Şekil 2.4: Frontal düzlemde yer alan altı eksenli referans sistemi



Şekil 2.5: QRS aksı (sol inferior aks)

Bazen ventrikül depolarizasyonunda aksaklık olduğunda aks normalden sapabilmektedir.

Normal aks: Yaşa göre belirlenen limitler içinde olmasıdır.

- **Sol aks deviasyonu:** Yaşa göre belirlenen alt değerin altında olması durumu.
 - Sol ventrikül hipertrofisi
 - Sol dal bloğu
 - Sol ön hemiblok durumlarında görülür.
- **Sağ aks deviasyonu:** Yaşa göre belirlenen üst değerin üzerinde olması durumu.
 - Sağ ventrikül hipertrofisi
 - Sağ dal bloğunda görülür.
- **Superior aks:** aVF'de $R < S$ ise. -30° ve -90° arasına denk gelir.
 - Sol ön hemiblok (endokardiyal yastık defekti, triküspit atrezisi)
 - Sağ dal bloğu

T Aksı: T aksının hesaplanması tıpkı QRS aksının hesaplanması gibidir. DI ve aVF derivasyonlarından faydalanılır. Yaşa göre değişme göstermemesi en önemli özelliğidir. 0 ve $+90$ derece arasındadır. Bu nedenle T dalgası her zaman DI ve aVF derivasyonlarında $+$ yönde olmalıdır. T dalgası bu derivasyonlarda düz olabilir ancak hiçbir zaman negatif

defleksiyon göstermez. aVF ve DI derivasyonlarında T dalgasının negatif olması miyokardiyal disfonksiyonu gösterir (Park 2008).

QRS-T Aksı Arasındaki Açık: QRS ile T eksenleri arasında genellikle 60 dereceden az bir açı vardır. Bu açı 90 dereceden fazla ise mutlaka patolojiktir. Bu bulgu ciddi ventrikül hipertrofinesine, ileti bozukluğuna ya da miyokarda ilişkin iskemik, metabolik veya fonksiyonel bir bozukluğa işaret eder (Park 2008).

P Aksı: P aksı hesaplanması T aksı ve QRS aksında olduğu gibi DI ve aVF derivasyonlarından yararlanılır. 0 ile +90 derece arasındadır. Bu nedenle bu derivasyonlarda P dalgası pozitif olmalıdır. P aksındaki sapmalar uyarının sinoatriyal düğüm (SA) dışında farklı bir noktadan çıktığını gösterir (Park 2008).

Tablo 2.7: Yaş gruplarına göre EKG parametreleri

YAŞ	0-7 gün	1 hf-1 ay	1-6 ay	6 ay-1 yaş	1-5 yaş	5-10 yaş	10-15 yaş	>15~
Hız (atım/dk)	90-160 (125)	100-175 (140)	110-180 (145)	100-180 (130)	70-160 (110)	65-140 (100)	60-130(90)	60-100 (80)
QRS aksı(derece)	70-180 (120)	45-160(100)	10-120 (80)	5-110 (60)	5-110 (60)	5-110 (60)	5-110 (60)	5-110 (60)
PR DII (msn)	80-150 (100)	80-150 (100)	80-150 (100)	80-150 (100)	80-150 (120)	80-150 (120)	90-180 (140)	100-200 (160)
QRS süresi (msn)	40-70 (50)	40-70 (50)	40-70 (50)	40-70 (50)	45-80 (65)	45-80 (65)	50-90 (70)	60-90 (80)
Maximum QTc (msn)	450 max	450 max	450 max	450 max	440 max	440 max	440 max	430 max
QRS V ₁ Q (mm)	0	0	0	0	0	0	0	0
R(mm)	5-25 (15)	3-22(10)	3-20(10)	2-20 (9)	2-18 (8)	1-15 (5)	1-12 (5)	1-6 (2)
S (mm)	0-22 (7)	0-16 (5)	0-15 (5)	1-20 (6)	1-20 (10)	3-21 (12)	3-22 (11)	3-13 (8)
QRSV ₅ Q (mm)	0-1 (0.5)	0-3 (0.5)	0-3 (0.5)	0-3 (0.5)	0-5 (1)	0-5 (1)	0-3 (0.5)	0-2 (0.5)
R(mm)	2-20 (10)	3-25 (12)	5-30 (17)	10-30 (20)	10-35 (23)	13-38 (25)	10-35 (20)	7-21 (13)
S (mm)	2-19 (10)	2-16 (8)	1-16 (8)	1-14 (6)	1-13 (5)	1-11(4)	1-10 (3)	0-5 (2)
QRS V ₆ Q (mm)	0-2 (0.5)	0-2 (0.5)	0-2 (0.5)	0-3 (0.5)	0-4 (1)	0-4 (1)	0-3 (1)	0-2 (0.5)
R(mm)	1-12 (5)	1-17 (7)	3-20 (10)	5-22 (12)	6-22 (14)	8-25 (16)	8-24 (15)	5-18 (10)
S (mm)	0-9 (3)	0-9 (3)	0-9 (3)	0-7 (3)	0-6 (2)	0-4 (2)	0-4 (1)	0-2 (1)
T-dalgası V ₁ (mm).	0-4 gün -3 to +4(0)	-6 to -1 (-3)	-6 to-1 (-3)	-6 to -1 (-3)	-6 to -1 (-3)	-6 to +2 (-2)	-4 to +3 (-1)	-2 to +2 (+1)
	4-7 gün -4 to +2 (-1)							

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve tüm hastaların ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Psikiyatri Kliniğinde DSM V kriterlerine göre DEHB tanısı alan ve metilfenidat (10 mg) kullanmaya başlayacak olan, 6-15 yaşları arasında 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Nöbet öyküsü, bipolar bozukluğu, psikotik bozukluğu olan, mental retarde, yaygın gelişim bozukluğu olan ve psikotrop ilaç kullanan, kalp kapak hastalığı, perikardiyal veya myokardiyal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, ritim ve ileti bozukluğu olanlar, anti aritmik ilaç alanlar, kalp hızı ve/veya QT aralığını veya sempatik-parasempatik sinir sistemi aktivitesini etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca sistemik hastalığı (kardiyovasküler sistem, hepatorenal sistem, endokrin sistem vb.) olan ve elektrolit bozukluğu olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sırasında metilfenidat tedavisini düzenli kullanamayan ya da ailenin isteği üzerine tedavisi sonlandırılan ve ilaca bağlı önemli bir kardiyolojik yan etki görülen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

DEHB tanısı alan hastalara tedavi başlamadan önce, metilfenidat tedavisi başladıktan bir ve üç ay sonra; EKG çekildi, kalp atım hızı (/dk), sistolik kan basıncı (SKB) (mmHg) ve diastolik kan basıncı (DKB) (mmHg) kayıt edildi. DEHB tanısı alan hastaların tamamında bir ve üç ay sonraki EKG ve kan basıncı kayıtları metilfenidat aldıktan en az iki saat sonra yapıldı. Tansiyon ölçümü 10 dakikalık dinlenme sonrası yaşa uygun boyda manşon kullanılarak (ERKA marka) ve manşon kolun üst 2/3 kısmını kapsayacak şekilde bağlandıktan sonra ölçüldü. EKG ve kan basıncı ölçümleri saat 10:00–15:00 arasında yapıldı.

Çalışma grubunu oluşturan çocukların, Nihon Kohden Cardiofax (Japonya) cihazı ile istirahat halindeyken, 25 mm/sn hız ve 10mm/mV voltajda standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekildi. Elektrokardiyogram üzerinde elle kalp hızı, ritmi, QRS

aksı, PR mesafesi, P dispersiyonu, QT dispersiyonu, QTc intervali ve QTc dispersiyonu ölçüldü. QTc intervali hesaplanmasında Bazzet's formülü ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) kullanıldı. QT intervali, QRS kompleksinin başından T dalgasının bitimine kadar olan mesafe olarak kabul edildi. T dalgasının seçilemediği derivasyonlar ve erken atımlar elendi. T dalgası iki çentikli olduğu zaman ikinci çentik ilk dalganın %50'sinden küçükse, ilk dalganın izoelektrik hatta ulaştığı nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Dispersiyon hesaplamaları için her EKG'de en az dokuz derivasyonda ölçüm yapıldı. Her derivasyon için cetvel yardımıyla üç adet QT ve QTc intervali hesaplanarak üç değerlerin ortalaması alındı. Elde edilen değerlerden en büyük ve en küçük ortalama QT değerleri arasındaki fark QT dispersiyonu ve aynı şekilde en büyük ve en küçük ortalama QTc değerleri arasındaki fark QTc dispersiyonu olarak belirlendi. Tüm ölçümler manuel olarak tek bir kişi tarafından yapıldı ve doğruluğu arttırmak için büyüteç kullanıldı.

Ayrıca tüm hastaların demografik verileri hasta dosyasından ya da anamnez yolu ile hasta kartlarına kaydedildi.

İstatistiksel analiz:

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 16.0 paket programı yardımıyla analiz edildi. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), % (yüzde), aritmetik ortalama±standart sapma (SS) kullanıldı. Tüm değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığının anlaşılması için Kolmogorov-Smirnov Z normallik testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde "İlişkili Örneklemeler İçin Tek Yönlü ANOVA" (One-Way ANOVA for Repeated Measures) testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin kendi aralarında analizinde normal dağılıma sahip değişkenler için bağımlı gruplar arası t-testi (Paired-Samples t test), normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde ise Wilcoxon Signed Rank Testi tercih edildi. Tüm analizlerde, $p < 0.05$ olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

DEHB nedeniyle metilfenidat kullanmaya başlayacak olan, 6-15 yaşları arasında 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 12 kız ve 23 erkek hastanın yaş ortalaması (SS) 9,22 (2,59), boy ortalaması (SS) 133 (17), vücut ağırlıklarının ortalaması (SS) 34,31 (14,57) idi. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların yaş, ağırlık, boy, cinsiyet özellikleri [Ortalama (SD)].

