



**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**UZUN DÖNEM METİLFENİDAT KULLANIMININ  
KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLAR ÜZERİNE  
ETKİSİNİN EKOKARDİYOGRAFİYLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Çağatay TUNCA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**





**T.C.  
SKLİK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT  
SKLİK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**UZUN DÖNEM METİLFENİDAT KULLANIMININ  
KARDİYOVASKÜLER FONKSİYONLAR ÜZERİNE  
ETKİSİNİN EKOKARDİYOGRAFIYLA  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Çağatay TUNCA**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim Hakan GÜLLÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**

# İÇİNDEKİLER

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                         | i   |
| KISALTMALAR.....                                      | ii  |
| TABLO LİSTESİ.....                                    | iii |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                    | iv  |
| ÖZET.....                                             | v   |
| ABSTRACT.....                                         | vi  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                  | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                 | 4   |
| 2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU..... | 4   |
| 2.1.1. DSM Sınıflandırmasında DEHB.....               | 4   |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                             | 6   |
| 2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....                    | 7   |
| 2.1.4. Tanı, Değerlendirme ve Klinik.....             | 8   |
| 2.1.5. DEHB'nin Prognozu.....                         | 16  |
| 2.1.6. DEHB'NİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ .....           | 17  |
| 2.1.6.1. İlaç tedavisinde temel prensipler.....       | 18  |
| 2.2. METİLFENİDAT.....                                | 18  |
| 2.2.1. Giriş.....                                     | 18  |
| 2.2.2. Klinik farmakoloji.....                        | 19  |
| 2.2.2.1. Etki mekanizması.....                        | 19  |
| 2.2.2.2. Absorpsiyon.....                             | 20  |
| 2.2.2.3. Eliminasyon ve atılım.....                   | 20  |

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.3. Terapötik Etkileri.....                                       | 20 |
| 2.2.2.3.1. DEHB’de yaygınlığı.....                                   | 20 |
| 2.2.3.2. Meta analiz sonuçları .....                                 | 21 |
| 2.2.4. Kötüye Kullanım.....                                          | 22 |
| 2.2.5. İlaç Etkileşimleri.....                                       | 22 |
| 2.2.7. Metilfenidat Doz Titrasyonları.....                           | 22 |
| 2.2.8. Yan Etkiler.....                                              | 23 |
| 2.2.8.1. Genel.....                                                  | 23 |
| 2.2.8.2. Metilfenidatın kardiyak etkileri.....                       | 24 |
| 2.2.8.2.1. Otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sağlık.....       | 25 |
| 2.2.8.2.2. Kan basıncı ve istirahat kalp hızı artışı .....           | 25 |
| 2.2.8.2.3. Çocuk ve gençlerde advers kardiyovasküler olay riski..... | 26 |
| 2.2.8.2.4. Erişkinlerde advers kardiyovasküler olay riski.....       | 27 |
| 2.3. EKOKARDİYOĞRAFI.....                                            | 28 |
| 2.3.1. Temel Prensipler.....                                         | 28 |
| 2.3.2. İki boyutlu (2D) ve M-Mod Görüntüleme.....                    | 29 |
| 2.3.3. Doppler Ekokardiyografi.....                                  | 29 |
| 2.3.3.1. Pulse wave (Nabızlı Akım) doppler.....                      | 30 |
| 2.3.2.2. Continuous wave (Devamlı Akım) doppler.....                 | 30 |
| 2.3.2.3. Renkli akım görüntüleme.....                                | 30 |
| 2.3.3. Doku Doppler Görüntüleme (TDI).....                           | 31 |
| 2.3.3.1. TDI yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmeler.....      | 33 |
| 2.3.3.1.1. Miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesi.....         | 33 |

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.3.1.2. Sol ventrikül dolum basıncı tahmini.....                                      | 34 |
| 2.3.3.1.3. Prognozu gösterme.....                                                        | 34 |
| 2.3.3.1.4. Bölgesel ve global sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....             | 34 |
| 2.3.3.1.5. Doku hız gradientleri.....                                                    | 35 |
| 2.3.3.1.6. Kardiyak zaman aralıkları.....                                                | 35 |
| 2.3.3.1.7. Duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi.....                                  | 35 |
| 2.3.4. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi.....                 | 36 |
| 2.3.4.1. Diyastolik disfonksiyon.....                                                    | 36 |
| 2.3.4.2. İki boyutlu (2D) ekokardiyografi.....                                           | 38 |
| 2.3.4.3. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde mitral akım hızlarının ölçümü.....    | 39 |
| 2.3.4.4. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde mitral annülüs hızlarının ölçümü..... | 40 |
| 2.3.4.5. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde sol atriyum hacim ölçümü.....         | 41 |
| 2.3.4.6. Triküspit yetersizlik hızları.....                                              | 41 |
| 2.3.4.7. Diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesi (Diyastolik Dolum Paterni).....    | 41 |
| 2.3.4.7.1. Normal diyastolik dolum paterni.....                                          | 42 |
| 2.3.4.7.2. Evre 1 diyastolik disfonksiyon (Bozulmuş Miyokardiyal Relaksasyon).....       | 43 |
| 2.3.4.7.2. Evre 2 diyastolik disfonksiyon (Psödonormalizasyon).....                      | 43 |
| 2.3.4.7.4. Evre 3 diyastolik disfonksiyon (Restriktif dolum).....                        | 43 |
| 2.3.5. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi.....            | 44 |
| 2.3.5.1. Ejeksiyon fraksiyonu.....                                                       | 44 |
| 2.3.5.2. MAPSE ve mitral annülüsün S' hızı.....                                          | 45 |

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| 2.3.5.3. TAPSE ve triküspit annülüsün S' Hızı..... | 45 |
| 2.3.5.4. Tei indeksi.....                          | 45 |
| 2.3.5.5. 2D-Speckle tracking ekokardiyografi.....  | 46 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                            | 49 |
| 3.1. Etik Kurul.....                               | 49 |
| 3.2. Hasta Alımı ve Dışlama Kriterleri.....        | 49 |
| 3.3. Genel Değerlendirme ve Ölçümler.....          | 50 |
| 3.4. Ekokardiyografik İnceleme.....                | 50 |
| 3.5. İstatiksel Analiz.....                        | 52 |
| 4. BULGULAR.....                                   | 53 |
| 5.TARTIŞMA.....                                    | 61 |
| 6.SONUÇLAR.....                                    | 69 |
| 7.KAYNAKLAR.....                                   | 70 |
| 8.ÖZGEÇMİŞ.....                                    | 90 |

## **TEŞEKKÜR**

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde geçirdiğim beş senelik dönemde; bilgi, tecrübe, vizyon ve üslupları ile örnek alabilme şansına eriştiğim, mesleği sevgi ve fedakarlıkla icra eden ve etmeyi öğreten şimdi ve önceki dönemki idari ve eğitim sorumlularımız *Prof. Dr. Murat Tulmaç, Doç. Dr. Sadık Açıkel ve Doç. Dr. Tolga Çimen'e,*

Tüm asistanlık dönemim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım, disiplinini ve etik prensiplerini örnek aldığım, uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan *Prof. Dr. İbrahim Hakan Güllü' ye,*

Kardiyoloji alanındaki kıymetli deneyimlerini bana aktaran, geldiğim bu noktada büyük emekleri olan, her zaman minnettar kalacağım *Doç. Dr. Hamza Sunman ve Doç. Dr. Tolga Han Efe'ye,*

Her zaman yanımda olan ve eğitimimin her aşamasında katkılarını gördüğüm dostluklarını esirgemeyen bana birer abi ve abla olan *Doç. Dr. Veysel Ozan Tanık ve Doç. Dr. Hilal Erken Pamukçu'ya*

Tezimin tamamlanma sürecinde sayısız emekleri olan kendime hem mesleki hem insani yönünü örnek aldığım *Doç. Dr. Kamuran Kalkan ve Doç. Dr. Saadet İnci'ye*

İyi günde, kötü günde; asistanlığın tüm zorluklarının üstesinden birlikte geldiğim, kendimi ve yakınlarımı emanet etmekten hiçbir zaman çekinmeyeceğim kardeşlerime,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve iyi niyetlerinden, özverilerinden hiç şüphe etmediğim tecrübelerinden faydalandığım hemşire, teknisyen ve tüm diğer çalışma arkadaşlarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim ve beni bugünlere getiren aileme,

Hayatıma girdiği andan itibaren olağanüstü sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, hayatı birlikte paylaştığım sevgili eşim, meslektaşım *Dr. Ruken Demirkol Tunca'ya* teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağatay Tunca

## KISALTMALAR

**2C:** 2 boşluk

**2D:** 2 boyutlu

**2D-STE:** Speckle tracking echocardiography

**3C:** 3 boşluk

**3D:** 3 boyutlu

**3D-STE:** Speckle tracking echocardiography

**4C:** 4 boşluk

**A:** Atriyal kontraksiyonu gösteren transmitral akım paterni

**AF:** Atriyal fibrilasyon

**AY:** Aort yetmezliği

**CW:** Devamlı Akım

**DEHB:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

**DT:** Deselerasyon zamanı

**E:** Hızlı ventriküler dolumu gösteren transmitral akım paterni

**EKG:** Elektrokardiyografi

**EKO:** Ekokardiyografi

**ET:** Ejeksiyon zamanı

**FDA:** Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**GAS:** Global area strain

**GCS:** Global circumferencial strain

**GLS:** Global longitudinal strain

**GLSH:** Global longitudinal strain hızı

**GRS:** Global radial strain

**HFpEF:** Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

**HKMP:** Hipertrofik Kardiyomiyopati

**IVCT:** İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

**IVRT:** İzovolümetrik relaksasyon zamanı

**LA:** Sol atriyum

**LV:** Sol ventrikül

**LVEDÇ:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı

**LVEDP:** Sol ventrikül end-diyastolik basıncı

**LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**LVESÇ:** Sol ventrikül sistol sonu çapı

**MAPSE:** Mitral anüler düzlem sistolik hareketi

**MY:** Mitral yetmezliği

**OSB:** Otizm Spektrum Bozukluğu

**PAB:** Pulmoner arter basıncı

**PCWP:** Pulmoner kapiller wedge basıncı

**PW:** Nabızlı Akım

**PY:** Pulmoner Yetmezlik

**ROI:** Strainde ilgilenilen Bölge

**SPAB:** Sistolik pulmoner arter basıncı

**TAPSE:** Triküspit anüler düzlem sistolik hareketi

**TDI:** Doku Doppler görüntüleme

**TTE:** Transtorasik Ekokardiyografi

**TY:** Triküspit yetmezliği

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tablo 2.1. :DSM-5'e göre DEHB tanı kriterleri.....                                                                           | 10    |
| Tablo 4.1. :Tüm çalışma grubunun demografik özellikleri.....                                                                 | 53    |
| Tablo 4.2. :Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....                    | 54    |
| Tablo 4.3. :Çalışma grubunun ekokardiyografik verileri .....                                                                 | 54-55 |
| Tablo 4.4. :Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının genel ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması.....        | 56    |
| Tablo 4.5. :Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının doku doppler ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması..... | 57    |
| Tablo 4.6. :Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının strain ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması.....       | 57-58 |
| Tablo 4.7. :İlaç kullanım süresi ile klinik ve ekokardiyografik verilerin korelasyonu.....                                   | 58-59 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil-2.1. : Doku Doppler görüntüleme ile mitral annülüse ait sistolik ve diyastolik dalgalar.....                        | 32 |
| Şekil-2.2. : Transmitral akım paterninde E, A dalgası ve DT.....                                                          | 39 |
| Şekil 3.1. : Apikal 4 boşluk kesitinde sol ventrikül segmentlerinin longitudinal zirve strain değeri ve zaman eğrisi..... | 51 |
| Şekil 3.2. : Şekil 3.2. Sol ventrikül Bull's eye plot.....                                                                | 52 |
| Şekil 4.1. : İlaç kullanım süresi ile körele olan verilerin scatter-dot diyagramı.....                                    | 60 |

## ÖZET

**Amaç:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde en yaygın görülen ve tedavisinde başta metilfenidat olmak üzere birçok farmakolojik ajanın sıklıkla kullanıldığı nörogelişimsel bir bozukluktur. Literatürde metilfenidatın uzun dönem kullanımının kardiyovasküler sistem açısından ne kadar güvenli olduğu noktasında görüş farklılıkları bulunmaktadır; ilacın hipertansiyon, miyokart enfarktüsü, ventriküler artimi, ani kardiyak ölüm, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve stroke riskini arttırdığına dair veriler mevcuttur. Çalışmamızda uzun dönem uzun etkili metilfenidat kullanan DEHB tanılı hastaları, yaş cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle klinik ve ekokardiyografik özelliklerine göre karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne yönlendirilen DEHB tanılı, 2 yıl ve üzeri uzun etkili metilfenidat kullanımı olan 70 hasta ile 51 sağlıklı gönüllü alındı. Transtorasik ekokardiyografi kullanılarak M-Mode, 2D, Doppler ve 2D-Speckle Tracking gibi temel ve ileri tekniklerle hastalar değerlendirildi. Strain görüntüler analiz program ile işlem sonrası diğer tüm veriler ise anlık olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş vaka ve kontrol grupları arasında klinik özellikler açısından vücut kitle indeksi (Vaka grubunda  $22,50 \pm 4,05$ , kontrol grubunda ise  $24,03 \pm 3,58$ 'di. ( $p < 0,05$ )) ve sistolik kan basıncı (Vaka grubunda  $120,87 \pm 12,16$ , kontrol grubunda ise  $116,25 \pm 11,38$ 'di. ( $p < 0,05$ )) arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark bulunmaktaydı. Her iki parametre yine ilaç kullanım süresiyle de sırasıyla negatif ve pozitif şekilde anlamlı korelasyon göstermekteydi. 2D-STE tekniği ile alınan apikal dört boşluk, üç boşluk, iki boşluk ve global longitudinal strain değerlerinde vaka ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. ( $p =$  sırasıyla 0,946, 0,311, 0,568 ve 0,397) LV E'(Lateral) değeri de vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü, ancak normal sınırlarda kalmaktaydı. ( $18,62 \pm 2,99$ 'e kıyasla  $20,48 \pm 3,66$   $p < 0,05$ ) İlaç kullanım süreleri ile LV E'(Lateral), RV E'(Lateral) ve RV A'(Lateral) değerleri yine normal sınırlarda kalmakla beraber negatif korelasyon göstermekteydi. ( $p < 0,05$ ) Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarında normal sınırlarda olmakla beraber E/E' ( $p = 0,924$ ), LVEF ( $p = 0,174$ ), Tei indeksi ( $p = 0,763$ ), TAPSE ( $p = 0,072$ ) ve MAPSE

( $p = 0,138$ ) gibi bir çok parametre arasında istatistiksel anlamlılık yaratan bir ilişki bulunmamaktaydı. Çalışmada kapak yapıları ve yetmezlikleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** Tüm parametreler göz önüne alındığında, uzun dönem uzun etkili metilfenidat kullanımını incelediğimiz geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemindeki bireylerde; ilacın kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu yaratmadığını, vaka ve kontrol grupları arasında fark gösteren E' lateral değerinin ve kullanım süresi ile çok zayıf derecede korelasyon gösteren LV E'(Lateral), RV E'(Lateral) ve RV A'(Lateral) değerlerinin direkt olarak kardiyak disfonksiyonu yansıtmayacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Metilfenidat, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Strain

## ABSTRACT

**Background:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that is most common in children and adolescents, and many pharmacological agents, especially methylphenidate, are frequently used in its treatment. There are differences of opinion in the literature on how safe the long-term use of methylphenidate is for the cardiovascular system; There are data that the drug increases the risk of hypertension, myocardial infarction, ventricular arrhythmia, sudden cardiac death, cardiomyopathy, heart failure, pulmonary hypertension and stroke. In our study, we aimed to compare ADHD patients using long-term long-acting methylphenidate with age-sex-matched healthy volunteers according to their clinical and echocardiographic characteristics.

**Material and Methods:** Our study included 70 patients with ADHD who were referred to the Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Cardiology Clinic, who had been using long-acting methylphenidate for 2 years or more, and 51 healthy volunteers. Patients were evaluated with basic and advanced techniques such as M-Mode, 2D, Doppler and 2D-Speckle Tracking using transthoracic echocardiography. Strain images were evaluated with the analysis program and all other data were evaluated instantly after the procedure.

**Results:** Body mass index ( $22.50 \pm 4.05$  in the case group and  $24.03 \pm 3.58$  in the control group ( $p < 0.05$ )) and systolic blood pressure in terms of clinical characteristics between the case and control groups matched for age and sex. (It was  $120.87 \pm 12.16$  in the case group and  $116.25 \pm 11.38$  in the control group. ( $p < 0.05$ )) there was a statistically significant difference. Both parameters also showed significant negative and positive correlations with the duration of drug use, respectively. There was no difference between the case and control groups in the apical four-chamber, three-chamber, two-chamber and global longitudinal strain values obtained with the 2D-STE technique. ( $p = 0.946, 0.311, 0.568$  and  $0.397$ , respectively) LV E'(Lateral) value was also significantly lower in the case group compared to the control group, but remained within the normal range. ( $20.48 \pm 3.66$  versus  $18.62 \pm 2.99$ ,  $p < 0.05$ ) The duration of drug use and LV E'(Lateral), RV E'(Lateral) and RV A'(Lateral) values were still within normal limits, but showed a negative correlation. ( $p < 0.05$ ) In our study, although within normal limits in the

case and control groups, E/E' ( $p = 0.924$ ), LVEF ( $p = 0.174$ ), Tei index ( $p = 0.763$ ), TAPSE ( $p = 0.072$ ) and MAPSE ( $p = 0.138$ ), there was no statistically significant relationship between many parameters. In the study, no significant difference was found between the two groups in terms of valve structures and insufficiency.

**Conclusion:** Considering all parameters, in individuals in late adolescence and early adulthood we examined the long-term use of long-acting methylphenidate; We believe that the drug does not cause cardiovascular dysfunction, the E' lateral value, which differs between the case and control groups, and the LV E'(Lateral), RV E'(Lateral) and RV A'(Lateral) values, which are very weakly correlated with the duration of use. We think that it does not reflect diastolic dysfunction.

**Key words:** Methylphenidate, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Global Longitudinal Strain (GLS)

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda ve ergenlerde en sık teşhis edilen ve farmakolojik olarak tedavi edilen nörogelişimsel bozukluk Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)'dur. Psikostimülan ilaçların çocuk ve erişkinlerde DEHB semptomları olan fiziksel hiperaktiviteyi ve odaklanmayı sürdürmemeyi önemli ölçüde iyileştirdiği gözlemlenmiştir. (1-2-3) Tüm DEHB ilaçlarının prospektüslerinde potansiyel ciddi olumsuz kardiyovasküler reaksiyonlar ile ilgili uyarılar bulunur. (4) Güncel verilere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 6,1 milyon çocuk ve ergen DEHB'ye yönelik olarak FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı ilaç tedavisi almakta, bunlar arasında ise metilfenidat başta olmak üzere, amfetamin, lisdeksamfetamin, atomoksetin ve metamfetamin yer almaktadır. (5)

Metilfenidat ilk olarak 1944'te sentezlendi ve 1955'te Amerika Birleşik Devletleri'nde tıbbi kullanım için onaylandı. (6) DEHB'yi tedavi etmek için kullanılan tüm ilaçlar, benzer kimyasal yapılara ve fizyolojik aktivitelere sahip sempatomimetik aminlerdir. Bu bileşikler prefrontal kortekste noradrenalin ve dopamin düzeylerini artırarak merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiler yapar ve kalp ve kan damarlarındaki adrenerjik reseptörleri uyarak istirahat kalp hızında ve kan basıncında artışa sebep olabilirler. (7)

Metilfenidatın uzun dönem kullanımının kardiyovasküler sistem açısından ne kadar güvenli olduğu noktasında görüş farklılıkları vardır. Henissen ve arkadaşlarının yaptığı 5837 hastayı içeren 18 çalışmanın meta-analizinde metilfenidatın sistolik kan basıncı üzerinde anlamlı artış sağlarken, diyastolik kan basıncı ve kalp hızında anlamlı bir değişiklik yapmadığı görülmüştür. (8) Vitello ve arkadaşlarının yaptığı 7-9 yaş arası 579 çocuğu içeren çalışmada psikostimülan tedavinin, 10 yıllık gözlem süresi boyunca prehipertansiyon veya hipertansiyon riskini arttırmadığı bununla birlikte tedavi sırasında kalp hızı üzerinde kalıcı bir adrenerjik etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. (9) Schellman ve arkadaşlarının 3-17 yaş arası 241,417 katılımcı ile yapılan kohort çalışmasında ani ölüm veya ventriküler aritmi oranında psikostimülan kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (10) Wilkinson ve arkadaşlarının 28 rhesus maymunuyla yaptığı çalışmada 5 yıllık takiplerde metilfenidat kullanımının artmış kardiyovasküler riskle ilişkisi olmadığı görülmüştür. (11) Sıçanlarda ve farelerde yapılan iki çalışma,

metilfenidata maruz kalan hayvanların miyokardında anormal ve dejeneratif ultrastrüktürel değişiklikler göstermiştir. (12) Bununla birlikte, metilfenidat maruz kalan sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, kalpte hiçbir histopatolojik değişiklik veya kalp hasarının serum biyobelirteçlerinde yükselme bulunmamıştır. (13,14) Shin JY ve arkadaşlarının 17 yaşından küçük 1224 hastayla yaptıkları çalışmada DEHB için metilfenidat başlanması sonrası özellikle erken dönemde aritmi ve MI riskinin göreceli arttığı gösterilmiştir. (15) Dalsgaard ve arkadaşlarının 1990-1999 yılları arasında Danimarka’da doğan tüm çocuklar arasında yaptığı ortalama 9,5 yıllık takipli kohortta DEHB tanısı alıp psikostimülan ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre kardiyovasküler olay (aritmî (23%), serebrovasküler hastalık (9%), hipertansiyon (8%), iskemik kalp hastalığı (2%), kalp yetmezliği (2%), ve pulmoner hipertansiyon (<1%)) sıklığında artış görülmüştür. (16) Son otuz yıl içerisinde metilfenidant ya da amfetamin kullanan çocuklarda ani kardiyak ölüm vakaları da bildirilmiştir. (17,18) Schelleman ve arkadaşlarının en az 18 yaşında olan 43,999 bireyden oluşan bir kohort çalışmasında, metilfenidat kullananları kullanmayanlarla karşılaştırılmış, medyan takip süresi 60 gün olan çalışmada metilfenidat kullanıcıları arasında ani kardiyak ölüm ventriküler aritmî için önemli ölçüde artmış risk gösterilmiştir. (19)

Fizyopatolojik açıdan kronik aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi, kalbin iş yükünü artırır ve hipertansiyona, endotelyal disfonksiyona, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmî epizotlarına sebep olur buna karşın vagal aktivite ise vazodilatör etki sağlar, kan basıncını düşürür ve kalp hızı değişkenliğini iyileştirir. (20,21) DEHB nedeni ile tedavi edilen hastalar çoğunlukla genç ve kardiyovasküler açıdan sağlıklıdır, yayınlanan çalışmaların çoğu kısa süreli olduğu ve az sayıda yan etkiden bahsedilmesi nedeniyle, sağlık profesyonelleri ve geri kalan toplumda semptomimetik aminlerin kardiyovasküler olumsuz etkilerinin olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, astım, kalp yetmezliği ve hipotansiyon için kullanılan diğer semptomimetik ilaçlar, özellikle mevcut kardiyovasküler hastalığı olanlarda olay riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. (20)

Transtorask ekokardiyografi ucuz, kolay ulaşılabilir, non-invaziv olması ve değerli prognostik bilgiler vermesine rağmen bazı kısıtlılıklar taşır. Erken dönemdeki kardiyak patolojiler hakkında yetersiz bilgi vermesi, suboptimal görüntü pencereleri, ön ve ardyük bağımlı olması önemli sorunlardır. Konvansiyonel olarak M-mod, 2D ve doppler görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır.

