



Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ile Otonom Sinir Sisteminin İlişkisi: Bir Güncelleme

Association between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autonomic Nervous System: An Update

● Kübra Kılınç¹, ● Fatih Hilmi Çetin¹, ● Halit Necmi Uçar¹, ● Serhat Türkoğlu¹

¹Selçuk Üniversitesi, Konya

ÖZ

Bu makale, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ile otonom sinir sistemi (OSS) işlevselliği arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmaların bir derlemesini oluşturmaktadır. Ayrıca DEHB ve otonomik işlev bozukluğu arasındaki bağlantıyı araştırmak için kalp hızı değişkenliğini (KHD) kullanma olasılığını ele almaktadır. DEHB'nin patogeneziyle ilişkin araştırmaların odak noktası olan bir araştırma alanı otonom sistemin işlev bozukluğudur. Otonom disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılan fizyolojik ölçümler kardiyovasküler sistemde yoğunlaşmıştır. Ağustos 2020'den önce yayınlanan çalışmalarını belirlemek için veri tarandı. OSS'yi ilaç kullanımı/tedavisi açısından inceleyen çalışmalar hariç tutulurken, DEHB etyopatogenezi ile ilgili olanlar önceliklendirildi. Bu makalede, üçü sistematik derleme ve meta-analiz olan 52 çalışma değerlendirilmiştir. Genel olarak, DEHB ile otonomik disfonksiyon (özellikle azalmış parasempatik aktivite) arasındaki etyopatogenetik ilişki dikkat çekici olsa da, bulgular yine de çelişkilidir. DEHB vakalarında heterojenlik, alt tipler ve komorbiditeler otonomik disfonksiyon ile ilgili yorumları zorlaştırıyor gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, otonomik işlev bozukluğu, kalp hızı değişkenliği, psikopatoloji

ABSTRACT

This article constitutes a review of the research on the relationship between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and autonomic nervous system (ANS) functionality. It also explores the possibility of using heart rate variability (HRV) to investigate the link between ADHD and autonomic dysfunction. One line of inquiry that has been the focus of studies on the pathogenesis of ADHD is the dysfunction of the autonomic system. The physiological measurements used to evaluate autonomic dysfunction are concentrated in the cardiovascular system. Databases were searched to identify studies published prior to August 2020. Studies that examined ANS with regard to medication use/treatment were excluded, while those related to ADHD etiopathogenesis were prioritized. In the present article, 52 studies, three of which were systematic reviews and meta-analyses, were evaluated. In general, although the etiopathogenetic association between ADHD and autonomic dysfunction (especially reduced parasympathetic activity) is remarkable, the findings are nonetheless contradictory. Heterogeneity, subtypes, and comorbidities in cases of ADHD appear to complicate the relationship with autonomic dysfunction.

Keywords: Attention Deficit Hyperactivity Disorder, autonomic dysfunction, heart rate variability, psychopathology

Giriş

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk döneminde ortaya çıkan, çocuğun gelişim düzeyine uygun olmayan düzeylerde dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize nöropsikiyatrik bir bozukluktur (APA 2013). DEHB olan çocukların dikkati kolayca dağılır, hiperaktif, huzursuzdurlar, dikkati toplamada, hedefe yönelik davranışları gerçekleştirmede ve dürtülerini bastırmada zorluk yaşarlar (Akay ve Ercan 2016). Dünya çapında DEHB, çocuklarda %5-12, yetişkinlerde ise %4,4'lük bir yaygınlığa sahiptir (APA 2013).

DEHB'nin etiolojisi bilinmemekle birlikte, araştırmalar çok faktörlü bir hipotezi desteklemektedir. Son zamanlarda, DEHB'nin nörobiyolojik temelini açıklamaya yönelik girişimlerde bulunulmuştur. Heterojen bir klinik prezentasyona sahip olan, bireylere ve ailelerine zarar veren ve bu nedenle uygun tedavi edilmediğinde topluma yüksek bir maliyet oluşturan oldukça kalıtsal bir psikiyatrik bozukluk olan DEHB'nin altında yatan genetiğiyle ilgili 1800'den fazla çalışma yapılmıştır (Banaschewski ve ark. 2010). DEHB'nin etiolojik modelleri üzerine fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisini (PET)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatih Hilmi Çetin, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı Konya, Türkiye

E-posta/E-mail: fatihhilmicetin@gmail.com **Geliş tarihi/Received:** 17.08.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 12.11.2021

ORCID ID: orcid.org/https://0000-0002-2167-7542

kapsayan literatür çok geniştir ve DEHB hastalarında yapısal ve fonksiyonel farklılıkları ortaya çıkarmıştır (Zametkin ve ark. 1990, Castellanos ve ark. 2002, Dickstein ve ark. 2006, Makris ve ark. 2006, Seidman ve ark. 2006, Hart ve ark. 2013). Bu farklılıklar, prefrontal korteks de dahil olmak üzere ön beyinde daha belirgindir.

Otonom sinir sistemi (OSS) ile ilgili olarak DEHB'nin önemli bir özelliği, uyarılmanın düzensizliğidir; özellikle, dış koşullar değiştiğinde uyarılmayı düzenlemedeki zorluklar, DEHB'li bireylerde gözlenen davranış örüntüsüne katkıda bulunabilir. Son zamanlarda, DEHB'nin, uyanıklıkta azalmaya ve yetersiz işlevselliğe (tarama, seçme ve odaklanma gibi) yol açan tonik az-uyarılmış bir durumdan kaynaklanabileceği, böylece uyarımı artırmak için hiperaktif ve dürtüsel davranış kalıplarının bir oto-düzenleyici strateji olarak kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (Silverman 1993). DEHB vakalarında uyarılma düzeylerini düzenlemede zorluk olduğunu destekleyen emosyonel düzenlemede güçlük, uyku bozuklukları ve iştah düzenleme problemleri gözlenmektedir (Hanç and Cortese 2018, Faraone ve ark. 2019). Performans dalgalanması, optimal bir uyanıklık düzeyini korumadaki zorlukların klinik yansıması olduğundan, DEHB'de uyarılma regülasyonunda olası bir zorluğun işareti olarak değerlendirilmiştir. DEHB vakalarında bilişi destekleyen sinir sistemleri ile OSS ve davranış arasında aracılık eden beyin sapı bölgeleri henüz ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. Şu anda, OSS'nin işleyişini anlamak, DEHB ve onun altında yatan mekanizmalar hakkındaki bilgimizi arttırmak için hayati önem taşımaktadır ve DEHB ile ilişkili klinik paterni iyileştirmek için yeni tedavi stratejileri araştırılmalı ve geliştirilmelidir. Bu derleme, DEHB ve OSS işlevselliği arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarını bir araya getirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca DEHB ile otonom disfonksiyon ve kalp hızı değişkenliği ölçüm yöntemi arasındaki ilişki hakkında okuyucunun zihninde bir fikir oluşturmayı amaçlamaktadır.

Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi, periferik sinir sisteminin arteriyel kan basıncını, terlemeyi, vücut ısısını, sindirim sistemi motilitesini ve salgılarını, mesane boşaltımı ve diğer birçok viseral fonksiyonu kontrol etmeye yardımcı olan kısmıdır (Guyton ve ark. 2003). Otonom sinir sisteminin en çarpıcı özelliklerinden biri, visseral fonksiyonları hızlı ve güçlü bir şekilde değiştirme yeteneğidir. OSS, öncelikle hipotalamus, beyin sapı ve omurilikte bulunan birkaç merkez tarafından aktive edilir. Ek olarak, sinyaller serebral korteks (özellikle limbik korteks) tarafından alt merkezlere iletilir, böylece otonomik kontrol etkilenir. Otonom efferent sinyaller, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri olmak üzere iki ana alt bölüm tarafından vücudun çeşitli bölgelerine iletilir; vücudun birçok bölgesi ve visseral fonksiyonlar ağırlıklı olarak bu iki sistemden birinin kontrolü altındadır. Sempatik ve parasempatik sistemler sürekli aktiftir ve temel aktivite seviyeleri sempatik ve parasempatik ton/tonus olarak bilinir. Birincisi sistemik arteriyollerde bulunurken ikincisi bağırsaklarda bulunur. Dinlenme durumunda kalpte parasempatik aktivite (parasempatik ton) baskın iken, eforla

sempatik aktivite artar (Guyton ve ark. 2003). Parasempatik sinir liflerinin çoğu ve neredeyse tüm sempatik lifler, innerve ettikleri organlardan geçerken varikozite denilen kese benzeri genişlemeler oluştururlar. Bu varikoziteler, asetilkolin (ACh) ve norepinefrin (NE) sentezi için gerekli enerjiyi sağlayan adenozin trifosfat üreten çok sayıda mitokondri içerir. Bir aksiyon potansiyeli akson terminaline yayıldığında, depolarizasyon işlemi lif membranının Ca²⁺ iyonlarına geçirgenliğini artırır, bu da sinir uçlarının/varikozitelerinin içeriklerini boşaltmasına neden olur. ACh sentezi, vezikül dışında aksoplazmada meydana gelir. ACh sinir uçlarından salgılandıktan birkaç saniye sonra, lokal bağ dokusunda kollajen ve glikozaminoglikanlara bağlı olan asetilkolinesteraz enzimi tarafından asetat ve koline parçalanır. Kolin daha sonra sinir uçlarına geri alınır. Levodopa (L-DOPA), L-tirozinden üretilir ve daha sonra veziküllere taşınan dopamine dönüştürülür. NE, vezikül içerisinde dopaminden sentezlenir ve aktif taşımayla (böylece %80'i çıkarılır) sinir terminallerine geri alınır, kana ve çevredeki vücut sıvılarına geçer ve daha sonra monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O metiltransferaz (COMT) ile parçalanır (Guyton ve ark. 2003).

