

# DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE METİLFENİDAT KULLANIMININ KARDİOVASKÜLER FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Hasan Pekdemir\*, Fevziye Toros\*\*, Ahmet Çamsarı\*, Dilek Çiçek\*,  
Mustafa Yurtdaş\*\*\*, Tuncay Parmaksız\*\*\*, Tuna Katırcıbaşı\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) metilfenidat kullanımı sırasında ciddi kardiyak etkilenim, sık olmamakla birlikte bildirilmiş, bir çok çalışmayla metilfenidatın semptomimetik etkiyle sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında artış yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı DEHB tanılı olgularda metilfenidatın ventriküler repolarizasyon, atriyal depolarizasyon parametreleri ve sol ventrikül diyastolik ve sistolik parametreleri üzerindeki etkinliğinin araştırılmasıdır. **Yöntem:** Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine Şubat-Ağustos 2002 tarihleri arasında başvuran, 38 DEHB tanılı ve 29 DEHB tanısı olmayan çocuk ve ergen alındı. DEHB tanılı 38 olgudaki elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (ECO) bulguları DEHB tanısı olmayan ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan 29 çocuk ve ergenin bulguları ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Her iki grubun bazal değerleri arasında belirgin farklılık yoktu. Ancak, 12 hafta metilfenidat kullanımı sonrası hastalarda ventriküler repolarizasyon parametrelerinin, tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Metilfenidat tedavisi öncesi, sonrası ve kontrol grubu arasında atriyal depolarizasyon parametreleri arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. Yapılan transtorasik ekokardiyografik incelemede, tedavi öncesi iki grubun ölçülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametreleri istatistiksel olarak benzerlik göstermekteydi. Metilfenidat tedavisi sonunda ekokardiyografi parametrelerinde anlamlı derecede değişim gözlenmedi. **Tartışma:** Metilfenidat, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde ventriküler repolarizasyon parametrelerini uzatmaktadır. Metilfenidat kullanan hastaların izleminde, çıkabilecek kardiyak yan etkilerin önceden tanınması için, rutin elektrokardiyogramda bilinen parametrelerin yanı sıra ventriküler repolarizasyon parametrelerinin de dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Metilfenidat, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, atriyal depolarizasyon parametreleri, ventriküler repolarizasyon parametreleri, ekokardiyografi.

## SUMMARY: THE EFFECT OF METHYLPHENIDATE ON CARDIOVASCULAR FUNCTIONS IN THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

**Objective:** Although not so frequent, serious cardiac adverse effects, e.g., increase in heart rate, systolic and diastolic blood pressure with sympathomimetic effect was shown in a number of studies with the use of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The aim of this study was to assess the effect of methylphenidate on ventricular repolarization, atrial depolarization parameters, and diastolic and systolic parameters of left ventricle in cases with ADHD. **Method:** In the University of Mersin, Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry, 38 patients with ADHD and 29 non ADHD were investigated between August 2002-February 2002, by means of electrocardiography and the data of ADHD group were compared with non ADHD. **Results:** No significant difference was found between the groups for basal parameters. After 12 weeks of methylphenidate treatment, ventricular repolarization parameters were significantly lengthened ( $p<0.001$ ). There was no statistically significant difference between atrial depolarization parameters of the non ADHD groups and ADHD groups before and after the treatment. The basal left ventricular diastolic and systolic parameters did not differ between both groups. After 12 weeks of methylphenidate treatment, none of these parameters were significantly changed. **Conclusion:** Methylphenidate increased the ventricular repolarization parameters in ADHD groups. In addition to routine parameters in electrocardiography, ventricular repolarization parameters should also be assessed for early diagnosis of possible cardiac side effects in patients on methylphenidate treatment.

**Key words:** Methylphenidate, attention deficit hyperactivity disorder, atrial depolarization parameters, ventricular repolarization parameters, echocardiography.

## GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

\* Yrd. Doç. Dr., Mersin Üniv. Tıp Fak., Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

\*\* Yrd. Doç. Dr., Mersin Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri Anabilim Dalı, Mersin

\*\*\* Dr., Mersin Üniv. Tıp Fak., Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

(DEHB), dünyanın pek çok ülkesinde çocuk ve ergenlerde en sık görülen ruhsal sorunlardan biridir (Faraone ve ark. 2000). Günümüzde DEHB'nin tedavisinde psikostimülanlar ilk farmakolojik seçenek olmaya devam etmektedir (Jensen ve ark. 2001).