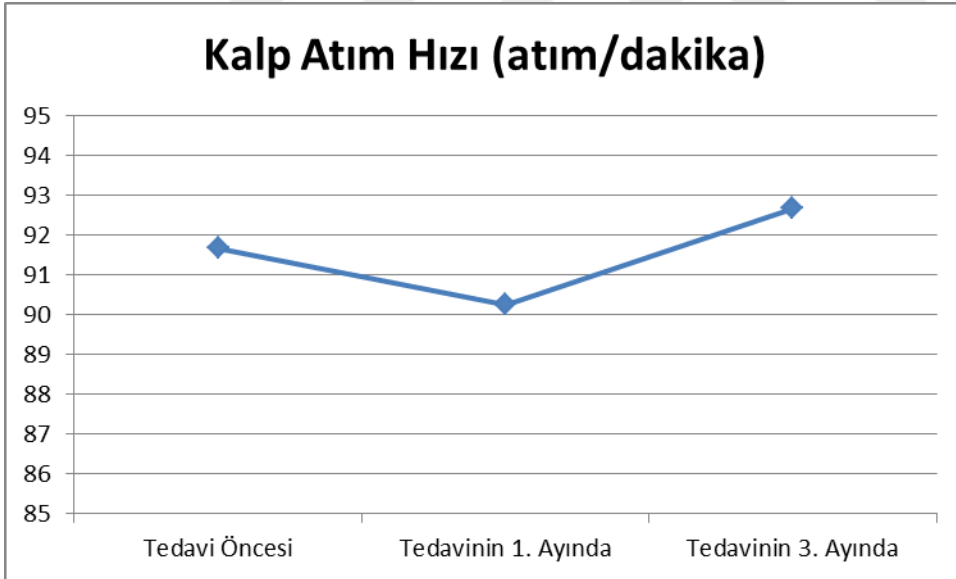
	(n=35)
Yaş (yıl)	9,22 (2,59)
Boy (cm)	133 (17)
Ağırlık (Kg)	34,31 (14,57)
Cinsiyet(K/E)* (%)	12 (% 34) / 23 (% 66)

* sayısal dağılım

KALP ATIM HIZI

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında kalp atım hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.160$) (Grafik 4.1). Kalp atım hızı tedavi öncesi ortalama (SS) 91,68 (12,23) atım/dk, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 90,25 (12,81) atım/dk ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 92,68 (11,30) atım/dk olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi kalp atım hızı ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.402$, $P= 0.540$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki kalp atım hızı değerleri ile tedavinin 3. ayındaki kalp atım hızı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.064$).

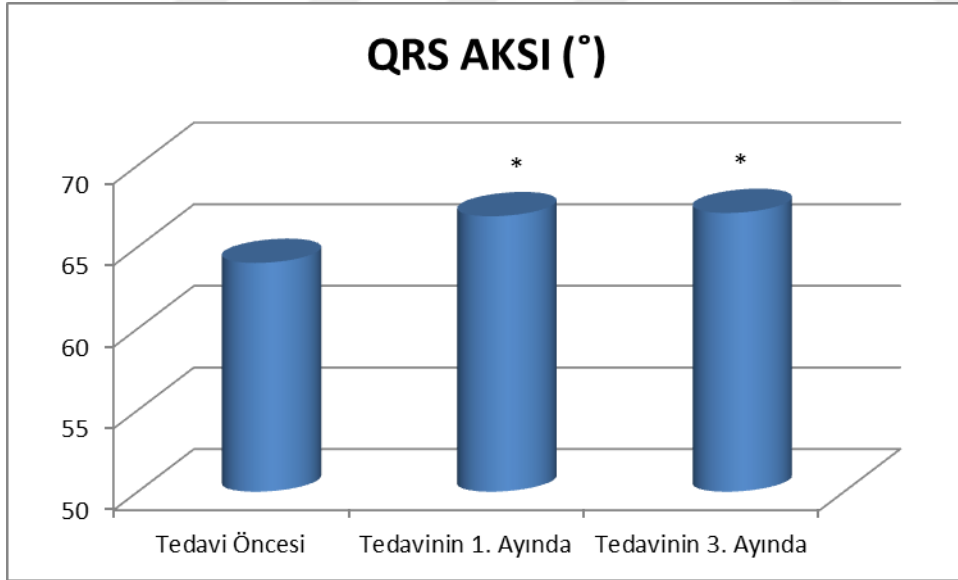
Grafik 4.1. Kalp Atım Hızı Değişimi



QRS AKSI

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirilmede elde edilen verilerde gruplar arasında QRS aksı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P=0.041) (Grafik 4.2). QRS aksı tedavi öncesi ortalama (SS) 64,02 (17,57) °, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 66,88 (16,76) ° ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 67,08 (16,70) ° olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi QRS aksı ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki QRS aksı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (sırasıyla P=0.028 , P= 0.024). Ancak tedavinin 1. ayındaki QRS aksı değerleri ile tedavinin 3. ayındaki QRS aksı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (P= 0.836).

Grafik4. 2. QRS Aksı Değişimi

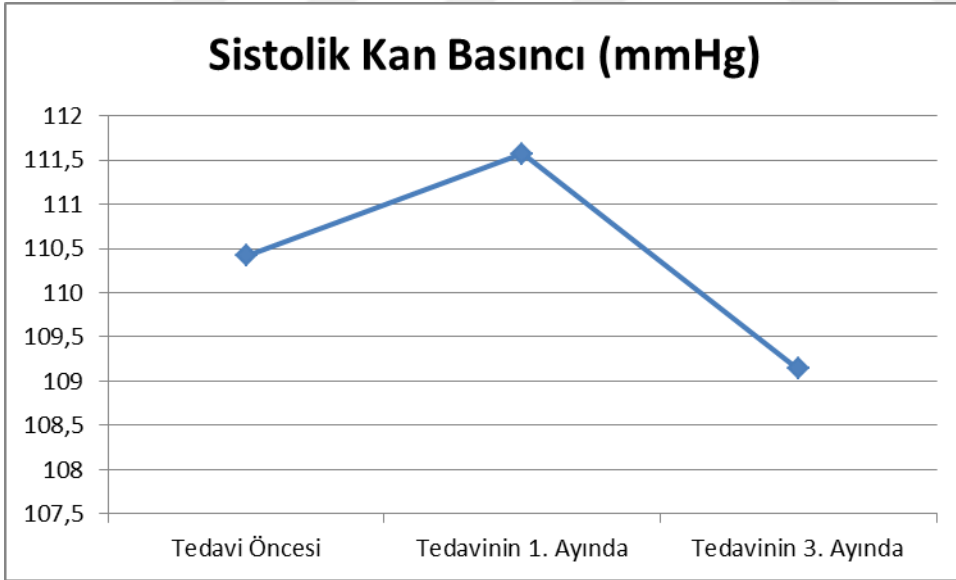


*Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında P<0.05

SİSTOLİK KAN BASINCI

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında SKB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.090$) (Grafik 4.3). SKB tedavi öncesi ortalama (SS) 110,42 (6,57) mmHg, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 111,57 (5,65) mmHg ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 109,14 (6,69) mmHg olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi SKB ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki SKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.211$, $P= 0.163$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki SKB değerleri ile tedavinin 3. ayındaki SKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.057$).

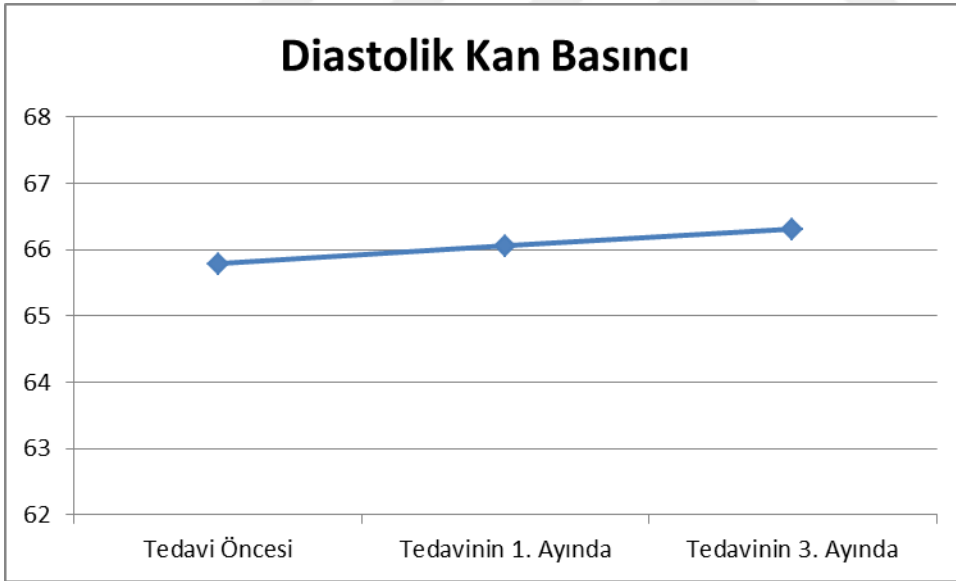
Grafik 4.3. Sistolik Kan Basıncı Değişimi



DİYASTOLİK KAN BASINCI

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında DKB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.870$) (Grafik 4.4). DKB tedavi öncesi ortalama (SS) 65,78 (6,92) mmHg, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 66,05 (8,09) mmHg ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 66,31 (6,83) mmHg olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi DKB ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki DKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.804$, $P= 0.607$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki DKB değerleri ile tedavinin 3. ayındaki DKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.749$).