“Merkezi Otonom Ağ” Kavramı

Hipotalamustan gelen sinyaller, beyin sapındaki tüm otonom kontrol merkezlerinin aktivitelerini değiştirebilir. Bu nedenle beyin sapındaki otonom merkezler, üst beyin merkezlerinden kaynaklanan kontrol faaliyetleri için bir ara istasyon görevi görür (Guyton ve ark. 2003, Taner 2013). Organ ve sistemlerin otonom fonksiyonlarını düzenleyen beyin bölgelerine merkezi otonom ağ denir. Buna insular ve medial prefrontal korteksler, amigdalanın merkezi çekirdeği, stria terminalisin bed çekirdeği, hipotalamus, orta beyin periakvaduktal gri cevher, parabrakiyal pontin bölgesi, nukleus traktus solitarius, medüller retiküler oluşum ve ventrolateral medulla dahildir (Thayer ve Lane 2009).

Beyin sapı ve merkezi otonom ağın bölümlerinde yer alan kaudal ventrolateral medulla (CVLM) ve nukleus traktus solitarius (NTS) ile nukleus ambiguus (NA) ve dorsal vagal nukleus (DVN) vagus sinirini uyarır. Bu beyin bölgeleri topluca *kardiyo inhibitör merkez* olarak da bilinir. Beyin sapındaki rostral ventrolateral medulla (RVLM), sempatik stimulan nöronları içerir ve *kardiyo akseleratör merkez* olarak da bilinen intermediolateral kolondaki sempatik lifleri uyararak kalp üzerinde sempatik etkiler üretir. Amigdalanın merkezi çekirdeği kardiyak sempatik aktiviteyi artırır (Saha 2005). Bununla birlikte, anterior singulat ve insular ve prefrontal korteksler, amigdala tonik olarak inhibe ederek kardiyak otonomik dengeyi sağlar. Bu bölgeler vagal işlevlerin sürdürülmesinde dolaylı bir rol oynamaktadır (Thayer ve Lane 2009).

Merkezi otonomik ağdaki karmaşık mekanizmalar temelinde, sempatik etkiler subkortikal yapıların (örneğin, amigdala, hipotalamus) aktivitesi ile, parasempatik etkiler ise kortikal yapıların (prefrontal, insular ve singulat korteksler) aktivitesi ile ilişkilidir. Otonom fonksiyonların düzenlendiği bu beyin merkezlerindeki patolojiler nedeniyle otonom disfonksiyon gelişir.

Beyin görüntüleme yöntemlerini kullanan çalışmalar, otonomik işlevleri yerine getiren ve merkezi otonomik ağıncı parçaları olan bazı beyin bölgelerinin (anterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks, inferior frontal korteks ve subkortikal yapılar) DEHB'den etkilendiğini göstermiştir (Zametkin ve ark. 1990, Castellanos ve ark. 2002, Dickstein ve ark. 2006, Makris ve ark. 2006, Seidman ve ark. 2006, Hart ve ark. 2013). Bu nedenle DEHB bir otonomik işlev bozukluğu hastalığı olarak kabul edilmektedir (Guideri ve ark. 1999, Ming ve ark. 2005, Bienias ve ark. 2017).

Polivagal Teori

Benarroch (1993), merkezi otonomik ağıncı beyin ve kalp arasındaki ilişkiyi düzenlediğini belirtmiştir. Porges (1995), dikkatin sürdürülmesi, görev yönetimi ve duygusal düzenleme gibi beyin işlevlerinin, polivagal teorisinin ilkelerine dayalı olarak kardiyak vagal kontrol ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Polivagal teori (Porges 1995), parasempatik sinir sisteminin sosyal iletişim için gerekli olan yüz ve baş kas hareketlerinin düzenlenmesini yönettiğini ileri sürer. Bu nedenle, daha sakın bir visseral durum elde etmek için vagal freni (daha az solunum sinüs aritmisi (RSA) baskılanması) sürdürmek, sosyal katılımı teşvik eder. Bu teori, vagus sinirinin iki dalını önerir: akıllı vagus ve vejetatif vagus. İlki, duygusal düzenlemede ve sosyal bağlılık davranışında sempatik tepkiyi modüle eder ve memelilere özgüdür. Sürekli dikkat ve/veya sosyal katılım ile tutarlı durumlarda kalp atış hızını hızlandıran sempatik girdiyi engeller ve kaç ya da savaş tepkisi gerektiğinde sempatik sinir sistemi üzerindeki engelleyici etkisini geri çeker (Beauchaine 2001, Beauchaine ve ark. 2007, Hastings ve ark. 2008, Whedon ve ark. 2018). Tersine, vejetatif vagus, tehlide donma tepkisi gösteren ilkel omurgalıların, sürüngenlerin ve amfibilerin ilk hayatta kalma stratejilerinde hayati bir rol oynar. Polivagal teoriye göre, akıllı vagusun işlevsel kusuru, psikopatolojiye eşlik eden duygusal değişkenlik riskini artırır. DEHB olan bireylerde akıllı vagusun işlevleri (örn. dikkat ve duygu düzenleme) bozulmaktadır (Rukmani ve ark. 2016). Bu, DEHB vakalarında vagus sinirinde fonksiyonel bir kusur olasılığını düşündürür. DEHB'de görülen NE düzensizliği ve prefrontal hipofonksiyon ve akıllı vagusun potansiyel fonksiyonel bozukluğu otonomik disfonksiyon olasılığını işaret etmektedir (Rukmani ve ark. 2016).

Polivagal teori, psikopatolojide duygu düzenleme bozukluğunun rolüne ve sayısız klinik sendromda (hem içselleştirme hem de dışsallaştırma spektrumu) işleyen anormal otonom sinir sistemi kalıplarının gelişimine özel içgörüler sağlamıştır. Bu teorisinin psikopatoloji anlayışımızı ve gelişimini geliştirmeye devam edeceği umulmaktadır. Polyvagal teori, zihin/beden bağlantısının bir parçası olarak otonomik düzenlemeye bir yaklaşım sunar. Bu yaklaşım, çeşitli ortamlarda fizyolojik ve duygusal sonuçları olumlu yönde etkileyen bir öz düzenleme aracı olarak kanıtlanmış etkinliği ile çeşitli bağlamlarda incelenmiştir. Öz-düzenleme, daha iyi, daha açık düşünmeyi ve daha iyi problem çözme yeteneklerini ve sıkıntı ve kaygıyı yönetmek için bir araç olarak iletişimi teşvik eder (Bailey ve ark. 2020).

Otonom sinir sistemi disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasında kan basıncı ve kalp hızındaki değişikliklerin ölçülmesi, elektrokardiyografik değişikliklerin ölçülmesi (depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerindeki değişiklikler nedeniyle QT-QTc aralığının uzaması, atriyal ve ventriküler aritmiler, taşikardi-bradikardi ve ventriküler hipertrofi bulguları (Maeda ve ark. 2014, Ng 2016, Agarwal ve ark. 2017)), solunumsal sinüs aritmisinin (RSA), kalp hızı değişkenliğinin (KHD) ölçümü ve ejeksiyon öncesi dönem (PEP) (Guideri ve ark. 1999, Axelrod 2002, Ming ve ark. 2005, Trang ve ark. 2005, Maeda ve ark. 2014, Ng 2016, Goodman 2016, Agarwal ve ark. 2017, Bienias ve ark. 2017), cilt iletkenliğinin ölçümü (Herpertz ve ark. 2001, El-Sheikh ve ark. 2013, Beauchaine ve ark. 2015) ve pupilla çapının pupillometri ile ölçülmesi (Kara ve ark. 2013) yer almıştır. Otonom disfonksiyon, yüksek tansiyon nedeniyle arteriyel vasküler sistemi de etkileyerek arteriyel sertliğe yol açar (Kim ve ark. 2017). Bu otonomik göstergeler dinlenme sırasında ölçülse de, bir stres etkenine verilen yanıtları değerlendiren KHD ve RSA reaktiviteleri gibi reaktivite ölçümlerinin geçerli bir monitör otonomik işlevi temsil ettiği düşünülmektedir.

Holter İzleme: Kalp Atış Hızı Değişkenliği (KHD)

KHD, kalp atış hızındaki ortalama bir hızdaki dalgalanmaları ifade eder. Sağlıklı kişilerde kalp atış hızı ne tam olarak düzenli ne de periyodiktir. Aynı zamanda kardiyak vagal kontrolün bir biyolojik belirteci ve invaziv olmayan bir elektrokardiyografik (EKG) yöntemi olan KHD, uzun süreli Holter kayıtları veya kısa süreli EKG kayıtları kullanılarak ölçülebilir. KHD'de bir azalma, artan sempatik ton ve azalmış vagal tonun göstergesidir. KHD'nin disotonomi bulgusunu doğrulamak için güvenilir bir test oluşturduğu öne sürülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda otonom disfonksiyonu olan bireylerde KHD'de azalma olduğu ve bu azalmanın mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Thomas ve ark. 2011, Ward ve ark. 2015, Akay ve Ercan 2016).

KHD ölçümü iki ana parametre ile yapılır. EKG kayıtlarındaki ardışık atımlar arasındaki aralıkların analizine göre hesaplanan **Zaman ölçümlerinde (zaman alanı)**, sinoatriyal düğümünden ayrılan iki ardışık normal atım arasındaki aralık (NN aralıkları olarak adlandırılır) değerlendirilir. En sık kullanılan indeksler, ortalama kalp hızı, NN aralıklarının standart sapması (SDNN), her 5 dakikalık segment için ortalama NN aralıklarının standart sapması (SDANN), 50 ms'den (pNN50) fazla farklılık gösteren ardışık atımdan atım (RR) aralıklarının yüzdesi ve 24 saatlik bir KHD kaydının (rMSSD) ardışık RR aralığı farklılıklarının ortalama karekökü. Ortalama kalp hızı ve SDNN, 24 saatlik kalp hızı değişkenliğini yansıtırken, rMSSD ve pNN50, otonomik tonun parasempatik bileşenini yansıtır. Diğer ana parametre olan **Frekans ölçümlerinde (frekans alanı)** kalp atış hızı sinyalleri frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Yüksek frekans (HF), düşük frekans (LF), orta frekans (MF), ultra düşük frekans (ULF) ve çok düşük frekans (VLF) parametreleri değerlendirilir. Otonom ton ile ilgili olarak, LF sempatik bileşeni, HF ise parasempatik bileşeni yansıtır; dolayısıyla LF/HF oranı sempatik/parasempatik dengeyi yansıtır (Silverman 1993).