DEHB'nin tedavisinde sık olarak kullanılan metilfenidat, semptomimetik ve psikostimülan etki gösteren bir ilaçtır. Özellikle katekolaminlerin geri alımını bloke eder ve bu santral etkisini norpinefrin üzerinden daha çok dopamin aracılığıyla yapar (Rappoport ve Moffitt 2002). Ancak metilfenidat, amfetamin ve kokain gibi psikostimülan ilaçların kardiyovasküler etkileri noradrenerjik yolla oluşmaktadır (Volkow ve ark. 2003). Sempatik sistem aktivasyonu kalbin kontraktilesi ve hızında artış yapar, ayrıca periferik vazokonstriksiyon ile de kan basıncının artmasına yol açar. Birçok çalışmayla metilfenidatın semptomimetik etkiyle sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızında artış oluşturduğu gösterilmiştir (Rappoport ve Moffitt 2002, Miller ve Castellanos 1998). Bu kardiyovasküler yan etki doza bağımlıdır ve doz ayarlamasıyla kolay kontrol altına alınabilir (Rappoport ve Moffitt 2002). Hipertansiyonun miyokardiyal hipertrofi ve diyastolik disfonksiyona neden olduğu iyi bilinmektedir. Hipertansiyon hastalarında kalpte ilk görülen fonksiyonel değişiklik diyastolik disfonksiyondur ve sistolik disfonksiyon genellikle daha geç dönemde gelişir (Di Bello ve ark. 1999).

QT ve JT dispersiyonu ventrikül depolarizasyonunun primer olarak ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini yani elektriksel kararsızlığını saptamakta kullanılan parametrelerdir (Hii ve ark. 1992). Farmakolojik ajanların kullanımını sırasında ortaya çıkabilen ve elektrokardiyografide (EKG) QT aralığının uzaması ile karakterize tabloya "edinsel uzun QT sendromu" denmektedir (Faigel ve ark. 1995). Ayrıca hipertrofik kardiyomyopati (Shimizu ve ark. 2001), konjenital kalp hastalığı (Barr ve ark. 1994), konjenital uzun QT sendromu (Tanabe ve ark. 2001), hipertiroidizm (Ciulla ve ark. 2001), elektrolit dengesizliği (Choy ve ark. 1998) gibi bir çok kalp hastalığı ve durumlarda sempatik stimülasyonun ve katekolaminlerin ventrikül repolarizasyonunu etkileyerek ventriküler aritmiyi tetiklediği çok iyi bilinmektedir (Shimizu 2002).

Bu çalışmada, DEHB nedeniyle metilfenidat kullanan hastalarda atriyal depolarizasyon ve ventriküler repolarizasyon ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde oluşan değişiklikleri incelemek amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine ilk kez başvuran; klinik görüşme ve psikometrik incelemeler sonrası DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı konulan, daha önce DEHB için herhangi bir tedavi almamış, ortalama 10 mg metilfenidat dozunda tedaviye başlanan 6-15 yaşları arasındaki çocuk ve ergen 38 denek alındı. Kontrol grubu olarak çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğine ilk kez başvuran ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan benzer yaş ve cinsiyette gönüllü 29 olgu çocuk ve ergen alındı. DEHB ve kontrol grubundaki çocuklar, ergenler ile onların ailelerine çalışma hakkında önceden bilgi verilerek çalışmaya katılma konusunda sözel onamları alındı.

Çalışmada, psikotik bozukluğu, otistik bozukluğu, işitme ve görme engelleri ve zeka geriliği olan olgular çalışma dışı bırakıldı. DEHB ve kontrol grubundaki çocukların kardiyoloji polikliniğinde kardiyolojik muayeneleri yapıldı, hiperaktivite semptomlarına yol açabilen tiroid fonksiyon bozukluklarını ekarte edebilmek için serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeylerine bakıldı. Havale veya epilepsi öyküsü olan deneklerden psikostimülan ilaç tedavisine başlamadan önce nöroloji konsültasyonu ile değerlendirilmeleri istendi ve konsültasyon sonucu gerek görülenlerin EEG'leri çekildi. Ayrıca, DEHB ve kontrol grubundaki olgularda tam kan sayımı, kan biyokimyası (açlık kan şekeri, kan üre nitrojen, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, kalsiyum, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz) incelemeleri yapılarak patolojik değerleri olan 1 çocuk çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada, ayrıca kalp kapak hastalığı, perikardiyal veya miyokardiyal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, ritim ve ileti bozukluğu olanlar, anti aritmik ilaç alanlar, QT aralığını veya sempatik-parasempatik sinir sistemi aktivitesini etkilediği bilinen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı (n=2).