Standart ekokardiyografik teknikler ile miyokardın sadece radyal kontraktilesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilmektedir. Son yıllarda gündemimizde sıkça yer alan strain tekniği ile bölgesel ve global miyokard fonksiyonları daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmektedir. LV segmentlerinin hareketinin farklı hızlarda ve miktarlarda olması deformasyon kavramını ortaya çıkarır. Bu deformasyon ekokardiyografide strain terimi ile açıklanır. Erken evredeki miyokardiyal hastalıklarda longitudinal fonksiyonlarda azalma radyal ve sirküferansiyal kompanzasyon ile karşılanır ve LVEF normal sınırlarda tutulur. Strain görüntülemenin avantajı, kardiyak fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri dahi belirleyebilmesi, erken evre tanı imkânı sağlaması klinisyene global ve bölgesel miyokardiyal fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesini sağlamasıdır. LV longitudinal strainin prediktif değeri, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, inme, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, atriyal fibrilasyon, kardiyomiyopati, kardiyotoksitite, konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli kardiyovasküler patolojilerde gösterilmiştir. (22,23,24,25,26,27,28,29)

Biz bu yaptığımız çalışmayla uzun süreli artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu yolu ile metilfenidat kullanan grubun sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında miyokardiyal fonksiyonlarında farklılık olup olmayacağı, varsa ortaya çıkabilecek değişikliklerin toplam kullanım süresi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

DEHB bireyin dikkatini görev ve sorumluluklarına vermekte güçlük yaşaması veya aşırı hareketli, aceleci, konuşkan olması durumudur. DEHB’de; dikkat eksikliği ve hiperaktivite olmak üzere iki temel patoloji mevcuttur.

**Dikkat Eksikliği:** Bireyin yaşına, sosyal ve kültürel özelliklerine göre konsantre olmakta güçlük çekmesi, unutkanlık hali, dağınık olması, işlerini organize etmekte zorluk yaşaması, bir işe konsantre olduktan sonra ise basit uyaranlarla çok kolay bir şekilde dikkatinin dağılması, dikkat ve sabır gerektiren işlerden kaçınması ve sık sık ufak hatalar yapmasıdır.

**Hiperaktivite:** Kişinin yaşına göre fazla hareketli, aceleci veya konuşkan olmasıdır.

Kişide her iki patolojide varsa bu duruma DEHB birleşik görünüm, kişide dikkat eksikliği var ama hiperaktivite yoksa dikkat eksikliği alt görünümü, kişide sadece aşırı hareketlilik var ama dikkat eksikliği yoksa hiperaktivite alt görünümü denir.

#### 2.1.1 DSM Sınıflandırmasında DEHB

DEHB ilk olarak Amerikan Psikiyatri Birliğinin (APA) DSM-2’de bu bozukluğu “Çocukluktaki hiperkinetik sendrom” olarak adlandırmasından sonra DSM sınıflandırmasına girmiştir. DSM-2’de tanı hiperaktivite, dikkat kısıtlılığı ve impulsivite (dürtüsellik, kolay uyarılabilirlik) olarak belirlenmiştir. (APA 1968). DSM-3’te dikkat eksikliği bozukluğu; hiperaktiviteli ya da hiperaktivitesiz olarak tanımlanmış ve temel belirtiler dikkatsizlik, hareketlilik ve huzursuzluk olarak belirlenmiştir (APA 1987). DSM-4’te de dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu başlığı altında yerini almıştır (APA 2000). DSM-5’e gelindiğinde ise DEHB’nin hayat boyu süren bir bozukluk olduğunun altı çizilerek birtakım değişikliklere gidilmiştir.

#### DSM-5’te DEHB

DSM’nin önceki versiyonları DEHB’nin bir çocukluk çağı bozukluğu olduğunu temel alır. Araştırmalar, çocuklukta yaşanan DEHB semptomlarının olguların önemli bir bölümünde yetişkinlikte de devam ettiğini ve bu nedenle

bireylerin işlevselliğinin bozulduğunu göstermektedir. Yapılan gözlemsel çalışmalarda, çocukluğunda DEHB tanısı alan olguların %40-60'ında DEHB belirtilerinin ergenlik ve erişkinlikte de devam ettiği gösterilmiştir. (30) Geri kalan olguların ise büyük çoğunluğunda ergen ve erişkin DEHB tanısını tam olarak karşılanmasa da DEHB belirtileri sınırda ve kişinin işlevselliğini bozmaktadır. (31) Sonuçta çocuklukta DEHB olan olguların bir kısmı erişkinlikte DEHB tanısını çocukluk ölçütlerine göre karşılamasalar da DEHB'ye ilişkin işlevsel bozulmayı ve eşik altı semptomları sıklıkla barındırmaktadır. (32) Bu bağlamda, DSM-5 düzenlenirken DEHB'nin çocuklukla sınırlı bir bozukluk olmadığına altı oldukça net bir biçimde çizilmiştir. DSM-5 'in erişkin DEHB'ye yönelik düzenlemeleri şöyle sıralanabilir:

- Tanı kriterlerini açıklamak için sadece çocukluk yaş grubuna yönelik değil yetişkinlikte görülen DEHB'ye özgü örneklerle yer verilmiştir (örneğin fatura ödemeyi unutma, cüzdanını unutma vb.)
- DEHB tanısı için dikkat eksikliği veya hiperaktivite/impulsivite alanlarında 6/9 ölçüt yerine 5/9 kriterin karşılanması yeterli bulunmuştur. Çünkü yapılan çalışmalar erişkin DEHB olan olgularda 5 veya 6 DEHB ölçütü karşılayan olgular arasında herhangi bir farklılık bulunmadığını göstermektedir.
- DSM-4'te DEHB "Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar" kategorisinde, "Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları" başlığında bulunurken DSM-5'te "Nörogelişimsel Bozukluklar" kategorisinin altında yer almaktadır. Bu değişiklik DEHB'nin hayat boyu süren bir bozukluk olduğunu vurgulamaktadır.
- Başlangıç yaşı olarak 7 yaşın kesin bir biçimde ifade edilmesi uzun yıllardır tartışılmaktadır. (33) DEHB birleşik tip veya hiperaktivite baskın tip olan olgularda DEHB belirtilerinin 7 yaşından önce başlaması ve bir miktar bozulmaya yol açabilmesi şeklinde DSM-4'te belirtilen ölçüt genellikle onay görmekle birlikte DEHB dikkat eksikliği alt tip olgularda bu ölçüt önemli bir sorun oluşturmaktaydı. Okul öncesi dönemde dikkatin sistematik bir biçimde değerlendirilmesi genellikle pek mümkün olmadığından sadece dikkat eksikliği olan olguların en azından okul döneminde değerlendirilmesi hatta akademik olarak sınanmaları için biraz üst

sınıflara gelmeleri beklenmelidir. Bu durum göz önüne alınarak DSM-5’te başlangıç yaş ölçütü 12 olarak değiştirilmiştir.

-DEHB’nin tanısıl geçerliği üst düzeyde olmasına karşın alt tipler için bu durum söz konusu değildir. Yapılan çalışmalar alt tiplerin ilerleyen yıllarda büyük değişiklikler gösterdiğini belirtmektedir. Özellikle 4-5 hiperaktivite/impulsivite ölçütünü karşılayan DEHB dikkat eksikliği alt tipi olan olguların birleşik tip olan olgulardan farklı olmayabileceği, süreç içerisinde bu kategoriler arasında sürekli bir geçirgenlik olduğu görülmüştür. (34) Bu durumda DSM-5’e dördüncü bir alt kategori görünümü eklenmesi önerilmiştir. DEHB-restriktif olarak adlandırılması önerilen bu grubun dikkat eksikliği ölçütlerini karşılayan ama 3’ten az hiperaktivite/impulsivite ölçütleri olan olgular olması önerilmiştir. Ancak yeterli nöropsikolojik ve nörobiyolojik veri olmaması nedeniyle bu değişiklikten vazgeçilmiştir. Sonuç olarak DSM-5 çalışma grubu DEHB alt tiplerinde değişiklik yapmamış sadece DEHB alt tiplerinin geçerliliğinin düşük olmasına vurgu yapması bakımından “alt tip” kavramını görünüm kavramıyla değiştirmiştir.

- DSM-4’te otizm spektrum bozukluğu olan olgularda DEHB eş tanısı konmasına izin verilmemekteydi. DSM-4’te yer alan bu dışlama ölçütüne karşın OSB olan olguların en azından %50 kadarında DEHB görüldüğü bildirilmekte ve bu iki bozukluğun bir arada görüldüğü durumlara ilişkin birçok çalışma bulunmaktaydı. DSM-5’te DEHB tanısı için OSB’nin dışlama ölçütü olması kaldırılmıştır. Her iki bozukluğun komorbid olarak görülebileceği kabul edilmiştir.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

APA verilerine göre DEHB’ye okul çağı çocuklarının %3-7’sinde rastlanmaktadır. Literatürde en çok araştırılan başlıklardan biri olan DEHB’nin prevalansına ilişkin %0,2-0,4 ile %23,4-27 gibi birbirinden oldukça farklı rakamlar bulunmuştur. Son yıllarda yapılan bir meta-analizde DEHB’nin dünya çapındaki prevalansının %5,29 (35) ve %5,9-7,1 (36) olduğu gösterilmiştir. Bu iki büyük meta-analiz çalışması ve sistematik gözden geçirmede DEHB prevalansındaki farklı sonuçların temelde metodolojik özelliklerden kaynaklandığı belirtilmiş ve DEHB’nin tüm dünyada benzer sıklıkta görülen bir bozukluk olduğu vurgulanmıştır. (35,36,37)

Hastalığın klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Epidemiyolojik araştırmalarda oran 3/1 iken; klinik araştırmalarda 9/1 olarak bildirilmiştir. Bu farklılığın davranışsal semptomlara kadınlarda daha az rastlanmasından ve yine kadınlarda daha az tedavi başvuru sıklığı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. (38) Birçok çalışmada DEHB dikkat eksikliği baskın tipin diğer alt tiplere oranla daha sık görüldüğü bunu DEHB birleşik tip ve hiperaktivite-impulsivite baskın tipin izlediği saptanmıştır. Her üç alt tipte erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir. Kızlarda DEHB dikkat eksikliği baskın tip diğer alt tiplere oranla daha sık görülmektedir. (36)

Ülkemizde 620 çocukla, tarama ve tanısal görüşme sonrası, kategorik ve boyutsal tanı yaklaşımı ve son olarak ebeveyn /öğretmen görüşleri temel alınarak gerçekleştirilen çalışmada DEHB prevalansı ebeveynin boyutsal yaklaşımı ile %5, öğretmenlerin DSM-3R kriterlerini değerlendirmeleri ile %10,6 olarak bulunmuş ve duruma bağlı DEHB prevalansı %2,9 olarak saptanmıştır. (39) Ebeveyn /öğretmen ölçeklerine göre tanı alan 1425 çocukla gerçekleştirilen bir başka çalışmada 6-15 yaş arası DEHB prevalansı %8,1 olarak belirlenmiştir. (40) Ülkemizde DEHB prevalansı konusunda yapılan en büyük çalışmada ilkokul 2.sınıftan başlayarak DEHB prevalansının boylamsal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır. İyi belirlenmiş ve yeterli sayıdaki okul örneklemiyle iki kademeli değerlendirme (tarama yapılması sonrası olguların seçilmesi) yöntemiyle, DSM-4 tanı ölçütleri kullanılarak, yarı yapılandırılmış tanı görüşmesi yapılan (K-SADS), çocuk, ebeveyn ve öğretmenden bilgi alınarak kısa WISC-R ile mental değerlendirme yapılan ve bozulma kriteri göz önüne alınan bu çalışmada DEHB prevalansı ilk yıl için %13,8, ikinci yıl için %12,5, üçüncü yıl için %12,9 olarak bulunmuştur. Dört yıllık ortalamada prevalans %12,7 olarak bulunmuştur. (41)

### **2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez**

DEHB'nin birçok genetik ve çevresel biyolojik faktörün erken gelişim sırasındaki etkileşimiyle oluşan kompleks bir etiyolojisi olduğu bilinmektedir. (42) Etiyolojisinde temel rolü genetik etkenlerin oynadığı ve DEHB'nin oluşumunda 0,79'luk bölümü açıkladığı gösterilmiştir. (43) Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları, aday gen çalışmaları ve genomwide çalışmalarının ortak sonucu DEHB'nin son derece güçlü genetik geçişe sahip olduğunu göstermektedir.

Aile çalışmalarında DEHB'li çocukların hem ebeveynlerinde hem de kardeşlerinde DEHB riskinin kontrol gruplarına göre 2-8 kat arttığı gösterilmiştir. (31) İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde konkordansın 0,80 düzeyinde olduğu ve biyolojik akrabalarda evlat edinilen ailelere göre DEHB sıklığının çok daha yüksek olduğu bulunmuştur. DEHB etiyojisinde öne çıkan genler dopaminerjik; DRD4, DAT1, DRD5, COMT; nöradrenerjik: DBH, ADRA2A; serotonerjik: 5-HTT, HTR1B, HTR2A; kolinerjik: CHRNA4 ve santral sinir sistemi gelişim yollarında; SNAP 25, BDNF genleridir. (44,45) Bunlar arasında DRD4 ve DAT1 başta olmak üzere dopaminerjik aday genlerin en yüksek etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak bu genlerin etki boyutunun tek başına DEHB'yi açıklamaktan son derece uzak olduğu DRD4 ve DAT1'de dahil olmak üzere hiçbir aday genin tek başına DEHB oluşumundan sorumlu olamayacağı ancak genetik yatkınlık düzeyi ile çevresel etkenler arasındaki etkileşimin hastalığı ortaya çıkardığı düşünülmektedir. (46)

DEHB ilk tanımlandığı yıllardan itibaren frontal korteksin etiyojisinde önemli rol aldığı gösterilmiş gelişen görüntüleme çalışmalarıyla bu bölgenin yanı sıra striatal ve serebellar bölgelerinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Difüzyon MR görüntüleme çalışmalarında beyaz madde bağlantıları açısından DEHB olguları ve sağlıklı kontroller arasında farklılıklar olabileceği gösterilmiştir. (47,48)

DEHB'nin nörobiyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar, dopaminerjik ve nöradrenerjik yollarındaki anormalliklerin hastalığın oluşumundaki rolünü göstermektedir. Dopamin ve dopaminden sentezlenen nöradrenalin seviyelerinin yeterli olması, yürütücü işlev gibi prefrontal korteks işlevleri için gereklidir. DEHB ile ilişkilendirilen kortiko-striato-talamik bölgelerde dopamin konsantrasyonu yüksektir. (49) Malnütrisyon, eser element ve doymamış yağ asidi eksiklikleri, annenin gebelikte sigara içmesi, alkol, kimyasal ve ağır metal maruziyeti, perinatal stres ve düşük doğum ağırlığı ve travmatik beyin hasarı gibi psikososyal faktörlerin DEHB patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir. (50,51)

#### **2.1.4. Tanı, Değerlendirme ve Klinik**

Çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluk olan DEHB açısından çocuk psikiyatrisine başvuran tüm olguların değerlendirilmesi oldukça faydalıdır. Dikkati toplayamama, ders çalışamama, ders başarısızlığı, dalgınlık, unutkanlık, sürekli hareket halinde olma, huzursuzluk, çok konuşma, acelecilik, sırasını

bekleyememe, isteklerini erteleyememe gibi sık rastlanan belirtiler sorgulanmalıdır. Eğer ebeveyn veya çocuk dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik alanlarının birinde bile önemli düzeyde sorun yaşadıklarını belirtiyorsa DEHB için detaylı değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme çocuk ve ebeveynle psikiyatrik görüşme yapılması, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsünün alınması, öğretmenden bilgi alınması ve eşlik eden tanıların değerlendirilmesi ve gereken durumlarda ek inceleme ve testlerin yapılmasını kapsar. Çocukla yapılan görüşmede çocuğun genel görünümü, görme-işitme duyuları, mizacı, duygudurumu ve düşünce işleyişi değerlendirilerek genel bir mental durum muayenesi yapılmalıdır. Günlük hayatı, okul, ev, arkadaş ilişkileri gibi konularda konuşulurken kelime hazinesi, düşünce işleyişi ve düşünce içeriğinin yaşına, sosyal ve kültürel durumuna uygunluğu değerlendirilebilir. Ebeveynle görüşmede çocuklarını doktora neden getirdiklerinin, sorunların ne zaman ve nasıl başladığının ve varsa önceki tedavi girişimlerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bu psikiyatrik değerlendirme sonrasında tanı için DSM-5'teki on sekiz belirti ebeveynle beraber değerlendirilmeli; bu belirtilerin hangilerinin bulunduğu ne düzeyde sorunlara yol açtığı ne zaman başladığı ve hangi ortamlarda görüldüğü sorgulanmalıdır. (Tablo 1.1.) DEHB tanısı konabilmesi için dokuz dikkat eksikliği veya dokuz hiperaktivite belirtisinden en az altısının bulunması, bu belirtilerin en az iki ortamda görülmesi, kronik formda olması, 12 yaşından önce başlaması ve işlevselliği bozacak düzeyde olması gerekmektedir. Ebeveyn görüşmesinde aile öyküsü ve işleyişi ayrıntılı değerlendirilmelidir. DEHB ve DEHB'ye sıklıkla eşlik eden karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğunun tanı, tedavi ve prognozunda anne babanın psikiyatrik durumu ve aile sorunları son derece önemli olduğundan aile anamnezi oldukça değerlidir. Çocuğun anne karnından başlayarak tıbbi ve psikiyatrik gelişiminin ve tedavilerinin öğrenilmesi anamnezin en önemli noktalarındandır. Olgularda genel fizik muayene yapılır, boy-kilo ve nabız-tansiyon kontrolü istenir. EEG, MR, SPECT gibi tetkikler rutin istenmez. Tanı ve tedavi sürecinde tüm olguların düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Bunun üç temel amacı vardır:

**Tablo 2.1. DSM-5'e göre DEHB tanı kriterleri**

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

1.Dikkatsizlik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı yada daha çok belirti en az altı ay sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşıt gelmenin, düşmanlı tutumun ya da verilen görevleri ya da yönergeleri anlayamamanın bir dışı vurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

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

2.Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Gelişimsel düzeye uygun olmayan ve toplumsal ve okulla/işle ilgili etkinlikleri doğrudan olumsuz etkileyen, aşağıdaki altı (ya da daha çok) belirti en az altı aydır sürmektedir.

Not: Belirtiler, yalnızca, karşıt olmanın, karşı gelmenin, düşmanlı tutumun ya da verilen görevleri ya da yönerge leri anlayamamanın bir dışıvurumu değildir. Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde (17 yaşında ve daha büyük olanlarda) en az beş belirti olması gerekir.

- a) Çoğu kez, kıpırdanır ya da ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrınır.
- b) Çoğu kez, oturması beklediği durumlarda oturduğu yerden kalkar.
- c) Çoğu kez, uygunsuz ortamlarda, ortalıkta koşuturur durur ya da bir yerlere tırmanır. (Not: Yaşı ileri gençlerde ve erişkinlerde, kendini huzursuz hissetmekle sınırlı olabilir.)
- d) Çoğu kez, boş zaman etkinliklerine sessiz bir biçimde katılamaz ya da sessiz bir biçimde oynayamaz.
- e) Çoğu kez, “her an hareket halinde”dir, “motor takılmış” gibi davranır.
- f) Çoğu kez aşırı konuşur.
- g) Çoğu kez, sorulan soru tamamlanmadan yanıtını yapıtırır.
- h) Çoğu kez sırasını bekleyemez.
- i) Çoğu kez, başkalarının sözünü keser ya da araya girer.

B- On iki yaşından önce birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik- dürtüsellik belirtisi olmuştur.

C- Birkaç dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik–dürtüsellik belirtisi iki ya da daha çok ortamda vardır.

D- Bu belirtilerin, toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E- Bu belirtiler, yalnızca, şizofreni ya da psikozla giden bir bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Olup olmadığını belirtiniz: 314.01(F90.2) Bileşik görünüm: Son altı ay içinde, hem A1 (dikkatsizlik), hem de A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütleri karşılanmıştır. 314.00(F90.0) Dikkatsizliğin baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmamıştır. 314.01(F90.1) Aşırı hareketliliğin/dürtüsellüğün baskın olduğu görünüm: Son altı ay içinde, A2 (aşırı hareketlilik/dürtüsellik) tanı ölçütü karşılanmış, ancak A1 (dikkatsizlik) tanı ölçütü karşılanmamıştır. Varsa belirtiniz: **Tam olmayan yatışma gösteren:** Daha önceden bütün tanı ölçütleri karşılanmış olmakla birlikte, son altı ay içinde bütün tanı ölçütlerinden daha azı karşılanmıştır. Ve belirtiler bugün için de toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevsellikte bozulmaya neden olmaktadır. O sıradaki ağırlığını belirtiniz: **Ağır olmayan:** Tanı koymak için gerekli belirtilerden, varsa bile, biraz daha çoğu vardır ve belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği çok az bozmaktan öteye gitmemiştir. **Orta derecede:** Belirtiler ya da işlevsellikteki bozulma “ağır olmayan” la “ağır” arasında orta bir yerdedir. **Ağır:** Tanı koymak için gerekli belirtilerden çok daha çoğu ya da birkaç, özellikle ağır belirti vardır ya da belirtiler toplumsal ya da işle ilgili işlevselliği ileri derecede bozmuştur

- Geçirilmiş ensefalit, kurşun intoksikasyonu veya ciddi kafa travması sonucunda dil ve motor bozukluklar gibi nörolojik bozukluklarla birlikte dikkat eksikliği görülebilir.

- Hipertiroidi, hiperaktivite ve ajitasyon belirtilerine yol açabilmekle birlikte sıklıkla hipertiroidinin diğer belirtileriyle beraber buna neden olur. Bu nedenle rutin olarak değil ama klinik şüphe varsa tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

-Epilepsiden şüphelenilen olgularda veya geçirilmiş nöbet öyküsü olan çocuklarda EEG veya nörolojik bakı istenebilir. MRI, PET veya SPECT ise nörolojik bir bozukluk olduğunda çocuk nörolojisi konsültasyonu ile istenebilir.

Zekâ testleri olguların mental kapasitesi ve akademik başarısı arasında farklılık olup olmadığını belirlenmesi ve öğrenme bozukluğuyla ayırıcı tanı yapılması bakımından yararlıdır. DEHB değerlendirmesinde olgunun kendisi, ebeveynleri ve öğretmenleri tarafından bazı ölçekler kullanılması oldukça faydalıdır. Olgu tarafından doldurulan cümle tamamlama testi, ebeveynleri ve öğretmenleri tarafından doldurulan DSM-4 DEHB belirti listesi sıklıkla kullanılır.

Okul öncesi DEHB'li çocuklar için aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve dikkat sorunları ile ilişkili agresif davranışlar, öfke nöbetleri, karşı gelme davranışları, zayıf akran ilişkileri, konuşma gecikmesi ya da konuşma bozuklukları nedeniyle çocuk psikiyatristine başvururlar. (52) Kreş ortamında diğer çocukların oyunlarını bozarlar, uyku saatinde uyumazlar, uyumsuz davranışlar sergilerler. Hareketli ve gürültülü oyunlar oynamak isterler. Kazalar, düşme ve yaralanmalar sıktır. Güvenliklerini sağlamak için bir bakıcının ya da aile üyesinin gözetimine ihtiyaç vardır. (53) Okul öncesi çocuklarda yapılan çok merkezli bir çalışmada ebeveyn uygulama programları ile çocuklara yönelik davranışçı terapilerin DEHB belirtilerini azaltmada oldukça etkin olduğu, özellikle karşıt olma davranışlarını, agresyonu, yıkıcı davranışları ve hiperaktiviteyi azalttığı bildirilmiştir. Psikososyal yaklaşımlar ve davranışçı terapilerden fayda görmeyen, DEHB belirtileri orta/şiddetli düzeyde olan okul öncesi çocuklarda farmakolojik tedavilere geçilebilmektedir. Dekstroamfetamin 6 yaş öncesi çocuklarda FDA onaylı tek ilaç olsa da çalışmalar çoğunlukla kısa etkili metilfenidat ile yapılmıştır. PATS çalışmasında 1,25, 2,5 ve 7,5 mg/gün dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Etkin dozun 7,5mg/gün (2 ya da 3'e bölünmüş dozda) olduğu bildirilmiştir. (54) Metifenidata yanıtızsızlık ya da yan etki nedeniyle

kullanamama durumunda atomoksetin kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. (55) İlaç tedavilerinin bu yaş grubunda uzun dönem etkileri henüz bilinmemektedir. Okul çağı çocuklarına göre yan etkiler okul öncesi yaş grubunda daha sık ve şiddetlidir.