Solunumsal Sinüs Aritmisi (RSA):

RSA, invaziv olmayan bir parasempatik kardiyak etki indeksi olarak değerlendirilen, solunum döngüsü içinde meydana gelen kalp hızındaki yüksek frekanslı ritmik değişkenlik olarak tanımlanır. Çevresel faktörlere tepki olarak meydana gelen değişiklik, RSA reaktivitesi olarak adlandırılır. RSA'nın bastırılması (RSA çekilmesi), zorlu görevler sırasında kendi kendini düzenleme sürecinin bir işareti olarak kabul edilir. Davranışsal uyumluluk (uyum) ile RSA baskılanması arasındaki fonksiyonel ilişki literatürde tartışılmıştır (Wang ve ark. 2013).

Kardiyak Pre- Ejeksiyon Periyodu (PEP)

PEP, sol ventrikülün depolarizasyonu ile kanın aorta atılımının başlangıcı arasındaki süre ile temsil edilen, beta-adrenerjik sistem aracılığıyla kalbin sempatik kontrolünün bir indeksi olarak değerlendirilir. Düşük PEP değerleri, artan sempatik aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir (Beauchaine ve ark. 2001, Musser ve ark. 2011).

Otonom Sinir Sistemi ve DEHB Üzerine Çalışmalar

İlgili yayınlanmış çalışmalarını belirlemek için veri tabanları (PsycINFO, ASSIA, Medline, Embase, Scopus ve Google Akademik) kapsamlı bir şekilde tarandı. Mükerrer kopyaların çıkarılmasının ardından, özet ve başlıkta yer alan tıbbi konu başlıkları (MeSH) ve DEHB ile ilgili anahtar kelimeler üzerinde ileri bir araştırma ve ön analiz yapılmıştır. Arama stratejisi, anahtar kelimelerin bir kombinasyonundan oluşuyordu (örneğin, 'DEHB', 'otonom disfonksiyon', 'kalp hızı değişkenliği', 'psikopatoloji', 'respiratuar sinüs aritmisi', 'pre-ejeksiyon periyodu', 'cilt iletkenlik seviyesi', 'RSA'nın geri çekilmesi'). Arama, 2020 yılının Ağustos ayında yapıldı; tarih ve dil sınırlamaları uygulanmadı.

DEHB hastalarında kardiyak etkileri araştıran literatürdeki çalışmaların çoğu tedavinin yan etkilerini incelemeyi amaçlamıştır (Newcorn ve ark. 2008, Bélanger ve ark. 2009, Hammerness ve ark. 2009, Negrao ve ark. 2009, Sert ve ark. 2012, Mick ve ark. 2013, Kelly ve ark. 2014). DEHB'li çocuklarla sağlıklı kontrolleri DEHB'ye bağlı kardiyak etkiler açısından karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Castellanos ve ark. 2002, Makris ve ark. 2006, Seidman ve ark. 2006, Millichap 2008, Wilens 2008, Banaschewski ve ark. 2010, Cortese 2012, Thapar ve ark. 2013). DEHB ile ilişkili kardiyak etkilerin DEHB alt tiplerine göre farklılık gösterip göstermediğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (Kim ve ark. 2015, Griffiths ve ark. 2017). Bu derlemede OSS'yi ilaç kullanımı/tedavisi açısından inceleyen çalışmalara yer verilmemiş, DEHB etyopatogenezi ile ilgili olanlara öncelik verilmiştir.

Üçü meta-analiz/sistemik derleme çalışmalarını temsil eden elli iki çalışma, otonom sinir sistemi işleyişi ile DEHB arasındaki ilişkiye ilişkin en son bulgulara odaklanılarak değerlendirildi. Burada sunulan araştırma, ağırlıklı olarak KHD çalışmalarından oluşurken, aynı zamanda kan basıncı, cilt iletkenlik düzeyi, PEP ve RSA gibi belirteçleri de inceler.

Kan Basıncını Değerlendiren Çalışmalar

DEHB hastalarında kan basıncını araştıran bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında hastalar (stimulanlarla tedavi edilmiş olsun veya olmasın) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Hailpern ve ark. 2014). Meyer ve ark. (2017) DEHB olan deneklerde hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu gözlemlemiş ve bunun önceliklerde D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu belirlemiştir. DEHB tedavisinde sıklıkla kullanılan psikostimulanlar, katekolaminerjik etkileri nedeniyle kan basıncını yükseltebilir (Herpertz ve ark. 2001, Beauchaine ve ark. 2015), ancak DEHB tanısı konanların ortalama kan basıncı ölçümleri kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü. Fuemmeler ve ark. (2011), DEHB'li hastalarda hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarının daha yüksek olduğunu bulmuş ve DEHB hastalarında yüksek kan basıncının, vücut kitle indekslerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması nedeniyle obezite ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Kesitsel bir çalışmada, metilfenidat (MPH) alan DEHB grubunda MPH almayan DEHB grubu ve kontrol grubuna göre ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Karpuz ve ark. 2017).

Kalp Atış Hızını Değerlendiren Çalışmalar (KH)

DEHB hastaları üzerinde yapılan çalışmaların çoğunda kalp atım hızlarının daha yüksek olduğu tespit edilirken (Imeraj ve ark. 2011, Buchhorn ve ark. 2012, Tonhajzerová ve ark. 2014), diğerlerinde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmektedir (Altay 2018). Bir çalışmada, ilaç almayan DEHB grubunda artan parasempatik aktivite nedeniyle ortalama kalp hızının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve stimulan tedavisi sonrasında bu farkın ortadan kalktığı saptanmıştır (Negrao ve ark. 2011). Tonhajzerova ve arkadaşları (2014) DEHB hastalarında otonomik fonksiyonları araştırmak için sağlıklı çocuklarda ve DEHB'li çocuklarda sırtüstü pozisyonda ve sırtüstü pozisyonundan ayağa kalkarken (ortostatik stres) kalp hızlarını değerlendirdi. DEHB hastalarının ortostatik stres ve kalp hızında daha küçük değişiklikler gösterdiğini bulmuşlardır.

EKG'yi Değerlendiren Çalışmalar

İlaç almayan DEHB hastalarında EKG'yi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (Mahle ve ark. 2009, Nahshoni ve ark. 2009, Thomas ve ark. 2011, Shahani ve ark. 2014). Mahle ve ark. (2009) 1470 DEHB hastasının EKG kayıtlarını kesitsel olarak değerlendirmiştir. En sık patolojik EKG bulgularının sol ventrikül hipertrofisi (%28.2), sağ ventrikül hipertrofisi (%20.5) ve QT interval uzaması (%18.5) olduğunu belirlediler. Benzer bir çalışma Thomas ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (2011), 372 DEHB hastasının ilaç tedavisi öncesi EKG taramasına tabi tutulduğu bir çalışmadır. 24 hastada QTc uzaması, ventriküler hipertrofi ve atriyal/ventriküler prematüre atımları içeren patolojik EKG bulguları saptandı. Shahani ve ark. (2014) ilaç kullanmayan 341 DEHB hastasını kesitsel olarak değerlendirmiş ve bunlardan 17'sinde patolojik EKG bulgusu saptamıştır. En sık görülen

patolojik EKG bulguları sağ ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül hipertrofisi, QTc uzaması, atriyal dilatasyon, anormal eksen ve erken atriyal atımlardır. Nahshoni ve arkadaşları (2009), DEHB'li hastaların EKG kayıtlarında erken repolarizasyonun (QRS-ST-segment kavşağının yükselmesi) olduğunu gösterdi, ancak QT ve QTc arasında kayda değer bir fark gözlemedi. Tüm bu çalışmalar, DEHB hastalarında uzun QT sendromu, hipertrofik kardiyomiopati, Wolff-Parkinson-White sendromu ve aritmileri saptamak için ilaç tedavisi öncesi EKG değerlendirmelerinin yapılmasının önemli olduğunu vurgulamıştır. DEHB için atomoksetin alan 40 çocuğu içeren bir çalışmada, kalp hızı, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı, QT dağılımı, QTc aralığı ve sol ventrikül sistolik işlevi başlangıçta ve atomoksetin ile tedaviden beş hafta sonra kaydedildi. Kısa süreli atomoksetin tedavisinin bu işlevlerde klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmadığı gösterilmiştir (Sert ve ark. 2012). Altay ve arkadaşları (2018), ilaç kullanmamış DEHB hastalarının EKG özelliklerini kontrol grubununkilerle karşılaştırmıştır. Araştırmacılar, DEHB hastalarında yüksek QTd, QTc, maks Tp-e ve Tp-ed aralıklarının kardiyak aritmi göstergesi olabileceğini bulmuşlardır.

KHD'yi Değerlendiren Çalışmalar

DEHB hastalarında KHD'yi araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Crowell ve ark. 2006, Luman ve ark. 2007, Lackschewitz ve ark. 2008, Buchhorn ve ark. 2012, Oliver ve ark. 2012, Wang ve ark. 2013, de Carvalho ve ark. 2014, Karalunas ve ark. 2014, Kim ve ark. 2015, Rukmani ve ark. 2016, Koenig ve ark. 2017). 12 haftalık stimulan tedavisinden önce ve sonra K-ARS derecelendirmesi ve KHD ölçümlerinin tekrarlandığı bir çalışmada, belirli KHD parametreleri ile Kore DEHB Derecelendirme Ölçeği (K-ARS) dikkatsizlik puanı arasında anlamlı korelasyonlar vardı. Her ikisi de parasempatik vagal ton ile ilişkili olan HF ve rMSSD, başlangıç değerlerine kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü; bu, hastalar metilfenidat ile tedavi edildiğinde DEHB'deki parasempatik baskınlığın değişebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca araştırmacılar, KHD parametrelerinin DEHB tedavisinde psikofizyolojik belirteçler olarak kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır (Kim ve ark. 2015).