DEHB ve kontrol grubundaki çocukların ilk baş-

vurdukları zaman sosyodemografik veri toplama formu ile sosyodemografik verileri kaydedildi. DEHB olan deneklerde tedavi başlamadan öncesi, 12 hafta metilfenidat kullanımı sonrası ve kontrol grubunda polikliniğe başvurdularında EKG çekimi ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

### Elektrokardiyografik inceleme

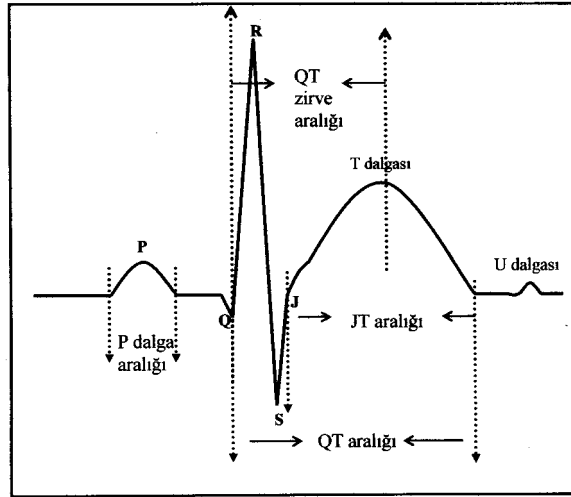
EKG çekimleri, 50 mm/sn hızında, 2 mV amplitüdünde ve standart 12 derivasyonda Hewlett-Pecard EKG cihazıyla yapıldı. Her olgunun EKG intervalleri 2 kardiyoloji uzmanı tarafından ayrı ayrı tek-kör olarak okundu ve bu iki değer ortalaması alındı. Tüm EKG'lerde 6 tip ventrikül repolarizasyon parametre değeri ölçüldü. Bunlar;

- 1- QT aralığı; QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar,
- 2- JT aralığı; QRS kompleksinin sonundan T dalgasının sonuna kadar,
- 3- QTc aralığı (kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali); Bazett formülü ile QT aralığının kalp hızının karaköküne bölünmesiyle ( $QT/RR$ ) elde edilen indeks (Bazett 1920),
- 4- JTc aralığı (kalp hızına göre düzeltilmiş JT intervali); Bazett formülü ile QT aralığının kalp hızının karaköküne bölünmesiyle ( $JT/RR$ ) elde edilen indeks,
- 5- TRD (transmural repolarizasyon dispersiyonu); QT zirve aralığı (QT-p); QRS'in başlangıcından pozitif veya negatif T dalgasının pik yaptığı nokta arasındaki interval TRD ise QT aralığından, bu hesaplanan QT-p'nin çıkarılmasıyla edilen indeks,
- 6- TRDc (kalp hızına göre düzeltilmiş TRD); QT aralığı/ $\sqrt{RR}$  QT-p/ $\sqrt{RR}$  olarak hesaplandı (Tanabe ve ark. 2001).

U dalgası ölçüme dahil edilmedi. T dalgası sonlanım noktasının net olmadığı durumlarda, T dalgasının inen kolunun izoelektirik hattı kestiği yer T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Dispersiyon değerlerinin hesaplanması için, her aralığın 12 derivasyon içerisindeki en uzun ve en

kısa değerleri ölçüldü. En uzun değer en küçük değerden çıkarılarak ilgili intervalin dispersiyon (d) değerleri (QTd, JTd, QTc-d, JTc-d, TRD, TRDc) hesaplandı. Ayrıca tüm derivasyonlarda p dalga süreleri ölçüldü. P dalga süresi X10 büyütme lens kullanılarak yapıldı. P dalga başlangıcı izoelektirik hat ile p dalgasının kesiştiği nokta olarak alındı. Bitişi ise izoelektirik hat ile p dalgasının son noktasının kesişimi olarak alındı. P dalga dispersiyonu (PDD) en uzun p dalgası ile en kısa p dalgası arasındaki farkı kabul edildi (Dilaveris ve ark. 1998) (Şekil 1).