DEHB'nin fark edilmesi çoğunlukla okul çağı döneminde olmaktadır. Bunun nedeni temelde DEHB'nin okul başarısı ve sosyal uyum için gerekli olan alanları etkilemesidir. (56,57,58) Okul çağı DEHB'li çocukların akademik işlevselliklerinin daha fazla bozulduğu, okul başarılarının daha düşük olduğu ve daha fazla olasılıkla sınıf tekrarı yapmış oldukları bildirilmiştir. (57) İşlevsellikte ve sosyal ilişkilerde görülen bozulmalar çocukluk çağının ortalarında belirginleşmektedir. Ergenlik döneminde dürtüsel davranışlarda artış gözlenmektedir. (56) Artmış davranış sorunları, gürültülü hareketler, dürtüsellik ve sosyal ipuçlarına cevap verememe gibi sosyal beceri sorunları nedeniyle sosyal dışlanma görülebilir. DEHB tanısı için en az iki ortamda belirtilerin görülmesi gerektiğinden, okul çağında önerilen değerlendirme süreci ebeveyn, öğretmen, kardeş ve arkadaşlarından bilgi almak ve klinikte çocuğun davranışlarını izlemek şeklindedir. (59) Bazı yayınlarda ebeveyn ve öğretmenlerin alt tiplere açısından farklı bildirimlerde bulunduğu her iki grup arasındaki korelasyonun zayıf olduğu gösterilmiştir. (60) MTA çalışmasında davranış terapilerinin; DEHB'de agresyon, içe yönelim belirtileri, sosyal beceriler ve ebeveyn-çocuk ilişki sorunları gibi çekirdek olmayan belirtiler üzerine etkin olduğu, çekirdek DEHB belirtileri üzerine ise ilaç tedavisinin yönetimini kolaylaştırma yoluyla dolaylı yarar sağladıkları belirtilmiştir. (61,62,63) Bu nedenle günümüzde davranışsal yaklaşımlar açısından DEHB semptomlarından çok işlevsel bozulma üzerine odaklı bir değerlendirme yapılması önerilmektedir. Okul çağı çocuklarda ilaç tedavileri açısından tüm kılavuzlar stimülanları ilk seçenek tedavi olarak önermektedir. Stimülanlar içerişimde uzun etkili stimülanlar kullanım kolaylığı sağlayarak ilaç uyumunu arttırmaları, okulda alınmadıkları için bireyin stigmatize (etiketleme, damgalama) edilmesini önlemeleri ve kötüye kullanım risklerinin az olması nedeniyle kısa etkililere tercih edilmektedir. (61,62)

DEHB olan bir çocukta ergenliğe geçişte beyin gelişim hızındaki açık kısmen azalsa da devam eder. Kortikal incelmenin yeterli hızı kazanmamış olması şeklindeki bu açık ile DEHB semptomları arasındaki bağlantı özellikle prefrontal korteksin beynin kalanı üzerindeki zayıflığı biçiminde kendini göstermektedir. (64) Ergenlikle

birlikte fiziksel, duygusal ve zihinsel değişimler ortaya çıkar. Bu değişimler otorite sorunlarına, aile içi çatışmalara, tartışmalara neden olur. Ergenler bir sürü yenilikle karşılaşır. Alkol, madde ve cinsellik buna dahildir. Hem ergenliğin getirdiği değişimler ile başa çıkmaya çalışırlar hem de karşılaştıkları yeniliklere karşı kendilerini korumaya. Ancak bütün bunlar normal ergenlik döneminin zorluklarıdır. DEHB bu gelişimsel zorluklar ile başa çıkmayı zorlaştırır. (65) ocuklukta DEHB tanısı almış olguların en az %65'inin semptomlarının ergenlikte de tanı konmasına yetecek düzeyde devam ettiğini gösterilmiştir. (66) DEHB ergenlikte normal gelişimi, akademik ve okul yaşantısını, sosyal ve aile ilişkilerini de olumsuz etkiler. Tipik ergenlikte gözlenen dürtü kontrolü ile dürtü sistemi arasında riskli davranışı doğurucu dengesizlik, DEHB'li ergenlerde daha da belirgin ve patojen boyuttadır. DEHB artan bağımsız yaşama ihtiyacını desteklemek için gereken becerilerin gelişimini geciktirerek, sosyal ve bireysel psikopatoloji gelişim riskini artırır. Ebeveynlerinden ayrılma, kendini tanımlama ve arkadaşlarına uyum sağlama ihtiyacı ile akademik başarısızlıklar, kendini daha fazla riskli durumlara sokma, sigara, alkol veya madde deneme, erken cinsel aktivite ergenlikte beklenen “aşırı” davranışların bir kısmıdır. Öte yandan birçok ergende ebeveynlerin etkisi kaybolurken kendi başarısına karar verme becerilerine katkıda bulunacak yeni baş etme stratejileri ve kendileri güçlendirecek alanlar geliştirirler. Uzun vadeli düşünme becerileri ve anlık dürtüselliklerini kontrol edebilme becerileri gelişirken davranışlarını regüle etmeyi öğrenirler. DEHB'li bir ergen diğer ergenlerle aynı ihtiyaçlara sahip olmasına rağmen bu alanlarda zorluk yaşar ve geride kalır. DEHB'de ilişki dürtü kontrol ve dikkat düzenleme alanındaki zaafılara ve açıklara bağlı semptomatik davranışlar, ergenin kendine zarar verici davranışta bulunma riskini artırır. Dikkatlerini uzun süre toparlayamayabilirler, düşünmeden karar alıp uygulayabilirler, kolay öfkelenebilirler, ani tepki gösterebilirler. DEHB'nin getirdiği sıkıntılar ve davranış bozukluğu ergenin çevreden tepki çekmesine neden olurken, bu dönemde kendi kimliğini oluşturmaya ve aileden ayrılmaya çalışan ergenlik kendilik saygısında, özgüveninde ve geleceğe dair planlarında zedelenmeye neden olabilir. Bununla ilişkili bu dönemde depresyon ve kaygı bozuklukları sık görülür. Ergenlikte DEHB'nin kendini nasıl gösterdiği DEHB 'nin şiddetine, DEHB'nin tipine, ergenin güçlü ve zayıf yanlarına, ergenin bulunduğu gelişimsel basamağa ve eşlik eden durumlara göre değişir. Hiperaktivite ve dürtüselliliğin önde geldiği tip ile davranım

problemi varlığı özellikle sosyal işlevleri etkiler (kavgalar, küçük suçlar, okuldan uzaklaştırma vb.). Dikkat eşikliğinin önde geldiği tip ile depresyon varsa akademik başarı ve özgüven etkilenir. DEHB’li çocukların akademik becerileri özellikle okuma ve matematik alanda daha zayıftır (67), liseden mezun olma ve eğitimlerine devam etme oranları daha düşüktür. (68) DEHB’li ergenler 18 yaşına kadar DEHB’li olmayan bireylere göre depresyon tanı kriterleri dört kat fazla karşılarlar ve dört kat fazla intihar girişiminde bulunmuşlardır. (69) Ergenlikte görülen/görölmeye devam eden DEHB semptomları; dağınıklık, unutkanlık, sakarlık, koordinasyon bozuklukları, aile ve arkadaş ilişkisi sorunları, dürtüsellik, odaklanma ve organizasyon zorluğu, uzun vadeli plan yapmadaki sıkıntılar, düşük özgüven ve riskli davranışlar şeklinde sıralanabilir. Sonuç olarak; DEHB ergenlikte gelişkin olan becerilerin kullanımının önünde büyük bir engeldir. Bu engellenme ile birlikte bu ergenlerin kendilerini “beceriksiz”, “başarısız” hissetmeleri de kaçınılmazdır. Bununla birlikte ayrışmanın gerçekleştiği bu dönemde, ergen kendini kontrol etmeye daha çok ihtiyaç duyarken, DEHB’si olan kişiler kendilerini kontrol etmekte zorlanırlar. Kendilerini regüle etmekteki zorluklar da okulda, aile ilişkilerinde, sosyal ve duygusal hayatlarında sıkıntılara yol açabilir. Yetersizlik duyguları ortaya çıkarken, kendileri ve hayatla kurdukları ilişki de sarsılmaya başlar. Bu depresyon ve kaygı gibi sıkıntıları da beraberinde getirirken, dışlanmamak ve farklı olmamak adına da kendilerini kabul ettirmek için akran baskısına karşı hassas bir duruma gelirler ve kendilerine zarar veren davranışları denemekten kaçınmazlar.

DSÖ tarafından yapılan bir çalışmada çocuklukta DEHB tanısı alan bireylerin en az %50’sinin yetişkinlikte de bu tanıyı aldığı bildirmiştir. (70) Bu yaş grubunun %3,4’ü DSM-4’e göre DEHB tanısı almıştır (71). Son yıllarda ileri yetişkinliği de kapsayan epidemiyolojik çalışmalar yapılarak 60-94 yaş arasında DEHB prevalansının %2,8 olduğu belirtilmiştir. (72) Çocukluk ve ergenlik döneminde ailelerin desteği ile hayatlarını organize etmeye alışmış ve bu sebeple daha kısıtlı kayıplar yaşayan DEHB tanılı bireyler, artık yetişkinlikte kendi hayatlarını organize etme ve sorumluluk üstlenme durumunda kalırlar. Artan sorumluluklar ve toplumsal taleplere rağmen planlama becerileri gelişmeyen ve hala DEHB belirtilerinden muzdarip olan grupta yetişkinliğe geçiş zor bir aşamadır. Bu geçiş aşamasına dair yapılan bir çalışma bu dönemdeki DEHB’li bireyler ebeveynlerinin desteğine ihtiyaçları olduğunu açıkça belirtmişlerdir. (73) Dikkatsizlik nedeniyle bu bireylerde

unutkanlık, dalgınlık, dileyememe, geç kalma, karar verme güçlüğü, planlama becerisi eksikliği, zaman kavramı yoksunluğu, her işi erteleme, görevlerine kendini tam olarak verememe, zamanında gereken işi bitiremememe, işe giderken hazırlanmanın uzun sürmesi, kitap okurken odaklanamama gibi belirtiler şeklinde görülmektedir. Hiperaktivite ise içsel huzursuzluk, gerginlik, çok konuşma, aşırı spor yapma, aşırı alkol tüketimi, toplantılarda oturamama şeklinde kendini belli etmektedir. Fevriyetleri ile düşünmeden eyleme geçme, sıra bekleyememe, sürekli ilgi arayışı, sık atıştırma, trafik kazaları ve kuralları ihlal etme, sık partner ve iş değiştirme, uygunsuz cinsel deneyimler şeklinde görülmektedir. Kısaca yetişkin hayatında önem taşıyan iş ve ailevi hayat sorumlulukları ve ilişkilerini yürütmekte zorlandıkları görülmektedir. DEHB'nin temel belirtileri dışında bu olgularda sık görülen duygusal labilite ve öfke patlamaları da insan ilişkilerini ciddi düzeyde etkilemektedir. (74)

Çeşitli çalışmalar yetişkin DEHB'lilerde yüksek oranda eşlik eden psikiyatrik bozukluklardan söz etmektedir. Bunlar arasında en sık kaygı bozuklukları, duygudurum bozuklukları, madde kullanım bozuklukları ve dürtü kontrol bozuklukları görülmektedir. 33 yıllık takip çalışması ile çocuklukta DEHB tanısı alan grubun ortalama 41 yaşına geldiğinde sağlıklı gruba oranla daha kötü eğitsel, mesleki, ekonomik ve sosyal gidişi olduğu daha fazla boşanma ve daha fazla oranda devam eden DEHB, madde kötüye kullanım bozukluğu ve antisosyal kişilik bozukluğu tanısı aldıkları, ancak kaygı bozukluğu ve duygudurum bozukluğu açısından diğer gruptan farklarının olmadığı belirtilmiştir. (30) Bu çalışma ayrıca çocukken başlayan DEHB'nin yetişkinliğe uzanan dezavantajlarının ergenlikten başladığını ve 20 yaş sonrası yeni bozukluklar eklenmediğini saptamıştır. Bir başka çalışmada 16 yıllık takipte DEHB tanısı olan grupta, normal kontrollerden daha fazla oranda antisosyal kişilik bozukluğu, mood, anksiyete ve madde bağımlılığı saptamıştır. Ayrıca kontrollere göre daha kötü sosyal uyum ve nöropsikolojik testlerde daha zayıf performans görülmüştür. Bu problemlerde başka psikiyatrik bozukluklardan bağımsızdır. (75) Genel olarak yetişkin DEHB'lilerin yaşam memnuniyeti, yaşam kaliteleri, iş başarıları, ailevi ilişkilerindeki stabiliteleri beklenenin altındadır. Yetişkinlerde bu tanıyı koyabilmek için hem günümüze dair işlevsellik ve psikopatoloji, hem de geçmişe dair iyi gelişimsel öykü almak gerekir. Birçok erişkin çocukken bu tanıyı almamış “tembel”, “motivasyonsuz” olarak algılanmıştır. Kronik biçimde unutkanlıktan, gerginlikten, dağınıklıktan yakınan her

olguda DEHB değerlendirmesi uygundur. Yetişkinlerde temel bilgi kaynağı kendileridir, ancak tamamlayıcı bilgi için eş/partner görüşmeye davet edilmelidir, geçmişe dair tam bilgi veremiyorlarsa ebeveynlerden ve kardeşlerden bilgi alınması sağlanabilir. Yetişkin DEHB tanısı için spesifik bir nöropsikolojik test veya ölçüm aracı yoktur. Ancak DIVA 2.0, Wender-Utah skalası, Conners erişkin DEHB lm skalası gibi görüşme formları ve lkler değerlendirmeyi sistematik hale getirebilir. Bu olgularda tedavi yaklaşımı ilaç tedavisi ve psikoeğitsel veya psikoterapotik tedavilerdir. İlaç tedavilerinde ocuk ve ergenler gibi bu yaş grubunda da hem psikostimülanlar hem de atomoksetinin etkinlik ve güvenilirliği plasebo kontrollü çalışmalarla bildirilmiştir. (76) DEHB tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar alfa agonistler, atipik antipsikotikler, antidepresanlardır. Besin katkı maddelerinin azaltılmasının, omega 3-6 yağ asitleri, demir, çinko ve antioksidan kullanımının ve neurofeedback-bilişsel beceri eğitiminin farklı çalışmalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. (82,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134)

#### **2.1.5. DEHB'nin Prognozu**

DEHB ocukluk çağında başlayan, büyük çoğunluğu ergenlik (%60-80) ve erişkinlikte de (%40-60) devam eden bir patolojidir. (32) DEHB olan çocukların erişkinliğe kadar takip edildikleri uzun süreli izlem çalışmalarının sonuçları incelendiğinde bu çocukların ergenlik ve/veya erişkinliklerinde DEHB'nin yanı sıra önemli psikiyatrik, sosyal ve akademik sorunlarla karşılaşma riskleri bulunduğu görülmektedir. DEHB olan çocuklar normal gelişen yaşıtlarına göre daha fazla sınıfta kalma, sınıf tekrarı ve düşük okul başarısı göstermektedir. (77,78,79,80) DEHB olan çocukların ileriki yıllarda karşıt olma karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu; erişkinlikte ise antisosyal kişilik bozukluğu ve alkol madde kullanım bozukluklarına yakınlık taşıdıkları bilinmektedir. DEHB olan bireylerin daha fazla yaralanma riski taşıdıkları, sosyal ilişkilerinin bozuk olduğu, akademik ve iş hayatında kapasitelerinin altında başarı gösterdikleri, zgven eksiklikleri yaşadıkları, depresyon riski taşıdıkları gösterilmiştir. (56) DEHB'de düşük IQ, DEHB şiddetinin fazla olması, ek komorbid tanılar olması prognozunu olumsuz etkileyen bireysel faktörlerdir. Ebeveynlerin eşlik eden psikiyatrik bozuklukları, yanlış ocuk yetiştirme tutumları ve düşük sosyoekonomik düzey DEHB'nin prognozunu olumsuz etkileyen ailesel faktörlerdir.

### 2.1.6. DEHB'nin Farmakolojik Tedavisi

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), son yüzyılda bilimsel çalışmalara en fazla konu olan ve tüm yönleriyle en iyi araştırılmış psikiyatrik bozukluklardan biridir. (81) Çocukluk çağıının en sık görülen nöro-gelişimsel bozukluğu olup, dünya genelinde ortalama prevalansının pediatrik yaş grubunda %5 civarında olduğu bildirilmektedir. (35) Tedavide ilk sıra ilaçlar olarak önerilen metilfenidat ve dekstroamfetamin gibi santral sinir sistemini uyarıcı ilaçların ve uyarıcı olmayan atomoksetinin tedavide belirgin bir klinik düzelme oluşturduğu birçok bilimsel ve klinik çalışma ile desteklenmiştir. (82)

Psikostimülanların davranış sorunlarının tedavisinde kullanılması 1930'lu yıllarda İngiliz hekim Charles Bradley ile başlamıştır. İnfluenza epidemisinde sıkça ortaya çıkan pnömoensefalit tedavisi için kullandığı lomber ponksiyonun beyin omurilik sıvısında (BOS) kayıplar oluşturduğu ve bunun da ciddi baş ağrısına yol açtığını gözlemleyen Bradley; BOS salınımını arttırıp baş ağrılarını azaltacağını düşünerek çocuklara amfetamin vermiştir. Öğretmenlerin amfetamin alan çocukların davranış sorunları ve akademik performanslarında belirgin düzelme olduğunu bildirmeleri üzerine psikostimülanlar tesadüfen olsa da bu alanda kullanılmaya başlanmıştır. (83) 1937 yılında yine Bradley tarafından 5-14 yaş arası 30 çocuk üzerinde yapılan ve American Journal and Psychiatry'de yayınlanan çalışma bu alandaki ilk bilimsel yayındır. Amfetamin tedavisinin ilk haftasında davranışlarda ve özellikle de akademik aktivitelerde belirgin bir düzelme olduğu ve 14 çocukta bu tedaviye “olağanüstü” yanıt alındığı bildirilmiştir. Bundan 17 yıl sonra, 1954 yılında metilfenidat, amfetaminden daha hafif ve kısa etki etki süresi olan (metilfenidat 2-4 saat, amfetamin 7-30 saat) bir santral sinir sistemi uyarıcı ilaç olarak üretilmiştir. Üç yıl sonra davranış bozukluklarının tedavisinde metilfenidat kullanıldığını belirten bir çalışma Amerika'da yayınlanmıştır. İlk etapta narkolepsi, kronik yorgunluk sendromu, depresyon ve diğer ilaçların sedatif etkilerinin normalleştirmek için kullanıldıysa da, 1960'lı yıllardan itibaren DEHB tedavisinde kullanımı hızlı bir ivme kazanmıştır. 1975'te yine bir SSS uyarıcısı olan pemolinin DEHB tedavisinde kullanılması Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Her ne kadar pemolin semptomlarda belirgin düzelme sağlamışsa da, karaciğer toksisitesinden dolayı günümüzde kullanımdan kaldırılmıştır. 1999'da yavaş salınımlı ve dolayısıyla gün boyu semptom kontrolü sağlayan metilfenidat

preparatlarının kullanımına başlanmıştır. 2002 yılında atomoksetin, SSS uyarıcısı olmayan ilk ilaç olarak kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Atomoksetin ayrıca erişkinlerde DEHB tedavisinde kullanımı onaylanan ilk ilaç olmuştur. Bundan dört yıl sonra dokuz saatlik semptom kontrolü sağlayabilen transdermal metilfenidat bantlarının 6-12 yaş arası çocuklarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. 2007 yılında ise aminoasit taşıdığı için bir ön ilaç olarak değerlendirilen ve dolayısıyla inhalasyon ve enjeksiyon yoluyla kötüye kullanım riski olmayan lisdeksamfetamin Amerika'da piyasaya sürülmüştür.

### **2.1.6.1. İlaç Tedavisinde Temel Prensipler**

Çocuğun mental durum muayenesi ve ailenin psikososyal durum değerlendirmesi ileride tedaviye yanıtın bu parametreler üzerine etkisinin gösterilmesi açısından değerlidir. Fizik muayenede tansiyon, nabız, boy ve kilo kaydedilmelidir. Tedavi öncesi veya devamında rutin kullanımı gerekmeyen EKG, hastada kalp rahatsızlığını düşündürecek bir semptomu varsa veya ailede ciddi kalp hastalığı veya ani kardiyak ölüm öyküsü varsa çekilmelidir. İlaç tedavisi; psikoeğitim, psikosyal girişimler, davranış ve eğitim ile ilgili konularda bilgilendirme ve yönlendirmeleri içeren kapsamlı bir tedavi planının parçası olarak değerlendirilmelidir. Ebeveyn eğitimi ve psikolojik terapiler ve farmakolojik tedaviye rağmen semptomların önemli derecede bozulma ile devam ettiği durumlarda kapsamlı bir değerlendirme yapılması gereklidir. Bu değerlendirmede teşhisin doğruluğu, eşlik eden psikiyatrik bozukluklar, tedaviye uyum, çocuğun ve/veya ebeveynlerin tedavi konusunda tutum ve motivasyonunu ve çocuğun beslenme alışkanlıkları göz önüne alınarak yapılmalıdır. (110) DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar FDA tarafında altı yaş ve üzeri için kullanım onayı olan metilfenidat, atomoksetin ve Türkiye'de bulunmayan dekstroamfetamindir.

## **2.2. METİLFENİDAT**

### **2.2.1. Giriş**

Metilfenidat, diğer santral sinir sistemi uyarıcıları arasında, çocuklarda ve yetişkinlerde DEHB tedavisinde birinci basamak ilaç olmaya devam etmektedir. (85) Metilfenidatın beyindeki ödülle ilişkili alanlardaki dopaminerjik ve nöradrenerjik aktivitesi, beraberindeki pozitif ve uyarıcı benzeri öznel etkileriyle birlikte yirmi yılı

aşkın bir süredir kötüye kullanım potansiyeli hakkında endişeler uyandırmıştır. (86,87,88)

Amerika’da 2017’de tahmini olarak 913.000 kişi tıbbi olmayan amaçlar için metilfenidat kullandı. (89) Metilfenidat ününü üniversite öğrencileri arasında çalışmayı kolaylaştırıcı olarak ün kazanmıştır, ancak çeşitli başka nedenlerle (uyuşturucu ve keyif verici madde olarak vb.) kötüye kullanıldığı raporlanmıştır. (90,91) Metilfenidat sadece dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik gibi DEHB’nin çekirdek semptomları değil; aynı zamanda karşıt olma ve davranış bozuklukları, dürtüsellığe bağlı saldırgan davranışlar ve sosyal etkileşim gibi sorunlu alanlarda da belirgin düzelme oluşturduğu bildirilmiştir. (92) Stimülanlar DEHB olgularının %70-80’inde etkili olmakla birlikte, vakaların %20-30’unda yeterli etkinlik görülmemekte veya yan etkiler nedeniyle tedavi sürdürülememektedir. (39)

## **2.2.2. Klinik Farmakoloji**

### **2.2.2.1. Etki mekanizması**

Metilfenidat, piperidin türevli bileşiklerin bir sınıfına ait bir SSS uyarıcısıdır. (93) Metilfenidatın ana etkisi dopamin taşıyıcıları (DAT) ve norepinefrin taşıyıcılarında (NET) meydana gelir. Kokaine benzer şekilde, metilfenidat, genellikle bu nörotransmitterlerin sinaptik aralıkta geri alınmasından sorumlu olan DAT ve NET’e bağlanır. Metilfenidatın veziküler monoamin taşıyıcıları (VMAT) üzerinden bir etkisi yoktur. Metilfenidat, bu taşıyıcıları bloke ederek sinaptik dopamin ve norepinefrin seviyelerinde artışa neden olur. Metilfenidat, uygulamayı takiben striatum, çekirdek akumbens ve prefrontal kortekste hücre dışı dopamini artırır. (86,87,88) Bu etkilere sekonder olarak kortikal alanlarda asetilkolin düzeyini arttırdığı bildirilmiştir. (94) Bu alanlarda primer etki mekanizmasının pro-dopaminerjik, sekonder etkisinin pro-adrenerjik ve tersiyer etkisinin de pro-kolinerjik olduğu söylenebilir. Daha yakın zamanlarda,  $\mu$ -opioid reseptörünün, metilfenidatın ödüllendirici özelliklerinde önemli olduğu ve bu etkilerin azaltılması için potansiyel bir hedef olduğu gösterilmiştir. (95) DAT ve NET taşıyıcı inhibisyonuna ek olarak, metilfenidat ayrıca serotonerjik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde aktivite gösterir ve veziküler monoamin taşıyıcı-2’yi (VMAT2) seçici olarak redüstrübüsyona uğrattığı gösterilmiştir. (96,97,98) Metilfenidatın allosterik olarak NET ve DAT’a bağlandığı yer, monoaminlerin bağlandığı yerden farklıdır. Metilfenidat geri alım pompalarını

durdurduğundan, presinaptik nörona hiç metilfenidat taşınmaz. Metilfenidat d- ve l- olmak üzere iki izomere sahiptir. Hem NET hem de DAT bağlanması açısından d- izomeri l-izomerinde göre daha güçlüdür.

