



Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat Tedavisinin Kalp Hızı Değişkenliği ve Kardiyak Otonomik Fonksiyonlara Etkisi

The Effect of Methylphenidate Treatment on Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Functions in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Özgür KIZILCA¹, Saliha BAYKAL²

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) en sık görülen çocukluk çağı psikiyatrik hastalığıdır. Psikostimülan ilaçlar tedavi rejiminde sık kullanılmaktadır. İlaçların olası kardiyak yan etkileri endişe vericidir. Çalışmamızda metilfenidat (MPH) tedavisi alan DEHB hastalarında kalp hızı değişkenliği (HRV) ile olası kardiyak otonomik etkileri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: MPH tedavisi alan DEHB hastalarda HRV parametrelerindeki değişikliği ölçmek için retrospektif bir tedavi öncesi-sonrası çalışma tasarımı kullandık. DEHB tanısı alan toplam 49 hasta (ortalama yaş, 8,3±2,5 yıl) ve cinsiyet ve yaşları eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol (ortalama yaş, 8,2±2,7 yıl) incelendi. Hastalara MPH tedavisi öncesi ve tedavinin birinci ayında ve kontrol grubuna 24 saat ritim Holter kayıtları yapılarak bilgisayar ortamında HRV parametreleri değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, kilo ve boy açısından fark yoktu ($p>0,05$). Zaman bağımlı HRV parametrelerinin analizinde hasta grubta kontrol grubuna göre sempatik etkilenmeyi gösteren SDNN, SDANN ve parasempatik etkilenmeyi gösteren rMSSD istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında SDANN istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Yine tedavi sonrasında SDNN, rMSSD de istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte yüksekti ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda DEHB hastalarında HRV parametrelerinde artmış sempatik ve azalmış paramempatik aktivite olduğu görüldü. MPH tedavisi ile hem sempatik hem de parasempatik iyileşme gözlemlendi. Çalışmamız MPH tedavisinin kardiyak otonom fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkisi olduğunu göstermekle beraber daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, metilfenidat, kalp hızı değişkenliği

ABSTRACT

Aim: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common childhood psychiatric disorder. Psychostimulant drugs are frequently used in the treatment regimen. The possible cardiac side effects of drugs are of concern. In our study, we aimed to determine possible cardiac autonomic effects with heart rate variability (HRV) in ADHD patients receiving methylphenidate (MPH).

Materials and Methods: We used a retrospective pre-post treatment study design to measure the change in HRV parameters in ADHD patients receiving MPH therapy. A total of 49 patients (mean age, 8.3±2.5 years) diagnosed with ADHAB and 30 sex- and age-matched healthy controls (mean age, 8.2±2.7 years) were examined. Rhythm Holter recordings were made for the patients before MPH treatment and in the first month of treatment and for the control group, and HRV parameters were evaluated in the computer environment.

Results: There was no difference in age, gender, weight and height in the patient and control groups ($p>0,05$). In the analysis of time-dependent HRV parameters, SDNN, SDANN, which shows the sympathetic influence, and rMSSD, which shows the parasympathetic influence, were statistically significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0,05$). When the patients were compared before and after the treatment,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özgür KIZILCA, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 505 220 38 96 **E-posta:** drozca@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1587-7051

Geliş tarihi/Received: 12.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 02.02.2023

SDANN increased statistically ($p<0.05$). Besides, SDNN and rMSSD increased after the treatment, although there was no statistical significance ($p>0.05$).

Conclusion: Our study showed that there was increased sympathetic and decreased parasympathetic activity in HRV parameters in ADHD patients. Both sympathetic and parasympathetic improvement was observed with MPH treatment. Although our study shows that MPH treatment has a curative effect on cardiac autonomic functions, further studies are needed.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, methylphenidate, heart rate variability

GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) okul çağındaki çocukluklarda %9,5 oranında görülen, çocukluk çağının en sık görülen nöropsikiyatrik hastalığıdır^{1,2}.