**Şekil 1:** Elektrokardiyografide Atriyal ve Ventriküler Repolarizasyon Parametrelerinin Ölçümünün Şematize Edilmesi.



**P dalga dispersiyonu:** En uzun P aralığı - en kısa P aralığı,  
**QT aralığı dispersiyonu:** En uzun QT aralığı - en kısa QT aralığı,

**JT aralığı dispersiyonu:** En uzun JT aralığı - en kısa JT aralığı,

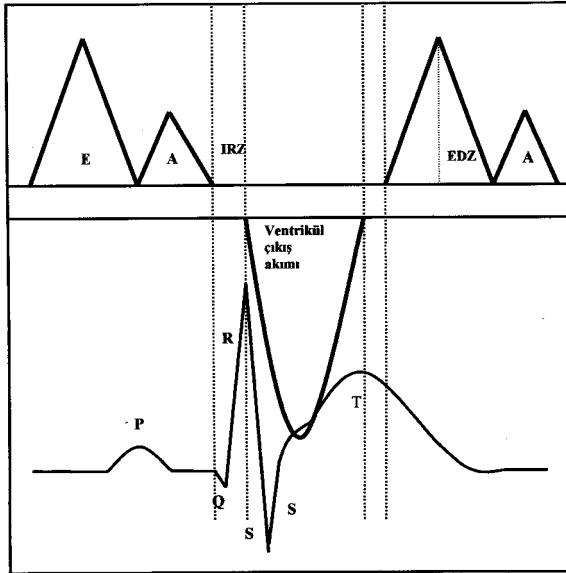
**Transmural repolarizasyon dispersiyonu:** QT aralığı - QT zirve aralığı (Dilaveris 1998).

### Ekokardiyografik inceleme

Tüm deneklerde ve kontrol grubunda GE Vingmed System Five marka ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed ultrasound A/S, Norveç) ile 2.5 MHz transdüser kullanılarak M-mode, 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler denekler istirahatatta iken sol lateral dekübitüs pozisyonunda ve ekspiryum sonunda yapıldı. Ekokardiyografik görüntüleme

esnasında eşzamanlı EKG kaydedildi ve üç ölçümün ortalaması alındı. İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar çapı diyastol sonunda, parasternal uzun aks görünümde, Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerilerine göre ölçüldü (Sahn ve ark. 1978). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk görünümde modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplandı. Pulsed-wave Doppler incelemesi apikal dört boşluk görüntülerinde örnek hacmin mitral yaprakçıkların ucuna konması ile yapıldı. Pik erken doluş hızı (E), pik atriyal kasılma hızı (A), izovolumetrik relaksasyon zamanı (IRZ), E'nin deselerasyon zamanı (EDZ) ve E/A oranı ölçüldü (Şekil 2).

**Şekil 2:** Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu Parametreleri.



**E dalgası:** Sol ventrikül erken diyastolik oluşu,  
**A dalgası:** Sol ventrikül geç diyastolik doluş,  
**IRZ:** İzovolumetrik relaksasyon zamanı,  
**EDZ:** E dalgası deselerasyon zamanı (Otto 2000).

Metilfenidat dozu sabit doz olarak tedavinin başlangıcında 10 mg olarak verildi (sabah 5mg, öğlen 5 mg). Çocukların ve ergenlerin gözlemi ve değerlendirilmesi ile doz haftada 5-10 mg artırıldı. Metilfenidat tedavisi alan tüm deneklerin EKG ve ECO tetkikleri sabah metilfenidat dozunun aldıktan yaklaşık 2-3 saat sonra, saat 10-12 arasında çekildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz için SPSS (SPSS Inc, version 10.0, Chicago, Illinois, ABD) paket program kullanıldı. Değişken değerler standart sapma, kategorik değerler yüzde olarak ifade edildi. DEHB grubu ve kontrol grubu bazal karakteristikleri student t testi ile karşılaştırıldı, Metilfenidat tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubu EKG ve ekokardiyografi değerleri tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek için Bonferroni test ile Post-hoc analiz uygulandı. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan 38 DEHB ve 29 kontrol grubunun yaş ortalamaları ( $10.4 \pm 2.0$  ve  $11.7 \pm 2.2$ ,  $p = AD$ ) ve cinsiyet oranları [kız 7 (%18.4), erkek 31 (%81.6) ve kız 6 (%20.7) erkek 23 (%79.3)  $p = AD$ ] şeklindeydi.