DEHB'li ilaç kullanmayan bir grup çocukta sağlıklı kontrollere kıyasla sürekli performans testi (TOVA) sırasında ve istirahatte kalp hızı değişkenliğini değerlendirerek otonomik aktivite ve otonomik reaktiviteyi inceleyen bir çalışmada, DEHB'li erkek çocuklarda LF/HF oranı her iki durumda da daha yüksekti. Sürekli performans testi sırasında daha yüksek bir LF/HF oranı, her iki grup için de düşük performansla ilişkilendirildi (Griffiths ve ark. 2017). LF/HF oranı sempatik/parasempatik aktivite oranını yansıttığından DEHB'li bireylerde sempatik aktivite lehine bir farklılık beklenebilir; ilgili bir notta, daha yüksek bir sempatik/parasempatik aktivite oranı ile düşük sürdürülebilir dikkat seviyesi arasında bir korelasyon bulundu. Sürekli performans testi sırasında 77 çocukta KHD ölçümlerini karşılaştıran başka bir çalışmada, dikkat puanları ile KHD parametreleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Bununla birlikte, test sırasındaki iyi performans, daha yüksek bir vagal tonus ile ilişkilendirilmiştir (Eisenberg 2011).

Buchhorn ve ark. (2012) MPH ile tedavi edilen DEHB'li çocuklar,

MPH almayan DEHB'li çocuklar ve sağlıklı kontroller üzerinde bir çalışma yapmıştır. Hem MPH tedavisi olan hem de olmayan DEHB'li çocuklarda ortalama kalp hızlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, pNN50 ve rMSSD'nin kontrollerde en yüksek, MPH'li DEHB'li çocuklarda orta ve MPH'siz DEHB'li çocuklarda en düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular, ilaç kullanmayan DEHB çocuklarında önemli ölçüde daha yüksek kalp hızları ve azalmış KHD ile kendini gösteren daha düşük bir vagal tonu gösterdi. MPH ile tedavi böylece DEHB'li çocuklar için test sonuçlarını iyileştirdi ve potansiyel bir kardiyoprotektif etki sundu. Rukmani ve ark. (2016), 20 hastayı içeren kısa süreli KHD değerlendirmesi yapılan çalışmada, ilaç kullanmamış DEHB hastalarında pNN50, SDNN ve rMSSD değerlerinin önemli ölçüde azaldığını bildirmiştir. DEHB olan hastalarda parasempatik aktivitede de azalma gözlemlendi. Wang ve ark. (2013) DEHB hastalarında KHD'nin cinsiyetten etkilenmediğini belirlemiştir. DEHB olan hastalarda beyin üzerindeki etkilerin DEHB alt tiplerine göre farklılık gösterdiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (Castellanos 1997, Schrimsher ve ark. 2002, Solanto ve ark. 2009, Semrud-Clikeman ve ark. 2014, Ercan ve ark. 2016, Park ve ark. 2016, Qureshi ve ark. 2016). Bu farklı etkilerin otonomik etkide bir farklılığa yol açıp açmadığı sorusuna yönelik literatürde sadece iki çalışma bulunmaktadır (Kim ve ark. 2015, Griffiths ve ark. 2017). Kim ve arkadaşları (2015) dikkatsiz tipteki DEHB hastaları ile hiperaktif-dürtüsel tipteki hastalar arasındaki KHD parametrelerini karşılaştırmış ve ikinci grupta HF ve parasempatik aktivitenin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Griffiths ve arkadaşları (2017), KHD parametreleri açısından dikkatsiz tip ve kombine tip DEHB olan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir.

Bunford ve arkadaşları (2017), DEHB'li 56 çocuk ve kontrolleri içeren bir çalışmada, KHD ve ebeveyn tarafından bildirilen duygusal düzensizlik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında duyu düzenleme ve otonom sinir sistemi esnekliğine odaklandılar. Katılımcıların oturup 5 dakika boyunca iki kısa film izlerken başlangıç KHD kayıtları alınmıştır. Sonuçlar, ebeveyn tarafından bildirilen duyu düzenlemenin KHD ile ilişkili olduğunu ve bu endeksin DEHB'ye ek olarak KHD tarafından yordandığını göstermiştir. Daha düşük KHD değerlerine sahip çocuklar, ebeveyn tarafından bildirilen daha yüksek düzeyde duyu düzenleme bozukluğu sergilediler.

DEHB hastalarının DEHB için klinik global değerlendirme ölçeğine göre hafif ve şiddetli gruplara ayrıldığı, Holter monitörizasyon kullanılarak KHD parametrelerinin değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasında, KHD parametreleri açısından DEHB ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Yüksel ve Özcan 2018). Sonuçlar, DEHB şiddeti arttıkça otonom sinir sistemi disfonksiyonunun da arttığını gösterdi. Araştırmacılar, pNN50 ve minSPH değerlerinin kalpteki parasempatik aktiviteyi yansıttığı bilgisiyle, şiddetli DEHB grubunda kontrol grubuna göre parasempatik tonusun azaldığı sonucuna varmışlardır. Başka bir çalışmada, SDNN ve rMSSD, her iki DEHB grubunda (tedavi edilmeyen ve metilfenidat ile tedavi edilen) kontrol grubuna göre daha düşüktü, ancak metilfenidat grubunda en düşüktü (istatistiksel olarak anlamlı bir dereceye kadar). LF,

her iki DEHB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde gözlemlendi, ancak metilfenidat grubunda ikincisine göre anlamlı derecede daha yüksekti. DEHB'li çocuklar, otonomik işlev bozukluğunu gösteren düşük parasempatik aktivite sergilediler; bu düşük seviye metilfenidat alan hastalarda belirgindi (Karpuz ve ark. 2017).

PEP ve RSA'yı Değerlendiren Çalışmalar

Beauchaine ve arkadaşlarının çalışmasında (2013), RSA ve PEP (sırasıyla kardiyak parasempatik ve kardiyak sempatik aktivitenin göstergeleri), katılımcılar ve ebeveynleri Incredible Years ebeveyn ve çocuk müdahalelerinin iki versiyonundan birini tamamlamadan önce, hem davranışsal zorluklara yanıt olarak hem de istirahatte ölçülmüştür. PEP ve RSA değerlerinin, farklı koşullar altında (örn. başlangıç, blok oluşturma, ödül görevi) 30 saniyelik periyotlar boyunca ortalaması alındı. Reaktivite, blok oluşturma ve ödül görevi ortalamalarından başlangıç ortalamaların çıkarılmasıyla hesaplandı. İstirahatte uzamış kardiyak PEP sergileyen ve görevler ile PEP reaktivitesini azaltan çocuklar, hem tedaviden önce hem de sonra saldırganlık ve davranış sorunları ölçümlerinde daha yüksek puan aldı. Bununla birlikte, daha düşük başlangıç RSA'sı ve daha fazla RSA çekilmesi sergileyen çocuklar, hem tedaviden önce hem de tedaviden sonra prososyal davranışta daha düşük puanlara sahipti (RSA çekilmesi = RSA Reaktivitesi = görev RSA - başlangıç RSA). Son olarak, daha fazla RSA yoksunluğu sergileyen çocukların duygu düzenleme puanları daha düşüktü (Beauchaine ve ark. 2013). Başka bir deyişle, artan sempatik aktivite, saldırganlık ve davranış sorunları ile ilişkililikten, azalmış parasempatik aktivite, daha düşük duygu düzenleme ve daha düşük prososyal davranış puanları ile korele idi.

DEHB'de duygu düzenlemenin fizyolojik mekanizmasını araştıran bir çalışmada, DEHB ve kontrol gruplarında dört duygusal görev kullanılarak RSA ve PEP reaktivitesi incelenmiştir. Her iki grup da RSA'da güçlü görev-yanıt değişiklikleri gösterdi. Bununla birlikte, DEHB'li çocuklarda başlangıca kıyasla tüm görev koşullarında yüksek bir parasempatik aktivite (RSA) paterni gözlemlendi. Sempatik aktivite (PEP) açısından gruplar arasında fark gözlemlenmedi. Araştırmacılar, duygu düzenlemede rol oynayan anormal parasempatik mekanizmaların çocuklukta DEHB ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Musser ve ark. 2011). Başka bir çalışmada DEHB'li çocuklar tipik ve düşük prososyal davranış gösterenler olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bir kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. RSA ve PEP, duygusal indüksiyon bastırma görevleri sırasında otonom sinir sisteminin işleyişini ortaya çıkarmak için değerlendirildi. Araştırmacılar DEHB'nin klinik olarak heterojen olmasının yanı sıra otonom sinir sisteminin fizyolojik göstergeleri açısından da heterojen olduğunu vurgulamışlardır (Musser ve ark. 2013). Ward ve arkadaşları (2015), parasempatik reaktivite (RSA) temeli ve kısa süreli bellek (STM) depolama ve prova görevleri sırasında kardiyak kaynaklı endeksleri analiz eden DEHB ve kontrol gruplarıyla çalıştı. Araştırmacılar, kısa süreli bellek (STM) ile DEHB arasındaki ilişkiyi RSA reaktivitesinin düzenlediğini ve parasempatik reaktivitedeki varyasyonların DEHB'deki

nöropsikolojik heterojenliği açıklamaya yardımcı olabileceğini belirlediler.