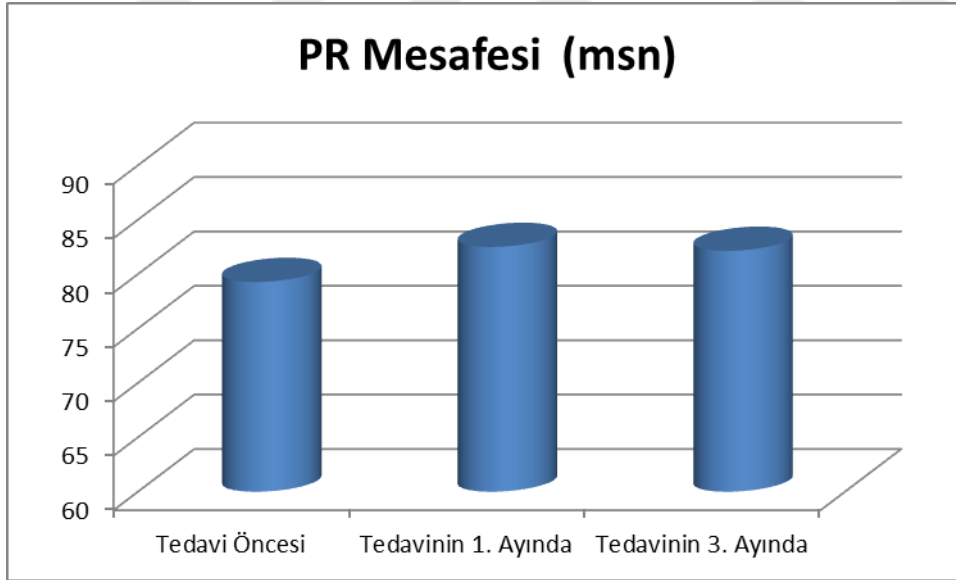
Grafik 4.4. Diastolik Kan Basıncı Değişimi



PR MESAFESİ

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında PR mesafesi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.394$) (Grafik 4.5). PR mesafesi tedavi öncesi ortalama (SS) 79,28 (12,84) msn, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 82,50 (15,21) msn ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 82,14 (14,31) msn olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi PR mesafesi ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki PR mesafesi değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.173$, $P= 0.254$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki PR mesafesi değerleri ile tedavinin 3. ayındaki PR mesafesi değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.744$).

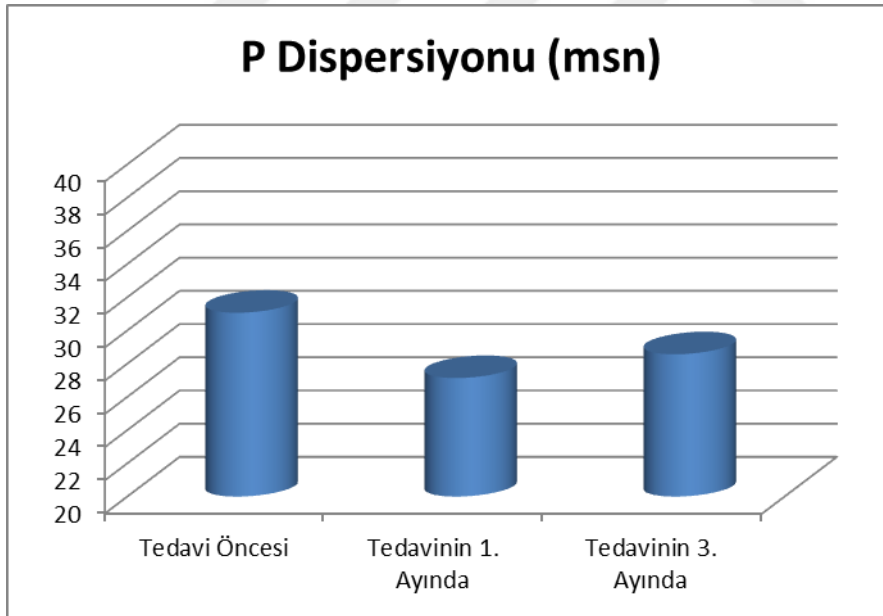
Grafik 4.5. PR Mesafesinin Değişimi



P DISPERSİYONU

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında P dispersiyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.203$) (Grafik 4.6). P dispersiyonu tedavi öncesi ortalama (SS) 31,07 (11,08) msn, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 27,14 (9,33) msn ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 28,57 (9,37) msn olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi P dispersiyonu ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki P dispersiyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.085$, $P= 0.240$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki P dispersiyonu değerleri ile tedavinin 3. ayındaki P dispersiyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.285$).

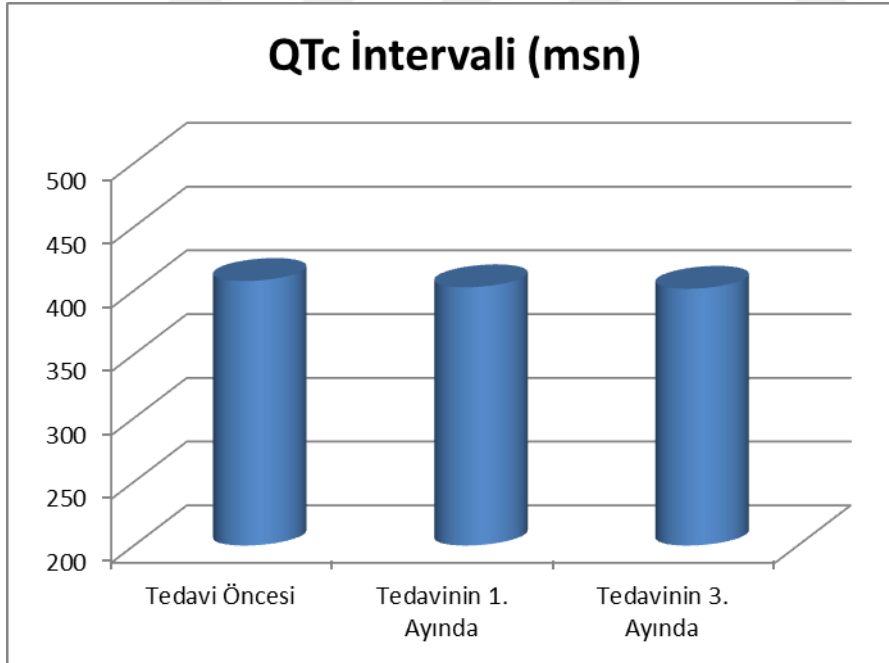
Grafik 4.6. P Dispersiyonu Değişimi



QTc İNTERVALI

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında QTc intervali değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.487$) (Grafik 4.7). QTc intervali tedavi öncesi ortalama (SS) 407,54 (25,44) msn, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 402,60 (27,96) msn ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 401,42 (29,52) msn olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi QTc intervali ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki QTc intervali değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.279$, $P= 0.268$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki QTc intervali değerleri ile tedavinin 3. ayındaki QTc intervali değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.787$).

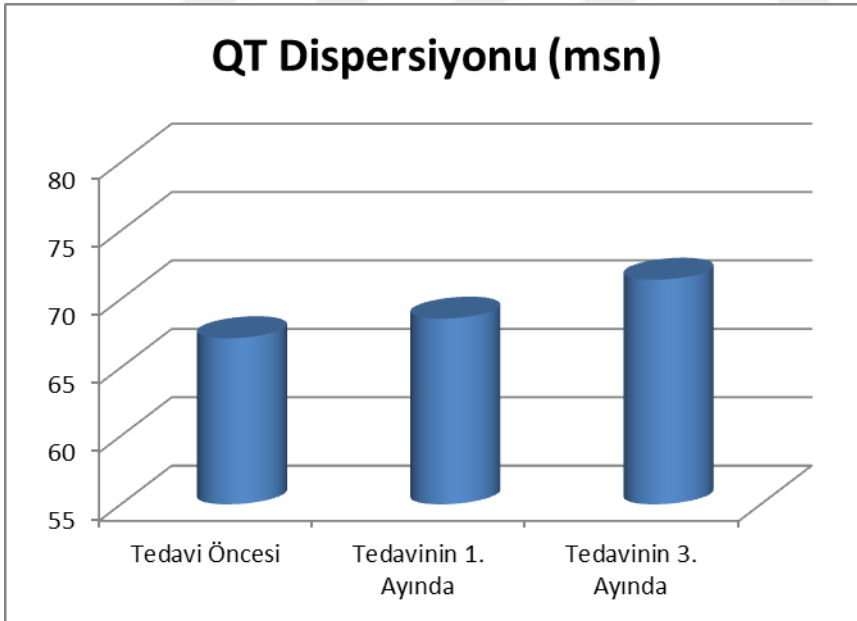
Grafik4. 7. QTc İntervalinin Değişimi



QT DISPERSİYONU

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirilmede elde edilen verilerde gruplar arasında QT dispersiyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.648$) (Grafik 4.8). QT dispersiyonu tedavi öncesi ortalama (SS) 67,14 (20,88) msn, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 68,57 (23,75) msn ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 71,42 (27,21) msn olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi QT dispersiyonu ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki QT dispersiyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.627$, $P= 0.396$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki QT dispersiyonu değerleri ile tedavinin 3. ayındaki QT dispersiyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.479$).