#### **2.2.2.2. Absorpsiyon**

Metilfenidat hidroklorürün farmakokinetik özelliklerine ilişkin çalışmalarda, maksimum plazma konsantrasyonlarına (C<sub>max</sub>) oral dozdan 1-3 saat sonra ulaştığı ve tahmini yarılanma ömrünün 1,5 -2,5 saat olduğu gösterilmiştir. (99,100) Metilfenidat en sık metilfenidat hidroklorür olarak hızlı salınlı (5, 10, 15 veya 20 mg) veya uzatılmış salınlı (10, 20, 30 veya 40 mg) tabletler şeklinde piyasada bulunur. (101) DEHB'si olan hastalar, hızlı salınlı tabletleri gün boyunca birden çok kez ya da uzatılmış salınlı kapsülleri günde bir kez alırlar. Hızlı salınlı tabletler genellikle her 4 saatte bir alınır ve uygulamadan sonra ortalama 1,9 saatte pik konsantrasyonlara ulaşır. Uzatılmış salınlı metilfenidat kapsülleri ise uygulamadan 1-2 saat sonra ilk pikini, ortalama 4,7 saat sonra ikinci pikini gösterir. (102)

#### **2.2.2.3. Eliminasyon ve atılım**

Metilfenidat, de-esterifikasyon yoluyla, farmakolojik aktivitesi çok az olan ritalinik aside metabolize edilir. (102) Erişkinlerde, metilfenidat, ortalama yaklaşık 3,5 saatlik bir yarılanma ömrü ile plazmadan elimine edilir. Hızlı salınlı formülasyonlarda, terapötik dozun %78-97'si idrarla atılır ve %1-3'ü metabolitleri şeklinde feçesle atılır. Metilfenidatın %1'den azı idrarda değişmeden kalır. (100)

### **2.2.3. Terapötik Etkileri**

#### **2.2.3.1. DEHB'de yaygınlığı**

Metilfenidat, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) tedavisinde birinci basamak ilaçtır. (85) 2016 Ulusal Çocuk Sağlığı Araştırması, çocukların (2-17 yaş) %9,4'üne DEHB tanısı konduğunu göstermektedir. (77) Aynı çalışmada DEHB tanısı alan çocukların üçte ikisinin ilaç kullandığı, ancak yarısından azının (%46,7) davranışsal tedaviler aldığı ve dörtte birinin (%23) ise hiç tedavi almadığı gösterilmiştir. (103) DEHB tanısı konan çocukların tahmini olarak %60'ında DEHB yetişkinlikte de devam ediyor. (104) DEHB şu anda DSM-V'de işlev veya gelişmeyi engelleyen kalıcı dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik

modeli olarak tanımlanmaktadır. (105) Tanı üç klinik sunumdan biri olarak kategorize edilebilir: ağırlıklı olarak dikkatsiz, ağırlıklı olarak hiperaktif-dürtüsellik veya her ikisinin birleşimi. Her klinik sunumun onaylanabilecek en fazla 9 ögesi vardır, ancak bir tanı her öge için bir onay gerektirmez. Çocuklar için (16 yaş altı) bir kategori içinde bir tanıyı değerlendirmek için 6 veya daha fazla öge mevcut olmalıdır, ergenler/yetişkinler için ise (17 yaş ve üzeri) 5 veya daha fazla öge mevcut olmalıdır.

### 2.2.3.2. Meta analiz sonuçları

Yakın zamanlı meta-analizler hem yetişkinlerde hem de çocuklarda DEHB için farmakolojik bir tedavi olarak hızlı salınlı metilfenidatın etkinliğine ilişkin mevcut araştırmaları gözden geçirmiş ve özetlemiştir. (106,107,108,109) Çocuk katılımcıların 12 hafta veya daha uzun süre metilfenidat ile tedavi edildiği ve bu derlemenin amaçları doğrultusunda uzun süreli kullanım olarak kabul edilen yedi çalışma gözden geçirildi. Etki boyutları herhangi bir potansiyel gelişmeyi bildirmek için standartlaştırılmış ortalama farkı (standardized mean difference/SMD) olarak ölçüldü. Bu havuzlanmış ebeveyn değerlendirmeleri dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik için  $SMD = 0,96$  (%95 güven aralığı  $[CI] = [0,60, 1,32]$ ) ve  $SMD = 1,12$  (%95) ile sonuçlandı.  $CI = [0,85, 1,39]$ ), sırasıyla; havuzlanmış öğretmenlerin puanları dikkat eksikliği için  $SMD = 0,98$  (%95  $GA = [0,09, 1,86]$ ) ve hiperaktivite/dürtüsellik için  $SMD = 1,25$  (%95  $GA = [0,7, 1,81]$ ) olarak bulundu. (106) 2014 yılında 36 çalışmayı inceleyen daha eski bir meta-analizde, bilişsel DEHB semptomlarının tedavisinde metilfenidatın klinik olarak plaseboya göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. (107) Analizin birleşik sonuçları, çocuklarda DEHB için uzun süreli metilfenidat-IR tedavisinin etkinliğini destekledi. (123,124) Erişkinlerde metilfenidat tedavisinin son zamanlardaki iki meta-analizinde, özellikle yetişkinlerde dikkat ve konsantrasyon ölçümlerinde, DEHB semptomlarında bilişsel iyileşmeler bulunmuştur. (101,102) Bu analizler yetişkinlerdeki etkinliğine açıkça işaret etse de Pievsky&McGrath (2018) bulgularının kalitesinde yayın yanlılığında dahil olmak üzere bir dizi metodolojik sınırlamaya dikkat çekiyor. Alınan metilfenidat türü (hızlı, mix ya da uzatılmış salınım) ve dozaj miktarı/programı hakkında bilgi eksikliğine sıkça rastlanmaktadır. Bununla birlikte, randomize klinik çalışmalar, metilfenidatın uzatılmış salım formülasyonlarının, plaseboya kıyasla semptomların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. (113,114,115) Uzun etkili ve kısa etkili etkililiğin

karşılaştırmalı etkinliği sistematik derlemeler yoluyla da değerlendirilmiştir. (90) Bu derleme, ebeveyn/öğretmen raporlarına dayanarak, uzun etkili metilfenidatın temel semptomları yönetmede kısa etkili formülasyonlara kıyasla daha az etkili olduğunu buldu. Bulgular daha pahalı olan uzun etkili formülasyonların, eklenen kolaylığa ve kötüye kullanım potansiyelinin azalmasına değmeyebileceğini gösteriyor. (116)

#### **2.2.4. Kötüye Kullanım**

2018 Ulusal Uyuşturucu Kullanımı ve Sağlık Araştırması ABD'de reçetelerde uyarıcı kötüye kullanımıyla ilgili en güncel büyük ölçekli anket verilerini sunmaktadır. Rapora göre 2018'de 12 yaş ve üzerindeki 5,1 milyon kişi (nüfusun %1,9'u) reçeteli amfetamin veya metilfenidat ürünlerini uygunsuz kullandı. (117) 2000'lerin başından beri, metilfenidat kötüye kullanımı bir halk sağlığı sorunu olarak araştırılmıştır. 2003 yılında üniversite öğrencileriyle yapılan bir araştırmada öğrenci nüfusunun %3'ünün reçetesiz metilfenidat kullandığını buldu, bu oran genç yetişkinler için mevcut tahmini oranın yarısından daha azdı.

#### **2.2.5. İlaç Etkileşimleri**

Psikostimülanların, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü antidepresanlar, warfarin preparatları ve yüksek dozda kullanılan sempatomimetikler dışında önemli ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir.

#### **2.2.7. Metilfenidat Doz Titrasyonları**

Komorbiditesi olmayan veya DEHB'ye davranış bozukluklarının eşlik ettiği durumlarda metilfenidat önerilmektedir. Hızlı salınımlı olan Ritalinin başlangıç dozu 4-6 yaş arası çocuklar için günde iki doz 2,5 mg'dır. Haftada 2,5 mg doz artırım ile günlük maksimum 1,4 mg/kg'a çıkılabilir. Maksimum doza çıkıldıktan sonraki bir ay içerisinde yanıt alınamazsa ilaç kesilir. 6-18 yaş aralığı için günde bir veya iki kez 5 mg ile başlanıp haftada 5-10 mg artış yapılabilir. Maksimum günlük doz olarak 90 mg'a kadar çıkılabilir ve bir ay içerisinde yeterli yanıt alınamazsa ilaç kesilir. Doz titrasyonu 4-6 haftadan sonra maksimum tolere edilebilir doza erişecek şekilde yapılmalıdır. 18 yaş üzeri içinse başlangıç dozu günlük 20-30 mg'dır.

Türkiye'de iki farklı uzatılmış salınımlı metilfenidat preparatı bulunmaktadır. Medikinet Retard, %50 hızlı ve %50 uzatılmış salınımlı kapsüldür. Etki süresi 8

saate kadardır. 6-18 yaş grubunda sabah bir kez verilmek üzere 10 mg ile başlanıp günlük maksimum doz olarak 90 mg'a (2,1 mg/kg) kadar çıkılabilir. (119)

## **2.2.8. Yan Etkiler**

### **2.2.8.1. Genel**

Metilfenidat düşük doz başlanıp haftada bir veya iki haftada bir olmak üzere yavaş doz artışları ile etkin tedavi dozuna gelinirse oldukça iyi tolere edilir. FDA metilfenidat için en yaygın yan etkiler olarak uykusuzluk ve sinirlilikten bahseder. İştahsızlık tedavinin erken dönemlerinde sıkça görülür. Stimülan tedavinin etkin olduğu özellikle ilk 1-2 saat sonrasında iritabilite ve emosyonel labilite görülebilir. Genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıkan bu yan etkiler kısa bir süre beklenerek, doz düşülerek veya ilaç veriliş zamanı düzenlenerek ortadan kaldırılabılır. Farklı bir durum ise stimülanların etkili olduğu dönemde çocukta DEHB belirtileri düzelmişken stimülanın etkisinin geçmeye başladığı dönemde bozulma görülmesidir. Bu durum “Rebound Fenomeni” olarak adlandırılır. Metifenidatın bağımlılık yaptığına dair yersiz kaygılar olsa da bağımlılık yapmadığı gibi DEHB olan çocuklarda sigara-alkol-maddeye bağımlılık riskini azalttığını ortaya koymaktadır. (120,121)

Stimülan tedavisinde ilaç tatili uygulaması sıkça rastlanılan bir durumdur. İlaç tatili ilaç tedavisinin hala gerekli olup olmadığının değerlendirilmesi ve büyüme açısından varsa açığın kapatılması için ilaç alımına özellikle okul tatillerden ara verilmesidir. Bir literatür taramasında ailelerin %25-70'inin ilaç tatili uyguladığı bildirilmiştir. (122) Concerta alan 6-13 yaş arası 178 çocuğun 21 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada boylarının beklenenden 0,23 cm daha kısa ve ağırlıklarının 1.23 kg daha az olduğu bildirilmiştir. Metifenidatın büyümeyi yavaşlatabileceği ancak uzun yıllar tedavi sürse de erişkinlikte gelinecek nihai boy ve kilo metilfenidat tedavisinden etkilenmediği bulunmuştur. (61) İlaç tatilinin büyümeyi etkilemediği gösterilmiştir. (123)

Çift kör, çapraz geçişli bir çalışma, DEHB'li 125 çocukta metilfenidat ve d-amfetamin tedavilerinin olumsuz etkilerini karşılaştırdı. (121) Sonuçlar, başlangıç düzeyine göre metilfenidat tedavisi ile yalnızca iştah bastırmanın daha şiddetli olduğunu ve genel olarak, metilfenidatın, d-amfetamine kıyasla yan etkilerinin (örn.

sinirlilik, anksiyete) daha az olduğunu gösterdi. DEHB ilaçlarına atfedilen birçok semptom, aslında DEHB'li çocukların önceden var olan durumlarıydı ve uyarıcı tedavi sırasında düzeldi. Daha yeni bir sistematik literatür incelemesi yetişkinliğe kadar metilfenidat ile uzun süreli tedavinin nöropsikiyatrik sonuçlar açısından güvenli olduğunu ve aslında DEHB'li popülasyonlarda depresyon ve intihar oranlarını azaltabileceğini buldu. (118)

#### **2.2.8.2 Metilfenidatın kardiyak etkileri**

Tüm DEHB ilaçlarının prospektüslerinde potansiyel ciddi olumsuz kardiyovasküler reaksiyonlar ve kan basıncı yükselmeleri ile ilgili uyarılar bulunur (135). Şu anda 6,1 milyon ABD'li çocuk ve ergen ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış aralarında amfetamin tuzları, metilfenidat, lisdeksamfetamin, atomoksetin ve metamfetaminin bulunduğu DEHB ilaçları kullanıyor. (136) DEHB tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar, benzer kimyasal yapılara ve fizyolojik aktivitelere sahip sempatomimetik aminlerdir. Bu bileşikler, prefrontal kortekste nöradrenalin ve dopamin düzeylerini artırarak merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiler yapar ve kalp ve kan damarlarındaki adrenerjik reseptörleri uyarak küçük istirahat kalp hızı ve kan basıncında bir miktar artış yaparlar. (140) DEHB'yi tedavi etmek için sempatomimetik aminlerin mevcudiyeti ve kullanımı son yıllarda genişlemiştir; dünya çapında metilfenidat üretiminde 2000 ile 2010 arasında 3 kat artış oldu. (137) Günümüzde 2 -17 yaş arasındaki tüm ABD'li çocukların %5,2'si DEHB reçeteleri kullanmaktadır (136). DEHB'nin küresel prevalansı son 30 yılda sabit kalmasına rağmen (138), 2007'den 2016'ya DEHB tanısı 5-11 yaş arasındaki ABD'li çocuklarda %26 artarken, aynı dönemde ABD'li yetişkinlerde teşhis %123 arttı. (139) . ABD' de kadınların DEHB reçeteleri 2003 ile 2015 arasında %344 arttı (140) Yetişkinler DEHB ilaçlarının olumsuz kardiyovasküler etkilerine karşı çocuklardan muhtemelen altta yatan KV riskin daha yüksek olması nedeniyle daha savunmasız görünmektedir. (141-142-143-149) Amerikan Pediatri Akademisi davranışsal tedavinin DEHB ilaçlarından önce ilk tedavi hattı olması gerektiğini önermektedir (138). Ancak, ABD'li çocuklarda DEHB'li hastaların %77'si şu anda reçeteli sempatomimetik aminler alırken, %47'si önceki 12 ay içinde davranışsal tedavi görmüştür. (136)

#### **2.2.8.2.1. Otonom sinir sistemi ve kardiyovasküler sağlık**

Kronik aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi, kardiyak iş yükünü artırır; hipertansiyona, vazokonstriksiyona, endotelial disfonksiyona, sol ventrikül hipertrofisine ve aritmi epizotlarına, artmış vagal aktivite ise vazodilatasyona zemin hazırlar. İstirahat kalp hızını yavaşlatır, kan basıncını düşürür ve kalp atış hızı değişkenliğini iyileştirir. (144,151) Sempatik sinir sisteminin sirkadiyen piki, genellikle sabah saatlerinde uyanma periyodunda meydana gelir, bu da 24 saatlik günlük döngüde miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm ve inme açısından en riskli dönemle yakından ilişkilidir. (145,151,26) DEHB ilaçları ile tedavi edilen hastalar başlangıçta genç ve kardiyovasküler açıdan sağlıklı olduklarından, yayınlanan çalışmaların çoğu kısa süreli olduğundan ve az sayıda yan etki gösterdiğinden, tıp uzmanları ve toplum tipik olarak sempatomimetik aminlerin kardiyovasküler etkilerden muaf olduğunu düşünür. Bununla birlikte, astım, kalp yetmezliği ve hipotansiyon için kullanılan diğer sempatomimetik ilaçlar, özellikle mevcut kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler olay riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. (145,146) Ayrıca, DEHB ilaçlarının kalp hızı değişkenliğini azaltarak arteriyel sertliği artırarak otonom sinir sistemini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. (147)

#### **2.2.8.2.2. Kan basıncı ve istirahat kalp hızı artışı**

Araştırmalar genel olarak amfetaminlerin ve metilfenidatın istirahat kalp hızı ve sistolik kan basıncını artırdığını bulmuştur. 10 klinik çalışmanın meta-analizi, DEHB ilaçlarının istirahat kalp hızını 5,7 atım/dk, sistolik kan basıncını ise 2.0 mmHg kadar artırdığını bildirmiştir. (148) İstirahat kalp hızındaki artışlar, epidemiyolojik çalışmalarda takip muayeneleri sırasında daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve mortalite oranları ile ilişkilidir (149), ancak istirahat kalp hızında farmakolojik olarak indüklenen artışların risklerine ilişkin spesifik veriler yoktur. (150,152). Randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ) metilfenidat kullanımı, daha önce normotansif olan yetişkinlerde 4 kat artmış prehipertansiyon riskiyle ilişkilendirilmiştir. (153) En son ACC kılavuzları DEHB ilaçları kullanan hipertansiyonlu hastalar için, doktorların bu sempatomimetik aminlerin dozunu azaltması veya kesmesi gerektiğini önermektedir. (24)

### 2.2.8.2.3. Çocuk ve gençlerde advers kardiyovasküler olay riski

2011 yılında FDA tarafından çocuklarda DEHB tedavisi için dikkate alınan güvenlik verileri, sigorta kayıtlarından elde edilen geriye dönük bir kohorta dayanmaktadır; bu çalışmada ortalama takip süresi 2,1 yıl olup 2-24 yaş arasındaki 1.200.438 kişiyi içermektedir. Uyarıcıların kullanımıyla MI, ani kardiyak ölüm ve inme gibi advers kardiyovasküler olay riskinde artış olmadığını buldu. (154) 1990 ve 1999 yılları arasında Danimarka'da doğan tüm çocuklara odaklanan ve ortalama takip süresi 9,5 yıl olan boylamsal, ileriye dönük, ülke genelindeki bir kohort çalışmasında DEHB'si olan ve ilaç kullanan tüm çocuklar arasında (n = 8300), aritmi (%23), serebrovasküler hastalık (%9), hipertansiyon (%8) iskemik kalp hastalığı (%2), kalp yetmezliği (%2) ve pulmoner hipertansiyon dahil olmak üzere olumsuz kardiyovasküler olay riskinde artış vardı. (26) Güney Kore ulusal sağlık sigortası veritabanını kullanan bir vaka serisi, ortalama 6 ay boyunca metilfenidat ile tedavi edilen 17 yaşında veya daha küçük 1.224 hastayı içeriyordu. Bu çalışma, tüm maruziyet sürelerinde aritmi riskinin arttığını bulmuştur, ancak en yüksek risk ilaç başladıktan sonraki ilk haftada gözlenmiştir. Ayrıca alt grup analizinde, doğuştan kalp hastalığı olan hastalarda aritmi riski daha yüksekti. (15) Ortalama takip süresi 31 ay olan 3-20 yaşları arasındaki 55.383 denekten oluşan retrospektif bir kohort çalışmasında, DEHB ilacı kullanımı kardiyak nedenlere bağlı acil servis başvurusu için %20 artmış riskle ilişkilendirilmiştir. (senkop %34, aritmi %33, taşikardi ve çarpıntı %16 ve hipertansif hastalık %15). Ancak kardiyovasküler ölüm riskini anlamlı kılacak olay sayısı çok azdı. (155) Olsson ve arkadaşlarının yaptığı 6 ila 21 yaşları arasındaki 171.000 denekten oluşan retrospektif bir kohortta kardiyak olay (anjina pectoris, kardiyak aritmiler, geçici iskemik atak) veya kardiyak semptom (taşikardi, çarpıntı ve senkop) riskinde bir artış bulunmadı. (3) Geçen 30 yıl içerisinde DEHB için amfetamin ya da metilfenidat kullanan hastalarda nadir ani kardiyak ölüm olguları mevcuttur. (147,148) 7 ila 19 yaş arasındaki bireylerdeki bir vaka-kontrol çalışması semptomimetik uyarıcılar alan grupta AKÖ riskinde artış buldu. Hatırlama yanlılığı ile ilgili belirsizliği ortadan kaldırmak için, bu çalışmanın bir alt grup analizi yalnızca otopsi, toksikoloji ve tıbbi muayene raporları olan vakalara dayalı olarak yapılmıştır; analiz DEHB ilaçları ve AKÖ arasında pozitif bir ilişki göstermiştir. (156)

#### 2.2.8.2.4. Erişkinlerde advers kardiyovasküler olay riski

Habel ve ark. Tarafından yetişkinlerde gerçekleştirilen en büyük ve en kapsamlı çalışma olarak güvenlik için FDA tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada, medyan kullanımı 4 ay ve takip süresi 1,3 yıl olan 25 ila 64 yaş arası 443.198 yetişkin dahil edildi. DEHB ilaç kullanımı öyküsü olan kişilerde toplam kardiyovasküler risk artmamasına rağmen, yakın zamanda DEHB ilaçlarına başlanan hastaların olumsuz kardiyovasküler olaylara (MI, AKÖ veya inme) anlamlılık oluşturmayacak şekilde daha yüksek eğilim gösterdiğini bildirdiler. Beklenmedik bir şekilde, DEHB ilaçlarının mevcut kullanımı, kullanılmayanlara kıyasla kardiyovasküler olaylarının bir bileşimine (MI, AKÖ veya inme) karşı koruyucuydu. (157) 18 yaşından büyük 43.999 kişiden oluşan ve medyan takip süresi 60 gün olan bir kohort çalışması, metilfenidat kullananları kullanmayanlarla karşılaştırdı. AKÖ veya ventriküler aritmi açısından metilfenidat kullanıcıları arasında için önemli ölçüde yüksek risk mevcuttu. (149) Ayrıca, inme veya MI için benzer eğilimler bulunmasa da tüm nedenlere bağlı mortalite için önemli bir ilişki bulundu. Bir yıl sonra, aynı araştırmacı grubu kısa medyan takip süreleri olan erişkinlerde amfetamin veya atomoksetin kullanımıyla ilişkili ventriküler aritmi, felç, MI veya tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış olmadığını buldular. (158) DEHB ilaçları alan 65 yaş üstü hastalarla ilgili bir çalışma, uyarıcı kullanımında her 10,5 kişi-yıl başına 1 yeni kalp yetmezliği vaka riskinde artış gösterdi ve semptomlar genellikle DEHB tedavisinin başlangıcından itibaren ilk 90 gün içinde görüldü. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, yaşlı hastaların yeni kalp yetmezliği veya kardiyomiyopati ile başvurma olasılıkları genç hastalara göre çok daha fazlaydı ve daha yaşlı hastalar DEHB ilacı başladıktan sonra daha erken başvurma eğilimindeydiler. (10) DEHB ilaçları, anjiyografide normal koroner arterlerin varlığında akut koroner sendromla ilişkilendirilmiştir. (159,160) DEHB ilaçları alan hastalarda Takotsubo kardiyomiyopatisi olarak da adlandırılan stres kaynaklı kardiyomiyopati de bildirilmiştir. (161,162)

Sonuç olarak, kardiyovasküler olaylarıyla ilişkili ilgili mevcut kanıtlar karışıktır. Tüm bu çalışmaların farklı yaş grupları, sonuçları ve ilaç kullanım süreleri vardır. Çocuklarda ve ergenlerde yapılan 6 çalışmanın üçü, yetişkinlerde yapılan 4 çalışmanın 2'si negatiftir. Olay görülme sıklığının düşük olması ve randomize kontrollü çalışmalarla karar vermenin zor olması nedeniyle gelecekte büyük kohort çalışmalarının yapılması gerekiyor. Ayrıca, çalışmalar yaşlı yetişkinlerin yanı sıra

KV hastalık için yüksek risk altında olan bireylerle zenginleştirilmelidir. Kronik riskleri değerlendirmek için daha uzun bir takip gerekli olabilir, çünkü çalışmaların çoğu ilgili takip süreleri 1-2 yıldır.