Hastaların tedavi öncesi ölçülen bazal QT aralığı, JT aralığı, QT dispersiyonu, JT dispersiyonu, QTc aralığı, JTc aralığı, QTc dispersiyonu, JTc dispersiyonu, TRD ve TRDc parametreleri ve kalp hızı benzerdi. Ancak 12 haftalık metilfenidat tedavisi sonunda ölçülen ventriküler repolarizasyon parametrelerinde anlamlı artışın olduğu saptandı. Hasta bazal, metilfenidat tedavisi sonrası ve kontrol grubu PDS ve PDD değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 1). DEHB ve kontrol grubunun tedavi öncesi ölçülen bazal SV diyastol ve sistol sonu çapları, SV interventriküler septum kalınlığı, SV posterior duvar kalınlığı, SA çapı istatistiksel olarak benzerdi. Aynı şekilde Doppler ile ölçülen E, A, E/A, EDZ, IRZ parametreleri de istatistiksel olarak farksızdı. On iki haftalık metilfenidat tedavisi sonunda ölçülen ekokardiyografi parametrelerinden hiçbiri anlamlı derecede değişmemişti; kontrol grubundan ve bazal değerlerden istatistiksel olarak farksızdı (Tablo 2). 12 haftalık metilfenidat kullanımı sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında tedavi öncesine ve kontrol grubuna göre artış olduğu saptandı. Sistolik kan basıncı: metilfenidat öncesi  $105 \pm 17$

**Tablo 1:** Metilfenidat Tedavi Öncesi ve Sonrası Hasta Grubu ve Kontrol Grubundaki Olguların Atriyal ve Ventriküler Depolarizasyon Parametreleri.

Parametreler	Kontrol Grubu (n=29)	DEHB Grubu (n=38)	
	(Ort.±S.S.)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Kalp hızı (sn)	0.79 ± 0.16	0.81 ± 0.16 <sup>AD</sup>	0,84 ± 0.12 <sup>AD</sup>
PDS (msn)	79 ± 20	78 ± 14 <sup>AD</sup>	82 ± 18 <sup>AD</sup>
PDD (msn)	31 ± 14	28 ± 14 <sup>AD</sup>	29 ± 12 <sup>AD</sup>
QT aralığı (ms)	332 ± 18	336 ± 24 <sup>AD</sup>	348 ± 29 <sup>a, b</sup>
QTc aralığı (ms)	379 ± 35	381 ± 27 <sup>AD</sup>	398 ± 34 <sup>a, b</sup>
JT aralığı (ms)	262 ± 38	266 ± 22 <sup>AD</sup>	283 ± 36 <sup>a, b</sup>
JTc aralığı (ms)	289 ± 17	294 ± 17 <sup>AD</sup>	312 ± 29 <sup>a, b</sup>
QT-d (ms)	43 ± 19	41 ± 19 <sup>AD</sup>	53 ± 21 <sup>a, b</sup>
QT c-d (ms)	51 ± 20	52 ± 26 <sup>AD</sup>	59 ± 32 <sup>a, b</sup>
JT-d (ms)	47 ± 25	47 ± 28 <sup>AD</sup>	62 ± 21 <sup>a, b</sup>
JTc-d (ms)	51 ± 26	50 ± 26 <sup>AD</sup>	63 ± 24 <sup>a, b</sup>
TRD (ms)	77 ± 23	79 ± 18 <sup>AD</sup>	89 ± 34 <sup>a, b</sup>
TRDc (ms)	26 ± 12	27 ± 16 <sup>AD</sup>	35 ± 17 <sup>a, b</sup>

<sup>AD</sup> Kontrol grubu ya da Tedavi Öncesi grubu ile karşılaştırıldığında Anlamlı Değil

<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerler ( $p < 0.01$ ).

<sup>b</sup> Tedavi Öncesi grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek değerler ( $p < 0.01$ ).

PDS: En uzun p dalga süresi, PDD: P dalga dispersiyonu, QTc aralığı: Kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı, JTc aralığı: Kalp hızına göre düzeltilmiş JT aralığı, QT-d: QT aralığı dispersiyonu, QT c-d: Kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı dispersiyonu, JT-d: JT aralığı dispersiyonu, JTc-d: Kalp hızına göre düzeltilmiş JT aralığı dispersiyonu, TRD: Transmural repolarizasyon dispersiyonu, TRDc: Kalp hızına göre düzeltilmiş transmural repolarizasyon dispersiyonu.