DEHB, çocuklarda sosyal ve akademik gelişiminde zorlanmaya neden olduğu gibi erişkin yaşta da benzer nöropsikiyatrik hastalıklar, madde bağımlılığı, suç meyilinde artış gibi risklerle karşı karşıya kalırlar³.

Hastalığın nöropatolojisinde santral sinir sisteminde (SSS) prefrontal kortekste hipofonksiyon varlığı gösterilmiştir. Prefrontal korteksin farklı bölgeleri motor, duysal, davranışsal ve otonom fonksiyonlar üzerine düzenleyici etki gösterir^{4,6}. Bu yüzden prefrontal kortekste hipofonksiyon DEHB olan hastalarda semptomların nedeni olabileceği düşünülmüştür^{5,6}.

Tedavinin ana iki bileşeni davranış terapi ve psikostimülan farmakoterapidir. Davranış terapi ilk yapılması gereken olmakla birlikte sıklıkla medikal tedavi ile daha hızlı ve etkili sonuçlar alınmasından dolayı ilk tercih edilmektedir⁷⁻⁹. DEHB alan çocukların %50'si davranış terapi görürken, %75'i psikostimülan tedavi almaktadır^{9,10}. Bu ilaçlar prefrontal kortekste nöradrenalin ve dopamin seviyelerini artırarak SSS üzerine uyarıcı etkiler gösterirler¹¹. DEHB prevalansı aynı kalmakla birlikte ilaç kullanımı son on yılda %26 oranında artmıştır¹¹. Psikostimülan ilaçlardan en sık metilfenidat (MPH) kullanılır¹².

Psikostimülan ilaçlar cQT süresinde uzama, aritmi, hipertansiyon gibi kardiyak risklere neden olabileceği gibi ilaç kullanımına bağlı ani ölümler bildirilmiştir^{13,14}. Ancak bu durum tartışmalıdır ve yapılan bazı çalışmalarda kardiyak riskler açısından anlamlı fark bulunmamıştır^{15,16}. Bunun sebebi medikal tedavi alan hastaların kardiyak açıdan sağlıklı olan çocuk ve adolesan olması ve yayınların sıklıkla kısa süreli olmaları olabilir⁹. Ancak nihai riskleri en aza indirmek için kılavuzlar değerlendirmede öykü fizik muayene ve tedavi öncesi Elektrokardiyografi incelemesi önermektedir¹⁷. Çocuklarda yapılmış uzun süreye yayılmış birkaç çalışmada aritmi, hipertansiyon, kardiyak semptomlarla (çarpıntı, senkop, göğüs ağrısı gibi) acile başvuru riskinde artış saptanmıştır. Özellikle altta yatan kardiyak hastalık varlığında bu risk artmaktadır⁹.

Yirmi dört saatlik ritim Holterde kalp hızı değişkenliği (HRV), kalp hızının atımdan atıma değişimi olarak tanımlanır ve sinoatrial düğümün otonom sinir sistemi (OSS) ile

dinamik etkileşimini gösterir⁶. Kardiyovasküler sistem (KVS) üzerine OSS etkisini incelemek için basit ve non-invaziv bir yöntemdir⁶. HRV merkezi-çevresel nöral geri bildirim ve SSS-OSS entegrasyonunun bir göstergesidir ve solunumsal sinüs aritmisi, kardiyak vagal modülasyonun ve duygusal düzenlemenin bir indeksi olarak kabul edilir¹⁸⁻²⁰. HRV analizinde normal sinüs RR aralarının standart sapması (SDNN) sempatik modülasyonu yansıtırken, ardışık normal RR aralığı farkının ortalama karekökü (rMSSD) ve 50 ms'den fazla farklılık gösteren ardışık normal sinüs RR aralıklarının yüzdesi (pNN50) parasempatik modülasyonu yansıtır. DEHB yapılan HRV çalışmaları otonom disfonksiyon varlığını göstermekle birlikte sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Parasempatik (vagal) tonus artışının gösterildiği çalışmalar olmakla birlikte tam tersine vagal tonus azalmasının olduğu çalışmalarda mevcuttur^{6,11,21}.