### **2.3. EKOKARDİYOĞRAFI**

Transtorask ekokardiyografi (TTE) kalbin yapısı, fonksiyonları ve hemodinamisinin değerlendirilmesinde oldukça güvenli ve kullanışlı bir tetkiktir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında görece ucuz, radyasyon içermeyen, non-invaziv, kolay ulaşılabilir ve gerçek zamanlı görüntülerin elde edilebildiği bir tetkiktir.

#### **2.3.1. Temel Prensipler**

Ekokardiyografi içeriğinde hareket ettikleri ortamı değişken basınç etkisine maruz bırakan ultrason (yüksek frekanslı ses) tekniğidir. Ultrason dalgalarını oluşturmak ve almak için transdüserler, pizoelektrik kristalleri kullanırlar. Ultrason görüntüsünün oluşumundaki basamaklar, dalgaların iletimi ve alınması, elektrik sinyallerine çevrilmesi, filtrelenmesi ve bilgisayar tarafından işlenmesidir.

Parasternal ve apikal görüntüler için hastanın sol lateral dekübit pozisyonuna getirilmesi gerekmektedir. EKG, ekokardiyografi sırasında aritmi ve kardiyak olaylarını sürelerinin saptanması ve görüntülerin dijital kaydı sırasında zamanlamanın belirlenmesi için kullanılır. Erişkin ekokardiyografik değerlendirmesi 2.5-3.5 MHz sıralı dizilimli bir transdüserle başlar. Frekans arttıkça uzaysal çözünürlük artarken penetrasyon derinliği azalır.

Standart ekokardiyografide M-Mod, 2D görüntüleme, Doppler ve renkli M-Mod ekokardiyografi teknikleri kullanılır. Doppler ise kendi içerisinde PW (pulsed wave), CW (continuous wave), renkli akım görüntüleme ve TDI (Tissue Doppler Imaging) görüntülemelere ayrılır. Kontrast ekokardiyografi, 3D görüntüleme ve strain görüntüleme ise ileri tetkikler olarak değerlendirilmektedir.

Standart ekokardiyografik teknikler ile miyokardın sadece radyal kontraktilesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilmektedir. Son yıllarda geliştirilen ve kullanımını hızla artan strain ve strain rate teknikleri ile bölgesel ve global miyokard fonksiyonları düzeyde daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmektedir. (164) Strain ölçümü ekokardiyografi ya da manyetik

rezonans görüntüleme ile yapılabilir. Ekokardiyografide ise doku doppler (TDI) veya speckle tracking ile 2D ve 3D olarak değerlendirilebilir.

### 2.3.2. İki boyutlu (2D) ve M-Mod Görüntüleme

2D görüntüleme kardiyak yapıların farklı 2D düzelmelerden tomografik görüntülerinin alınmasını sağlar ve görüntülemeye M-Mod ve doppler için rehberlik eder. 2D görüntü M-Mod'da değerlendirilen görüntü alanının; sabit bir görüntü çizgisi yerine, bir arkin etrafında önce ve arkaya kaydırılmasıyla oluşur. Birçok tarama çizgisinden, transdüserin aldığı verilerin karmaşık bir manipülasyonundan sonra 2D tomografik bir görüntü oluşturulur. Görüntü derinliğine bağlı olarak her taranan çizginin transdüser tarafından gönderilip alınması için belli bir süre gerekmektedir. Tek bir çizgiyi tarayabilen ve 2000 kare/sn sunabilen M-Modun aksine 2D ekokardiyografi 30 kare/sn gibi düşük bir hız karşılığında 128 çizgiyi tarayabilir. Zamansal çözünürlükteki bu azalma özellikle hızlı hareket eden yapıların değerlendirilmesi ve olayların zamanlaması için, 2D ekokardiyografiye tamamlayıcı olarak M-Mod eklenmesini gerekli kılar. Aort kapak, mitral kapak ve endokard gibi hızlı hareket eden yapıların M-Mod görüntülemeye karakteristik hareketleri vardır. M-Modun aynı zamanda tek çizgi üzerinde çok yüksek uzaysal çözünürlüğü vardır ve ventrikül boyutları gibi hassas ölçümlerde kullanılır. (164)

### 2.3.3. Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi ve renkli doppler invaziv yolla yapılan hemodinamik değerlendirmenin yerini almakla kalmayıp bazı durumlarda daha üstün bilgiler sağlar. (165) Avusturyalı bir fizikçi olan Christian Doppler tarafından geliştirilen doppler etkisi kavramı hareketli bir ses kaynağının frekansının gözlemciye doğru hareketiyle arttığı, gözlemciden uzaklaşırken ise azaldığı gözlemine dayanmaktadır. Kalpte bu hareketli dalga kaynakları eritrositler, mitral annülüs veya miyokard olabilir. Bilinen frekanstaki bir ultrason demeti kan hücreleri veya miyokard dokusu tarafından yansıtıldığı zaman, yansıtılan ultrason dalgalarının frekansı ultrason kaynağına doğru hareket edildiğinde artar, kaynaktan uzaklaşılırken ise azalır. Frekanstaki bu değişim aktarılan ses ile yansıyan ses arasındaki “frekans kayması” veya “doppler kayması” olarak adlandırılır. Doppler ekokardiyografi ile ölçülen akım hızları, çeşitli hemodinamik bilgilerin elde edilmesi için kullanılır; atım hacmi, kardiyak debi, intrakardiyak basınçlar, basınç gradientleri, kapak yetersizlik hacmi,

etkin orifis alanı, vasküler direnç ve intrakardiyak kan akımı şeklini güvenilir bir biçimde ölçebiliyoruz.

#### **2.3.3.1. Pulse wave (Nabızlı Akım) doppler**

PW modunda tek bir kristalden çıkan ses dalgalarını belirli bir noktaya gönderir ve o yerden yansıyan dalgaları alır. Kristal belli bir frekansta kısa bir ultrason demeti yayar. Ultrason hareketli eritrositlerden yansır ve aynı kristal tarafından alınır. Bu nedenle, PW tarafından herhangi bir yöne tespit edilebilen maksimum frekans kayması, nabız tekrarı frekansının yarısı kadardır, buna Nyquist frekansı denir. Eğer frekans kayması, Nyquist frekansından yüksek olması durumunda aliasing yani görüntü kayması olur. Bu yüzden PW modu esas olarak kalbin spesifik bölümlerindeki düşük hızlı akımları ( $<2\text{m/sn}$ ) ölçmekte kullanılmaktadır. Kullanım alanları başlıca transmitral akım paterni, hacim ölçümleri, pulmoner venöz akım, LVOT/RVOT akımı, hepatik ven akımı ve inen aortun üst kısmının değerlendirmesidir. (166,167)

#### **2.3.2.2. Continuous wave (Devamlı Akım) doppler**

CW modunda transdüserde iki kristal mevcuttur; kristallerden biri sürekli dalga yara diğeri ise yansıtılan dalgaları kaydeder. Bu nedenle ölçülebilen maksimum frekans kayması, dalga tekrarlama frekansı veya Nyquist fenomeni ile sınırlı değildir. PW'nin aksine CW, yayılan ultrason demetinin hareket doğrultusu boyunca mevcut olan frekans kaymalarını ölçer; bu nedenle bir doğru boyunca en yüksek akım hızlarını algılamak ve kaydetmek için kullanılır. Kullanım alanları başlıca aort ve mitral darlıkta gradiyent, basınç yarılanma zamanı, mitral yetmezlikte pik hız ve  $dp/dt$ , triküspit yetmezlik hızı ile SPAB değerlendirmesidir. (166,167)

#### **2.3.2.3. Renkli akım görüntüleme**

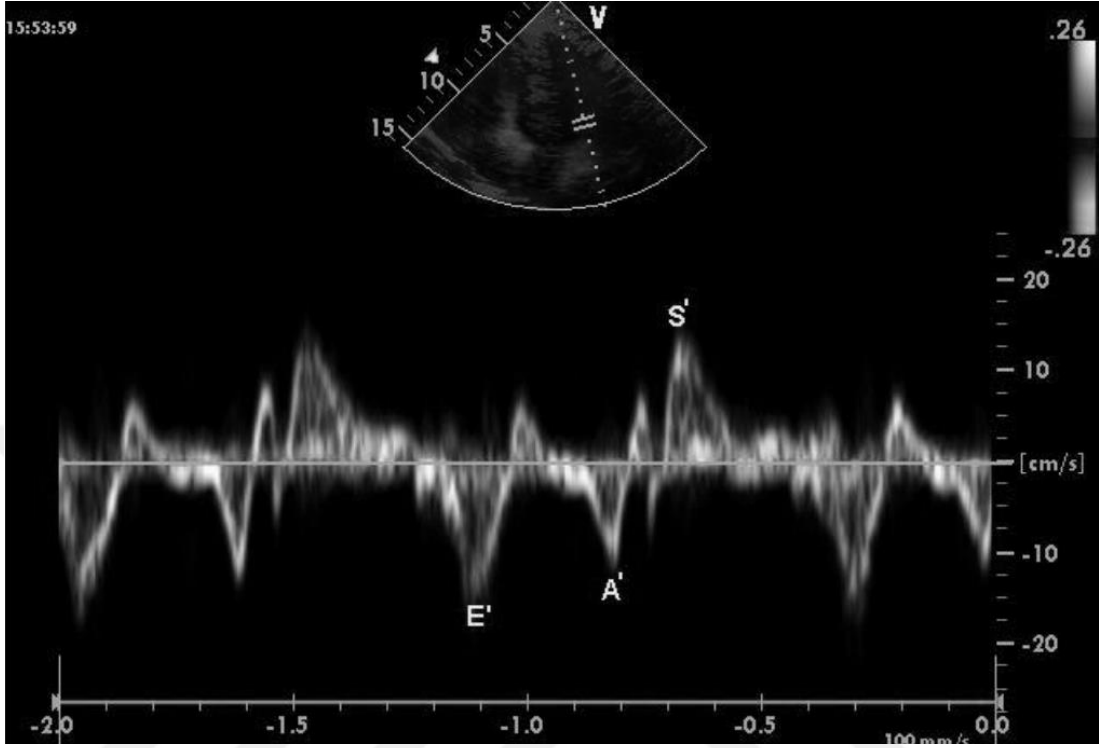
Spektral doppler görüntüleme spesifik intrakardiyak kan akım hızlarının doğru ölçümünde üstün olsa da intrakardiyak kan akım paterninin tam olarak görüntülenmesinde en iyi yol renkli akım görüntülemedir. Renkli akım görüntüleme PW doppler prensibine dayanır, intrakaviter kan akımını, türbülansın hızı, yönü ve boyutu veya ortalama hızdan sapma gibi durumlara bağlı olarak kırmızı, mavi ve yeşil olmak üzere ayrı ayrı üç renkte veya bunların birleşimleri şeklinde gösterir. Ultrason demetleri boyunca, birçok örneklem bölgesi kullanarak görüntü oluşturur.

Her bir örneklem bölgesinde, frekans kayması otomatik olarak dijital formata dönüştürülür ve renk şemasında karşılık gelenle otomatik olarak eşleştirme yapılır ve ekrandaki 2D görüntünün üstünde renkli akım izlenir. Transdüser doğru yönelen kan akımı pozitif frekans kaymasına sahiptir ve kırmızı tonlarda görülür. Kan akımı transdüserden uzağa doğru yöneliyorsa negatif frekans kaymasına sahiptir ve mavi tonlarda görülür. Her bir birincil rengin içindeki açık tonlar Nyquist frekans limiti içindeki en yüksek hızları işaret eder. Akım hızı, Nyquist frekansından yüksek olduğunda ise renk aliasing'i oluşur ve renkler tersine döner. Türbülans durumu kanın birden fazla yönde ve birden fazla hızda hareketi ile olur. Bu durumda farklı bir renk kodlaması olur ve genellikle yeşil renktedir. Böylelikle anormal kan akımı, renk kombinasyonlarının yönü, hızı ve türbülansın derecesi göz önüne alınarak kolaylıkla tanınır. Anormal intrakaviter akımların boyutları ile kapak yetmezliklerinin ve kardiyak şantların derecelendirilmesi semikantitatif olarak yapılabilir. Renkli akım görüntülemesinin tipi ve gölgelenmesi, kan akımının yönü ve hızı ile belirlendiğinden, kavite içi kan akımını eş zamanlı olarak göstermek için mükemmel bir araçtır. Renkli akım görüntüleme hemodinamik değerlendirme için de kullanılabilir. Mitral veya aort yetmezlik akım hacmini ve yetmezlik orifis alanının hesaplanması için, proksimal eş hız yüzey alanı (PISA) akım hızının hesaplanması gerekmektedir. Renkli akım görüntüleme aynı zamanda, mitral giriş akımına uygulanan renkli M-Mod'da kullanılır. Bu yöntem ile diyastolik fonksiyon değerlendirilir ve intrakardiyak kan akım hızının zamanlaması tespit edilir. (168)

### 2.3.3. Doku Doppler Görüntüleme (TDI)

Doku doppler görüntüleme (TDI), eritrositlerin yüksek hızlı, düşük amplitüdlü hareketleri yerine, miyokardın düşük hızlı, yüksek amplitüdlü (genellikle  $<20\text{cm/sn}$ ) hareketine göre ayarlanmasına dayanır. Düşük hızlı sinyalleri eleyen filtrelerin ve düşük amplitüdlü kan sinyallerini hariç tutan doppler ilerim kazanımının azaltılması, dopplerin primer olarak miyokarda odaklanmasını sağlar. TDI'de PW modunda olduğu gibi ölçümler için örneklem volüm kullanılır. Örneklem volümün yerleştirildiği segmente ait sistolik ve diyastolik hareket hızları ve zaman aralıkları elde edilir. Tekniğin zamansal çözünürlüğü yüksektir. (169) Endokardiyal ve epikardiyal harekete ait hızların ayrı ayrı ölçülememesi nedeniyle konumsal çözünürlüğü düşüktür. Doppler prensibine göre transdüser doğru olan hareket pozitif, transdüserden uzaklaşan hareket ise negatif bir dalga oluşturur. Sistolde

miyokardiyal ve annüler segmentler transdüserle yaklaştığı için sistolik dalga (S') pozitif, diyastolde ise transdüserden uzaklaştığı için erken relaksasyon (E') ve atriyal kontraksiyon (A') dalgaları negatif olarak izlenir. (Şekil-1)



**Şekil-2.1: Doku Doppler görüntüleme ile mitral annüle a ait sistolik ve diyastolik dalgalar**

Bazı segmentlerde izovolümetrik kontraksiyon ve izovolümetrik relaksasyon evresine ait kısa süreli unifazik ya da bifazik dalgalar izlenir. Kanın yerçekimine bağlı ventriküle dolması diyastaz evresinde küçük negatif dalgaya sebep olabilir. TDI konvansiyonel doppler tekniği gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. (170,171)

Değerlendirilen segmentin hareket yönü ile doppler göstergesi birbirine paralel olmalıdır. Aralarındaki açı 20 derecenin üzerine çıkarsa ölçülen değerler normalden daha az bulunur. (167) Apikal 4 C, 3C ve 2C görüntülemelerde; tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annülüsün uzun eksen boyunca olan hareketleri özellikle bazal ve mid segmentleri değerlendirilebilir. Kardiyak siklus boyunca LV apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır. (172) Lateral duvarda fazlaca bulunan longitudinal kas lifleri nedeniyle, en yüksek sistolik (S') ve erken diyastolik (E') hız buradan ölçülür. (173) Septumda sirküler kas liflerinin yoğunlukta olması

nedeniyle, E' en düşük septumda ölçülür. TDI annüler hızlar yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan diyastolik disfonksiyona bağlı azalır; bu patolojinin altında aktif bir olay olan miyokardiyal relaksasyon bozukluğu ve pasif bir olay olan miyokard sertliğindeki artış vardır. (174) LV'ye ait sistolik ve erken diyastolik hızlar yaşla birlikte azalırken, geç diyastolik hız ise yaşla birlikte kompensatuar olarak artar. (175) TDI, normal transmitral akım paterninin (normal E'), psödonormal dolum paterninden (azalmış E') ayrılmasında kullanılır.

### **2.3.3.1. TDI yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmeler**

Güncel olarak konvansiyonel ekokardiyografinin bir parçası olan TDI ile yapılan başlıca değerlendirmeler şunlardır:

#### **2.3.3.1.1. Miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesi**

Mitral annülüsün TDI ile ölçülen erken diyastolik hızı (E') LV miyokard gevşemesinin güvenilir bir göstergesidir ve diyastolik disfonksiyon değerlendirmesinin temel noktasıdır. Ayrıca kompliyans ve dolum basıncı tahmininde de önemli bir bulgudur. Mitral annülüsün uzunlamasına hareketi, parasternal uzun aks ve apikal dört boşluktan görsel olarak değerlendirilebilir, ancak TDI bunu sayısal bir değere dönüştürür. Sağlıklı bir miyokardiyal relaksasyona sahip kalpte E', transmitral gradiyent artışı, ön-yük artışı, egzersiz, dobutamin infüzyonu gibi durumlarda artar. Ancak yaş veya hastalığa bağlı miyokardiyal relaksasyon bozulduğunda E', ön-yük veya transmitral gradiyent değişikliğinden daha az etkilenir. Miyokardiyal disfonksiyon veya kapak cerrahileri, mitral annülüs hızlarını etkileyebilmektedir. (168) Mitral annülüsün uzunlamasına hareketleri en iyi apikal görüntülerden elde edilir. TDI için en çok kullanılan iki yer medial ve lateral annülüstür. Normalde lateral annülüsten ölçülen E' (normalde > 15 cm/sn), medialden ölçülenden (normalde > 10 cm/sn) daha yüksektir. Son kılavuzlar her iki annülüsten alınan değerlerin ortalamasının alınmasını önermektedir. Yalnızca bir tanesinin kullanımı çoğu klinik durumda kullanılabilir olsa da LBBB, pace ritmi, pulmoner hipertansiyon ve miyokard infarktüsü gibi durumlarda ortalama alınması daha çok önerilmektedir. Atriyal kontraksiyon ile aynı zamanda olan geç diyastolik hızı (A') aynı mitral A dalgası gibi diyastolik disfonksiyonun erken döneminde artış gösterir, atriyal fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ise azalma gözlenir. A' hızı, sol atriyum fonksiyonu ile ilişkilidir. (168)

#### 2.3.3.1.2. Sol ventrikül dolum basıncı tahmini

E dalgası ve mitral deselerasyon zamanı (DT), LVEF %35'in altında olan hastalarda pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ile ters korelasyon gösterir. DT, 130 msn 'den daha kısa ise genellikle PCWP 20 mmHg 'nın üstündedir. Normal LVEF'e sahip ve AF'si olan hastalarda DT tek başına doğru tahminde bulundurmaz. Bozulmuş miyokardiyal relaksasyonu olan hastalarda E' hızı azalır. E', önyük değişikliklerinden mitral akım E hızına göre daha az etkilenir. Bu nedenle mitral akım erken diyastolik hızı (E) ile mitral annülüs erken diyastolik hızı (E') arasındaki oran (E/E'), PCWP yükseldikçe artış gösterir. E/E' oranının lateral annülüste >10, medial annülüste ise >15 üzeri olduğunda PCWP' nin >20 mmHg olduğu gösterilmiştir. (176)

#### 2.3.3.1.3. Prognozu gösterme

Dolum basınçları arttıkça morbidite ve mortalite oranları artmaktadır bu yüzden yüksek E/E', yüksek LV dolum basınçları ve kötü bir prognozu tahmin etmede faydalıdır. E/E', aynı zamanda ölçülen LA basıncı ile koreledir. E/E' değerinin >15 olduğu durumların çoğunda LA basıncı da 15 mmHg 'nin üzerindedir. Birçok klinik durumda 5cm/sn 'den daha düşük bir E' değerine sahip olanların daha yüksek E' değerlerine sahip olanlara göre ölüm oranları daha yüksektir. (177,178) E/E', evre A kalp yetersizliği hastalarının bir kısmında da yüksek saptanmıştır. Asemptomatik hastalarda artmış E/E', kalp yetmezliği gelişimi için ana belirleyicilerden biri olarak saptanmıştır. (179)

#### 2.3.3.1.4. Bölgesel ve global sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi

PW-TDI ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümetrik kontraksiyon ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır. İzovolümetrik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile açıklanmaktadır. Çünkü izovolümetrik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder. İzovolümetrik kontraksiyon PW-TDI ile bölgesel olarak değerlendirildiği için "bölgesel izovolümetrik kontraksiyon" olarak ifade edilir. (180)

Ejeksiyon fazında apikal incelemede kaydedilen pozitif sistolik dalga (S') semiulnar kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semiulnar kapakların kapanmasından önce sonlanır. Mitral annülüsün S' değeri LV sistolik fonksiyonları ile ilişkilidir ve normalde 6cm/sn değerinin üzerindedir. Mitral annülüsün TDI'si LV'nin global sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını yansıtsa da örneklem imlecinin farklı bölgelere yerleştirilmesiyle LV segmentlerinin bölgesel fonksiyonları da değerlendirilebilmektedir. İskemik kalp hastalıklarında, dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S' değerleri düşük bulunmuştur. (181)

#### **2.3.3.1.5. Doku hız gradientleri**

TDI miyokardiyal segmentlerin hızları arasındaki farkı ölçebilmektedir. Böylece miyokardın canlılığı ve deformasyonu incelenebilir. TDI dissenkroninin değerlendirilmesinde de kullanılabilmektedir. (168)

#### **2.3.3.1.6. Kardiyak zaman aralıkları**

Kardiyak zaman aralıkları kalp mekaniği ve miyosit işlevleri tarafından düzenlenir ve bu nedenle kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılabilir. TDI miyokard hareketlerinin zamanlamasını belirlemek için oldukça uygundur. Sağlıklı miyokartta gevşemenin kanı emmek için etkili bir şekilde kullanılması nedeniyle, erken diyastol sırasında mitral içe akım (E) ile mitral annülüsün erken diyastolik gevşemesi (E') eş zamanlıdır. Ancak gecikmiş miyokard gevşemesi ve artmış dolum basıncı olan kalpte LV içine olan akım, artmış LA basıncına bağlı olduğu için, mitral diyastolik dolum, mitral annülüsün gevşemesinden önce gerçekleşir. (168)

#### **2.3.3.1.7. Duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi**

Ventrikül duvarları LV hipertrofisi, HKMP, hipertansiyon, infiltratif kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati ve sporcu kalbi gibi farklı nedenlerle kalınlaşabilmektedir. Miyokardın TDI değerlendirmesi sporcu kalbi ve HKMP ayırımında oldukça değerlidir. Sporcularda annülüs hareketi korunmuşken diğer tüm durumlarda bozulmuştur.