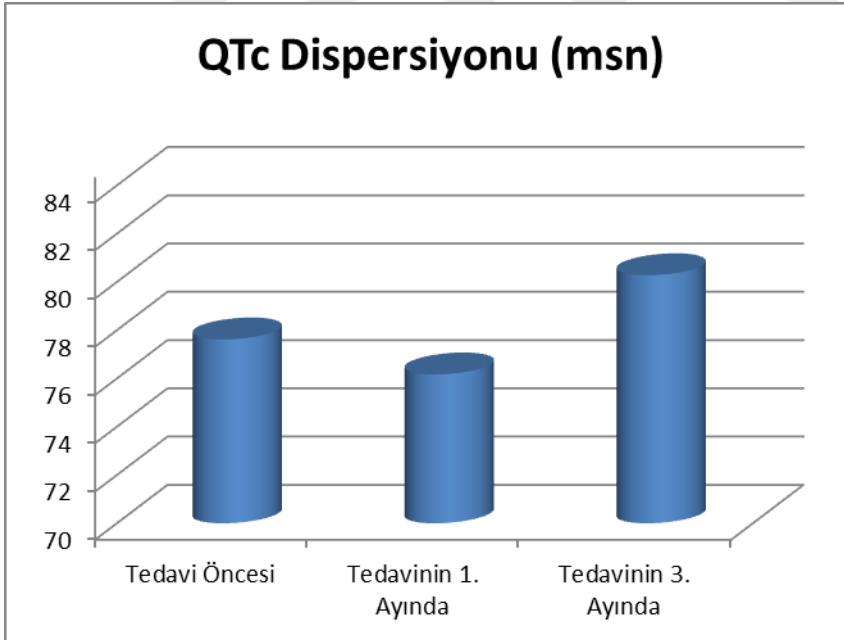
Grafik 4. 8. QT dispersiyonu Değişimi



QTc DİSPERSİYONU

Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 3. ayındaki değerlendirmede elde edilen verilerde gruplar arasında QTc dispersiyonu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P=0.645$) (Grafik 4.9). QTc dispersiyonu tedavi öncesi ortalama (SS) 77,62 (18,40) msn, tedavinin 1. ayında ortalama (SS) 76,17 (21,79) msn ve tedavinin 3. ayında ise ortalama (SS) 80,28 (28,22) msn olarak tespit edildi. Bağımlı değişkenler grup içi karşılaştırıldığında; tedavi öncesi QTc dispersiyonu ile tedavinin 1. ve 3. ayındaki QTc dispersiyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $P=0.737$, $P= 0.617$). Benzer şekilde tedavinin 1. ayındaki QTc dispersiyonu değerleri ile tedavinin 3. ayındaki QTc dispersiyonu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P= 0.262$).

Grafik 4. 9. QTc dispersiyonu Değişimi



Tablo 4.2. Tedavi Öncesi ve Sonrasında Vital bulgular ile EKG Parametrelerinin Değişimi.[Ortalama (SS)]

	Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. ayında	Tedavinin 3. ayında	p
KAH (atım/dk)	91,68 (12,23)	90,25 (12,81)	92,68 (11,30)	0.160
QRS Aksı (°)	64,02 (17,57)	66,88 (16,76)	67,08 (16,70)	0.041
SKB (mmHg)	110,42 (6,57)	111,57 (5,65)	109,14 (6,69)	0.090
DKB (mmHg)	65,78 (6,92)	66,05 (8,09)	66,31 (6,83)	0.870
PR Mesafesi (msn)	79,28 (12,84)	82,50 (15,21)	82,14 (14,31)	0.394
P Dispersiyonu (msn)	31,07 (11,08)	27,14 (9,33)	28,57 (9,37)	0.203
QTc İntervali (msn)	407,54 (25,44)	402,60 (27,96)	401,42 (29,52)	0.487
QT dispersiyonu (msn)	67,14 (20,88)	68,57 (23,75)	71,42 (27,21)	0.648
QTc dispersiyonu (msn)	77,62 (18,40)	76,17 (21,79)	80,28 (28,22)	0.645

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 6-15 yaş arasında, DEHB nedeniyle ilk kez metilfenidat tedavisi başlanan 35 hastanın tedavi öncesi, tedavinin 1. ayında ve tedavinin 3. ayında EKG değerlendirmeleri ve kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. EKG değerlendirmesinde kalp atım hızı, ritm, QRS aksı, PR mesafesi, QTc intervali, P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu manuel olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesine göre kıyaslandığında SKB, DKB, kalp atım hızı, PR mesafesi, QTc intervali, P dispersiyonu, QT dispersiyonu, ve QTc dispersiyonunda tedavinin 1. ayında ve tedavinin 3. ayında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. QRS aksında tedavi öncesine göre kıyaslandığında tedavinin 1. ayında ve tedavinin 3. ayında istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusu olsa da klinik olarak anlamlı bir artış söz konusu değildir.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biri olup, çocuğun gelişimini sosyal, bilişsel alanlarda etkileyen ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde başka psikiyatrik sorunların eklenmesine zemin hazırlayan nöropsikiyatrik bir bozukluktur (Tannock 1998). Metilfenidat, bu bozukluğun tedavisinde kullanılan önemli bir psikostimülan ilaçtır. Sempatomimetik etkili ilaçların (noradrenerjik etki) sistolik kan basıncında, diyastolik kan basıncında ve kalp atım hızında artışa yol açtığı ve hatta ani ölümlere yol açabildiği bildirilmektedir (Rapport 2002, Volkow 2003, Lucas 1986, Shimizu 2002).

Pek çok çalışmada metilfenidatın etkinliği, güvenilirliği, ve yan etkileri incelenmiştir. Bu çalışmaların pek çoğunda kalp atım hızı ve kan basıncı değişimleri de incelenmiştir. Kelly ve arkadaşlarının, 6-12 yaşları arasında 47 DEHB olan çocukta yaptıkları çift kör bir çalışmada metilfenidatın 4 farklı dozunun (5,10,15 ve 20 mg/gün) kalp atım hızı üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır (Kelly 1988). Bu çalışmada kalp atım hızı ölçümleri ilaç alımını takiben 0, 120 ve 180 dk sonrasında yapılmış olup bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer bir şekilde 5 ve 10 mg/gün metilfenidat kullanımı sonrası kalp atım hızında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir. Ayrıca 15 ve 20 mg/gün metilfenidatın kullanıldığı tedavi gruplarında ise sadece plaseboya göre karşılaştırıldığında kalp atım hızında anlamlı bir yükselme söz konusuysen, tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gösterilememiştir.

Martin ve arkadaşlarının 11-15 yaş arasında DEHB olan 24 çocukta plasebo ile 0,25 mg/kg/gün dozunda metilfenidatı karşılaştırdıkları randomize çift kör çalışmalarında, tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3. saatte kalp atım hızı, SKB ve DKB'nda plasebo ile

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (Martin 2007). Bu çalışmada 3 saatlik periyot boyunca yapılan çeşitli ölçümler arasında kalp atım hızında maksimum artışın olduğu zaman ölçüm zamanı 2. saat olarak tespit edilmiştir ve bu artış 9 atım/dk olarak belirtilmiştir.

Martin ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri bu çalışmaya benzer bir şekilde metilfenidatın çok erken dönem etkilerinin değerlendirildiği randomize, tek kör ve plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise plasebo grubu da dahil olmak üzere farklı metilfenidat tedavi dozlarının bulunduğu çalışma gruplarında kalp atım hızı, SKB ve DKB'nda minör bir artışın söz konusu olduğu belirtilmiştir (Silva 2005). Martin ve arkadaşları ile Silva ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri bu 2 ayrı çalışmanın önemli bir özelliği; bu çalışmaların ölçümlerinin laboratuvar ortamında yapılmasıdır. Bu ayrıntı kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümlerindeki artışın muhtemel sebeplerinden biri olarak değerlendirilebilir.

Metilfenidatın DEHB olan 4-17 yaş arasında 137 çocukta çok erken dönem etkilerini değerlendiren plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümleri metilfenidat tedavisi sonrası 7. günde değerlendirilmiş ve bu çalışmada metilfenidatın 5,10,15 mg/gün dozundaki tedavileri ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır (Findling 2001). Bu çalışmanın sonucu olarak kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümlerinde hem tedavi öncesine göre hemde plasebo grubuna göre klinik olarak anlamlı bir değişimin gözlenmediği belirtilmiştir.

Kratochvil ve arkadaşlarının 7-15 yaş arasında 228 DEHB olan çocukta yaptıkları çalışmada atomoksetin ve metilfenidatın kalp atım hızı ve kan basıncı üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır (Kratochvil 2002). Bu çalışmada her 2 grupta kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümleri tedavinin 10. haftasında gerçekleştirilmiştir. Atomoksetin ve metilfenidat grupları arasında kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark tespit edilememişken, tedavi öncesine göre metilfenidat grubunda kalp atım hızı, SKB ve DKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Kalp hızında 5,65 atım/dk, SKB'ında 3,35 mmHg ve DKB'ında 2,95 mmHg bir artış gösterilmiştir.

Wilens ve arkadaşlarının yaptığı ve daha sonra bu çalışmanın devamı olarak McGough ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 2 çalışmada çeşitli dozlarda kullanılan metilfenidatın klinik olarak kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümlerinde anlamlı bir değişime neden olmadığı gösterilmiştir (Wilens 2006, McGough 2006).

Greenhill ve arkadaşlarının 321 DEHB olan çocuk ve adolesanda (6-16 yaş) gerçekleştirdikleri etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite çalışmasında, yüksek sayılabilecek bir dozda (20-60 mg/gün) metilfenidatın kalp atım hızı, SKB ve DKB üzerine herhangi bir

etkisi olmadığı gösterilmiştir (Greenhill 2002). Bu çalışmada kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümleri bizim çalışmamızdaki ölçüm zamanlarından birine yakın olarak tedavi sonrası 3. haftada gerçekleştirilmiştir.

Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde tedavi sonrası 4. haftada kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin değerlendirildiği randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada farklı metilfenidat dozları karşılaştırılmıştır (Wolraich 2001). Bu çalışmada 6-12 yaş arasında 282 DEHB olan çocuk değerlendirilmiş ve 5,10,15 mg/gün dozlarında metilfenidatın karşılaştırıldığı bu çalışmada kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinde klinik olarak anlamlı bir değişimin olmadığı belirtilmiştir. Metilfenidat tedavisi sonrası 1. ayda kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin değerlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada 5-17 yaş arasında DEHB olan 20 çocuk ve adölesan çalışmaya dahil edilmiş ve 5,10,15 mg/gün dozunda metilfenidatın ortalama kalp atım hızı, SKB ve DKB değerlerinde ne klinik olarak ne de istatistiksel olarak anlamlı bir değişime sebep olmadığı gösterilmiştir (Findling 2007).