**Tablo 2:** Kontrol ve Hasta Grubunun (Metilfenidat Tedavisi Öncesi ve Sonrası) Ekokardiyografik Parametreleri.

Parametreler	Kontrol Grubu (n=29)	DEHB Grubu (n=38)	
	(Ort.±S.S.)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	72.2 ± 3.2	71.7 ± 4.7 <sup>AD</sup>	72.3 ± 2.1 <sup>AD</sup>
İnterventrikül septum diastol sonu çapı (cm)	0.75 ± 0.1	0,71 ± 0.1 <sup>AD</sup>	0.8 ± 0.2 <sup>AD</sup>
Sol ventrikül arka duvarı diastol sonu çapı (cm)	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1 <sup>AD</sup>	0.8 ± 0.1 <sup>AD</sup>
EA oranı	1.5 ± 0.43	1.5 ± 0.3 <sup>AD</sup>	1.6 ± 0.2 <sup>AD</sup>
E dalgası deselerasyon zamanı (msn)	90.5 ± 10.3	94.7 ± 15.8 <sup>AD</sup>	93.7 ± 1.2 <sup>AD</sup>
İzovolemik relaksasyon zamanı (msn)	96.5 ± 24.0	99.4 ± 32.0 <sup>AD</sup>	99.0 ± 24.1 <sup>AD</sup>

<sup>AD</sup> Kontrol grubu ya da Tedavi Öncesi grubu ile karşılaştırıldığında Anlamlı Değil

mmHg, metilfenidat sonrası  $112 \pm 23$  mmHg, kontrol grubunda da  $102 \pm 19$  mmHg idi ( $p=0.632$ ). Diyastolik kan basıncı metilfenidat öncesi  $65 \pm 12$  mmHg, metilfenidat sonrası  $72 \pm 16$  mmHg, kontrol grubunda  $63 \pm 17$  mmHg idi ( $p=0.093$ ). Kalp hızı metilfenidat öncesi  $79 \pm 16$  dakika/atım, metilfenidat sonrası  $84 \pm 12$  dakika/atım, kontrol grubunda da  $81 \pm 16$  dakika/atım ( $p=0.123$ ) olarak bulundu.

## TARTIŞMA

QT ve JT aralığı primer olarak ventriküler repolarizasyonu temsil eden bir parametredir. Yüzeysel EKG'deki QT aralığı miyokardiyal depolarizasyon (QRS) ve miyokardiyal repolarizasyonun (JT) toplam süresine eşittir. Bu değerlerden birisinin veya ikisinin uzaması QT aralığının uzamasına neden olur. QT ve JT aralığı kalp hızı, otonomik tonus, katekolamin seviyesi, yaş, cinsiyet, serum elektrolitleri ve bazı ilaçlarla etkilenebilmektedir (Simonson ve ark. 1962, Ahn ve 1985, Vhtatsalo ve Rautaharju 1992, Karjalainen ve ark. 1992). Deneysel ve klinik çalışmalarda heterojenöz ventriküler repolarizasyonun ventriküler aritmileri tetikleyebileceği gösterilmiştir (Han ve Moe 1964, Gaugh ve ark. 1985, Abildskov ve Lux 1991, Surawicz ve ark. 1991). Ventriküler repolarizasyon ile ilişkili önemli bir diğer parametre ise QT ve JT dispersiyonudur ve standart 12 derivasyonlu EKG'deki maksimum QT en uzun ve en kısa QT aralığı arasındaki farka eşittir. Ventriküler repolarizasyonun homojenliğinin ve dolayısı ile kardiyak elektriksel stabilitenin bir göstergesidir. QT, JT ve TRD dispersiyonu ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyonun homojenitesi o kadar azdır ve dolayısı ile kardiyak elektriksel dengesizlik o kadar fazla demektir. Ventrikül repolarizasyon dispersiyonunun artması ventriküler aritmiler için ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Metilfenidat, amfetamin ve kokain gibi psikostimülan ilaçların kardiyovasküler etkileri noradrenerjik etkileri nedeniyle oluşmaktadır. Volkow ve arkadaşları (2003) 14 sağlıklı gönüllüye metilfenidat verilmesini takiben sistolik ve diyastolik

kan basıncı artış, kalp hızı artışına paralel beyin striatumunda dopamin, perifer kanda ise epinefrin konsantrasyonunun arttığını bulmuşlardır. Bu kardiyovasküler etkileri, artmış santral dopaminerjik ve artmış periferik epinefrin etkisine bağlamışlardır.

Bilindiği gibi sempatik sistem aktivasyonunda, kalp kontraktilesi ve hızında artış, ayrıca periferik vazokonstriksiyon ile kan basıncında artış oluşmaktadır. Ayrıca sempatik stimülasyon ve katekolaminlerin özellikle hipertansiyona neden olarak kronik dönemde sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği patogeneğinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda kalpte ilk meydana gelen fonksiyonel değişiklik diyastolik parametrelerde bozulmadır (Di Bello ve ark. 1999). Bunlardan IRZ'de uzama ve oransızlık, EDZ'nin uzaması, "A dalgası"nın büyüklüğünde göreceli artış ve E/A oranının 1'in altına düşmesi en önemli bulgulardandır (Şekil 1) (Di Bello ve ark. 1999). Bu çalışmada 12 hafta süreyle metilfenidat alan deneklerde tedavi öncesinde ve kontrol grubu değerlerine göre ekokardiyografi parametrelerinde belirgin değişim olmadığı görüldü.