DEHB olan çocuklarda otonomik disfonksiyonun varlığının incelenmesi hem nörobiyolojinin daha iyi anlaşılmasını hem de KVS risk altında olabilecek hastaların belirlenmesi için faydalı olabilir⁶. Bunun sonucunda risk altındaki hastalarda tedavi plan ve takibi daha dikkatli yapılabilir⁶.

Bu çalışmanın amacı DEHB olan çocukların otonomik disfonksiyon gösterdiğini var sayarak sağlıklı kontrol grubu ile HRV'yi karşılaştırmak ve tedavide kullanılan psikostimülan MPH'nin HRV'ye, dolayısıyla otonom disfonksiyon üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya 1 Ocak 2018-31 aralık 2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) kriterlerine göre DEHB tanısı konan hastalar alındı. Çocuk Kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 49 hasta (28 erkek ve 11 kız, ortalama yaşı=8,31±2,53, 6-17 yaş aralığında) çalışmaya dahil edildi²². Kardiyovasküler, pulmoner ve/veya diğer sistemlere ait kronik bozukluklar, hipertansiyon, MPH'ye tolere edememe, iki gün ve daha uzun MPH almama, KVS ve SSS etkileyen ilaç kullanımı, psikotik bozukluk ve mental retardasyon dışlama kriteri olarak kullanıldı. Çalışma üç grup üzerine planlandı. Birinci grup DEHB tanısı alan tedavi öncesi hastalar iken, bu hastalardan uzun etkili MPH tedavisi başlanan

ve tedavinin birinci ayında değerlendirilen hastalar ikinci grubu oluşturdu. Üçüncü grup ise masum üfürüm nedeniyle pediatrik kardiyoloji polikliniğine başvuran herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı 30 gönüllü (21 erkek ve 9 kız, ortalama yaşı=8,20±2,76, 6-17 yaş aralığında) çocukta oluşmaktaydı. Rutin değerlendirme amaçlı hasta ve kontrol grubuna fizik muayene, tansiyon, elektrokardiyografi, ekokardiyografi yapıldı. Yirmi dört saatlik ritm Holter incelemesi hastalara tedaviden önce ve tedavinin birinci ayında kontrol olmak üzere iki kez yapıldı.

Hasta gruba uzun etkili MPH dozlarına göre günde bir (10, 18 veya 27 mg) üç doz seviyesinden birine atandı. MPH başlangıç tedavisi 0,3-0,6 mg/kg/gün dozunda verildi. İkinci Holter tedavide doz artırımı yapılmadan hastalara birinci ayda takıldı. Kırk bir hastaya tedavi öncesi ritm Holter takılırken, 27 hastaya tedavinin birinci ayında ritm Holter kontrolü yapıldı.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı (2021.189.06.19) ve Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar (tarih: 12.11.2020, no: 2020/68) uyarınca yapıldı.

Ekokardiyografik Çalışmalar

Ekokardiyografik incelemeler ultrason cihazı (ACUSON SC2000, Siemens, Germany) ile 4V1c transdüser kullanılarak yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi görüntüleri, standart transdüser pozisyonları kullanılarak parasternal uzun eksen ve kısa eksen görüntüleri ile apikal iki ve dört boşluk görüntülerde elde edildi. Aşağıdaki diyastol sonu ve sistol sonu parametreleri, M-mode ekokardiyografide parasternal uzun eksen görünümünde ölçüldü: interventriküler septal kalınlık (IVSd ve IVSs), LV boyutları (LVDD ve LVDs) ve LV arka duvar kalınlığı (LVPWd ve LVPWs) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Ef) ve fraksiyon kısalması (Fs).

Yirmi Dört Saatlik Holter Kayıtlarının İşlenmesi ve Analizi

Hasta ve kontrol gruplarına normal günlük yaşantılarına devam ederken 24 saat boyunca üç kanallı (medilogFD12 plus, Schiller, İsviçre) ritim Holter monitörü ile ritim kayıtları yapıldı. Tüm Holter kayıtları artefakt kayıtlar silindikten sonra deneyimli bir kardiyolog tarafından gözden geçirildi. HRV parametreleri bir bilgisayar programında analiz edildi. HRV parametrelerinin fizyolojik olarak yorumlanması ve ölçülmesi the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology belirlediği standartlara göre yapıldı²³.