## 2.3.4. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

### 2.3.4.1. Diyastolik disfonksiyon

Normal diyastolik fonksiyon istirahat ya da egzersizde anormal diyastolik basınç artışına neden olmadan ventriküllerin yeterli dolumuna izin verir. Yeterli diyastolik dolum, Frank-Starling mekanizmasına göre normal atım hacmini sağlar. İlk diyastolik olay miyokardiyal relaksasyondur, kontraksiyonun sonlanmasında ve erken diyastolün başında LV içindeki basıncın hızla düşmesini sağlayan aktif, enerji bağımlı bir süreçtir, LV içine yeterli kan emişi için hazır hale gelir. Normal relaksasyon ve kontraksiyon döngüsü, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun geçici artış ve azalışını gerektirir. Sarkoplazmik retikulum her kontraksiyon ve her relaksasyon esnasında kalsiyum akımının yönlendirilmesine yardımcı olur. (182) Kardiyak kas kontraksiyonu kalsiyum iyonlarının sitozolden içeri girmesini sağlayan L-tipi sarkolemmal kalsiyum kanalının açılmasına neden olan hücrel aksiyon potansiyeli ile başlatılır. Kalsiyum iyonlarının içe akımı, kalsiyumun indüklediği kalsiyum salınımı olarak adlandırılan bir sürece, komşu sarkoplazmik retikulumdan ryanodin reseptör kanalları yoluyla daha fazla kalsiyum iyonu salınımı ile sonuçlanır. Bu kalsiyum iyonları aktin ve miyozin etkileşimini en aza indiren Troponin C'ye bağlanır ve çapraz köprü oluşumu ile sonuçlanır. (183) Miyokardiyal gevşeme öncelikle sarkoplazmik retikulumda bulunan ve sarkoplazmik retikulum kalsiyum adenozin trifosfat (SERCA2) olarak adlandırılan bir enzim ve sarkolemmal sodyum-kalsiyum değiştirici tarafından kalsiyum iyonlarının troponin C'den ayrılması ile gerçekleşir. İnsanlarda kalsiyum iyonlarının yaklaşık dörtte üçü SERCA2 geri kalanı ise sodyum-kalsiyum değiştirici tarafından uzaklaştırılır. SERCA2 aktivitesi sarkoplazmik retikulumda SERCA2'nin yanında bulunan bir protein olan fosfolambdan tarafından kontrol edilir. Protein kinaz A ve diğer kinazlar aracılığıyla fosforilasyon, fosfolambdan SERCA2 aracılığıyla kalsiyum iyon alımını geliştirir. Kontraksiyon sırasında çekilmiş olan kalsiyum iyonlarının geri alım mekanizmasındaki başarısızlık relaksasyonun yavaşlamasına veya sistolik kalsiyum konsantrasyonunun normal diyastolik seviyelere dönüşünün yetersizliği ile sonuçlanabilir. Sonraki nedenler kalsiyum aşırı yüklenmesi ve aşırı diyastolik gerginlik ve sertleşmeyi içeren eksik gevşemedir. Yaşlılığın deneysel modellenmesinde SERCA2 aktivitesi ve konsantrasyonunda azalmaya bağlı sarkoplazmik retikulum tarafından relaksasyon esnasında kalsiyum iyonlarının geri

alımında azalma gösterilmiştir. Son zamanlarda SERCA2 seviyesi yaşlı insanların miyokardında büyük oranda azalmış bulunmuştur. (22) Bu azalma başlangıçta miyokardiyal fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilidir ve hipoksik durumlarda bu artar. Böylece SERCA2 konsantrasyonunda azalma ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının azalması ile ilişkisinin diyastolik disfonksiyona etkisi olduğu düşünülmektedir. Normal sistolik fonksiyonlara rağmen, kalsiyum geri alımındaki savunmasızlık kalp hastalıklarında erken dönem anormal LV relaksasyonuna etki eden faktördür. Aslında miyokardiyal relaksasyon tüm miyokardiyal hastalık formlarında ve yaşlanmayla birlikte en erken bozulan tek fonksiyondur. (185) Miyokardiyal relaksasyon invaziv olarak  $\tau$  hesaplaması ile ve mitral annülüs erken diyastolik hızı,  $E'$  ile ölçülebilir.

Diyastolik fonksiyonun diğer önemli komponenti LV'nin elastisite veya miyokardiyal sertliğidir(stiffness). Elastik güç veya sertliğin iki büyük komponenti titin ve hücre dışı kütledir (186,187). Titin miyoflamentlerin içerisinde yay gibi davranan büyük bir proteindir. Aktive olduğunda miyositleri orijinal uzunluğuna esnetir. Titinin elastikiyet derecesi kendi fosforilasyonu ile kontrol edilir. HFpEF olan hastalarda titinin tamamıyla fosforile olmuş formu (N2B) azalmış ve az fosforile olmuş formu (N2BA) artmıştır. (188) Kalp yetersizliği olan ve olmayan hipertansif hastalarda titin ve kollajen bağımlı sertlik ölçüldüğünde; sertlik titin ve kollajen ile ilişkili iken, kalp yetersizliği olan hastalarda artmış fakat kalp yetersizliği olmayan hipertansif hastalarda artmamıştır. (189)

Miyokardiyal relaksasyon aktivasyonu ile, LV basıncı düşer ve LA basıncından daha az olur, mitral kapak açılır ve hızlı erken diyastolik dolum başlar. Normal olarak erken diyastolik dolumun baskın belirleyicisi elastik recoil ve normal LV relaksasyonudur, LA basıncı daha az önemlidir. Sağlıklı genç bireylerde LV dolumunun yaklaşık %80'i bu fazda gerçekleşir. Hızlı dolumun sonucu olarak LV basıncı artar ve anlık olarak LA basıncını aşar ve pozitif itici gücün kaybının sonucu olarak mitral inflow azalır. Pozitif transmitral basınç gradiyenti ve akımı geç diyastoldeki atriyal kontraksiyon ile yeniden yaratılır ve bu LV dolumunun %5 ile %20'sinden sorumludur.

Diyastolde LV ve LA basınçları arasındaki ilişkiyi yansıtan transmitral basınç gradiyentindeki değişiklikler mitral inflow doppler hızları ile tam olarak gösterilirler.

Üç çeşit miyokardiyal fiber mevcuttur: longitudinal, radyal ve sirkumferansiyal fiberler. Normal miyokardiyal relaksasyon bu fiberlerin çok iyi koordine edilmiş hareketinin bir sonucudur. Miyokardiyal relaksasyon ile LV kavitesi uzar laterale doğru genişler. Mitral annülüsün longitudinal hareketinin miyokardiyal relaksasyon oranını yansıttığı gösterilmiştir (190,191,192,193)

Diyastolün erken ve geç faz dolumu süresince LV dolum oranı; elastik recoile, miyokardiyal relaksasyon oranına, boşluk kompliyansına ve LA basıncına bağlıdır. Kardiyak hastalıklarda bu değişkenlerin durumu hastalık sürecinin, bazal diyastolik özelliklerin ve LA volümünün etkileşimine bağlıdır. LV dolum paterni bu çeşitli faktörler tarafından üretilen transmitral basınç gradiyentinin bir sonucudur. Çoğu hastada LV diyastolik dolum paterni ve basıncı dört ekokardiyografik değişken (mitral inflow, mitral annülüs hızı, LA volüm indeksi ve triküspit akım hızı) ile tespit edilebilir. Zor veya güç durumlarda, ek parametreler kullanılabilir: pulmoner ven doppler, izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), valsalva manevrası, sıvı yüklemesi veya patent foramen ovale hızı. Ekokardiyografik değerlendirme öncesi hastanın klinik özellikleri, semptomları ve vitallerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. (194,195,196)

#### **2.3.4.2. İki boyutlu (2D) ekokardiyografi**

Diyastolik disfonksiyon değerlendirmenin temelinde 2D real-time ekokardiyografi bulunmaktadır. Sistolik disfonksiyon veya azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF<%50) neredeyse tüm hastalarda diyastolik disfonksiyonla beraberdir ancak diyastolik disfonksiyon izole olarakta görülebilir.



DT'de overlap ve gözlemciler arası değişiklikler sık gözlemlendiğinden kılavuzlar atriyal fibrilasyon ve mitral yetersizliği durumları dışında diyastolik disfonksiyon değerlendirmesinde DT'ye fazla yer vermemektedir. IVRT aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Genelde DT ile koreledir, relaksasyon bozukluğunda uzar ve hızlı relaksasyon veya dolum basıncı artışında kısalır.

LVEDP değerlendirilmesinde atriyal kontraksiyonla mitral akım süresini ölçmek faydalıdır. Yüksel LVEDP ile süresi kısalır. (<80 ms) Relaksasyonu bozulan beraberinde hafif-orta derecede artmış LVEDP'si olan hastalarda miyokardiyal relaksasyonun ve artmış dolum basınçlarının mitral akım üzerinde ters etkilerinin bulunması nedeniyle mitral akım paterni normal dolum paterni şeklinde gözlenebilir. Orta derecede diyastolik disfonksiyon nedeni ile normalize olmuş dolum paterni "psödonormal" paterni denilmektedir. Normal görünümlü mitral akımın psödonormal olduğunu ayırtabilmek için bozulmuş relaksasyon veya artmış dolum basıncı gösterilmelidir. Bu noktada valsalva manevrası oldukça yardımcıdır. Hastanın dolum basınçları artmışsa valsalva E hızını azaltır, DT'yi uzatır ve A hızını arttırır. (168)

#### **2.3.4.4. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde mitral annülüs hızlarının ölçümü**

Mitral annüler hızlar apikal dört boşlukta TDI ile mitral annülüsün medyal ve lateral kısmına 2-5mm örneklem hacmi yerleştirilmesi ile kaydedilir. Normalde sistolik (S'), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') hızları kaydedilir. İlave olarak izovolumetrik ve mid-diyastolik hızlar da kaydedilebilir. E' hızının miyokardiyal relaksasyonun invaziv ölçümleri ile iyi korele olduğu gösterilmiştir ve dolum basıncını değerlendirmede ve diyastolik disfonksiyon sınıflandırmasında gereklidir. (192,193) A' hızının ise LA fonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Normalde, egzersiz veya ön-yükün artışı gibi transmitral gradiyentin arttığı durumlarda E' hızı artış göstermektedir. Ancak bozulmuş miyokardiyal relaksasyonda, E' hızı azalır ve ön-yük artışında normal bireylerdeki kadar artmaz. Bu nedenle E' hızındaki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken göstergesidir. Yaşlanmayla E' azalır ve bu transmitral E dalgasının azalmasından önce gerçekleşir. E' hızının düşük olması, yüksek dolum basınçlarından dolayı mitral E hızının yüksek

olması durumunda elde edilen E/E' oranı, LVEDP ve PCWP ile iyi korelasyon göstermektedir. (168)

#### **2.3.4.5. Diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde sol atriyum hacim ölçümü**

Diyastolik disfonksiyon progresyonunda LA büyüklüğü ve hacminin arttığı gösterilmiştir. LA büyüklüğü ve hacmi ile LA basıncı diyastolik fonksiyon ve prognozun önemli bir göstergesidir. Kalp yetmezliğinde remodelling ile LA çapında hızlı bir progresyon olduğu gösterilmiştir. LA'daki mekanik gerilim hipertrofiye yol açmakta bu anatomik bozulma da atriyal fibrilasyona zemin hazırlamaktadır. Mitral akım hızları anlık dolum basınç değişikliklerinden etkilenebilirken, LA hacmi uzun süredir var olan diyastolik disfonksiyonu yansıtmaktadır. LA hacmi atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, inme ve ölüm gibi gelişebilecek kardiyovasküler olayları öngörmektedir. (168)

#### **2.3.4.6. Triküspit yetersizlik hızları**

LV dolum basınçları yükseldiğinde sPAB'da tepkisel artış izlenir. Bu nedenle SPAB veya triküspit yetersizlik hızları normalse diyastolik dolum basınçları muhtemelen artmamıştır. Kılavuzlar diyastolik disfonksiyon değerlendirmesindeki dört temel ayaktan biri olarak triküspit yetersizlik hızı ölçümünü önermektedir.

#### **2.3.4.7. Diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesi (Diyastolik Dolum Paterni)**

Diyastolik değişkenleri değerlendirmenin temel amacı hastanın semptom ve prognozu ile korele olan dolum basınçlarının tahminidir. Kardiyak patolojilerin çoğunda diyastolik disfonksiyon, bozulmuş relaksasyon şeklinde başlamaktadır. Hastalığın biraz daha ileri safhasında, sol atriyumda hafif-orta basınç artışı olmaktadır ve bu durumda mitral giriş akım hızı, normal dolum patternine benzer bir görünüm sergilemektedir (psödonormalizasyon). LV kompliyansında daha fazla düşüş ve LA basıncında daha fazla artış meydana geldiğinde, diyastolik dolum restriktif hale gelir. Restriktif doluma sahip hastaların büyük bir kısmı semptomatiktir ve kötü prognoza sahiptir.

Güncel kılavuzlar diyastolik disfonksiyon değerlendirmesine transmitral akımın PW doppleri, LA hacim indeksi, mitral annülüs TDI ölçümü ve CW dopplerden elde edilen triküspit yetersizlik hızlarından alınan verilerle başlanmasını

önermektedir. Normal LVEF ve diyastolik disfonksiyon olan hastalarda aşağıdakilerin %50'si varsa tanı konmaktadır. (168)

1.Ortalama  $E/E' > 14$

2.Septal  $E' < 7$  cm/sn veya lateral  $E' < 10$  cm/sn

3.TY hızı  $> 2,8$  m/sn

4.LA hacim indeksi  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>

$< \%50$ 'si bulunanlar hastalarda normal  $> \%50$ 'si bulunanlarda ise belirsiz diyastolik fonksiyon bulunmaktadır.

Diyastolik disfonksiyon evrelendirmesi:

Evre 1: Normal dolum basıncına sahip bozulmuş relaksasyon paterni

Evre 1a: Artmış dolum basıncına sahip bozulmuş relaksasyon paterni

Evre 2: Psödonormalize patern

Evre 3: Restriktif patern

#### **2.3.4.7.1. Normal diyastolik dolum paterni:**

Miyokardın yaşla birlikte relaksasyon ve kompliyans oranları değişmektedir. Bu nedenle farklı yaş gruplarında farklı diyastolik doluş paternleri beklenmektedir. Genç sağlıklı bireylerde, LV elastik recoil güçlü ve relaksasyon hızlıdır; bu nedenle dolumun çoğu erken diyastolde tamamlanmakta, atriyal kontraksiyon az bir katkı sunmaktadır. Normalde  $E/A \geq 1,5$ , septal  $E' \geq 10$  cm/sn lateral  $E' \geq 12$  cm/sn,  $E/E' \leq 8$ , DT 160-240ms (16-40 yaş grubunda 130-178ms) ve LAVI  $< 28$  ml/ m<sup>2</sup> olmalıdır. İlerleyen yaşla beraber miyokardiyal relaksasyon oranı ve elastik recoil azalmaktadır. Bunun sonucunda LV basıncı düşer ve doluş yavaşlar, IVRT uzar ve E hızı azalır. Erken diyastolik doluşun gecikmesi, LA ve LV arasındaki basınç eşitlenmesini geciktirerek, DT süresini uzatmaktadır. LV doluşunun azalması atriyal katkıyı A' arttırmaktadır. (167)

#### **2.3.4.7.2. Evre 1 diyastolik disfonksiyon (Bozulmuş Miyokardiyal Relaksasyon)**

Neredeyse tüm kronik kalp hastalıklarında ilk ortaya çıkan anormallik diyastolik dolumun yavaşlaması veya miyokardiyal relaksasyonun bozulmasıdır. Bu dönemde E ve E' hızı azalır, A hızı artar. E/A oranı  $\leq 0,8$  olur beraberinde IVRT VE DT uzar. Septal E' < 7 cm/sn, lateral E' 10 < cm/sn ve E hızı sıklıkla  $\leq 50$  cm/sn olur. E/E' oranı genelde 8'den küçük olmakla birlikte 1a grubunda 15'in üzerindedir. (168)

#### **2.3.4.7.3. Evre 2 diyastolik disfonksiyon (Psödonormalizasyon)**

Diyastolik fonksiyonlar bozuldukça, transmitral akım paternleri normal diyastolik dolum paternine daha fazla benzer. E/A oranı 0,8-2 ve DT 160-240ms (16-40 yaş grubunda 130-178ms) arasındadır. Bu durum orta dereceli diyastolik disfonksiyonu temsil eden psödonormalizasyondur. Psödonormalizasyonu normal dolum paterninden ayırmak oldukça önemlidir. Bu noktada E/E', TY hızı ve LA volüm indeksi kullanılabilir. Miyokardiyal relaksasyon uzadığında, LA basıncı yükseldiğinde, LV basıncının erken diyastolik yükselişinin ardından LV mid-diyastolik basınç düşüşüne bağlı ortaya çıkan "L dalga" hızı ayırında yardımcı olur. Hastanın oturtulması, valsalva manevrası ve dilaltı nitrogliserin uygulaması ön yükün azalması ile sol ventrikülün bozulmuş relaksasyonunu ortaya çıkartabilir. Psödonormalizasyonda kısa PR intervali olmaksızın mitral A dalgasını süresinde kısılma olmaktadır. (168)

#### **2.3.4.7.4. Evre 3 diyastolik disfonksiyon (Restriktif dolum)**

Restriktif diyastolik dolum ya da restriktif fizyoloji terimleri restriktif kardiyomiyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji herhangi bir kardiyak patolojide veya LV kompliyansının azaldığı LA basıncının arttığı durumlarda görülebilir. Artan LA basıncı IVRT'yi kısaltır ve E hızını yükseltir. Kompliyansı olmayan LV'deki erken diyastolik doluş, erken LV basıncında hızlı artışa ve LA/LV basınçlarında hızlı eşitlenme ile kısa DT'ye neden olur. Atriyal kontraksiyon LA basıncını arttırır ancak LV basıncı daha hızlı arttığından A hızı ve süresi kısalır. LV diyastolik basıncı belirgin olarak arttığında LV diyastolik basıncı belirgin olarak arttığında, mid-diyastol veya atriyal relaksasyon sırasında diyastolik mitral yetmezlik gelişebilir. Bu nedenle restriktif fizyoloji artmış E hızı, azalmış A hızı, kısa DT (<160 msn) ve kısa

IVRT (<70ms) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı 2'den fazladır nadiren 5 ile 10'a kadar yükselir. Güncel kılavuzlar E/A 2 ve üzerindeyse evre 3 diyastolik fonksiyon olarak sınıflandırılmasını önermektedir. Restriktif dolumu olan hastalarda miyokardiyal relaksasyonun daha da bozularak E' hızının mediyalde <7 cm/sn, E/E' oranının >15, TY hızının >2,8 m/sn ve LA hacim indeksinin >34 ml/m<sup>2</sup> olması beklenir. Genç sağlıklı bireylerde E/A ≥2 olması E' hızının mediyalde ≥10 cm/sn lateralde ≥15 cm/sn olması ve E/E' ≤8 olması beklenir. (168)

### **2.3.5. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi**

LVEF ölçümü sol ventrikül değerlendirmenin ayrılmaz bir parçası olmakla beraber LVEF'in LV sistolik fonksiyonuna eşit olmadığı akılda tutulmalıdır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının bilinmesi koroner arter hastalığı, miyokart ve kapak hastalıklarının tanısı, tedavinin belirlenmesi ve cerrahi tedavi zamanlaması ile prognoz tayininde oldukça önemlidir. Kalbin sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlayan pek çok ekokardiyografik değişken vardır. Bunlar; fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi, kardiyak indeks, mitral annülüs ve miyokardiyumun sistolik doku hızı, doku tracking ve bölgesel duvar hareket analizi bulunmaktadır. (168)

#### **2.3.5.1. Ejeksiyon fraksiyonu**

Global LV fonksiyonunun ifadesi LVEF'dir. LVEF end-diyastolik hacmin her atımda ne kadarının atıldığına ölçüsüdür. LVEF tüm önemli kardiyak patolojilerde klinik sonuçların güçlü bir öngördürücüsüdür. (197) LVEF günlük pratikte en sık görsel olarak değerlendirilir. Ancak bu görsel değerlendirme gözlemciler arasında değişiklik gösterebilir. Bu yüzden LVEF hacimsel ölçümler kullanılarak daha objektif olarak değerlendirilmelidir. Nicel olarak LVEF M-Mod, 2D ve 3 boyutlu ekokardiyografi ile hesaplanabilmektedir. LVEF ölçümünde en sık kullanılan yöntem modifiye Simpson'dır. LV endokardiyal sınırları bir veya iki ortogonal apikal pencereden tespit edilip, ventrikül uzun eksen boyunca silindirlere bölünür. Silindirlerin hacim toplamı ise ventrikül içi hacmi verir. Burada önemli nokta, trabekülasyonların değil gerçek endokardiyal sınırın tespit edilmesidir. Trabekülasyonlar ve papiller kaslar LV duvarına ait olarak değil, LV kavitesinin bir parçası olarak kabul edilmelidir. (198)

### 2.3.5.2. MAPSE ve mitral annülüsün S' hızı

MAPSE, LV longitudinal fonksiyonunun değerlendirilmesi için iyi bilinen, klinik olarak faydalı bir ekokardiyografik parametre olarak önerilmiştir ve LV'nin global sistolik fonksiyonu ile koreledir. Önceki klinik çalışmalar göstermiştir ki, serbest duvar mitral annülüsün sistolde değiştirmesini yansıtan MAPSE, kardiyak global longitudinal fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir ve uzunlamasına fonksiyonun diğer bileşenlerden önce etkilendiği erken evrede kardiyovasküler hastalıkları olan çeşitli hastalarda hafif anormallikleri tanımlamak için hassas bir parametredir. (224,225, 226,227,228,229,230,231) Mitral annülüsün S'hızı, LV sistolik fonksiyonu, LVEF ve atım hacmi ile koreledir. S' normalde 6cm/sn 'den fazladır. Mitral annülüsün TDI ile görüntülemesi LV global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında fikir vermekle birlikte, farklı LV segmentlerine TDI uygulaması ile segmental veya bölgesel fonksiyonlar değerlendirilebilir. (168)

### 2.3.5.3. TAPSE ve triküspit annülüsün S' Hızı

Normal RV'de kontraksiyonlar, bazalin apekse doğru hareketiyle ortaya çıkar. Bu nedenle uzunlamasına kasılma ölçümleri RV sistolik fonksiyonlarını iyi yansıtır. Bu noktada triküspit annüler hareketinin tepe hızını (S') ve serbest duvar triküspit annülüsünün sistolde kat ettiği mutlak mesafeyi (TAPSE) gösteren ölçümleridir. TDI ile elde edilen RV S' hızı normalde 10 cm/sn 'den fazladır. M-Mod ile lateral trikuspid annülüsün diyastol sonu ve sistol sonu arasındaki mesafe TAPSE'yi verir. 16mm'den düşük olması bozulmuş fonksiyona işaret eder. (167)

### 2.3.5.4. Tei indeksi

Miyokardiyal performans indeksi (MPI) global ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede hem sistolik hem de diyastolik zaman intervallerinin birleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Sistolik disfonksiyon pre-ejeksiyonda (IVCT) uzamayla ve ejeksiyon zamanında (ET) kısalmayla sonuçlanır. Hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon relaksasyon periyodunu uzatan (IVRT) miyokardiyal relaksasyon anormalliği ile sonuçlanır. MPI hesaplaması için IVCT ve IVRT toplamı ET'ye bölünür. Normal aralıkları <0.55'tir. (168)

### 2.3.5.5. 2D-Speckle tracking ekokardiyografi

Strain ve strain rate görüntüleme, bölgesel ve global miyokard mekaniğinin değerlendirilmesini sağlar. (199,200,201) LV'de en yüksek doku hızları bazallerde saptanır ve apekse doğru gittikçe bu hız azalır. LV segmentlerinin hareketinin farklı hızlarda ve miktarlarda olması deformasyon kavramını ortaya çıkarır. Bu deformasyon ekokardiyografide strain terimi ile açıklanır. Strain rate, saniye ile ifade edilir ve bir tarama hattı üzerinde bulunan ilgilenen iki komşu nokta arasında deformasyonun hızıdır. Strain ve strain rate değerlerinde kısalma negatif uzama ise pozitif olarak ifade edilir. (178,202,203)

$$\text{Strain rate: } (V_a - V_b) / d$$

( $V_a - V_b$ ) a ve b noktaları arasındaki anlık hızların farkı ve d ise, iki nokta arasındaki mesafedir.