Findling ve arkadaşlarının 6-12 yaş arasında DEHB olan 346 çocukta farklı dozlarda metilfenidatın kalp atım hızı ve kan basıncı değerleri üzerine olan etkilerini karşılaştırdıkları randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalarında kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinde klinik olarak anlamlı bir değişimin olmadığını belirtmişlerdir (Findling 2006). Bu çalışmada kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin ölçümü metilfenidat tedavisi sonrası 3. haftada gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın ve bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak Gau ve arkadaşlarının 6-15 yaş arasında 64 DEHB olan çocuk ve adölesanı dahil ettikleri çalışmalarında farklı metilfenidat tedavi dozlarında tedavi öncesi ölçümlere göre karşılaştırıldığında 4. haftada ölçülen kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (Gau 2006). Bu çalışmadaki kalp atım hızı ve kan basıncı ölçüm zamanı bizim çalışmamızdaki metilfenidat tedavisi sonrası ilk ölçüm zamanı ile uyumludur.

Gadow ve arkadaşlarının 2 yıllık bir takip sonucunda gerçekleştirdikleri prospektif çalışmalarında 6-12 yaş arasında DEHB olan 34 çocukta SKB ve DKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin görülmediği, kalp atım hızında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusu olsada klinik olarak anlamlı bir değişimin söz konusu olmadığı belirtilmiştir (Gadow 1999). Bu çalışmanın sonuçlarının ve bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine Wilens ve arkadaşlarının 6-13 yaş arasında 432 DEHB olan çocukta 1 yıllık takip sonucunda gerçekleştirdikleri çalışmalarında tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında kalp atım hızı ve SKB değerlerinde tedavi sonrası 3. , 6. ,9. ve 12.

aylarda istiasitksel olarak anlamlı bir artışın olduğu, DKB değerlerinde ise tedavi öncesine göre tedavinin 3. , 6. ve 12. aylarında istatistiksel olarak anlamlı bir artışın söz konusu olduğu belirtilmiştir (Wilens 2004).

Wilens ve arkadaşlarının 6-13 yaş arasında 407 DEHB olan çocuğu dahil ettikleri çalışmalarında 24 aylık takipleri sonucunda SKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmelerine rağmen, kalp atım hızı ve DKB değerlerinde istatistiksel olarak herhangi bir artış söz konusu olmamıştır (Wilens 2005).

Ülkemizde gerçekleştirilen ve bizim çalışmamızdaki tedavi sonrası ölçüm zamalarına benzer bir şekilde kan basıncı ölçümlerinin gerçekleştirildiği bir çalışmada Yıldız ve arkadaşları DEHB olan 6-17 yaş arasındaki çocuklarda metilfenidat tedavisi sonrası 12. haftada (3 ay) elde ettikleri ölçümlerde SKB ve DKB değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlendiğini belirtmişlerdir (Yıldız 2011).

Metilfenidatın farklı tedavi dozlarının, tedavi sonrası çok erken dönemden tedavi sonrası 2 yıllık süreler kadar uzayan geniş takip ve ölçüm zamanlarında yapılan farklı dizayndaki çalışmalarında kalp atım hızı ve kan basıncı değerleri geniş yelpazede değerlendirilmiş olup, bizim çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur. Kalp atım hızı ve kan basıncı değerlerinin istatistiksel olarak artış gösterdiği bazı çalışmalar söz konusu olsada bu çalışmaların pek çoğunda klinik olarak anlamlı bir artış olmadığı da belirtilmiştir.

DEHB olan çocuk ve adölesanlarda yapılan çalışmalarda EKG değerlendirmesinde ritim hakkında yeterli literatür bilgisi bulunmamasına rağmen Arcieri ve arkadaşlarının DEHB nedeniyle metilfenidat ve atomoksetin kullanımına başlayan çocuk ve adölesanlarda yapmış olduğu prospektif, gözlemsel çalışmalarında metilfenidat kullanan hasta grubunda sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi, sağ dal bloğu ve birinci derece atrioventriküler blok görülen olgular bildirmişlerdir (Arcieri 2012). Ancak bu konu ile ilgili diğer çalışmalarda ritim ile ilgili bilgi verilmemiş olup bu durumun muhtemel sebebinin herhangi bir patoloji saptanmamış olması olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da metilfenidat tedavisinin 1. ve 3. ayında elde ettiğimiz tüm EKG verilerinde herhangi bir ritim değişikliği ya da bozukluğu söz konusu değildi ve manuel ölçümlerler değerlendirilen EKG'lerin tümü sinüs ritmindeydi.

Benzer şekilde DEHB olan çocuk ve adölesanlarda yapılan çalışmalarda EKG değerlendirmesinde PR mesafesi hakkında da yeterli literatür bilgisi mevcut değildir. Arcieri ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada PR mesafesinde uzama olan vakalar bildirilmiş olsada PR mesafesinin tedavi öncesine göre karşılaştırılması yapılmamıştır (Arcieri 2012). Hammerness ve arkadaşlarının DEHB olan 114 adölesanda

gerçekleştirdikleri çalışmalarında kalp atım hızı, kan basıncı değerleri ve EKG değişiklikleri metilfenidat tedavisinin 6. haftasında ve 6. ayında değerlendirilmiştir (Hammerness 2009). Kalp atım hızı ve DKB değerlerinde tedavinin 6. haftasında klinik olarak anlamsız olsada istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiş olup, bu artış tedavinin 6. ayındaki ölçümlerde söz konusu olmamıştır. SKB ölçümlerinde ise hem tedavinin 6. haftasında hem de 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüş ancak klinik olarak önemsiz olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kalp atım hızı ve kan basıncı ölçümlerinin yanı sıra EKG değişiklikleri de değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak PR mesafesi ve QTc intervalinde metilfenidat tedavisi öncesine göre metilfenidat tedavisinin 6. haftasında, 3. ayında ve 6. ayında hem istatistiksel olarak hem de klinik olarak anlamlı bir değişimin görülmediği belirtilmiştir. Ancak bu çalışmanın bizim çalışmamızdan ve diğer pekçok çalışmadan farkı nispeten yüksek doz metilfenidatın (1,5mg/kg/gün' e kadar çıkan dozlarda) tedavide kullanılmış olmasıdır. Bu yüksek dozlara rağmen PR mesafesi ve QTc intervalinde değişikliklerin olmaması da önemlidir.

Arı ve arkadaşlarının DEHB olan çocuklarda metilfenidat kullanımına bağlı kardiyovasküler değişiklikleri değerlendirdiği 2 çalışmalarında metilfenidat tedavisi sonrası 1. ay ve 6. aydaki takipleri değerlendirmişlerdir (Arı 2013, Arı 2014). Erken kardiyovasküler değişikliklerin değerlendirildiği çalışmalarında metilfenidat tedavisinin 1. ayında kalp atım hızı, kan basıncı, EKG değerlendirilmesi ve holter sonuçları retrospektif olarak sunulmuştur (Arı 2013). Tedavinin 1. ayında QTc intervalinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiş [Tedavi öncesi; 372 (22), tedavi sonrası 1. ayda; 386 (34)] ancak hiçbir hastada QTc intervalinde uzama patolojik düzeyde tespit edilmemiştir. Ayrıca kalp atım hızı, SKB ve DKB değerlendirmesinde tedavi öncesine göre tedavinin 1. ayındaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olmadığı belirtilmiştir. Hastalara yapılan holter değerlendirmesinde herhangi bir patolojik durumun tespit edilmediği de ayrıca belirtilmiştir. Arı ve arkadaşlarının metilfenidat tedavisinin 6. ayında kardiyovasküler değişiklikleri değerlendirdiği çalışmalarında ise DEHB olan 141 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir (Arı 2014). Altı aylık tedavi periyodunda 141 hastanın 35 tanesinde (%24,8) kardiyovasküler sisteme ait semptomlar görülmüş ve bu hastaların tedavi öncesi ile tedavinin 6. ayındaki kalp atım hızı, SKB, DKB değerleri ve QTc intervali karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın tespit edilmediği belirtilmiştir. Yine DEHB olan çocuklarda metilfenidatın QTc intervali üzerine olan etkilerini değerlendiren bir çalışmada Nahshoni ve arkadaşları 50 DEHB olan çocukta

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metilfenidat kullanan çocukların EKG değerlendirmesinde elde edilen QTc intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın gözlenmediğini belirtmişlerdir (Nahshoni 2009). Benzer şekilde Green ve arkadaşlarının 5-20 yaş arasında 22 hastada yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmalarında metilfenidat tedavisinin 90. dakikasında yapılan EKG değerlendirmesinde elde edilen QTc intervali değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkın tespit edilmediği belirtilmiştir (Green 2011). Kratochvil ve arkadaşlarının metilfenidat tedavisi sonrası 10. haftada elde ettikleri EKG değerlendirmesinde QTc intervalinde istatistiksel ve klinik olarak herhangi bir değişim söz konusu olmadığı belirtilmiştir (Kratochvil 2002).

Lamberti ve arkadaşlarının 6-19 yaşları arasında 54 DEHB olan çocuk ve adolesan dahil ettikleri, metilfenidatın akut kardiyovasküler etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında 10 mg metilfenidat kullanımının 2 saat öncesinde ve 2 saat sonrasında EKG değerlendirmesi yapılmıştır (Lamberti 2015). Tedavi öncesine göre tedavinin 2. saatinde yapılan ölçümlerde kalp atım hızı, SKB ve DKB'ında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilirken, QTc intervali ve QT dispersiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin söz konusu olmadığı belirtilmiştir.