HRV'nin zaman alanı ölçümü ile herhangi bir zaman noktasındaki kalp hızı veya birbirini izleyen normal kompleksler arasındaki aralıklar belirlenir. EKG'de her bir QRS kompleksi saptanır ve ardından sinüs düğümü depolarizasyonundan ve anlık kalp hızından kaynaklanan bitişik QRS kompleksleri arasındaki tüm

aralıklar (NN/normalden normale aralıklar) belirlenir. HRV ölçümleri yalnızca normalden normale aralıklar kullanılarak hesaplandı. Zaman bazlı HRV parametrelerinde SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSSD, NN50 ve pNN50 hesaplandı. SDNN (ms): Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. SDANN (ms): Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalamalarının standart sapmasıdır. SDNN indeksi (ms): Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN intervallerinin standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. RMSSD (ms): Yirmi dört saatlik kayıttaki komşu NN intervallerinin farklarının karelerinin ortalamasının kareköküdür. NN50: Ardışık NN intervalleri arasındaki farkın 50 ms'nin üzerinde olduğu interval sayısıdır. pNN50 (%): NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır²³.

Genel HRV değerlendirmesi için SDNN, HRV'nin uzun dönem değerlendirmesi için SDANN kullanılır ve sempatik sistemin HRV üzerine etkisini yansıtırken, kısa dönem değerlendirmesi için rMSSD ve pNN50 parasempatik sistemin HRV üzerine etkisini yansıtır²³.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) yazılımı, sürüm 22.0 (SPSS Inc.IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, parametrik sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi kullanıldı. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım açısından kontrol edildi. İki değişken arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon katsayısı (r) varyans analizi (F) kullanılarak hesaplandı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Topluluk Özellikleri

Bu çalışmaya toplam 49 DEHB hastası (ortalama yaş 8,3±2,5 yıl; 38 erkek ve 11 kız) ve 30 sağlıklı kontrol (ortalama yaş 8,2±2,7 yıl; 21 erkek ve 9 kız) alındı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, sistol ve diastol kan basıncı, sol ventrikül diyastol sonu boyutu ve ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Hasta grubunda MPH dozu 0,57±0,15 mg/kg/gün idi. Tablo 1 hasta ve kontrol gruplarının özelliklerini göstermektedir.

Kalp Hızı Değişkenliği bulguları

Grupların HRV verilerinin analizi (Tablo 2) hasta ve kontrol arasında kalp hızı, Ortalama NN, SDANN indeksi, NN50 ve pNN50 açısından anlamlı bir fark göstermedi (p>0,05). Ancak SDNN, SDANN ve rMSSD hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,05).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Hasta (n=49)	Kontrol (n=30)	p değeri
Cinsiyet (erkek/kız)	38/11	21/9	0,51
Yaş (yıl)	8,3±2,5	8,2±2,7	0,85
Kilo (kg)	31,1±12,1	29,2±7,3	0,48
Boy (cm)	129,4±22,2	129,5±23,4	0,72
SKB (mmHg)	92,1±10,6	91,4±11,7	0,57
DKB (mmHg)	59,4±9,9	58,8±7,6	0,48
LVDd (cm)	3,9±0,4	3,7±0,3	0,34
Ef (%)	66,7±5,2	66,5±3,3	0,83

DKB: Diastolik kan basıncı, Ef: Ejeksiyon fraksiyonu, LVDd: Sol ventrikül diastol sonu çapı, SKB: Sistolik kan basıncı

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun kalp hızı değişkenliği parametreleri