Strain( $\epsilon$ ), miyokardiyal kontraksiyon ve gevşeme müddetince olan uzunluk değişiminin yüzdesidir ve yüzde ile ifade edilir.

$$\begin{aligned}\epsilon &= (L_1 - L_0) / L_0 \\ &= \Delta L / L_0\end{aligned}$$

L0: orijinal uzunluk, L1: final uzunluk,  $\Delta L$ : uzunluklar arası değişim Strain ekokardiyografi ile aşağıda görüldüğü şekilde elde edilir:

$$\begin{aligned}\epsilon &= \int_{t_1}^t \text{SR} \cdot dt\end{aligned}$$

Strain ( $\epsilon$ ) başlangıç zamanından ( $t_0$ ) bitiş zamanına ( $t$ ) kadar anlık strain rate (SR) toplamıdır.

TDI kullanımına dayalı strain açısı bağımlı ilen 2D-STE (Speckle Tracking Ekokardiyografi) açıdan bağımsızdır ve günümüzde en çok tercih edilen yöntemdir. 2D-STE'de bir bölge içerisindeki küçük eko yoğunluklu noktaların gri skala görüntülerde kareden kareye takip edilerek duvarın kalınlaşma, kısalma, bükülme ve rotasyon hareketleri değerlendirilmektedir. (204,205) Global sistolik strain (S) bütün segmentlerden bir doğrultuda (longitudinal, sirküferansiyel, radial) alınan ortalama strain değerlerine işaret eder ve normal kalpte en yüksek değere aort kapak kapandığı

zaman ulaşır. Strain değeri deformasyon miktarını gösterdiğinden longitudinal ve sirküferansiyel strain miyokardın kısalması ile negatif değerler alır, radial strain ise uzama ile pozitif değer alır. LV miyokardı subendokardiyade sağ el heliks ve subepikardiyalde sol el heliks şeklinde iki farklı geometrik yapıya sahiptir. Subendokardiyumdaki lifler çoğunlukla uzunlamasına yönlenmişken, orta duvardaki çevresel yönde, subepikardiyumdaki ise oblik şeklide hizalanmışlardır. Bu katmanlar bazalden apekse eş zamanlı kasılırlar ve bazalde saat yönünde, apekte ise saat yönünün tersi yönde dönme oluşur deformasyon endokardiyal seviyede daha çok epikardiyumda daha azdır. (206,207,208) Longitudinal, sirküferansiyel ve radial strain, strain rate, twist, untwist ve torsiyon hesaplamaları yapılabilmektedir. Klinik pratikte longitudinal strain gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği en az olan en çok onay alan rutin bir ekokardiyografi incelemesi sırasında kolayca ve güvenle ölçülebilir. Güncel kılavuzlar global longitudinal strain için mutlak değerleri-(18.0-21.5) arasında ve yazılımlar arasında %3,7 mutlak fark ile tanımlamışlardır. (209) Global longitudinal strain (GLS), üç apikal pencereden alınan görüntülerin (apikal dört, üç ve iki boşluk) kombinasyonunun ortalaması alınarak elde edilir. Sağlıklı popülasyonda yapılan bir meta analizde, GLS değeri %- (15.9-22.1) arasında saptanmıştır. Normal GLS sınır değerlerinin değişkenlik göstermesinin birçok sebebi vardır (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, frame rate gibi). Ortalama kan basıncı değeri bağımsız olarak yüksek GLS ile ilgili bulunmuştur. (210) 549 hastanın dahil edildiği NORRE çalışmasında sağlıklı bireylerde GLS değeri %- 22,5 ± 2,7 olarak ölçülmüştür. GLS'nin kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmadaki hastalarda en düşük GLS erkeklerde %-16,7, kadınlarda %- 17,8 bulunmuştur. Kadınlarda GLS'nin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Ortalama GSS değeri %- 31,9 ± 4,5 ve ortalama GRS değeri %37,4 ± 8,4 olarak bulunmuştur. (211)

Yapılan birçok çalışmada inme ve miyokard enfarktüs gibi vasküler olaylarda, yeni gelişen atriyal fibrilasyonda düşük GLS değerinin güçlü bir mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve kardiyomiyopatiler için de prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. LVEF ile karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda GLS'nin mortalite öngörüsünde üstün olduğu görülmüştür. (212) Yüksek riski gösteren net bir GLS değeri yoktur. Yapılan çalışmalarda korunmuş LVEF'si olan hastalarda GLS değeri < -% (12-14) altında

olanlarda sistolik disfonksiyon gelişebileceği düşünülmektedir. (213) Kemoterapi tedavisi alan, kronik nefropati ve diyabet tanısı olan hastalarda yine GLS ölçümünün erken LV disfonksiyon saptanmasında kullanılabilecek bir yöntem olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. (214)

2D-STE'nin koroner arter hastalığı, kardiyak viabilite, kalp yetmezliği kardiyomiyopatiler, aritmiler, kapak hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon gibi birçok kardiyak patolojide kullanım endikasyonu mevcuttur. Koroner arter hastalığında iskemik alanın genişliğinin, skarın transmural olup olmamasının ayrımının strain ekokardiyografi ile tespit edilebileceğine dair veriler mevcuttur. (215)

Miyokardiyal instersistiyumda amiloid fiberlerinin depozisyonu kardiyak amiloidoz olarak tanımlanmaktadır. Standart ekokardiyografide biventriküler duvar kalınlaşması, interatriyal septum infiltrasyonu, biatriyal genişleme, perikardiyal effüzyon kardiyak amiloidoz için tipik görüntülerdir. Amiloidozda son döneme kadar LVEF korunur. Strain değerlendirilmesi ile subklinik kardiyak amiloidoz hastaları saptanabilir. (216)

HKMP hastalarında çoğu zaman EF korunmaktadır, GLS değerinin bu hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda bazı bölgelerde strain eğrisi morfolojisinde kısalma yerine uzama görülebilmektedir. HKMP'de fibrozis başlıca bazal ve mid septumla sınırlıdır. GLS değerleri 200'den fazla hastada kardiyak MR ile ölçülen fibrosizle iyi korelasyon göstermiştir. (217,218,219,220)

Hipertansiyonda GLS değerleri normal geometri hastalarda normale yakındır, konsantrik veya eksantrik hipertrofi ve konsantrik remodeling hastalarında ise strain ve strain rate normalden düşüktür. (221)

Güncel kılavuzlar kardiyotoksisiteyi LVEF'de %10'dan fazla bir azalma ve %53'ün altına inmesi olarak tanımlar ve strain değerlendirmeyi protokolün bir parçası olarak önerir. Farklı strain ve strain rate çeşitlerinde tek başına veya kombinasyon halinde düşüşün LVEF'de azalma olmadan kardiyotoksisiteyi tespit edebileceği gösterildi. (222,223) Kemoterapi alan hastalarda bazal GLS değerine göre, >%15'lik bir azalma subklinik LV disfonksiyonu göstermede oldukça hassastır. Yüzde sekizin altında bir GLS düşüşü ise anlamsız olarak kabul edilmektedir. (224)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ETİK KURUL

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınan çalışma Vaka-Kontrol çalışması olarak tasarlandı. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alındı.

#### 3.2. HASTA ALIMI VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Araştırmaya 01.01.22 ile 30.06.22 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne çalışmamız amacıyla; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniklerinden yönlendirilen Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu tanılı metilfenidat kullanımı olan hastalar ve hastanemizde görev yapmakta olan yaş ve cinsiyeti eşleştirilmiş doktor, hemşire ve stajyer hemşire sağlıklı gönüllüler alındı.

##### **Dahil Etme Kriterleri:**

-16-30 yaş arası 2 yıl ve üzeri aktif olarak uzun etkili metilfenidat kullanımı olan DEHB tanılı hastalar

-16-18 yaş arası çalışmaya alınacak hastalar için hasta ve ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmesi

##### **Hariç Tutma Kriterleri:**

-16 yaşının altında ve 30 yaşının üstünde olmak

-Metilfenidat kullanımı öncesi var olduğu bilinen herhangi bir kardiyovasküler hastalığın olması

-Kronik hastalığı olması

-Herhangi başka bir ilacın uzun dönem kullanımı (>6 ay)

-16-18 yaş arası çalışmaya alınacak hastalar için hasta ve ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi

-Ekokardiyografik değerlendirme ve strain analizi için görüntü kalitesi yetersiz olanlar

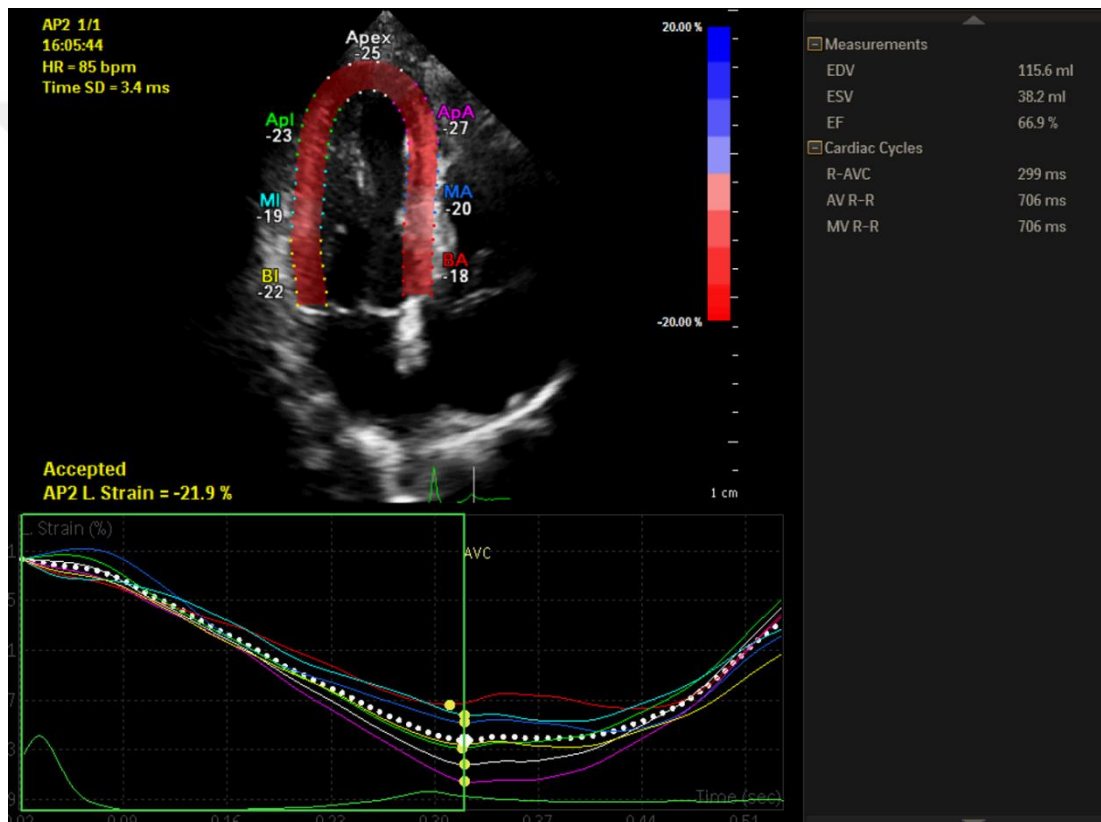
### 3.3. GENEL DEĞERLENDİRME VE ÖLÇÜMLER

Çalışma katılımcılarının rutin anamnezi alındı fizik muayene yapıldı. Sistolik -diyastolik kan basınçları, kalp hızları ve boy-kiloları ölçülerek kaydedildi.

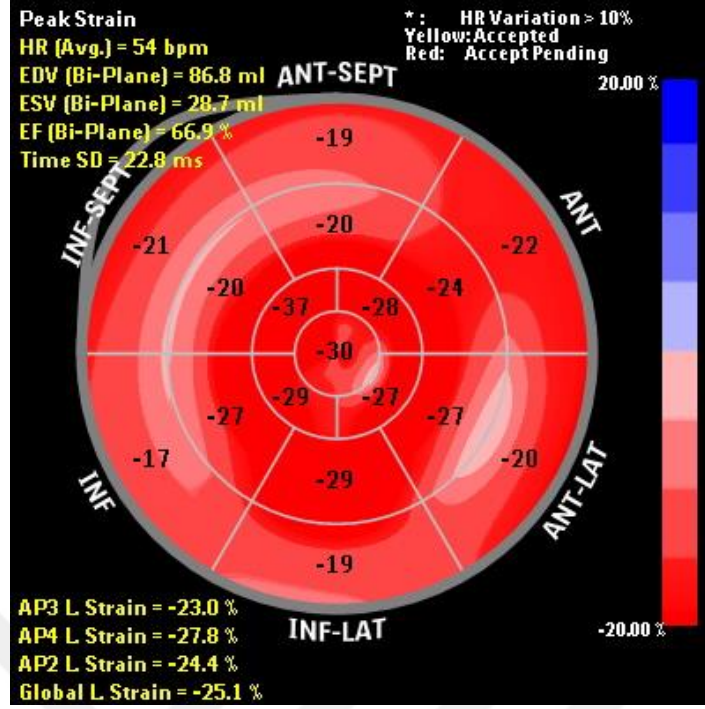
### 3.4. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya katılımcılarına Philips EPIQ 7 Diagnostic Ultrasound System (Philips Ultrasound, Inc. Andover, MA) ile, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyet'i kılavuzlarınca belirlenen şekilde ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmeler iki araştırmacı tarafından yapıldı. Sol lateral dekübit pozisyonunda parasternal uzun eksenle M-Mod ile aort çapı, aortik annülüs ve sol atrium çapı değerlendirildi. Mitral kapağın altındaki kordalar seviyesinde ise M-Mod yardımı ile sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, diyastol sonunda interventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ölçüldü. Mitral ve aortik kapaklar renkli doppler inceleme ile darlık ve yetmezlik açısından değerlendirildi. Parasternal kısa eksenle ejeksiyon fraksiyonu, interatriyal septumun bütünlüğü ve pulmoner kapak değerlendirildi. Apikal dört boşluk görüntülemeye LVEF biplan simpson yöntemiyle hesaplandı. Transmitral akım paterni (E, A, E/A, Deselasyon Zamanı) PW doppler mitral kapakçıkların uç kısmına yerleştirilerek hesaplandı. TDI (Doku Doppler Görüntüleme) fonksiyonu ile sol ve sağ ventrikülde annüler velositeler (Sistolik akım hızı (S'), Erken diyastolik akım hızı (E'), Geç diyastolik akım hızı (A')) değerlendirildi. IVCT/IVRT ve ET değerleri alınarak LV için TEI Index hesaplandı. M-Mod görüntüleri kullanılarak, mitral ve triküspit annüler düzlem sistolik yer değiştirme (MAPSE/TAPSE) ölçümü yapıldı. Triküspit yetmezlik akımı üzerinden, CW Doppler yardımıyla, modifiye Bernoulli denklemine göre sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) hesaplandı. Global longitudinal strain (GLS) değeri, 2B ekokardiyografi ile benek takip yöntemi aracılığı ile ölçüldü. 60-80 Hz frekansında, apikal iki üç ve dört boşluk görüntüleri ardışık üç kardiyak atım boyunca kaydedildi. Yapılan analizlerde Philips EPIQ 7, QLAB-CMQ yazılım programı kullanıldı. LV endokard sınırları manuel olarak çizildikten sonra cihaz tarafından epikardiyal sınırlar belirlendi. LV duvarının tüm kalınlığı ROI'ye dahil olduysa çizim program

tarafından onaylandı. Her ölçüm en az üç defa yapıldı ve elde edilen değerlerin ortalaması istatistiksel veri için kullanıldı. Apikal dört boşluk görüntülerden septal ve lateral duvar, üç boşluk görüntülerden posterior ve anteroseptal duvar, iki boşluk görüntülerden inferior ve anterior duvar değerlendirilecek şekilde görüntüler iki duvara bölündü. Her bir duvar apikal, orta ve bazal olacak şekilde üç segmente ayrıldı. Yazılım yardımıyla görüntüler toplamda 18 segmente bölündü. Her segment için elde edilen pik sistolik değer, pik longitudinal strain olarak belirlendi. Global longitudinal strain (GLS) ise 18 segmentten elde edilen pik sistolik strain değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi. (Şekil 3.1.) (Şekil3.2.)



Şekil 3.1. Apikal 4 boşluk kesitinde sol ventrikül segmentlerinin longitudinal zirve strain değeri ve zaman eğrisi



Şekil 3.2. Sol ventrikül Bull's eye plot

### 3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verilmişlerdir. Sürekli değişkenler, normal veya anormal dağılıma bağlı olarak ortalama  $\pm$  standart sapma (ortalama  $\pm$  SS veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Parametrik olmayan verilerin analizi için ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm parametrik verilerin istatistiksel anlamlılığı incelenmeden önce normallik yönünden Kolmogorov-Smirnov testi, homojenite yönünden Levene testi yapılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrik veriler bağımsız gruplarda t-testi ile, normal dağılım göstermeyen parametrik veriler ise Mann-Whitney U testi ile incelenmişlerdir. Bağımsız sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler normal dağılıma uygunluk gösteriyor ise Pearson korelasyon göstermiyor ise Spearman korelasyon analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde p değeri iki yönlü olarak  $<0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm analizler için SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket program kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 129 kişi dahil edilmiş olup bunların 76'si metilfenidat kullanım grubu olup 53'ü de kontrol grubuna aitti. Strain için görüntü kalitesi yetersiz olan 4 hasta ve 2 kontrol, mitral kapak prolapsusuna bağlı hafif-orta mitral yetmezliği olan 1 hasta ve atlet kalbi özellikleri gösteren 1 hasta çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 121 kişinin 70'i vaka, 51'i ise kontrol grubuna aitti. Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de çalışma gruplarının demografik özellikleri gösterilmektedir.

**Tablo 4.1. Tüm çalışma grubunun demografik özellikleri**

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| <b>Yaş</b>                    | 20,07±3,05   |
| <b>Erkek, n</b>               | 73           |
| <b>Kadın, n</b>               | 48           |
| <b>VKİ, kg/m<sup>2</sup></b>  | 23,14±3,92   |
| <b>SKB, mmHg</b>              | 118,92±12,01 |
| <b>DKB, mmHg</b>              | 74,65±5,25   |
| <b>Kalp hızı, atım/dakika</b> | 82,37±10,21  |

*Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı*

Çalışma grubunun ortalama yaşı 20,07±3,05'ti. 73'ü erkek ve 48'i kadındı. Vücut kitle indeksi ortalaması 23,14±3,92'ydi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla 118,92±12,01 ve 74,65±5,25'ti. Kalp hızı ise 82,37±10,21'di. Vaka ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Vaka grubunun %61,4'ü kontrol grubunun ise 58,8'i erkekti. Vücut kitle endeksleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Vaka grubunda 22,50±4,05, kontrol grubunda ise 24,03±3,58'di. (p <0.05) Sistolik kan basınçları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Vaka grubunda 120,87±12,16, kontrol grubunda ise 116,25±11,38'di. (p <0.05) Diyastolik kan basınçları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kalp atım hızı vaka grubunda (83,58±9,48) kontrol grubuna (80,71±11,01) kıyasla daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Vaka grubunun uzun etkili metilfenidat kullanım süresi en kısa 29 en uzun 108 ay olmak üzere ortalama 51 aydı.

**Tablo 4.2. Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması**

|                                 | <b>Vaka</b>  | <b>Kontrol</b> | <b>p</b>     |
|---------------------------------|--------------|----------------|--------------|
| <b>Yaş</b>                      | 19,72±2,71   | 20,54±3,42     | 0,145        |
| <b>Erkek, n</b>                 | 43(%61,4)    | 30(%58,8)      | 0,459        |
| <b>Kadın, n</b>                 | 27(%38,6)    | 21(%41,2)      | 0,851        |
| <b>VKİ, kg/m2</b>               | 22,50±4,05   | 24,03±3,58     | <b>0,034</b> |
| <b>SKB, mmHg</b>                | 120,87±12,16 | 116,25±11,38   | <b>0,036</b> |
| <b>DKB, mmHg</b>                | 74,67±5,47   | 74,62±4,98     | 0,964        |
| <b>Kalp hızı, atım/dakika</b>   | 83,58±9,48   | 80,71±11,01    | 0,127        |
| <b>İlaç kullanım süresi, ay</b> | 51(29-108)   | **             | **           |

*Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı*

Tüm çalışma grubun ekokardiyografik verileri tablo 4.3.'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.3. Çalışma grubunun ekokardiyografik verileri**

|                                       |              |
|---------------------------------------|--------------|
| <b>LVEF, %</b>                        | 64,14±3,77   |
| <b>Annülüs aorta, cm</b>              | 1,79±0,19    |
| <b>Çıkan aorta, cm</b>                | 2,64±0,27    |
| <b>Sol atriyum çapı, cm</b>           | 2,85±0,34    |
| <b>LV diyastol sonu çapı, cm</b>      | 3,95±0,32    |
| <b>LV sistol sonu çapı, cm</b>        | 2,78±0,27    |
| <b>Septum kalınlığı, cm</b>           | 0,75±0,1     |
| <b>Arka duvar kalınlığı, cm</b>       | 0,71±0,1     |
| <b>Mitral E, cm/s</b>                 | 94,86±15,1   |
| <b>Mitral A, cm/s</b>                 | 62,07±10,3   |
| <b>E/A</b>                            | 1,54±0,22    |
| <b>Mitral deselarasyon zamanı, ms</b> | 159,76±25,21 |
| <b>Aortik velosite, m/s</b>           | 1,27±0,23    |

|                                         |              |
|-----------------------------------------|--------------|
| <b>Pulmoner velosite, m/s</b>           | 0,94±0,16    |
| <b>Triküspit velositesi, m/s</b>        | 1,34±0,56    |
| <b>Pulmoner akselerasyon zamanı, ms</b> | 149,53±21,79 |
| <b>sPAB, mmHg</b>                       | 11,82±6,56   |
| <b>TAPSE, cm</b>                        | 2,11±0,28    |
| <b>MAPSE, cm</b>                        | 2,36±0,34    |
| <b>IVCT, ms</b>                         | 68,67±7,18   |
| <b>IVRT, ms</b>                         | 74,75±9,64   |
| <b>ET, ms</b>                           | 263,57±20,11 |
| <b>LV Tei</b>                           | 0,54±0,05    |
| <b>LV E' (Lateral), cm/s</b>            | 19,42±3,43   |
| <b>LV A' (Lateral), cm/s</b>            | 9,57±2,88    |
| <b>LV S' (Lateral), cm/s</b>            | 12,50±2,51   |
| <b>LV E' (Medial), cm/s</b>             | 13,26±2,26   |
| <b>LV A' (Medial), cm/s</b>             | 8,05±1,79    |
| <b>LV S' (Medial), cm/s</b>             | 9,06±1,68    |
| <b>RV E' (Lateral), cm/s</b>            | 17,19±4,09   |
| <b>RV A' (Lateral), cm/s</b>            | 10,59±2,67   |
| <b>RV S' (Lateral), cm/s</b>            | 12,18±1,43   |
| <b>E/E' ortalama</b>                    | 6,14±1,17    |
| <b>LVS 4C, %</b>                        | 23,16±2,27   |
| <b>LVS 3C, %</b>                        | 23,25±2,13   |
| <b>LVS 2C, %</b>                        | 22,44±3,43   |
| <b>GLS, %</b>                           | 23,11±1,91   |

*Kısaltmalar: LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, E: Erken diyastolik zirve hızı, A: Geç diyastolik zirve hızı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi, MAPSE: Mitral kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi, IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı, E': Erken diyastolik annüler hareket, A': Geç diyastolik annüler hareket, S': Sistolik annüler hareket, LVS 4C: Dört boşluk sol ventrikül strain, LVS 3C: Üç boşluk sol ventrikül strain, LVS 2C: İki boşluk sol ventrikül strain, GLS: Global longitudinal strain*

Tablo 4.4'te çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubu hastalarının genel ekokardiyografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Tüm parametreler normal sınırlarda olup her iki grup arasın istatistiksel anlamlı fark yaratan bir parametre bulunmamaktadır.