12 hafta metilfenidat tedavisi alan deneklerin tedavi sonrası ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncıyla kalp hızında artış olmasına karşın bu artış, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hiçbir denekte patolojik sayılabilecek kan basıncı ve kalp hızı değerleri tespit edilmedi. Sol ventrikül fonksiyonlarının bu nedenle korunmuş olması muhtemeldir. Bunun diğer bir nedeni de göreceli olarak kısa takip yapılmış olması gösterilebilir. Daha uzun dönem takip ile kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı artışlar ve ekokardiyografi parametrelerinde özellikle diyastolik disfonksiyon başta olmak üzere, değişim sözü konusu olabilir. Bunun ortaya konması için daha fazla sayıda hasta içeren ve daha uzun takip yapılan randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Artmış sempatik aktivite RR aralıklarını kısaltarak, kalp hızı değişkenliğini azaltır ve muhtemelen ventriküler aritmileri tetikler (Shusterman ve

ark. 1999). Çalışmamızda 12 haftalık metilfenidat alan deneklerde tedavi öncesi ve kontrol grubu değerlerine göre QT ve JT aralığı, QTd ve JTd, TRD, QTc ve JTc-d ile TRDc değerlerinin belirgin olarak uzamış olduğunu gördük. Bu ventrikül repolarizasyon değerlerindeki uzama muhtemelen metilfenidatın periferik noradrenerjik etkisine bağlı oluşan semptomimetik aktivite nedeniyledir (Volkow ve ark. 2003). Ancak hiçbir olguda patolojik sayılacak QTc aralığına (normal değeri 0,440 msn) ulaşmadığı gözlemlendi.

Atriyal fibrilasyon klinikte en sık rastlanılan ve reentry kaynaklı olduğu düşünülen bir aritmidir (Kannel ve Wolf 1992). Atriyal reentry oluşmasında ileti sistemindeki heterojenite önemli rol oynar (Allessie ve ark. 1976). İntraatriyal iletideki bozukluk P dalga süresinde uzamaya yol açar (Kawano ve ark. 1988). Bunun yanında günümüzde PDD'de homojen ve bozuk atrial iletinin bir belirtici olarak kullanılmakta ve bundaki artış, özellikle paroksizmal AF için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Kawano ve ark. 1988). Bu çalışmada metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası DEHB grubundaki ve kontrol grubundaki deneklerde ölçülen PDD değerleri arasında bir fark olmadığı gözlemlendi.

Hipertrofik kardiyomiyopati (Shimizu ve ark. 2001), konjestif kalp yetmezliği (Barr ve ark. 1994), konjenital uzun QT sendromu (Shimizu 2002), hipertiroidizm (Ciulla ve ark. 2001) ve elektrolit dengesizliği (Choy ve ark. 1998) gibi bir çok kalp hastalığı ve durumlarda sempatik stimülasyon ve katekolaminlerin ventrikül repolarizasyonunu etkileyerek ventriküler taşikardiyi provoke ettiği çok iyi bilinmektedir. Bu tip ventriküler taşikardi, Torsade de pointes adı verilen ve QRS kompleksi polaritesinin her iki aksta fazik değişiklikleri ile karakterize polimorfik taşikardilerdir. EKG'de QT aralığında uzama vardır. Klinik değeri ise; asemptomatik, kendi kendini sınırlayan aritmilerden ani ölüm ile sonuçlanabilen ventriküler aritmilere kadar değişebilmektedir.

Çalışmamızda metilfenidatın, patolojik sayılacak düzeyde uzun QT aralığı oluşturmamasına

karşın ventrikül repolarizasyon değerlerinde uzama oluşturduğu saptandı. Bu ventrikül repolarizasyon değerlerindeki artış özellikle kardiyak problemi olan olgularda metilfenidat kullanımını ve metilfenidat ile birlikte QT aralığı uzamasına yol açabilen ilaçların birlikte kullanımını sırasında oluşabilecek sinerjik yan etkiler açısından hastaların EKG ile takibinin büyük önem taşıdığını göstermektedir. Bu çalışmada, DEHB grubundaki deneklere, tedavinin başlangıcında sabit doz kullanılmıştır. Bu da çalışmanın metilfenidat dozunun ağırlığa göre her bir çocuk için ayarlanıp yeniden yapılmasının ilacın doza bağlı yan etkisinin olup olmamasının değerlendirilmesinde daha uygun bir yöntem olacağı düşüncesindedir.