Parametreler	Hasta (n=41)	Kontrol (n=30)	p değeri
Kalp hızı (atım/dak)	89,2±9,3	90,1±11,9	0,75
Ortalama NN (ms)	676,0±70,2	668,3±86,5	0,69
SDNN (ms)	124,0±34,1	165,6±113,3	0,04
SDANN (ms)	77,8±18,7	109,3±58,9	0,01
SDANN indeksi (ms)	86,6±29,8	120,9±67,4	0,1
rMSSD (ms)	93,6±50,2	155,3±96,2	0,04
NN50 (sayı)	25051,3±13416,4	24196,6±14295,6	0,78
pNN50 (%)	22,1±13,7	24,6±13,6	0,47

NN50: 50 ms'den fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının sayısı, pNN50: 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının tüm NN aralıklarının toplam sayısına bölümü, rMSSD: Ortalamanın karekökü bitişik NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamı, SDANN: Yirmi dört saatlik beş dakikalık kayıtların ortalamasının standart sapması, SDNN: Tüm NN aralıklarının standart sapması, SDNN indeksi: Standartın aritmetik ortalaması yirmi dört saat boyunca beş dakikalık kayıtların NN aralıklarındaki sapmalar

DEHB hastalarda HRV parametreleri tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında karşılaştırıldığında (Tablo 3), tedavi sonrası grupta tedavi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek SDANN vardı ($p^2<0,05$). Her iki grup arasında diğer HRV parametreleri arasında fark yoktu. Ayrıca tedavi sonrası grup ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda HRV parametreleri arasında fark yoktu ($p^1>0,05$).

Yaş ve MPH dozu ile HRV parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde (Tablo 4) MPH dozu ile HRV parametreleri arasında korelasyon yokken ($p>0,05$), yaş ile kalp hızı arasında negatif, yaş ile ortalama NN arasında pozitif korelasyon vardı ($p<0,05$).

Çalışma Gücü

G*Power 3.1.9.2 yazılımı kullanılarak mevcut örneklem büyüklüğünde SDANN, SDANN ve rMSSD sayısal verileri kullanılarak bulunan efekt size değerlerine göre hesaplanan güç analizi hasta-kontrol gurubunda SDNN, SDANN ve rMSSD için sırasıyla %85, %94, %95; tedavi öncesi ve sonrası grupta SDANN için %81 bulundu.

TARTIŞMA

DEHB tedavisinde ilk tedavi seçeneği sıklıkla MPH gibi psikostimülan ilaçlardır. Son yıllarda psikostimülan ilaçların olası

KVS yan etkileri ile ilgili endişe vardır. Bu konudaki çalışmalar psikostimülan ilaçların KVS üzerine olumlu mu olumsuz mu etkili olduğuylla ilgili oldukça kafa karıştırıcıdır. Çalışmamızda DEHB olan hastalarda MPH tedavisinin KVS riskler açısından potensiyel yarar zarar ilişkisini otonom sistem disfonksiyonunun göstergesi olan HRV parametrelerine etkisi üzerinden araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 24 saatlik ritm Holter kayıtları hastalarda ilaç öncesi ve ilaç kullanmaya başladıktan bir ay sonra ve sağlıklı kontrol gurubunda analiz edildi. Tedavi öncesi hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığımızda sempatik etki artışını gösteren SDNN ve SDANN ile parasempatik etki azalışını gösteren rMSSD süreleri belirgin azalmıştı. Yine tedavi sonrası hasta grupta sempatik ve parasempatik iyileşmeyi gösteren SDNN, SDANN ve rMSSD süreleri artış gösterdi.

Buchhorn ve ark.¹⁷ yaptıkları benzer bir çalışmada parasempatik aktivitede azalmayı destekler biçimde hastalarda sağlıklı kontrollere göre rMSSD nin düşük olduğunu ve MPH tedavisi ile hastalarda rMSSD de düzelmenin olduğu ancak bu düzelmenin gece HRV kayıtlarında daha belirgin olduğunu gösterdiler. Benzer biçimde Rukmani ve ark.⁶ hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında hasta grupta rMSSD'yi daha düşük bulmuşlardır. Ancak tedavi verileri çalışılmamıştı. Tam tersi sonuç bildiren çalışmalarda mevcuttur. Carvalho ve ark.²⁴ hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında

hasta grupta rMSSD'yi yüksek bulmuşlardır ve bu durumu parasempatik aktivitede artış olarak yorumlamışlardır. Benzer sonuçlar stimulan ilaç çalışmalarında da gösterilmiştir. Negrao ve ark.²¹ DEHB için MPH kullanan hastalarda ilaç kesiminden 3 hafta sonra parasempatik aktivite artışını gösteren rMSSD'nin yükseldiğini bulmuşlardır. Tedavi sonlandırmadan sonra değerlendirme gibi tedavi sonrası değerlendiren çalışmalarda mevcuttur. Kim ve ark.²⁵ 12 haftalık MPH tedavi sonrasında başlangıç rMSSD değerlerine göre düşüş görmüşlerdir. Mevcut veriler hastalıkla vagal tonus artışı mı yoksa azalışı mı olduğu ile ilgili kafa karıştırıcıdır. Aynı karışıklık tedavi ile vagal iyileşmenin ne şekilde olduğu ile ilgili de geçerlidir. Griffiths ve ark.²⁶ yakın zamanlı yaptıkları büyük örneklemli bir çalışmada (n=229 hasta) hasta grupta rMSSD'de daha düşük olmakla birlikte sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark yok iken rMSSD'nin düşük olması yüksek kaygı ve sosyal problemlerle ilişkiliydi. Depresyon, anksiyete gibi psikopatolojik durumlarda vagal tonus düşüklüğü bildirilmiş olmakla birlikte bu durumun DEHB ile ilişkisi depresyon, anksiyete, duyu durum bozukluğu eşlik etmiyorsa zayıf gibi gözükmektedir²⁸. Bunun sebebi DEHB'nin dikkat eksikliği, hiperaktivite, kombine ve diğer psikososyal bozuklukların olduğu heterojen bir grup olmasından kaynaklı olabilir²⁷. Diğer taraftan Griffiths ve ark.²⁶ aynı çalışmada alt DEHB tiplerinde dahi parasempatik aktivitede fark olmadığını gösterdi. Kısa süreli bellek performansının değerlendirildiği bir çalışmada

DEHB olan çocuklarda aşırı valgal geri çekilmenin olduğu görüldü ve bu durum Buchhorn ve ark.¹⁷ çalışması ile birlikte yorumlanacak olursa valgal aktivitede günlük sirkadien bir ritmin söz konusu olabileceği düşünülebilir ve gece ölçümlerinde valgal HRV aktivitesinde farklılık varken günlük ölçümlerde fark olmamasını açıklayabilir²⁸. Koenig ve ark.'nın²⁷ sekiz çalışmayı (altısı çocuk) inceledikleri bir meta-analizde parasematik dominans veya yetersizliği gösterir bir kanıt bulunamadı. Çalışmamızda hasta grupta sağlıklı kontrollere göre rMSSD değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ve bu durum parasempatik aktivitede azalmayı düşündürmekteydi. Aynı zamanda MPH ile tedavi sonrasında rMSSD değerleri normal sağlıklı kontrol düzeylerine gelme de yükselme gösterdi ve parasempatik iyileşme olarak değerlendirildi.

DEHB'deki çalışmalar daha çok parasempatik etkilenme üzerine yoğunlaşmış olup sempatik etkilenmeyi irdeleyen çalışma sayısı azdır. Benzer biçimde sempatik aktivitede artmış mı yoksa azalış mı olduğuyla ilgili sonuçlar karışıktır. Rukmani ve ark.⁶ DEHB olan hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında SDNN değerlerini hasta grupta düşük bulmuşlardır ve bu durumu sempatik baskınlık olarak değerlendirmişlerdir. Benzer bir sonuç Carvalho ve ark.²⁴ çalışmasında da gösterildi. Diğer sempatik verilerin taranmamış olması ve küçük bir örneklem ile çalışılmış olması her iki çalışma için eksiklikti. Diğer taraftan Buchhorn ve ark.¹⁷ hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası

Tablo 3. DEHB'de metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliğinin karşılaştırılması (n=27)