PEP/RSA Değerlerinin, Elektrodermal Aktivitenin (EDA), Karotis Arter Sertlik İndeksinin Bir Kombinasyonunu Değerlendiren veya Yalnızca EDA'yı Değerlendiren Çalışmalar

DEHB belirtilerinde klinik yükselme olan ve olmayan 61 çocukta oluşan bir örneklemede DEHB ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKG) belirtileri, içselleştirme sorunları, ebeveyn tarafından derecelendirilen duygu düzenleme ve fizyolojik tepkisellik değerlendirilmiştir (McQuade ve Breaux 2017). Stimülant ilaç kullanan katılımcılar ilaçlarını sadece değerlendirme günü almaktan kaçınmışlardır. Kesitsel olarak elde edilen sonuçlarda, DEHB belirtileri, daha yüksek duygusal olumsuzluk/değişkenlik ve sosyal reddedilmeye yanıt olarak künt RSA geri çekilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Diğer sosyal olmayan görevlere yanıt olarak benzer etkiler gözlemlenmedi. İçselleştirme sorunlarının, sosyal reddedilmeye yanıt olarak zayıf duygu düzenleme ve artan deri iletkenlik seviyesi aktivitesi ile ilişkili olduğu bulundu. Bu çalışmada, DEHB belirtileri yüksek olan gençlerde yüksek orandaki olumsuz ve kararsız duygusal tepkilerin, kısmen, sosyal zorluklara yanıt olarak adaptif RSA çekilmesi sergilemedeki başarısızlıktan kaynaklandığı anlaşılmıştır; bu başarısızlık, parasempatik sistem baskınlığının bir göstergesidir. Ancak zorlu görevlerde beklenen durum parasempatik sinir sistemi geri çekilmesi ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasıdır (McQuade ve Breaux 2017). Elektrodermal aktivitenin (EDA) DEHB'de tedavi yanıtının biyolojik bir belirleyicisi olma olasılığını araştıran bir çalışmada, okul öncesi çağıdaki DEHB'de ve kontrol grubunda davranışsal müdahaleden önce ve sonra sempatik sinir sistemi aktivitesini gösteren cilt iletkenliğinde spesifik olmayan dalgalanmalar (NSF'ler) ölçülmüştür. Tedaviden önce iki grup arasında NSF'lerde anlamlı bir fark bulunmadı, bu da iki grup arasında sempatik aktivitede bir fark olmadığını gösteriyor. Bununla birlikte, müdahale öncesi daha az NSF, DEHB hastalarında daha kötü tedavi yanıtını öngördü ve araştırmacıların, DEHB'si olan ve düşük EDA sergileyen okul öncesi çocuklarının tedaviye daha dirençli olduğu sonucuna varmalarına yol açtı (Beauchaine ve ark. 2015). Ayrıca, DEHB'li grupta düşük sempatik ton, davranışsal müdahale tedavisine dirençle ilişkilendirildi. Beauchaine ve arkadaşlarının çalışmasında (2001), DEHB, DEHB/DB ve kontrol grupları için elektrodermal yanıt ve kardiyak PEP/RSA ölçümleri istirahatte, tekrarlayan bir motor görevi gerçekleştirirken ve bir ekran çatışması hakkında bir video izlerken elde edilmiştir. DEHB ve DEHB/DB'li katılımcılar, kontrollere kıyasla daha düşük elektrodermal tepkiler ve düşük sempatik aktivite sergilediler. DEHB/DB grubu, DEHB ve kontrol gruplarından PEP ile, kontrol grubundan ise RSA yoluyla ayrıştırılmıştır. Kelly ve ark. (2014) stimülant tedavi alan DEHB'li çocuklarda karotis arter sertlik indeksinde artış bildirmiştir. Bu kesitsel çalışmada DEHB tanılı stimülantlarla tedavi edilen çocuk ve ergenler ile DEHB'si olmayan kardeşleri dahil edilmiştir. DEHB'li katılımcılar, artmış sempatik ton ve/veya azalmış parasempatik ton ile karakterize, değişmiş kardiyak otonomik fonksiyon belirtileri sergilediler ve arteriyel sertleşme kanıtı gösterdiler. Araştırmacılar, stimülant tedavi

Tablo 1. Yayın yılına göre düzenlenmiş kalp hızı değişkenliği ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunu değerlendiren çalışmaların özellikleri

Çalışma	Popülasyonu özellikleri	Tanımlar	Dışlama kriterleri	Ölçülen sonuçlar	Bulgular
Yüksel ve ark. (2018)	51 DEHB (yeni tanı, tedavi almamış) ve 51 sağlıklı kontrol, 8-11 yaş	DSM-IV, K-SADS, CPRS-L, CGI-ADHD Şiddet Ölçeği	kronik tıbbi hastalıklar (nörolojik ve/veya kardiyolojik hastalıklar gibi), yaygın gelişimsel bozukluklar, zihinsel yetersizlik, psikotik bozukluk, sempatik-parasempatik sinir sistemi aktivitesini etkileyen ilaç veya madde kullanımı	24-saat Holter kaydı, KHD	Şiddetli DEHB grubunda pNN50 ve minSPH değerleri daha düşük, maxHRH ve ortalama KH değerleri daha yüksekti. DEHB şiddeti arttıkça OSS disfonksiyonu daha belirgin hale geldi.
Karpuz ve ark. (2017)	99 DEHB (yeni tanı, tedavi almamış) ve 100 DEHB (son 3 aydır MPH tedavisi alan) ve 125 sağlıklı kontrol, 7-14 yaş	DSM-V	art arda iki günden fazla ilaç almamak, kardiyovasküler, pulmoner ve/veya endokrin bozukluklar, sempatik parasempatik sinir sistemi aktivitesini etkileyen ilaç kullanımı, psikotik bozukluk, otistik bozukluk, zihinsel yetersizlik	Sırtüstü pozisyonda 200 kalp atımının EKG kaydı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama KH, KHD	Ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı MPH grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ortalama kalp hızı, MPH ile tedavi edilen grupta en yüksekti. MPH grubunda kontrol grubuna göre SDNN ve RMSSD daha düşük ve LF değerleri daha yüksekti. DEHB olan çocuklarda parasempatik aktivite daha düşüktü, bu metilfenidat alan hastalarda daha belirgindi.
Griffiths ve ark. (2017)	229 DEHB (son 48 saat stimulan almamış) ve 244 kontrol, 6-19 yaş	DSM-IV, CPRS-L	değerlendirmeleri engelleyebilecek tıbbi durum; ağır alkol, uyuşturucu, kafein kullanımı; talimatları anlama ve takip etmede yetersizlik	dinlenme ve sürekli dikkat görevleri sırasında (CPT) RMSSD, LF, HF, LF/HF	Sürekli dikkat görevleri sırasında LF, HF, RMSSD'de grup farkı yok. Gruplar arasında reaktivite derecesinde fark yok. Ancak LF/HF, hem dinlenme hem de sürekli dikkat koşulları sırasında DEHB'de daha yüksekti.
Bunford ve ark. (2016)	48 DEHB ve 56 DEHB olmayan (sağlıklı bir kontrol örneğine benzeyen), 8-10 years	P-ChIPS, DBD, iki klinik psikolog, IRS, ERC	yaygın gelişimsel bozukluk, ciddi işitme/görme bozukluğu ve DEHB tedavisi için stimulanlar dışında psikiyatrik ilaç almak	Dinlenme sırasında KHD 5 dk süresince, RMSSD	Ebeveyn tarafından bildirilen duyu düzenleme indeksi KHD ile ilişkilendirildi; bu indeks, DEHB'nin üstünde ve ötesinde KHD tarafından tahmin edildi.
Rukmani ve ark. (2016)	10 ilaç tedavisi almamış DEHB ve 10 kontrol, 7-12 yaş	DSM-IV, Çocuk ve ergen psikiyatristi	eşlik eden psikiyatrik/nörolojik/tıbbi bozukluklar	Kısa süreli EKG kaydı	DEHB'de kontrol grubuna göre azalmış SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF. DEHB grubunda LF/HF oranı kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti.
Kim ve ark. (2015)	37 DEHB katılımcısı (başlangıçta ilaçsız olan, 12 haftalık tedaviyi ve KHD ölçümlerini tamamlayan), 6-12 years	K-ARS, DSM-IVTR	kardiyovasküler bozukluklar gibi özel dikkat gerektiren tıbbi problemler, öğrenme güçlüğü veya zihinsel engel, psikiyatrik komorbiditeler	Kısa süreli EKG kaydı, SDNN, RMSSD, VLF, LF, HF ve LF/HF	HF ve RMSSD, başlangıçtan bitiş noktasına kadar önemli düşüşler gösterdi.
Carvalho ve ark. (2014)	28 DEHB ve 28 kontrol, 9-11 yaş	DSM-IV-R	konjenital anomaliler, merkezi sinir sistemi malformasyonları, metabolik bozukluklar, kardiyak otonomik modülasyonu etkileyen ilaçlar (örn., metilfenidat)	RMSSD, pNN50, SDNN, LF, HF, LF/HF	DEHB olan çocuklarda parasempatik aktiviteyi gösteren indeksler daha yüksekti.