QT dispersiyonu santral sinir sistemi tarafından modüle edilir ve miyokard repolarizasyonunda heterojeniteyi sergiler (Lazar 2003). Çeşitli klinik çalışmalarda artmış QT dispersiyonunun ciddi ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (Kuo 1985, Paventi 1999). QT intervalinde uzama ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürerek ani ölüm riskini arttırmaktadır (Algra 1991). QT dispersiyonunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu gösterilmiştir (Macfarlane 1998). Otonomik tonus oluşturabilecek değişiklikler miyokardiyal hücre depolarizasyonunu ve repolarizasyon kinetiğini değiştirerek QT ve QTc' yi etkileyebilir (Ileri 2001). QT dispersiyonu manuel veya otomatik olarak hesaplanabilir ve her 2 yönteminde uygun olduğu rapor edilmiştir (Murray 1997). Sempatomimetik bir etkiye sahip metilfenidatında QT, QT dispersiyonu ve QTc' yi etkileyip etkilemeyeceği metilfenidat tedavisini yıllarca kullanmak zorunda kalacak hastaların kardiyovasküler sistem değerlendirmesinde önem arz etmektedir. Ancak bu konu ile ilgili çalışmalar ve literatür bilgisi sınırlıdır. Ilgenli ve arkadaşlarının 7-15 yaş arasında 25 DEHB olan hastada yaptıkları çalışmada, metilfenidatın kullanımından 2 saat sonra QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerlendirilmiştir (Ilgenli 2007). QT dispersiyonu tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2 saatte 59,6 (16,3) msn'den 50,8 (10,9) msn'ye düşmüştür. Benzer şekilde QTc dispersiyonu da tedavi öncesine göre tedavi sonrası 2 saatte 70,9 (17,6) msn'den 61,3 (13,3) msn'ye düşüş göstermiştir. Bu çalışmada bizim

çalışmamıza benzer olarak 10 mg metilfenidat tedavi olarak başlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda tedavi sonrası EKG ölçümleri bu çalışmadan farklı olarak tedavinin 1. ve 3. ayında gerçekleştirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da sınırlı olan literatür bilgileriyle uyumlu olarak QTc intervali, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu metilfenidat tedavi öncesine göre tedavinin 1. ve 3. aylarında yapılan değerlendirmede istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir değişim olmamıştır. Ayrıca literatürde DEHB tedavisi için metilfenidat kullanılan hastalarda daha önce değerlendirildiğine rastlamadığımız P dispersiyonunda bizim çalışmamızda değerlendirilmiştir. P dispersiyonunun atrial fibrilasyon gelişmesine sebep olabilen farklı klinik durumlarda arttığı tespit edilmiştir (Dilaveris 1998, Aytemir 2000, Ciaroni 2000, Fukunami 1991, Guidera 1993). Metilfenidat tedavisi öncesi ölçümlere göre metilfenidat tedavisinin 1. ve 3. ayındaki ölçümlerde elde edilen P dispersiyonu değerlerinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir değişiklik çalışmamızda tespit edilmemiştir. Benzer şekilde DEHB nedeniyle metilfenidat kullanılan hastalarda yapılan çalışmalarda QRS aksı ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye ulaşamadık. Bizim çalışmamızda QRS aksında tedavi öncesine göre ve tedavinin 3. ayında tedavinin 1. ayına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusu olsada, $p=0,041$, [Tedavi öncesi; 64,02 (17,57), tedavinin 1. ayında; 66,88 (16,76), tedavinin 3. ayında 67,08 (16,70)], klinik olarak anlamlı bir değişimin söz konusu olmadığı aşikardır.

DEHB nedeniyle metilfenidat kullanan çocuklarda nadirde olsa ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar bildirilmiştir. Fernandez ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında, 720 hastadan 3'ünde ciddi kardiyovasküler komplikasyon belirtmişler, bunların birinde supraventriküler taşikardi, diğer ikisinde ise hipertansiyon ile birlikte sinüs taşikardisi geliştiği ifade edilmiştir (Fernandez 2010). Ancak QTc intervalinin ya da QT/QTc oranının artışına dair güçlü bulguların olmadığı ifade edilmiştir. Bildirilen komplikasyonların dışında metilfenidatın aşırı doz kullanımına dair pediatrik olgular literatürde mevcuttur. Suicid amaçlı yüksek doz metilfenidat kullanan 2 farklı kız çocuğunun sunulduğu raporlarda hafif hipertansiyon ve sinüs taşikardisi dışında herhangi bir kardiyovasküler patoloji bildirilmemiştir (McCarthy 2009, Besag 2009). Erişkinlerde yüksek doz metilfenidat kullanımına dair 23 hastanın bildirildiği vaka serisinde hastaların kalp atım hızı, kan basıncı değerleri ve EKG değişiklikleri değerlendirilmiş olup hem kalp atım hızı, kan basıncı gibi vital bulgularında hem de EKG değerlendirilmesinde (QT, QTc intervali) önemli bir değişim ya da patoloji tespit edilmemiştir (Hill 2010). Bizim

çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen 35 hastanın hiçbirinde çalışma süresi boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak DEHB tedavisinde yaygın kullanıma sahip olan metilfenidatın tedavi öncesine göre tedavinin 1. ve 3 .ayında kalp atım hızı ve kan basıncı gibi vital bulguları ve EKG değerlendirilmesinde semptomimetik ilaçların yan etkilerini değerlendirmemize olanak sağlayacak olan PR mesafesi QTc intervali, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu gibi parametrelerde herhangi bir değişime veya patolojiye sebep olmaksızın güvenle kullanılabilceği kanaatindeyiz.

Her ne kadar bizim çalışmamızın ve literatürdeki pek çok çalışmanın bilgileri doğrultusunda metilfenidatın DEHB olan çocuklarda güvenle kullanılabilceği gerçeği söz konusu olsa da, literatürde bildirilen nadir komplikasyonların ve kardiyovasküler semptomların varlığı da unutulmamalıdır.

7.KAYNAKLAR

- Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*. 1991 Jun;83(6):1888-94.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. Akhdar S, Brull SJ. Intraoperative use of anticoagulants and antithrombotics. *Anesth clin North Am* 1999;17: 831-860.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) (Çev: Köroğlu E.) Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001.
- Antzelevitch C, Nesterenko VV, Yan GX. Role of M cells in acquired long QT syndrome, U waves, and torsade de pointes. *J Electrocardiol* 1995;.28(Suppl): 131-8,
- Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17: 43-51.
- Antzelevitch C. Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: The role of cells. *Eur Heart J* 2001;3 Suppl: K2-K16.
- Ari ME, Cetin II, Ekici F, Kocabas A, Eminoglu S, Guney E, Ozturk O, Senses-Dinc G, Goker Z. Assessment of Cardiovascular Risks due to Methylphenidate in Six Months of Treatment in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2014;24(3):248-52
- Ari ME, Cetin II, Ekici F, Kocabas A, Eminoglu S, Guney E, Ozturk O, Senses-Dinc G, Goker Z. The Assessment of Early Cardiovascular Alterations due to the Use of Methylphenidate in Patients with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Turkish J Pediatr Dis /* 2013; 3: 119-123
- Arnold LE, Hurt E, Lofthouse N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: dietary and nutritional treatments. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013;22(3):381-402.
- Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, Oto A, Ozmen F, Kes S. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Jul;23(7):1109-12.
- Bannatyne A. Diagnosis: A note on recategorization of the WISC scaled scores. *J Learning Disabilities* 1974;7:272-3.
- Baranowski R, Malecka L, Poplawska W. Analysis of QT dispersions in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival. *Eur Heart J* 1998;19: 428.
- Barkley RA, Murphy KR, Kwasnik D. Motor vehicle driving competencies and risks in teens and young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1996;98:1089-95.
- Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York: Barkley Guilford Press; 2015.

- Barragán E, Breuer D, Döpfner M. Efficacy and safety of omega-3/6 fatty acids, methylphenidate, and a combined treatment in children with ADHD. *J Atten Disord* 2014. <http://dx.doi.org/10.1177/1087054713518239>.
- Bauchner H. ADHD: a new practice guideline from the American Academy of Pediatrics. Attention deficit hyperactive disorder. *Arch Dis Child* 2000;83:63.
- Behdani F, Hebrani P, Naseraee A, Haghighi MB, Akhavanrezayat A. Does omega-3 supplement enhance the therapeutic results of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder patients? *J Res Med Sci* 2013; 18(8):653-8.
- Besag FM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment and sudden death. *Drug Saf*. 2009;32(11):1097-100. doi: 10.2165/11530340-000000000-00000.
- Besag FMC. Attention-deficity hyperactivity disorder (ADHD) treatment and sudden death. *Druf Saf* 2009; 32 (11): 1097-100
- Beyazit Y, Güven GS, Đskit AB. Uzun QT sendromları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36: 43-48
- Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res* 2010;177(3):299-304.
- Bonati M, Clavenna A. The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents. *Int Rev Psychiatr* 2005;17:181–188.
- Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;90: 349-366.
- Bradley C. The behavior of children receiving benzedrin. *Am J Psychiatry* 1937;94:577-85.
- Brooksby P, Robinson PJ, Segal R. on behalf of the ELITE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 1999;534: 395-396.
- Bush G, Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions, *Biol Psychiatry* 2005;57: 1273- 1284
- Canat S. Dikkat eksikligi hiperaktivite bozukluğu. Güleç C, Köroglu E (ed). *Psikiyatri Temel Kitabı* (1.baskı). Ankara, Hekimler Yayın Birliği 1998;1119 -1131.
- Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(8): 978–987.
- Castellanos FX, Rapoport JL. Etiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 1992; 1: 373–384.
- Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention- deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):617-28.
- Cheng JH, Kodama I. Two components of delayed rectifier K⁺ current in heart: molecular basis, functional diversity, and contribution to repolarization. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25: 137-145.
- Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM: Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents – meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacol* 194:197–209, 2007.
- Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 2000 May;139(5):814-9.
- Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunctions in the school-age child diagnosis and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6(3):185-197.

- Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(10):1314-21.
- Conners CK, Conners' Rating Scales- Revised. Instruments for use with children and adolescents. New York: Multi-Health System, Inc; 2000.
- Conners CK, Wells KC, Parker JD, Sitarenios G, Diamond JM, Powell JW. A new self-report scale for assessment of adolescent psychopathology: Factor structure, reliability, validity and diagnostic sensitivity. *J Abnorm Child Psychol* 1997;25(6):487-97.
- Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatche B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006; 118(3):e704-10.
- Cunningham NR, Jensen P. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Kliegman RM, Stanton.BF, St.Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia PA: W.B. Saunders; 2011;108-112.
- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998 May;135(5 Pt 1):733-8.
- Donfrancesco R, Miano S, Martines F, Ferrante L, Melegari MG, Masi G. Bipolar disorder comorbidity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2011;186(2-3):333-7.
- Elia J, Gulatta C, Rose SR, Mavin B, Rapaport JL. Thyroid function and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33(2):169-172.
- Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
- Emel Erdoğan, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Frontal ve Parietal Bölge Disfonksiyonları, *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002;5: 145-150.
- Ercan ES, Amado S, Somer O, Çikoğlu S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranış bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2001;8(3):132-44.
- Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Klinik Uygulama Kılavuzu Türkiye- 2008*.
- Ercan ES, Aydın C. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri- Tedavisi Çocuklarda ve Eriskinlerdeki Belirtileri (11. baskı). İstanbul, Gendas A. S, 2005; 25-63.
- Ertan C, Özcan ÖÖ, Pepele MS. Paediatric trauma patients and attention deficit hyperactivity disorder: correlation and significance. *Emerg Med J* 2012;29(11): 911-4.
- Etheridge SP, Shaddy RE. QT dispersion after beta-blocker therapy in children with heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1-5.
- Faraone S, Biederman J: Neurobiology of attention deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 1998;44: 951-958.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Med- GenMed* 2006;8(4):4.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003;2(2):104-13.

- Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975;75(5):797-803.
- Fernández-Fernández MA, Rufo-Campos M, Mateos-Checa R, Muñoz-Cabello B, Madruga-Garrido M, Blanco-Martínez B. Cardiovascular side effects secondary to treatment with methylphenidate. *Rev Neurol*. 2010;50:573–4.
- Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48(3): 589-601.
- Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily ritalin and once-daily equasym XL with placebo in children with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006 Dec; 15 (8): 450-9
- Findling RL, Short EJ, Manos MJ. Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 May; 40 (5): 525-9
- Findling RL, Short EJ, McNamara NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention- deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(11): 1445-53.
- Franz MR, Zabel M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;42: 311-324.
- Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(2):114-26.
- Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Kumagai K, Umemoto K, Sakai A, Kondoh N, Minamino T, Hoki N. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation*. 1991 Jan;83(1):162-9.
- Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Apr;56(4):330-6.
- Gau SS, Shen HY, Soong WT, Gau CS. An open-label, randomized, active-controlled equivalent trial of osmotic release oral system methylphenidate in children with attention deficit/ hyperactivity disorder in Taiwan. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006 Aug; 16 (4): 441-55
- Gelperin K, Brinker AD, Avigan MI: MedWatch reporting of death, sudden death, and cardiovascular events in association with stimulant used in the treatment of ADHD over a recent 5-years period. Available at www.cfsan.fda.gov/*frf/forum06/1-04.htm. Accessed July 3, 2006.
- Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, Casillas M, Upadhyaya HP. Underdiagnosis of attention deficit/ hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2014;16(3). pii: PCC. 13r01600. doi: 10.4088/PCC.13r01600.
- Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, Preud'Homme XA. Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J Psychiatry* 1993;30: 41-47.
- Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol* 1978;6(2):221-36.

- Green T, Weinberger R, Diamond A, Berant M, Hirschfeld L, Frisch A, Zarchi O, Weizman A, Gothelf D. The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Dec;21(6):589-95.
- Greenhili LL, Findling RL, Swanson JM, ADHD Study Group. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002 Mar; 109 (3): E39
- Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal RB, Earl CQ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(5):503-11.
- Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJ, Rommelse N, et al. Developmentally stable wholebrain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2015;72 (5):490-9.
- Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse N, Franke B, Roeyers H, Oades RD, et al. Substance use disorders in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a 4-year follow-up study. *Addiction* 2013 Mar 19.
- Guidera SA, Steinberg JS. The signal-averaged P wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Jun;21(7):1645-51.
- Guyton AC, Hall JE (Çeviri editörü: Hayrunnisa Çavusoğlu). *Textbook of medical physiology*, 11th edition WB Saunders Company, İstanbul: Nobel Tıp kitabevi; 2006:116-118.
- Hammerness P, Wilens T, Mick E, Spencer T, Doyle R, McCreary M, Becker J, Biederman J. Cardiovascular effects of longer-term, high-dose OROS methylphenidate in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):84-9.
- Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* 2002; 7(7):718-725.
- Hill SL, El-Khayat RH, Sandilands EA, Thomas SH. Electrocardiographic effects of methylphenidate overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 May;48(4):342-6.
- Hinshaw SP, Owens EB, Zalecki C, Huggins SP, Montenegro-Nevado AJ, Schrodek E, et al. Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into early adulthood: continuing impairment includes elevated risk for suicide attempts and self-injury. *J Consult Clin Psychol* 2012;80(6):1041-51.
- Hirayama S, Terasawa K, Rabeler R, Hirayama T, Inoue T, Tatsumi Y, et al. The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Nutr Diet* 2014;27 Suppl 2:284-91.
- Hohman LB. Post-encephalitic behavior disorder in children. *Johns Hopkins Hospital Bulletin* 1922;33:89-97.
- Ileri M, Yetkin E, Tandoğan I, Hisar I, Atak R, Senen K, Cehreli S, Demirkan D. Effect of habitual smoking on QT interval duration and dispersion. *Am J Cardiol*. 2001 Aug 1;88(3):322-5.

- Ilgenli TF, Congologlu A, Ozturk C, Turkbay T, Akpınar O, Kilicaslan F. Acute effect of methylphenidate on QT interval duration and dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Adv Ther.* 2007 Jan-Feb;24(1):182-8.
- Jafarina M, Mohammadi MR, Modabbernia A, Ashrafi M, Khajavi D, Tabrizi M, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2012;27(4):411-8.
- Jensen P. Longer term effects of stimulant treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 2002;6 Suppl 1:S45-56.
- Kahn E, Cohen L. Organic drivenness: A brain stem syndrome and experience. *N Engl J Med* 1934;210:748-756.
- Kanarek RB. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? *Nutr Rev* 1994;52: 173–175.
- Kaufman NL, Kaufman AS. Comparison of normal and minimally brain dysfunctioned children on the McCarthy Scales of Children's Abilities. *J Clin Psychol* 1974;30(1):69-72.
- Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2625-40.
- Kelly KL, Rapport MD, DuPaul GJ. Attention deficit disorder and methylphenidate: a multi-step analysis of doseresponse effects on children's cardiovascular functioning. *Int Clin Psychopharmacol* 1988 Apr; 3 (2): 167-81
- Kirley A, Hawi Z, Phil M, Daly G, McCarron M, Mullins C et al. Dopaminergic system genes in ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(4):607–619.
- Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(12):1295-303.
- Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics* 2011;127(6):e1406-13.
- Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010;10:67.
- Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Jul; 41 (7): 776-84
- Kuo CS, Reddy CP, Paciotti MV. Asystole during treatment with amiodarone in a patient with persistent atrial tachycardia. *J Electrocardiol.* 1985 Jan;18(1):105-9.
- Kurtel H, Uyarılabilir doku: kas. in: Dogan A, ed. *Ganong Tibbi Fizyoloji*. İstanbul: Baris Kitabevi. 1995; S: 66-87.
- Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(1):11-28.

- Lalonde J, Turgay A, Hudson JI. Attention-deficit hyperactivity disorder subtypes and comorbid disruptive behaviour disorders in a child and adolescent mental health clinic. *Can J Psychiatry* 1998;43(6):623-8.
- Lamberti M, Italiano D, Guerriero L, D'Amico G, Siracusano R, Ingrassia M, Germanò E, Calabrò MP, Spina E, Gagliano A. Evaluation of acute cardiovascular effects of immediate-release methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 8;11:1169-74. doi: 10.2147/NDT.S79866. eCollection 2015.
- Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Def Hyp Disorder* 2010;2(4):241-255.
- 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.
- Lazar J, Manzella S, Moonjelly J, Wirkowski E, Cohen TJ. The prognostic value of QT dispersion in patients presenting with acute neurological events. *J Invasive Cardiol*. 2003 Jan;15(1):31-5.
- Lee KW, Okin PM, Kligfield P. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134: 1005-1013.
- Leibson CL, Barbaresi WJ, Ransom J, Colligan RC, Kemner J, Weaver AL, Katusic SK. Emergency department use and costs for youth with attention-deficit/hyperactivity disorder: associations with stimulant treatment. *Ambul Pediatr* 2006;6(1):45-53.
- Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(3):151-80.
- 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.
- Li Z, Chang SH, Zhang LY, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res* 2014;219(1):10-24.
- Loo S, Barkley R. Clinical utility of EEG in attentiondeficit hyperactivity disorder. *Appl Neuropsychol* 2005;12(2):64-76.
- Lucas PB, Gardner DL, Wolkowitz OM, Tucker EE, Cowdry RW. Methylphenidate-induced cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 1986 Dec 4; 315 (23): 1485
- Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004;37 suppl: 81-90.
- Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 1998;98:2160-7.
- Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-66.
- Manor I, Gutnik I, Ben-Dor DH, Apter A, Sever J, Tyano S, et al. Possible association between attention deficit hyperactivity disorder and attempted suicide in adolescents – a pilot study. *Eur Psychiatry* 2010;25(3):146-50.
- Martin CA, Guenther G, Bingcang C, Rayens MK, Kelly TH. Measurement of the subjective effects of methylphenidate in 11- to 15-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007 Feb; 17 (1): 63-73

- McCarthy S, Cranswick N, Potts L, Taylor E, Wong IC. Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the General Practice Research Database. *Drug Saf* 2009; 32 (11): 1089-96
- McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, Stein M. Once-daily OROS methylphenidate is safe and well tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J ChiU Adolesc Psychopharmacol* 2006 Jun; 16 (3): 351-6
- Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(2):242-51.
- Miravis DM, Goldberger AL, Electrocardiography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (Eds.). *Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia:W.B. Saunders Company; 2001: p.89-93.
- Modell SM, Lehmann MH: The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies. A Huge review. *Genet Med* 2006;8: 143-155.
- Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, et al. MTA Cooperative Group. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(5):484-500.
- Motavallı N. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: Tanı ölçütleri, yapısı, sınıflandırma sistemlerindeki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993;30(1):226–231.
- Mukaddes NM, Zoroğlu S, Kora M, Aydoğmus K. Symptoms and factor analysis results of attention deficit/hyperactivity disorder in Turkish children determined by teacher ratings. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1998; 35:171-6.
- Mukaddes NM. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Tanı Ölçütleri, yapısı, sınıflandırma sistemindeki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 1993;30(1):226-31.
- Murray A, McLaughlin NB, Campbell RW. Measuring QT dispersion: man versus machine. *Heart*. 1997 Jun;77(6):539-42.
- Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based metaanalysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011;168(11):1154-63.
- Nelson, R. W. & Israel, A. C. *Behavior Disorder of Childhood*. 5th edi. New Jersey: Pearson Education 2003.
- Neumärker KJ. The Kramer-Pollnow syndrome: a contribution on the life and work of Franz Kramer and Hans Pollnow. *History of Psychiatry* 2005;16:435-451.
- Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiology* 2002; 67(1):53–88.
- Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354:1445-1448.
- O’Brein LM, Ivenenko A, Crabtree VM, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ et al. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res*. 2003; 54(2)237–243.
- Özesmi Ç, Kalp atımının kökeni ve kalbin elektriksel aktivitesi. in: Dogan A, ed. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Baris Kitabevi.1995; S: 589-607.
- Palmer E, Finger S. An early description of ADHD (inattentive subtype) Dr. Alexander Crichton and mental restlessness (1798). *Child Psychol Psychiatry Rev* 2000;6:66-73.