Parametreler	Kontrol (n=30)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p ¹ değeri	p ² değeri
Kalp hızı (atım/dak)	90,1±11,9	88,8±9,0	89,9±10,3	0,95	0,53
Ortalama NN (ms)	668,3±86,5	681,2±68,1	671,4±70,1	0,88	0,40
SDNN (ms)	165,6±113,3	129,9±37,2	138,1±55,9	0,27	0,39
SDANN (ms)	109,3±58,9	80,2±19,6	107,9±74,0	0,91	0,05
SDANN indeksi (ms)	120,9±67,4	91,3±32,0	98,2±58,2	0,34	0,54
rMSSD (ms)	155,3±96,2	100,7±56,7	106,4±65,8	0,19	0,68
NN50 (sayı)	24196,6±14295,6	26484,2±13645,6	23778,6±10235,8	0,78	0,25
pNN50 (%)	22,1±13,7	25,2±13,2	22,7±11,3	0,85	0,21

NN50: 50 ms'den fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının sayısı, pNN50: 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının tüm NN aralıklarının toplam sayısına bölümü, rMSSD: Ortalamanın karekökü bitişik NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamı, SDANN: Yirmi dört saatlik beş dakikalık kayıtların ortalamasının standart sapması, SDNN: Tüm NN aralıklarının standart sapması, SDNN indeksi: Standardın aritmetik ortalaması yirmi dört saat boyunca beş dakikalık kayıtların NN aralıklarındaki sapmalar, DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

p¹: tedavi sonrası hasta grubunun kontrollerle karşılaştırılması.

p²: tedavi öncesi ve sonrası hasta grubunun karşılaştırılması.

Tablo 4. Yaş ve MPH dozu ile HRV değişkenleri arasındaki korelasyon

Parametreler	Kalp hızı		Ortalama NN		SDNN		SDANN		rMSSD		NN50	
	R	p	R	p	R	p	R	p				
Yaş	-0,48	0,01<	0,49	<0,01	0,48	0,69	-0,06	0,95	-0,04	0,71	0,04	0,75
MPH dozu	-0,95	0,59	0,08	0,63	0,09	0,60	0,32	0,06	-0,02	0,87	0,23	0,17

p değeri <0,05 ise anlamlıdır.

MPH: Metilfenidat, HRV: Kalp hızı değişkenliği, NN50: 50 ms'den fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının sayısı, pNN50: 50 ms'den daha fazla farklılık gösteren bitişik NN aralıklarının çift sayısının tüm NN aralıklarının toplam sayısına bölümü, rMSSD: Ortalamanın karekökü bitişik NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamı, SDANN: Yirmi dört saatlik beş dakikalık kayıtların ortalamasının standart sapması, SDNN: Tüm NN aralıklarının standart sapması, SDNN indeksi: Standardın aritmetik ortalaması yirmi dört saat boyunca beş dakikalık kayıtların NN aralıklarındaki sapmalar

ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında SDNN değerlerinde fark yoktu. Tam tersine sempatik yetersizlik olduğunu söyleyen çalışmalarda mevcuttur. Negrao ve ark.²¹ hastalarda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası SDNN değerlerini sağlıklı gruba göre daha yüksek bulmuşlardır ve bu durumu sempatik yetersizlik olarak yorumlamışlardır. Benzer bir sonuç Kim ve ark.²⁵ çalışmasında da mevcuttu ve tedavi ile SDNN düşüyordu. Ancak sağlıklı kontrol karşılaştırması yoktu. Çalışmamızda hasta grubta sağlıklı kontrollere göre SDNN ve SDANN değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ve bu durum sempatik aktivitede artışı düşündürmekteydi. Aynı zamanda MPH ile tedavi sonrasında sempatik iyileşmeyi gösteren SDNN ve SDANN değerleri yükseldi ve bu yükselme özellikle SDANN'de sağlıklı kontrol değerlerine oldukça yaklaştı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları, örneklem büyüklüğünün küçük olması, hastaların alt tiplerinin değerlendirilmemiş olması ve tedavi sırasında doz artışlarından sonra HRV'nin tekrar gözden geçirilmemesi olarak sayılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, DEHB'de MPH kullanımı sempatik aktivitede azalma ve parasempatik aktivitede artış ile otonomik sistem üzerinde olumlu etki yapmakta ve KVS fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Ayrıca HRV'nin noninvaziv, tekrarlanabilir ve tedavi sırasında olası risk değerlendirmesi için yararlı olduğu söylenebilir. Çalışmamız küçük bir örneklemle yapıldığı için genellenemez. Ancak ileride yapılacak daha geniş örneklemli çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alındı (2021.189.06.19) ve Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar (tarih: 12.11.2020, no: 2020/68) uyarınca yapıldı.