Wang ve ark. (2013)	88 okulöncesi yaş çocuk	SNAP-IV	Doğuştan kalp hastalığı, nöropati, kardiyak aritmi, diğer kardiyovasküler hastalıklar, önceki hafta içinde herhangi bir ilaç alma öyküsü	Kısa süreli EKG kaydı, VLF, LF, HF ve LF/HF	Dikkatsizlik, hiperaktivite/dürtüsellik ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu puanları LF ve LF/HF ile negatif ilişkilidi.
Buchhorn ve ark. (2012)	31 DEHB (12 ilaçsız) ve 19 kontrol, 10.5 ± 2.2 yaş	Çocuk ve ergen psikiyatristi	kardiyak komplikasyonlar, solunum yolları rahatsızlığı	24 saat Holter EKG kaydı, KHD, KH	DEHB olan çocukların KH'si, ilaçlardan bağımsız olarak kontrollerden daha yüksekti. pNN50 ve rMSSD, MPH almayan DEHB'li çocuklarda en düşük, MPH alan DEHB'li çocuklarda orta ve kontrollerde en yüksekti. SDNN'de önemli bir fark yok. Sonuçlar, ilaç kullanmayan DEHB'li çocuklarda azalan KHD ve daha yüksek KH ile vagal tonusun azaldığını gösterdi.
Eisenberg ve ark. (2011)	77 dikkat güçlükleri olduğundan şüphelenilen çocuk, 7-14 yaş	Conners		Başlangıçta ve sürekli performans testi sırasında EKG (TOVA test), KHD	Dikkat puanları ile KHD arasında herhangi bir bireysel ilişki bulunmadı. İyi performans gösterenlerin, kötü performans gösterenlere göre daha yüksek bir "vagal" tonu vardı.
Negrao et al. (2011)	19 DEHB (stimulan kullanmıyorken ve kullanırken) ve 18 kontrol, 6-15 yaş	DSM-IV-R, psikiyatrist	komorbiditeler, metilfenidat dışındaki ilaçlar, yetersiz beslenen çocuklar, zihinsel engelli çocuklar, anlayamayan ve bilgilendirilmiş onam veremeyen çocuklar	Başlangıç ve odaklanmış dikkat sırasında SDNN, RMSSD, LF, HF, LF/HF	DEHB'li stimulan almayan çocuklar parasempatik aşırı uyarılma gösterdi. Metilfenidat, DEHB'li çocukların otonomik dengesini normal seviyelere kaydirdi. Sürekli dikkat sırasında KHD azalmalarında grup farkı yok.
Tonhajzer ova ve ark. (2009)	20 DEHB (ilaç kullanmamış) ve 20 kontrol, 8-12 yaş	DSM-IV-TR, Çocuk ve ergen psikiyatristi	psikofarmakolojik tedavi, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, zayıflık, diğer hastalıklar	yatar pozisyonda ve yatar pozisyondan ayakta duruşa geçiş sırasında (ortostaz) kısa süreli EKG) RMSSD, LF, HF, LF/HF	DEHB olan çocuklarda RMSSD, HF-KHD, önemli ölçüde daha düşük.
<p>DEHB = Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu; KSADS-E = Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; CPRS-L = Conner's Parent Rating Scale Long Version; CGI = Clinical Global Impressions; EKG = Elektrokardiyogram; KHD = Kalp Hızı Değişkenliği; DSM = Diagnostic and Istatistical Manual of Mental Disorders; HF = High Frequency; LF = Low Frequency; RMSSD = Root Mean Square of Successive Rhythm to Rhythm Differences; SDNN = Standard Deviation of Normal to Normal Beats; pNN50 = Percentage of Adjacent RR or NN Intervals That Differ by More Than 50 Milliseconds; minSPH = minimum Spectral Power per Hour; maxHRH = maximum 1-Hour Heart Rate Holter; KH = Kalp Hızı; OSS = Otonom Sinir Sistemi; P-ChIPS = Children's Interview for Psychiatric Syndromes-Parent Version; DBD = Disruptive Behavior Disorders Rating Scale; IRS = Impairment Rating Scale-Parent and Teacher Versions; ERC = Emotion Regulation Checklist; K-ARS = Korean ADHD Rating Scale; SNAP-IV = The Swanson, Nolan and Pelham-IV Rating Scale</p>					

ile ilişkili yüksek sempatik aktivite ile ilgili kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkiyi kaydetti. Bu, sempatik aktivasyonu değerlendirmek için umut verici bir yöntemi ifade etmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, deri iletkenlik seviyesi ve spesifik olmayan dalgalanmalar, dört farklı dinlenme durumu ve bilişsel koşul sırasında ölçülmüştür. DEHB'li bireylerde yalnızca yavaş, düşük güç gerektiren bir görevi üstlenirken daha düşük uyarılma gözlenirken, değerlendirmenin sonuna doğru daha dalgalı uyarılma gözlendi. Hem dikkatsiz hem de hiperaktif dürtüsel semptomlar, KOKG/DB'den bağımsız olarak, uyarılma seviyeleri ve dalgalanmalarla ilişkilendirildi. Yetersiz uyarılma ve dalgalı uyarılmanın her ikisinin de DEHB'deki sabit bozukluklardan ziyade bağlama özgü olduğu belirlenmiştir (du Rietz ve ark. 2018).

Başka bir çalışmanın yazarları, DEHB'nin nörobiyolojisindeki en son bulguları özetlemeyi amaçladı. Pupilometrik değerlendirme ve göz izlemenin otonom sinir sisteminin her iki dalının işleyişini değerlendirmek için kullanılabileceğini ve belirli pupil yanıtılığı parametrelerinin tanı ve tedavi için yararlı bir araç olabileceğini belirtmişlerdir. Bu konuda KHD ve EDA'ya dayalı otonomik düzenleme/düzensizliği inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, otonom sinir sistemini değerlendirmede umut verici bir yöntem oluşturabilecek pupil çapı ölçümünü kullanan çalışma sayısı azdır (Sekaninova ve ark. 2019).

Meta-Analiz ve Sistematik Derleme Çalışmaları

Rash ve Aguirre-Camacho (2012), kardiyak vagal kontrol (CVC) ile eşlik eden hastalıkları olmayan DEHB arasındaki ilişkiyi

Tablo 2. Kardiyak vagal kontrolü ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunu değerlendiren meta-analiz/sistemik inceleme çalışmalarının özellikleri

Çalışma	Değerlendirilen çalışmaların popülasyon özellikleri	Sonuç ölçümleri	Bulgular
Robe ve ark. 2019	13 çalışma, 869 DEHB ve 909 sağlıklı kontrol	görev sırasında, KHD, RSA	DEHB hastalarında vagal aracılı KHD azalmıştı.
Koenig ve ark. 2016	8 çalışma, 317 DEHB ve 270 sağlıklı kontrol	dinlenme durumu sırasında, kısa süreli KHD ölçümü	Sağlıklı kontrollere kıyasla DEHB olan bireyler üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.
Rash ve ark. 2012	6 çalışma, 155 DEHB ve 160 kontrol	24 saat Holter EKG ile ve kısa süreli ölçüm ile KHD, PEP, RSA	İlaçsız DEHB olan çocukların CVC seviyeleri daha düşüktü. DEHB olan çocuklar, görevler sırasında azalmış CVC reaktivitesi yaşadı.

DEHB = Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu; EKG = Elektrokardiyogram; KHD = Kalp Hızı Değişkenliği; RSA = Respiratory Sinus Arrhythmia; PEP = Pre-Ejection Period; CVC = Kardiyak Vagal Kontrol

araştıran dahil edilme kriterlerini karşılayan altı çalışmayı sistematik bir şekilde gözden geçirdiler. Tüm çalışmalarda DEHB tanısı konan çocuklarla birlikte sağlıklı kontroller değerlendirildi. Dört çalışma, DEHB popülasyonlarını komorbidite olmaksızın incelemiştir ve bir çalışma, KHD'nin uzun süreli değerlendirmesini içermektedir. Çalışmaların bulguları ortak değildi, ancak ilaçsız DEHB'li çocukların kontrollere kıyasla daha düşük kardiyak vagal kontrol seviyelerine sahip oldukları gözlemlendi. CVC reaktivitesi göreve bağlıken, DEHB olan çocuklar görevler sırasında CVC reaktivitesinde azalma yaşadı. Yazarlar, ilaçların DEHB'deki otonomik dengesizliği düzeltmek için etki ettiğini, ancak bu konuda yayınlanmış çok az çalışma nedeniyle kesin bir sonuca varmanın zor olduğunu bildirmiştir (Rash ve Aguirre-Camacho 2012).

Koenig ve arkadaşlarının çalışmasında (2017), Ocak 2015'ten önce yayınlanan sekiz çalışma gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır. Bu çalışmalardan ikisi yetişkinlerle (Lackschewitz ve ark. 2008, Oliver ve ark. 2012), altısı çocuklarla yürütülmüştür (Crowell ve ark. 2006, Luman ve ark. 2007, Negrao ve ark. 2011, de Carvalho ve ark. 2014, Karalunas ve ark. 2014, Tonhajzerová ve ark. 2014). Bu çalışmalarda toplam 587 vaka (317 hasta, 270 kontrol) değerlendirildi. Bu meta-analizde gözden geçirilen çalışmaların tümü KHD'yi ölçtü ve aşağıdaki gibi değişen koşullar altında alındı: istirahat (Crowell ve ark. 2006), bir dikkat testi sırasında (Negrao ve ark. 2011), bir stres testi sırasında (Lackschewitz ve ark. 2008), görev performans testi sırasında (Luman ve ark. 2007), sürüş testi sırasında (Oliver ve ark. 2012) ve duygusal uyarı testi sırasında (Karalunas ve ark. 2014). İki çalışma (de Carvalho ve ark. 2014; Tonhajzerová ve ark. 2014) KHD'yi farklı pozisyonlarda (yatma ve ayakta durma) değerlendirdi. Sonraki çalışmalardan birinin yazarları (Carvalho ve ark. 2014) DEHB'li çocuklarda zaman alanı parametrelerinden NN50'nin daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu sonucun DEHB'li hastalarda artan parasempatik aktivite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Başka bir çalışmada, Negrao ve arkadaşları (2011), zaman alanı parametreleri ve frekans alanı parametrelerinden LF DEHB hastalarında daha yüksekti; araştırmacılar, bu bulguların DEHB'li