- Papandonokis E, Tsoukas A, Christakos S. QT dispersion as a non invasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999;4: 35-38.
- Park MK, *Pediatric Cardiology for practitioners* 5th ed. Philadelphia, Mosby, 2008
- Pastor PN, Reuben CA. Identified attention-deficit/hyperactivity disorder and medically attended, nonfatal injuries: US school-age children, 1997-2002. *Ambul Pediatr* 2006;6(1):38-44.
- Paventi S, Bevilacqua U, Parafati MA, Di Luzio E, Rossi F, Pelliccioni PR. QT dispersion and early arrhythmic risk during acute myocardial infarction. *Angiology*. 1999 Mar;50(3):209-15.
- Pelsser LM, Buitelaar JK, Savelkoul HF. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: a hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(2):107-12.
- Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Pereira RR, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9764):494-503.
- Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:894-921, 2007.
- Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(7):894-921.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164(6):942-8.
- Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4): 386-92.
- Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child* 2005;90(8):801-6.
- Prifitera A, Dersh J. Base rates of WISC-III diagnostic subtest patterns among normal, learning-disabled, and ADHD samples. Wechsler Intelligence Scale for Children (3rd ed.). *Journal of Psychoeducational Assessment*. Advances in psychoeducational assessment. Brandon, VT, US: Clinical Psychology Publishing Co. 1993. p. 43-55.
- Priori SG, Napolitano C, Diehl L. Dispersions of the QT interval. a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994;89: 1681- 1689.
- Quis JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R et al. The serotonin 5-HT_{1B} receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8(1):98-102.
- Rappaport MD, Carlson GA, Kelly KL, Pataki C. Methylphenidate and desipramine in hospitalized children: I. Separate and combined effects on cognitive function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(2):333-42.
- Reiff MI, Banez GA, Culbert TP. Children who have attentional disorders: diagnosis and evaluation. *Pediatr Rev* 1993;14(12):455-65.
- Reinhardt MC, Reinhardt CA. Attention deficit-hyperactivity disorder, comorbidities, and risk situations. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):124-30.
- Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (Eds.). *Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2001: p. 669- 677

- Safer DJ, Zito, JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics*. 1996;98:1084-1088.
- Sayal K, Merrell C, Tymms P, Kasim A. Academic Outcomes Following a School-Based RCT for ADHD: 6-Year Follow-Up. *J Atten Disord* 2015. pii: 1087054714562588. [Epub ahead of print]
- Scahill L, de Graft-Johnson A. Food allergies, asthma, and attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychiatry Nurs*. 1997; 10(2):36–40.
- Schachter HM, Pham B, King J, Langfor S, Moher D: How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for treatment of attention- deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 165:1475–1488, 2001.
- Schirm E, Tobi H, Zito JM, de Jongvan den Berg LT. Psychotropic medication in children: a study from the Netherlands. *Pediatrics* 2001;108:E25.
- Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD. Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):278–80.
- Schweren LJ, Hartman CA, Zwiers MP, Heslenfeld DJ, van der Meer D, Franke B, et al. Combined stimulant and antipsychotic treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a cross-sectional observational structural MRI study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014 Nov 14.
- Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011;168(2): 143-51.
- Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D. Development of cortical surface area and gyrfication in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012;72(3):191-7.
- Shimizu W. Effects of sympathetic stimulation on various repolarization indices in the congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7(4):332-42.
- Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, Waxmonsky JG, Smith BH. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: an updated systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2014;34(3):218-32.
- Silva R, Muniz R, Pestreich LK, Brams M, Childress A, Lopez FA. Efficacy of two longacting methylphenidate formulations in children with attention- deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;Aug; 15 (4): 637-54
- Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166(2):117-23.
- Snow JB, Sapp GL. WISC-III subtest patterns of ADHD and normal samples. *Psychol Rep* 2000;87(3 Pt 1):759-65.
- Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*. 1998;94:127-152.
- Somberg JC, Molnar J. Usefulness of QT dispersions as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002;89: 291-294.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al; European ADHD Guidelines Group. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic

review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013;170(3):275-89.

- Spencer TJ, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Ruff D, Michelson D, Biederman J. Effects of atomoxetine on growth after 2-year treatment among pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2005;116(1):e74-e80.
- Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 3. Mechanism of action of selective NRIs: both dopamine and norepinephrine increase in prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(3):230-231.
- Stein MA, Weiss RE. Thyroid function tests and neurocognitive functioning in children referred for attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28(3):304-16.
- Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902;1:1008-12.
- Strauss AA, Lehtinen LE. *Psychopathology and education of the brain injured child*. New York: Grune and Stratton, 1947.
- Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Abikoff HB, Wells KC, Pelham WE, et al. MTA Group. Multimodal Treatment of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Response to commentary on the multimodal treatment study of ADHD (MTA): mining the meaning of the MTA. *J Abnorm Child Psychol* 2002;30(4): 327-32.
- Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(8):1015-27.
- Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG, et al. Modafinil filmcoated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006;67(1):137-47.
- Swanson JM, Sandman CA, Deutsch C, Baren M. Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast: I. Behavioral, cognitive, and electrophysiologic effects. *Pediatrics* 1983;72(1):49-55.
- Şenol S, Sener, Köroğlu E. Genellikle ilk kez bebeklik, çocukluk ya da ergenlik döneminde tanısı konan bozukluklar. Köroğlu E (ed). *DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı* (4. baskı). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1994;43-149.
- Tamargo J, Caballero R, Gomez R, Valenzuela C, Delpon E: Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004;62: 9-33
- Tamm L, Barnea-Goraly N, Reiss AL. Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res* 2012;202(2):150-4.
- Tannock R: Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39: 65-99.
- Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13 Suppl 1:I7-30.
- Tossell JW, Greenstein DK, Davidson AL, Job SB, Gochman P, Lenane M, et al. Stimulant drug treatment in childhood-onset schizophrenia with comorbid ADHD: an open-label case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(3):448-54.

- Turgay A. Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (yayınlanmamış ölçek). Toronto, Kanada: Integrative Therapy Institute; 1995.
- Turgay A. Gençlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları* 1997; 3: 413–453.
- Türkbay T, Söhmen T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası*. 2000; 4(2):57–63.
- Uçak D. *Elektrokardiyografi* 7.baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2005.
- Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001;139(2):189-96.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Molina PE, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Ding YS, Wong C, Pappas NR, Zhu W, Swanson JM: Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacol* 166:264–270, 2003.
- Wait JW, Stanton L, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J Trop Pediatr* 2002; 48(5):294- 299.
- Waschbusch DA, Pelham WE Jr, Massetti G, The Behavior Education Support and Treatment (BEST) school intervention program: pilot project data examining schoolwide, targeted-school, and targetedhome approaches. *J Atten Disord* 2005;9(1):313-22.
- Waslick B, Greenhill L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Wiener J, Dulcan M (eds). *Text Book of Child and Adolescent Psychiatry* (3.ed). Washington DC, American Psychiatric Pres 2004: 485–509.
- Weis M, Weis G. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Lewis M (ed). *Child and Adolescent Pschiatry* (3. ed). Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2002; 645–670.
- Wender, P. H. & Garfinkel, B.D. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Kaplan, H.I. & Sadock, B.J. (Ed.). *Comprehansive Textbook of Psychiatry/V*. 5th edi. Baltimore: Williams& Wilkins 1989;257-60
- Wigal SB, Biederman J, Swanson JM, Yang R, Greenhill LL. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with or without prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: pooled analysis of 3 randomized, double- blind, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8(6):352-60.
- Wilens T, McBurnett K, Stein M, Lerner M, Spencer T, Wolraich M. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesi Psychiatry* 2005 Oct; 44 (10); 1015-23
- Wilens TE, Biederman J, Lerner M, Concerta Study Group. Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention deficit/hyperactivity disorder: results from a one-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2004 Feb; 24,36-41
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111(1):179-85.
- Wilens TE, Prince JB, Spencer TJ, Biederman J. Stimulants and sudden death: What is a physician to do [see comment]? *Pediatrics* 2006 Sep; 118 (3): 1215-9

- Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention- deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012;9(3): 490-9.
- Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, Ganiats TG, Kaplanek B, Meyer B, Perrin J, Pierce K, Reiff M, Stein MT, Visser S. 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;128(5):1007-22.
- Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001 Oct; 108 (4): 883-92
- Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med.* 1994;330(5):301–7.
- World Health Organization. International statistical classification of disease and related health problems. 10th Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1992.
- Yanofski J. The dopamine dilemma: using stimulants and antipsychotics concurrently. *Psychiatry (Edgmont)* 2010;7(6):18-23.
- Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2011 Jun;42(3):257-69.
- Zabel M, Klingenhoben T, Franz M, Hohnloser S. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2543–2550.