Hasta Onamı: Çocuklardan ve ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.K., S.B., Dizayn: Ö.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.K., S.B., Analiz veya Yorumlama: Ö.K., S.B., Literatür Arama: Ö.K., S.B., Yazan: Ö.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125:75-81.
- Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:34-46.
- Polderman TJ, Boomsma DI, Bartels M, Verhulst FC, Huizink AC. A systematic review of prospective studies on attention problems and academic achievement. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122:271-84.
- Tripp G, Wickens JR. Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 2009;57:579-89.
- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:988-1001.
- Rukmani MR, Seshadri SP, Thennarasu K, Raju TR, Sathyaprabha TN. Heart Rate Variability in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Pilot Study. *Ann Neurosci*. 2016;23:81-8.
- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-57.
- Cilsal E, Yurtcu E, Elatas A. Early Cardiovascular Evaluation after Methylphenidate in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *GMJ*. 2020;31:345-8.
- Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular Effects of ADHD Therapies: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:858-66.
- Visser SN, Danielson ML, Wolraich ML, Fox MH, Grosse SD, Valle LA, et al. Vital Signs: National and State-Specific Patterns of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Among Insured Children Aged 2-5 Years - United States, 2008-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:443-50.
- Buchhorn R, Müller C, Willaschek C, Norozi K. How to predict the impact of methylphenidate on cardiovascular risk in children with attention deficit disorder: methylphenidate improves autonomic dysfunction in children with ADHD. *ISR Pharmacol*. 2012;2012:170935.
- Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management; Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128:1007-22.
- Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:534-41.
- Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354:1445-8.
- Winterstein AG, Gerhard T, Kubilis P, Saidi A, Linden S, Crystal S, et al. Cardiovascular safety of central nervous system stimulants in children and adolescents: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4627.
- Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127:1102-10.
- Buchhorn R, Conzelmann A, Willaschek C, Störk D, Taurines R, Renner TJ. Heart Rate Variability and Methylphenidate in children with ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2012;4:85-91.
- Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*. 2000;61:201-16.
- Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74:224-42.
- Tonhajzerova I, Ondrejka I, Adamik P, Hruby R, Javorka M, Trunkvalterova Z, et al. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res*. 2009;130:44-50.

21. Negrao BL, Bipath P, van der Westhuizen D, Viljoen M. Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology* 2011;63:82-91.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed). Arlington, American Psychiatric Publishing, 2013.
23. M. Malik. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
24. Carvalho TD, Wajnsztein R, Abreu LC, Vanderlei LCM, Godoy MF, Adami F, et al. Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10: 613-8.
25. Kim HJ, Yang J, Lee MS. Changes of Heart Rate Variability during Methylphenidate Treatment in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Children: A 12-Week Prospective Study. *Yonsei Med J*. 2015;56:1365-71.
26. Griffiths KR, Quintana DS, Hermens DF, Spooner C, Tsang TW, Clarke S, et al. Sustained attention and heart rate variability in children and adolescents with ADHD. *Biological Psychol*. 2017;124:11-20.
27. Koenig J, Rash JA, Kemp AH, Buchhorn R, Thayer JF, Kaess M. Resting state vagal tone in attention deficit (hyperactivity) disorder: A meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2017;4:256-67.
28. Ward AR, Alarcon G, Nigg JT, Musser ED. Variation in parasympathetic dysregulation moderates short-term memory problems in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2015;43:1573-83.