hastalarda azalmış sempatik aktivite/artmış parasempatik aktivite ile ilişkili olduğunu inandılar. Tonhajzerova ve ark. (2009), DEHB hastalarının daha düşük rMSSD ve HF, daha yüksek bir LF/HF oranına sahip olduğunu ve azalmış parasempatik aktivite gösterdiğini gözlemlemiştir. Bu meta-analizde gözden geçirilen diğer çalışmalarda (Crowell ve ark. 2006, Luman ve ark. 2007, Lackschewitz ve ark. 2008, Oliver ve ark. 2012, Karalunas ve ark. 2014) DEHB hastalarında KHD parametrelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Yakın tarihli bir başka meta-analiz çalışması (Robe ve ark. 2019), 1997 ile 2017 yılları arasında 869 DEHB hastası ve 909 sağlıklı katılımcıyı kapsayan 13 makalenin sonuçlarını gözden geçirdi. Bir görev talebini takiben vagal aracılı KHD ölçümlerini bildiren vaka kontrol veya kohort çalışmaları değerlendirildi. Sağlıklı kontrollerin sonuçlarını DEHB'li bireylerin sonuçlarıyla karşılaştıran analize toplam 1778 katılımcı dahil edildi. Bu meta-analiz, DEHB hastalarında vagal aracılı KHD'nin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuştur, ancak yazarlar bunun küçük bir etki büyüklüğüne karşılık geldiği sonucuna varmıştır. 13 çalışmanın tamamında kısa süreli kayıtlar yapılmıştır. Dokuz çalışmada RSA ölçümleri ve dört çalışmada KHD parametreleri kullanılarak otonom fonksiyonlar değerlendirildi. Otonomik işlevlerdeki değişiklikleri ortaya çıkarmak için, çalışmaların üçü dikkat görevi, biri çalışma hafıza görevi, yedisi duygu düzenleme paradigması ve çalışmaların ikisi de bir postür değişikliği veya bir davranış değiştirme tekniğini içeren fiziksel aktivite görevi kullanmıştır. Çalışmaların çoğu hem erkek hem de kadın katılımcıları içerirken, bir çalışma sadece erkekleri içermektedir (Beauchaine ve ark. 2001). Çalışmaların dördü psikiyatrik eştanısı olmayan DEHB hastalarını değerlendirirken, dokuz çalışmada psikiyatrik eştanısı olan DEHB hastaları değerlendirildi. Çalışmaların çoğu (11) bir veya daha fazla DEHB alt tipi bildirirken, ikisinde herhangi bir DEHB alt tipi rapor edilmemiştir. Tüm araştırmalardaki katılımcılar, test görevleri sırasında ilaç kullanmıyorlardı. 13 çalışmanın tümü, fiziksel, duygusal veya bilişsel bir göreve yanıt olarak kardiyak vagal kontrolü inceledi. Beş çalışmada DEHB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla

vagal aracılı KHD'nin daha düşük olduğu gözlemlendi (düşük vagal aracılı KHD, kalpteki parasempatik tonusun azaldığını gösterir), çalışmalarda iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirildi ve bir çalışma DEHB hastalarında HF-KHD'nin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (HF parametresi parasempatik aktiviteyi ifade ettiğinden, bu son çalışmanın bulguları DEHB'de parasempatik aktivitenin baskınlığını desteklemiştir). Yazarlar, psikiyatrik eşanı ve görev tipinin düzenleyici etkiler gösterdiğini ve en büyük etki büyüklüğünün fiziksel aktivite görevi olduğunu saptamışlar; ilaç durumu, DEHB alt tipleri ve KHD'yi ölçmek için farklı kayıt cihazları veya sistemleri hiçbir moderatör etkiye sahip değildi. Bu meta-analizin küçük bir etki büyüklüğü olmasına rağmen, yazarlar, DEHB hastalarında otonomik disfonksiyon ile ilgili çok çeşitli tutarsız bulguların yine de verilerin ilk nicel sentezini temsil ettiğini vurguladılar.

Sonuç

DEHB'deki kardiyak otonomik disfonksiyonun doğasını incelemek, DEHB'nin nörobiyolojisini anlamayı kolaylaştırır ve bu çocukların yüksek kardiyovasküler hastalık riski altında olup olmadığını daha iyi değerlendirmemize olanak tanır. Bugüne kadar, bu konuda yapılan çalışmalar, çocuk ve ergen psikiyatristlerinin gündeminde bir araştırma sorusu olarak kalması gereken bir konu olan DEHB hastalarında olası ANS işlev bozukluğunu doğrulamıştır. Bu konuyu araştıran araştırmacılar, DEHB'li çocukların tedavisinin planlanmasında, takip bakımının sağlanmasında ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde yardımcı olabilir. KHD ve davranış ve biliş ile ilişkisi son yirmi yılda giderek daha fazla incelenmiştir. DEHB'nin, bulgular tutarsız olmasına rağmen, yüksek frekanslı KHD (HF-KHD) ile indekslenen, dinlenme durumundaki değişmiş vagal tonus ile ilişkili olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır. Uyarılma düzensizliği bağlamında, DEHB ve OSS arasındaki ilişki bir dizi yeni araştırma hattı açar. DEHB'de OSS disfonksiyonu ile ilgili incelenmesi gereken temel konular arasında DEHB alt tipleri arasındaki klinik farklılıkların olası rolleri, OSS disfonksiyonunun komorbiditelerin varlığına katkısı, komorbid tanı varlığında bu disfonksiyonun nasıl etkilendiği ve tedaviye dirençli DEHB nedeni olup olmadığı yer almaktadır. Ayrıca araştırma sorularının sonuçları doğrultusunda OSS disfonksiyonunun nörogörüntüleme, elektrofizyoloji ve/veya biyokimyasal parametrelerle birlikte objektif bir biyobelirteç aday oluşturup oluşturmadığı konusu araştırılmalıdır.

Yazarların Katkıları: Yazarlar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğunu kabul etmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Authors Contributions: The authors attest that she has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders-Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC, American Psychiatry Association.

Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR et al. (2017) Cardiac autonomic dysfunction and incidence of atrial fibrillation: Results from 20 years follow-up. J Am Coll Cardiol, 69:291-299.

Akay A, Ercan ES (2016) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları 2. Baskı. Ankara,, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları.

Altay MA (2018) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu aritmi potansiyeli mi taşıyor? Anadolu Psikiyatri Derg, 19:624-630.

Axelrod FB (2002) Hereditary sensory and autonomic neuropathies. Clin Auton Res, 12(1):S2-S14.

Bailey R, Dana D, Bailey E, Davis F (2020) The application of the polyvagal theory to high conflict co parenting cases. Fam Court Rev, 58:525-543.

Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D (2010) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview. Eur Child Adolesc Psychiatry, 19:237-257.

Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Neuhaus E, Chipman J, Reid MJ, Webster-Stratton C (2013) Sympathetic-and-parasympathetic-linked cardiac function and prediction of externalizing behavior, emotion regulation, and prosocial behavior among preschoolers treated for ADHD. J Consult Clin Psychol, 81:481-493.

Beauchaine TP, Katkin ES, Strassberg Z, Snarr J (2001) Disinhibitory psychopathology in male adolescents: Discriminating conduct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder through concurrent assessment of multiple autonomic states. J Abnorm Psychol, 110:610-624.

Beauchaine TP, Neuhaus E, Gatzke-Kopp LM, Reid MJ, Chipman J, Brekke A et al. (2015) Electrodermal responding predicts responses to, and may be altered by, preschool intervention for ADHD. J Consult Clin Psychol, 83:293-303.

Bélanger S, Warren A, Hamilton R, Gray C, Sanatani S, Côté J et al. (2009) Cardiac risk assessment before the use of stimulant medications in children and youth. Paediatr Child Health, 14:579-585.

Benarroch EE (1993) The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo Clin Proc, 68:988-1001.

Bienias P, Łusakowska A, Ciuzyński M, Rymarczyk Z, Irzyk K, Konwerski M et al. (2017) Cardiac autonomic function in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. Clin Auton Res, 27:193-202.

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

Bunford N, Evans SW, Zoccola PM, Owens JS, Flory K, Spiel CF (2017) Correspondence between heart rate variability and emotion dysregulation in children, including children with adhd. J Abnorm Child Psychol, 45:1325-1337.

Castellanos FX (1997) Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Clin Pediatr (Phila), 36:381-393.

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS et al. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA, 288:1740-1748.

Cortese S (2012) The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd): What every clinician should know. Eur J Paediatr Neurol, 16:422-433.

Crowell SE, Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Sylvers P, Mead H, Chipman-Chacon J (2006) Autonomic correlates of attention-deficit/hyperactivity

- disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *J Abnorm Psychol*, 115:174.
- de Carvalho TD, Wajnsztein R, de Abreu LC, Vanderlei LCM, Godoy MF, Adami F et al. (2014) Analysis of cardiac autonomic modulation of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10:613.
- Dickstein SG, Bannon K, Xavier Castellanos F, Milham MP (2006) The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ale meta analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 47:1051-1062.
- Eisenberg J (2011) Heart rate variability during a continuous performance test in children with problems of attention. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 48:19-24.
- El-Sheikh M, Keiley M, Erath S, Dyer WJ (2013) Marital conflict and growth in children's internalizing symptoms: The role of autonomic nervous system activity. *Dev Psychol*, 49:92-108.
- Ercan ES, Suren S, Bacanlı A, Yazıcı KU, Callı C, Ardic UA et al. (2016) Altered structural connectivity is related to attention deficit/hyperactivity subtypes: A DTI study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 256:57-64.
- Faraone SV, Rostain AL, Blader J, Busch B, Childress AC, Connor DF et al. (2019) Practitioner review: Emotional dysregulation in attention deficit/hyperactivity disorder-implications for clinical recognition and intervention. *J Child Psychol Psychiatry*, 60:133-150.
- Fuemmeler BF, Østbye T, Yang C, McClernon FJ, Kollins SH (2011) Association between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and obesity and hypertension in early adulthood: A population-based study. *Int J Obes (Lond)*, 35:852-862.
- Goodman B (2016) Autonomic dysfunction in autism spectrum disorders (ASD) (p5. 117). *Neurology*, 86(16 Supplement):p5.117.
- Griffiths KR, Quintana DS, Hermens DF, Spooner C, Tsang TW, Clarke S et al. (2017) Sustained attention and heart rate variability in children and adolescents with ADHD. *Biol Psychol*, 124:11-20.
- Guideri F, Acampa M, Hayek C, Zappella M, Di Perri T (1999) Reduced heart rate variability in patients affected with rett syndrome. A possible explanation for sudden death. *Neuropediatrics*, 30:146-148.
- Guyton AC, Hall JE, Tuan DXA, Coquery S (2003) *Précis De Physiologie Médicale*. Paris, Piccin.
- Hailpern SM, Egan BM, Lewis KD, Wagner C, Shattat GF, Al Qaoud DI et al. (2014) Blood pressure, heart rate, and CNS stimulant medication use in children with and without ADHD: Analysis of NHANES data. *Front Pediatr*, 2:100.
- Hammerness P, Georgiopoulos A, Doyle RL, Utzinger L, Schillinger M, Martelon M et al. (2009) An open study of adjunct oros-methylphenidate in children who are atomoxetine partial responders: Ii. Tolerability and pharmacokinetics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19:493-499.
- Hanć T, Cortese S (2018) Attention deficit/hyperactivity-disorder and obesity: A review and model of current hypotheses explaining their comorbidity. *Neurosci Biobehav Rev*, 92:16-28.
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K (2013) Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: Exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*, 70:185-198.
- Herpertz SC, Wenning B, Mueller B, Qunaibi M, Sass H, Herpertz-Dahlmann B (2001) Psychophysiological responses in ADHD boys with and without conduct disorder: Implications for adult antisocial behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:1222-1230.
- Imeraj L, Antrop I, Roeyers H, Deschepper E, Bal S, Deboutte D (2011) Diurnal variations in arousal: A naturalistic heart rate study in children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20:381-392.
- Kara K, Karaman D, Erdem U, Congologlu MA, Durukan I, Ilhan A (2013) Investigation of autonomic nervous system functions by pupillometry in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Klinik Psikofarmakol Bül*, 23:49-56.
- Karalunas SL, Fair D, Musser ED, Aykes K, Iyer SP, Nigg JT (2014) Subtyping attention-deficit/hyperactivity disorder using temperament dimensions: Toward biologically based nosologic criteria. *JAMA Psychiatry*, 71:1015-1024.
- Karpuz D, Hallioğlu O, Toros F, Taşdelen B (2017) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat tedavisinin kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 42:271-276.
- Kelly AS, Rudser KD, Dengel DR, Kaufman CL, Reiff MI, Norris AL et al. (2014) Cardiac autonomic dysfunction and arterial stiffness among children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulants. *J Pediatr*, 165:755-759.
- Kim HJ, Yang J, Lee M-S (2015) Changes of heart rate variability during methylphenidate treatment in attention-deficit hyperactivity disorder children: A 12-week prospective study. *Yonsei Med J*, 56:1365-1371.
- Kim J-S, Lee S-H, Oh Y-S, Park J-W, An J-Y, Choi H-S et al. (2017) Arterial stiffness and cardiovascular autonomic dysfunction in patients with parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 17:89-96.
- Koenig J, Rash JA, Kemp AH, Buchhorn R, Thayer JF, Kaess M (2017) Resting state vagal tone in attention deficit (hyperactivity) disorder: A meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*, 18:256-267.
- Lackschewitz H, Hüther G, Kröner-Herwig B (2008) Physiological and psychological stress responses in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 33:612-624.
- Luman M, Oosterlaan J, Hyde C, Van Meel CS, Sergeant JA (2007) Heart rate and reinforcement sensitivity in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 48:890-898.
- Maeda E, Iwata T, Murata K (2014) Effects of work stress and home stress on autonomic nervous function in Japanese male workers. *Ind Health*, 53:132-138.
- Mahle WT, Hebson C, Strieper MJ (2009) Electrocardiographic screening in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Cardiol*, 104:1296-1299.
- Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN et al. (2006) Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*, 17:1364-1375.
- McQuade JD, Breaux RP (2017) Are elevations in ADHD symptoms associated with physiological reactivity and emotion dysregulation in children? *J Abnorm Child Psychol*, 45:1091-1103.
- Meyer T, Becker A, Sundermann J, Rothenberger A, Herrmann-Lingen C (2017) Attention deficit-hyperactivity disorder is associated with reduced blood pressure and serum vitamin D levels: Results from the Nationwide German Health Interview And Examination Survey For Children And Adolescents (KIGGS). *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 26:165-175.
- Mick E, McManus DD, Goldberg RJ (2013) Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23:534-541.
- Millichap JG (2008) Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 121:e358-e365.
- Ming X, Julu PO, Brimacombe M, Connor S, Daniels ML (2005) Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. *Brain Dev*, 27:509-516.
- Musser ED, Backs RW, Schmitt CF, Ablow JC, Measelle JR, Nigg JT (2011) Emotion regulation via the autonomic nervous system in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol*, 39:841-852.
- Musser ED, Galloway-Long HS, Frick PJ, Nigg JT (2013) Emotion regulation

- and heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52:163-171.
- Nahshoni E, Sclarovsky S, Spitzer S, Zalsman G, Strasberg B, Weizman A (2009) Early repolarization in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder versus normal controls: A retrospective preliminary chart review study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 19:731-735.
- Negrao BL, Bipath P, Van der Westhuizen D, Viljoen M (2011) Autonomic correlates at rest and during evoked attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and effects of methylphenidate. *Neuropsychobiology*, 63:82-91.
- Negrao BL, Crafford D, Viljoen M (2009) The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cardiovasc J Afr*, 20:296.
- Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ et al. (2008) Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*, 165:721-730.
- Ng GA (2016) Neuro-cardiac interaction in malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Auton Neurosci*, 199:66-79.
- Oliver ML, Nigg JT, Cassavaugh ND, Backs RW (2012) Behavioral and cardiovascular responses to frustration during simulated driving tasks in young adults with and without attention disorder symptoms. *J Atten Disord*, 16:478-490.
- Park B-y, Kim M, Seo J, Lee J-m, Park H (2016) Connectivity analysis and feature classification in attention deficit hyperactivity disorder subtypes: A task functional magnetic resonance imaging study. *Brain Topogr*, 29:429-439.
- Porges SW (1995) Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology*, 32:301-318.
- Qureshi MNI, Min B, Jo HJ, Lee B (2016) Multiclass classification for the differential diagnosis on the adhd subtypes using recursive feature elimination and hierarchical extreme learning machine: Structural MRI study. *PloS One*, 11:e0160697.
- Rash JA, Aguirre-Camacho A (2012) Attention-deficit hyperactivity disorder and cardiac vagal control: A systematic review. *Atten Defic Hyperact Disord*, 4:167-177.
- Robe A, Dobrea A, Cristea IA, Păsărelu C-R, Predescu E (2019) Attention-deficit/hyperactivity disorder and task-related heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 99:11-22.
- Rukmani MR, Seshadri SP, Thenarasu K, Raju TR, Sathyaprabha TN (2016) Heart rate variability in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Ann Neurosci*, 23:81-88.
- Saha S (2005) Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: Descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32:450-456.
- Schrimsher GW, Billingsley RL, Jackson EF, Moore BD (2002) Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in children. *J Child Neurol*, 17:877-884.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriol DL, Kelkar K et al. (2006) Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 60:1071-1080.
- Semrud-Clikeman M, Pliszka SR, Bledsoe J, Lancaster J (2014) Volumetric mri differences in treatment naive and chronically treated adolescents with adhd-combined type. *J Atten Disord*, 18:511-520.
- Sert A, Gokcen C, Aypar E, Odabas D (2012) Effects of atomoxetine on cardiovascular functions and on qt dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Cardiol Young*, 22:158-161.
- Shahani SA, Evans WN, Mayman GA, Thomas VC (2014) Attention deficit hyperactivity disorder screening electrocardiograms: A community-based perspective. *Pediatric cardiology*, 35:485-489.
- Silverman N (1993) *Pediatric Echocardiography*. Baltimore, Williams & Wilkins.
- Solanto MV, Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH (2009) Event related fmri of inhibitory control in the predominantly inattentive and combined subtypes of adhd. *J Neuroimaging*, 19:205-212.
- Taner D (2013) *Fonksiyonel Anatomi*. Ankara, ODTÜ Yayınları.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K (2013) Practitioner review: What have we learnt about the causes of adhd? *J Child Psychol Psychiatry*, 54:3-16.
- Thayer JF, Lane RD (2009) Claude bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*, 33:81-88.
- Thomas PE, Carlo WF, Decker JA, Cannon BC, Kertesz NJ, Friedman RA et al. (2011) Impact of the american heart association scientific statement on screening electrocardiograms and stimulant medications. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 165:166-170.
- Tonhajzerova I, Ondrejka I, Adamik P, Hruby R, Javorka M, Trunkvalterova Z et al. (2009) Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res*, 130:44-50.
- Tonhajzerová I, Ondrejka I, Farský I, Višňovcová Z, Mešťaník M, Javorka M et al. (2014) Attention deficit/hyperactivity disorder (adhd) is associated with altered heart rate asymmetry. *Physiol Res*, 63:S509-S519.
- Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi J-L (2005) Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (ondine's curse). *Clin Sci (Lond)*, 108:225-230.
- Wang T-S, Huang W-L, Kuo TB, Lee G-S, Yang CC (2013) Inattentive and hyperactive preschool-age boys have lower sympathetic and higher parasympathetic activity. *J Physiol Sci*, 63:87-94.
- Ward AR, Alarcón G, Nigg JT, Musser ED (2015) Variation in parasympathetic dysregulation moderates short-term memory problems in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 43:1573-1583.
- Wilens TE (2008) Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 28:S46-S53.
- Yüksel T, Özcan Ö (2018) Heart rate variability as an indicator of autonomous nervous system activity in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 19:493-500.
- Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J et al. (1990) Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*, 323:1361-1366.