Bu çalışmanın bulguları, DEHB nedeniyle metilfenidat kullanan hastaların izleminde rutin elektrokardiyogram ile birlikte ventriküler repolarizasyon parametrelerinin de dikkatli değerlendirilmesinin, çıkabilecek kardiyolojik patolojilerin erken tanınmasına katkıda bulunacağını göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- Abildskov JA, Lux RL (1991) Distribution of rest deflection areas in relation to repolarization and arrhythmias. *J Electrocardiol* 24:197-203.
- Ahnve E (1985) Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 109: 568-572.
- Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG (1976) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple electrodes. *Circ Res* 39: 168-177.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1996) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)*, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- Barr CS, Naas A, Freeman M ve ark. (1994) QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 343: 327-329.
- Bazett HC (1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 7: 353-370. Choy AMJ, Lang CC, Roden DM ve ark. (1998) Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *Am Heart J* 136: 664-671.

- Ciulla MM, Paliotti R, Cortelazzi D ve ark. (2001) Effects of thyroid hormones on cardiac structure: a tissue characterization study in patients with thyroid disorders before and after treatment. *Thyroid* 11(7): 613-619.
- Di Bello V, Pedrinelli R, Giorgi D (1999) Ultrasonic myocardial texture versus Doppler analysis in hypertensive heart. *Hypertension* 33: 66-70.
- Dilaveris E, Giazalos EJ, Sideris SK ve ark. (1998) Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 135: 733-738.
- Faraone SV, Biederman J, Friedman D (2000) Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: A family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(3): 300-7.
- Faigel DO, Metz DC, Kochman ML (1995) Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: associations with neuroleptics, vasopressin, and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 90: 822-824.
- Gaugh WB, Mehra Z, Restivo M (1985) Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. Correlation of activation and refractory maps. *Circ Res* 57: 432-442.
- Han J, Moe GK (1964) Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 14: 44-60.
- Hü JT, Wyse G, Gillis AM ve ark. (1992) Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. *Circulation* 86: 1376-1382.
- Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC ve ark. (2001) ADHD comorbidity and treatment outcomes in the MTA. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 40(2): 147-58.
- Kannel WB, Wolf PA (1992) Epidemiology of atrial fibrillation. *Atrial Fibrillation. Mechanisms and Management* içinde, RH Falk, PJ Podrid (eds). Raven Press, New York, s:81-92.
- Kawano S, Hiraoka M, Sawanobori T (1988) Electrocardiographic features of p waves from patients with transient atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 29: 57-67.
- Müller KJ, Castellanos FX (1998) Attention deficit/hyperactivity disorders. *Pediatrics Rev* 11: 373-381.
- Otto CM (2000) *Textbook of Clinical Echocardiography. (Echocardiographic Evaluation of Ventricular Diastolic Filling and Function)*. W.S. Saunders Company, Philadelphia, s:132-152.
- Rapport MD, Moffitt C (2002) Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 22:1107-1131.
- Rautaharju PM, Zhou SH, Wong M ve ark. (1992) Sex differences in the evaluation of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 8: 90-696.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J ve ark. (1978) Recommendations regarding quantization in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58: 072-1083.
- Shimizu M, Ino H, Okeie K ve ark. (2001) Increased QT dispersion does not reflect the increased regional variation of cardiac sympathetic nervous activity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 142: 58-362.
- Shimizu W (2002) Effects of sympathetic stimulation on various repolarization indices in the congenital long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 7:332-342.
- Shusterman V, Beigel A, Shah SI ve ark. (1999) Changes in autonomic activity and ventricular repolarization. *J Electrocardiol* 32: 185-192.
- Simonson E, Cady LD, Woodbury M (1962) The normal QT interval. *Am Heart J* 63: 747-751.
- Surawicz B, Kuo CS, Varro A (1991) Dispersion of refractoriness in experimental and clinical arrhythmias. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias içinde*, C Fisch, B Surawicz (eds) Elsevier Science Publishing, New York, s.108-120.
- Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T ve ark. (2001) Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 37: 911-919.
- Vhtatsalo M, Karjalainen J (1992) QT interval at heart rate from 50 to 120 beats per minute during 24 hours electrocardiographic recordings in 100 healthy men: effect of atenolol. *Circulation* 86: 1439-1445.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS ve ark. (2003) Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacol* 166(3): 264-270.