**Tablo 4.4. Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının genel ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması**

|                                  | Vaka         | Kontrol          | p     |
|----------------------------------|--------------|------------------|-------|
| LVEF, %                          | 63,72±3,41   | 64,67±4,21       | 0,174 |
| Annülüs aorta, cm                | 1,79±0,21    | 1,79±01,19       | 0,928 |
| Çıkan aorta, cm                  | 2,63±0,31    | 2,66±0,23        | 0,541 |
| Sol atrium çapı, cm              | 2,82±0,32    | 2,88±0,31        | 0,389 |
| LV diyastol sonu çapı, cm        | 3,92±0,33    | 3,99±0,31        | 0,225 |
| LV sistol sonu çapı, cm          | 2,76±0,26    | 2,81±0,29        | 0,382 |
| Septum kalınlığı                 | 0,74±0,07    | 0,76±0,06        | 0,308 |
| Arka duvar kalınlığı, cm         | 0,71±0,08    | 0,72±0,09        | 0,221 |
| Mitral E, cm/s                   | 96,99±12,83  | 93,32±16,31      | 0,185 |
| Mitral A, cm/s                   | 60,82±10,62  | 63,78±9,66       | 0,118 |
| E/A                              | 1,55±0,23    | 1,53±0,21        | 0,723 |
| Mitral deselasyon zamanı, ms     | 161,2±25,5   | 157,8±24,9       | 0,467 |
| Aortik velosite, m/s             | 1,25±0,21    | 1,29±0,18        | 0,268 |
| Pulmoner velosite, m/s           | 0,92±0,16    | 0,97±0,15        | 0,106 |
| Triküspit velositesi, m/s        | 1,35±0,55    | 1,33±0,56        | 0,875 |
| Pulmoner akselerasyon zamanı, ms | 152,22±22,37 | 144,56±20,3<br>5 | 0,056 |
| sPAB, mmHg                       | 11,92±6,53   | 11,68±6,67       | 0,842 |
| TAPSE, cm                        | 2,15±0,28    | 2,05±0,27        | 0,072 |
| MAPSE, cm                        | 2,32±0,30    | 2,42±0,38        | 0,138 |

Kısaltmalar: LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV: Sol ventrikül, E: Erken diyastolik zirve hızı, A: Geç diyastolik zirve hızı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi, MAPSE: Mitral kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi

Tablo 4.5.'te çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubu hastalarının doku doppler ekokardiyografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Tüm parametreler normal sınırlarda olup LV E' (Lateral) değeri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Vaka grubunda  $18,62 \pm 2,99$ , kontrol grubunda ise  $20,48 \pm 3,66$ 'ydı. ( $p < 0.05$ ) Diğer parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı

**Tablo 4.5. Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının doku doppler ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması**

|                       | Vaka               | Kontrol            | p            |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| IVCT, ms              | $69,51 \pm 6,72$   | $67,52 \pm 7,68$   | 0,134        |
| IVRT, ms              | $74,71 \pm 8,81$   | $74,80 \pm 10,99$  | 0,962        |
| ET, ms                | $263,44 \pm 21,72$ | $263,74 \pm 17,86$ | 0,935        |
| LV Tei                | $0,54 \pm 0,05$    | $0,54 \pm 0,06$    | 0,763        |
| LV E' (Lateral), cm/s | $18,62 \pm 2,99$   | $20,48 \pm 3,66$   | <b>0,003</b> |
| LV A' (Lateral), cm/s | $9,32 \pm 2,91$    | $9,91 \pm 2,82$    | 0,264        |
| LV S' (Lateral), cm/s | $12,12 \pm 2,43$   | $13,02 \pm 2,53$   | 0,054        |
| LV E' (Medial), cm/s  | $13,32 \pm 2,23$   | $13,19 \pm 2,31$   | 0,752        |
| LV A' (Medial), cm/s  | $8,01 \pm 1,95$    | $8,12 \pm 1,55$    | 0,729        |
| LV S' (Medial), cm/s  | $9,03 \pm 1,58$    | $9,10 \pm 1,82$    | 0,822        |
| RV E' (Lateral), cm/s | $16,58 \pm 3,91$   | $18,03 \pm 4,21$   | 0,056        |
| RV A' (Lateral), cm/s | $8,01 \pm 1,95$    | $8,12 \pm 1,55$    | 0,097        |
| RV S' (Lateral), cm/s | $12,06 \pm 1,49$   | $12,35 \pm 1,36$   | 0,275        |
| E/E' ortalama         | $6,15 \pm 1,39$    | $6,13 \pm 0,78$    | 0,924        |

Kısaltmalar: IVRT: İzovoliimetrik relaksasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı, E': Erken diyastolik annüler hareket, A': Geç diyastolik annüler hareket, S': Sistolik annüler hareket, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül

Tablo 4.6.'da çalışmaya alınan vaka ve kontrol grubu hastalarının strain (deformasyon) parametreleri karşılaştırılmıştır. Tüm parametreler normal sınırlarda olup her iki grup arasın istatistiksel anlamlı fark yaratan bir parametre bulunmamaktadır.

**Tablo 4.6. Çalışmaya alınan vaka ve kontrol gruplarının strain ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması**

|                  | Vaka       | Kontrol    | p     |
|------------------|------------|------------|-------|
| <b>LVS 4C, %</b> | 23,18±2,03 | 23,15±2,59 | 0,946 |
| <b>LVS 3C, %</b> | 23,42±1,74 | 23,02±2,57 | 0,311 |
| <b>LVS 2C, %</b> | 22,60±3,17 | 22,23±3,78 | 0,568 |
| <b>GLS, %</b>    | 23,24±1,78 | 22,94±2,07 | 0,397 |

*Kısaltmalar: LVS 4C: Dört boşluk sol ventrikül strain, LVS 3C: Üç boşluk sol ventrikül strain, LVS 2C: İki boşluk sol ventrikül strain, GLS: Global longitudinal strain*

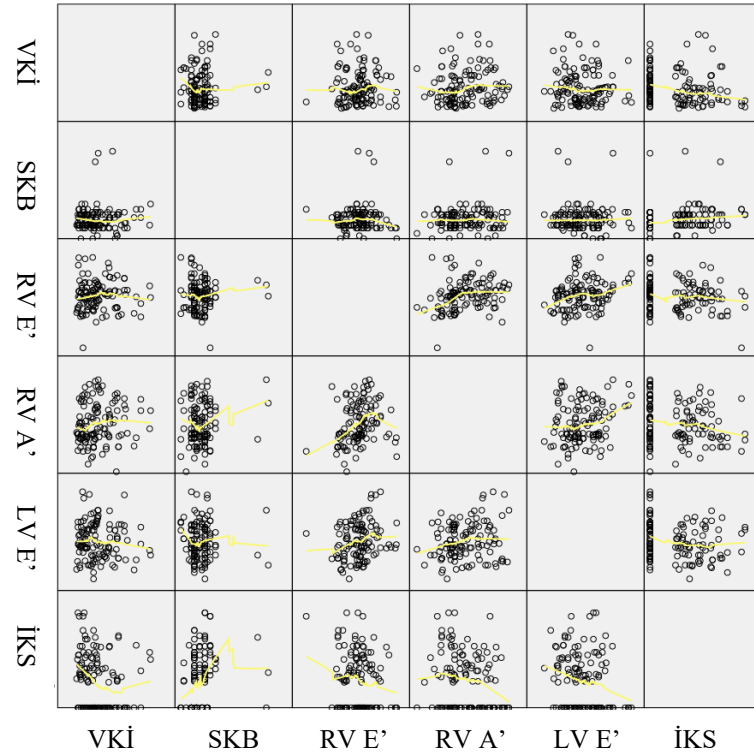
Tablo 4.7.'de çalışmaya katılan vaka grubunun metilfenidat kullanımının süresiyle klinik ve ekokardiyografik verilerin korelasyon analizine yer verilmiştir. Vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve LV E' (Lateral), RV E' ve A' (Lateral) değerleri ile kullanım süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. ( $p < 0.05$ ) Şekil 4.1.'de bu parametrelerin scatter-plot diyagramı gösterilmiştir.

**Tablo 4.7. İlaç kullanım süresi ile klinik ve ekokardiyografik verilerin korelasyonu**

|                                  | rho    | p            |
|----------------------------------|--------|--------------|
| <b>Yaş</b>                       | -0,064 | 0,486        |
| <b>VKİ, kg/m<sup>2</sup></b>     | -0,258 | <b>0,004</b> |
| <b>SKB, mmHg</b>                 | 0,289  | <b>0,001</b> |
| <b>DKB, mmHg</b>                 | 0,003  | 0,971        |
| <b>Kalp hızı, atım/dakika</b>    | 0,167  | 0,067        |
| <b>LVEF, %</b>                   | -0,097 | 0,288        |
| <b>Annülüs aorta, cm</b>         | 0,001  | 0,997        |
| <b>Çıkan aorta, cm</b>           | -0,093 | 0,308        |
| <b>Sol atrium çapı, cm, cm</b>   | -0,062 | 0,497        |
| <b>LV diyastol sonu çapı, cm</b> | -0,097 | 0,288        |
| <b>LV sistol sonu çapı, cm</b>   | -0,113 | 0,216        |

|                                  |        |              |
|----------------------------------|--------|--------------|
| Septum kalınlığı, cm             | -0,113 | 0,233        |
| Arka duvar kalınlığı, cm         | -0,211 | 0,206        |
| Mitral E, cm/s                   | -0,053 | 0,565        |
| Mitral A, cm/s                   | -0,071 | 0,438        |
| E/A                              | 0,014  | 0,883        |
| Mitral deselerasyon zamanı, ms   | -0,031 | 0,738        |
| Aortik velosite, m/s             | -0,092 | 0,313        |
| Pulmoner velosite, m/s           | -0,143 | 0,118        |
| Triküspit velositesi, m/s        | 0,052  | 0,574        |
| Pulmoner akselerasyon zamanı, ms | 0,158  | 0,083        |
| sPAB, mmHg                       | 0,096  | 0,296        |
| TAPSE, cm                        | -0,02  | 0,828        |
| MAPSE, cm                        | -0,069 | 0,451        |
| IVCT, ms                         | 0,102  | 0,266        |
| IVRT, ms                         | 0,038  | 0,678        |
| ET, ms                           | 0,041  | 0,656        |
| LV Tei                           | -0,014 | 0,879        |
| LV E' (Lateral), cm/s            | -0,205 | <b>0,024</b> |
| LV A' (Lateral), cm/s            | -0,099 | 0,281        |
| LV S' (Lateral), cm/s            | -0,137 | 0,135        |
| LV E' (Medial), cm/s             | 0,036  | 0,696        |
| LV A' (Medial), cm/s             | -0,054 | 0,557        |
| LV S' (Medial), cm/s             | 0,033  | 0,722        |
| RV E' (Lateral), cm/s            | -0,214 | <b>0,018</b> |
| RV A' (Lateral), cm/s            | -0,180 | <b>0,048</b> |
| RV S' (Lateral), cm/s            | -0,164 | 0,072        |
| E/E' ortalama                    | 0,027  | 0,768        |
| LVS 4C, %                        | 0,035  | 0,701        |
| LVS 3C, %                        | 0,102  | 0,266        |
| LVS 2C, %                        | 0,07   | 0,442        |
| GLS, %                           | 0,066  | 0,473        |

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, E: Erken diyastolik zirve hızı, A: Geç diyastolik zirve hızı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi, MAPSE: Mitral kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi, IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı, E': Erken diyastolik annüler hareket, A': Geç diyastolik annüler hareket, S': Sistolik annüler hareket, LVS 4C: Dört boşluk sol ventrikül strain, LVS 3C: Üç boşluk sol ventrikül strain, LVS 2C: İki boşluk sol ventrikül strain, GLS: Global longitudinal strain



**Şekil 4.1. İlaç kullanım süresi ile körele olan verilerin scatter-dot diyagramı**

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, E': Erken diyastolik annüler hareket A': Geç diyastolik annüler hareket, İKS: İlaç kullanım süresi

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamız geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde uzun dönem uzun etkili metilfenidat kullanımının miyokardiyal fonksiyonlar üzerine etkilerini M-Mode, 2D, Doppler ve strain gibi temel ve ileri ekokardiyografik tekniklerle araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu çocuk ve ergenlerde en yaygın görülen ve tedavisinde farmakolojik ajanların sıklıkla kullanıldığı nörogelişimsel bir bozukluktur. Günümüzde DEHB'nin çocukluk çağı ile sınırlı olmayan yaşam boyu süren bir bozukluk olduğu ve bireyin birçok alanda işlevselliğini bozduğu kabul edilmektedir. DEHB prevalansı son 30 yılda sabit kalsa da tanı alan hasta sayısı ve ilaç kullanımı hızla artmaktadır. DEHB'nin medikal tedavisinde psikositümölanlar ilk tercih edilecek ajanlardır. (1,2,3) Metilfenidat temelde amfetamin ve kokain gibi prefrontal korteks, striatum ve nükleus akumbenste dopamin ve nörepinefrin taşıyıcılarını inhibe eder. Santral ve periferik dopamin ve norepinefrin reseptörlerinin indirekt agonistidir. (60,61,62).

Sempatik sinir sisteminin kronik aktivasyonu beta adrenerjik reseptör duyarlılığında azalmaya, nörepinefrin depolarının boşalmasına ve miyokardın sempatik innervasyonunda azalmaya neden olur. Artan iş yükü miyosit hipertrofisine, fibroze ve nekroza katkıda bulunur. Ekstrakardiyak etkiler tübüler sodyum emiliminin artması, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, nörojenik ve sistematik vazokonstriksiyon, vasküler hipertrofi ve endotelial disfonksiyondur. Aritmik potansiyel artar. (232,233,234,235,236)

Metilfenidatla benzer etki mekanizmalarına sahip kokainin akut koroner sendrom gelişimine sebep olduğu bilinmektedir. Patofizyolojisinde alfa adrenerjik uyarıya bağlı koroner spazm ve trombüs oluşumu, beta adrenerjik uyarı ile artmış kalp hızı ve kontraktilite sonucu oksijen arz/talep uyumsuzluğu iki temel mekanizmadır. Kokainin iskemik etyolojiden bağımsız direkt kardiyotoksik etkilerine dair de veriler mevcuttur. (237,238) Amfetamin ve türevleri ise hem DEHB tedavisinde kullanılan hem de sıklıkla kötüye kullanımı sonucu bağımlılık yaratan bir ajanlardır. Birçok farklı mekanizmayla olumsuz kardiyovasküler olaylara neden olabilecekleri gösterilmiştir. (246,247)

Metilfenidatın uzun dönem kullanımının kardiyovasküler sistem açısından ne kadar güvenli olduğu noktasında görüş farklılıkları bulunmaktadır. Literatürde ilacın hipertansiyon, miyokart enfarktüsü, ventriküler artimi, ani kardiyak ölüm, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve stroke riskini arttırdığına dair veriler mevcuttur. (15,16,17,18,19,26,147,148,153,155,156)

Çalışmamızın ana unsurlarından birini oluşturan strain tekniği ile bölgesel ve global miyokard fonksiyonları temel ekokardiyografik yöntemlere göre daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Strain görüntülemenin avantajı, kardiyak fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri dahi belirleyebilmesi, erken evre tanı imkânı sağlaması klinisyene global ve bölgesel miyokardiyal fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesini sağlamasıdır. (168) LV longitudinal strainin prediktif değeri, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, inme, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, atriyal fibrilasyon, kardiyomiyopati, kardiyotoksitite, konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli kardiyovasküler patolojilerde gösterilmiştir. (211,212,213,214,215,216,217,218,219) Çalışmamızda beklentilerimizin aksi yönünde apikal dört boşluk, üç boşluk, iki boşluk ve global longitudinal strain değerlerinde vaka ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. ( $p =$  sırasıyla 0,946, 0,311, 0,568 ve 0,397) İlaç kullanım süresi ile strain değerleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. ( $p = 0,473$ ) Literatürde güncel DEHB tedavisinde kullanılan amfetamin, lisdeksamfetamin, atomoksetin ve metamfetamin gibi ilaçların kullanımını strain tekniğiyle inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Asemptomatik amfetamin bağımlılarını 3D-STE de kullanılarak potansiyel kardiyovasküler anormallikleri araştıran Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LVEF, LVESV, LVEDC, E/A, E/E' ve GRS değerlerinde gruplar arasında anlamlı farka rastlanılmazken GAS, GLS ve GCS değerleri hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. GAS için ROC (AUC) altındaki alanlar, 3D STE'den türetilen tüm LV strain parametreleri arasında en büyüktü (GAS'a karşı GLS, GCS ve GRS, sırasıyla 0,95'e karşı 0,76, 0,69 ve 0,61). (241) Parkinson tedavisinde kullanılan ergot derivativesi olan ve olmayan dopaminerjik ilaçlarla yapılan strain çalışmalarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (242,243) Klinikte nadir olarak karşılaştığımız apikal balonlaşma sendromu olarak da adlandırılan Takotsubo kardiyomiyopatisinin patofizyolojisindeki sempatik deşarjın, beta reseptör yoğunluğunun apikal alanlarda daha yüksek olması nedeniyle

bu bölgeyi sıklıkla tuttuğu düşünülmektedir. (161,162,244,245) Bölgesel strain analizleri deformasyon değerlendirmelerinde önerilmese de biz vaka grubumuzda apikal longitudinal strain değerlerinde bir anormallikle karşılaşmadık.

Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda vücut kitle indeksi, metilfenidat kullanan grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu. ( $p < 0.05$ ) Aynı zamanda ilaç kullanım süresi ile VKİ negatif koreleydi. ( $p < 0.05$ ) Bu durumun altında hastalığın kendisinin artmış fiziksel aktiviteye sebep olması ve metilfenidat kullanımının kalori yakımını hızlandırması, kemik döğüsünü azaltması, iştahı baskılaması olabileceği düşünülmektedir. Suarez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle metilfenidat tedavisinin ikinci yılından sonra VKİ, boy ve kilo değerlerinde azalma olduğu görülmüştür. (255) Metilfenidat alan 6-13 yaş arası 178 çocuğun 21 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada boylarının beklenenden 0,23 cm daha kısa ve ağırlıklarının 1,23 kg daha az olduğu bildirilmiştir. Metifenidatın büyümeyi yavaşlatabileceği ancak uzun yıllar tedavi sürse de erişkinlikte gelinecek nihai boy ve kilo metilfenidat tedavisinden etkilenmediği kabul edilmektedir. (61)

Çalışmamızda önceki psikostimülan çalışmalarına benzer şekilde vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan sistolik kan basıncı farkı bulunmuştur. ( $p < 0.05$ ) Diyastolik kan basınçları açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. ( $p = 0,964$ ) Kalp hızları vaka grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $83,58 \pm 9,48$ 'e karşı  $80,71 \pm 11,01$ ,  $p = 0,127$ ) Aynı zamanda ilaç kullanım süresi ile sistolik kan basınçları pozitif koreleydi. ( $p < 0.05$ ) Hipertansif end organ hasarının kardiyak bulguları arasında yer alan sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyum genişliğine bakacak olursak çalışmamızda septum, arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum boyutları normal sınırlarda olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $p =$  sırasıyla 0,308, 0,221, 0,389 ) Araştırmalar genel olarak amfetaminlerin ve metilfenidatın istirahat kalp hızı ve sistolik kan basıncını artırdığını bulmuştur.10 klinik çalışmanın meta-analizi, DEHB ilaçlarının istirahat kalp hızını 5,7 atım/dk, sistolik kan basıncını ise, 2 mmHg kadar artırdığını bildirmiştir. (148) İstirahat kalp hızındaki artışlar, epidemiyolojik çalışmalarda takip muayeneleri sırasında daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve mortalite oranları ile ilişkilendirilmektedir. (149), ancak istirahat kalp hızında farmakolojik olarak indüklenen artışların risklerine ilişkin spesifik veriler yoktur. (150,152). Randomize

kontrollü bir çalışmada (RKÇ) metilfenidat kullanımı, daha önce normotansif olan yetişkinlerde 4 kat artmış prehipertansiyon riskiyle ilişkilendirilmiştir. (153)

LV E'(Lateral) değeri de vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü, ancak normal sınırlarda kalmaktaydı. ( $18,62 \pm 2,99$ 'e kıyasla  $20,48 \pm 3,66$  p < 0.05) İlaç kullanım süreleri ile LV E'(Lateral), RV E'(Lateral) ve RV A'(Lateral) değerleri yine normal sınırlarda kalmakla beraber negatif korelasyon göstermekteydi. (p < 0.05) E' değeri bir doku doppler parametresi olup erken relaksasyonu temsil etmektedir. Septal E' değerinin <7 cm/s, Lateral E' değerinin <10 cm/s altında olması diyastolik disfonksiyon göstergesidir. Sağlıklı bir miyokardiyal relaksasyona sahip kalpte E', transmitral gradiyent artışı, ön-yük artışı, egzersiz, dobutamin infüzyonu gibi durumlarda artar. Ancak bozulmuş miyokardiyal relaksasyonda, E' hızı azalır ve ön-yük artışında normal bireylerdeki kadar artmaz. Bu nedenle E' hızındaki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken göstergesidir. E' hızının düşük olması, yüksek dolum basınçlarından dolayı mitral E hızının yüksek olması durumunda elde edilen E/E' oranı, LVEDP ve PCWP ile iyi korelasyon göstermektedir. Uzun dönem metilfenidat kullanımının kardiyak etkilerini araştıran Kara ve arkadaşlarının yaptığı ekokardiyografik çalışmada yalnızca LV E'(Septal) değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur. Metilfenidat grubunda normal sınırlarda kalmakla beraber LV E'(Septal) değeri daha düşüktür. (248) Metilfenidatın dopaminerjik etkileri ile kardiyak kontraktiliteyi arttırdığı bilinmektedir. Take ve arkadaşlarının ratlar üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışma miyositlerde D2 reseptör ekspresyonunda metilfenidat dozuna bağımlı bir artış gözlemlenmiştir. (12) Dopaminin ayrıca sol ventrikül dolum basıncında artışa neden olabildiği de gösterilmiştir. Lang ve arkadaşları alfa-adrenoseptör aktivasyonuna bağlı arteriyel vazokonstriksiyonun, dopaminle gözlenen artmış sol ventrikül dolum basıncından sorumlu mekanizma olarak öne sürülmüştür. (249) E' değerlerindeki bu farklar metilfenidatın periferik etkileri nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Atriyal kontraksiyon ile aynı zamanda olan geç diyastolik hızı (A') aynı mitral A dalgası gibi diyastolik disfonksiyonun erken döneminde artış gösterir, atriyal fonksiyon bozukluğu geliştiğinde ise azalma gözlenir. A' hızı, atriyum fonksiyonu ile ilişkilidir. (168)

Dolum basınçları arttıkça morbidite ve mortalite oranları artmaktadır bu yüzden yüksek E/E', yüksek LV dolum basınçları ve kötü bir prognozu tahmin

etmede faydalıdır. E/E', aynı zamanda ölçülen LA basıncı ile koreledir. E/E' değerinin >15 olduğu durumların çoğunda LA basıncı da 15 mmHg 'nin üzerindedir (177,178) E/E', evre A kalp yetersizliği hastalarının bir kısmında da yüksek saptanmıştır. Asemptomatik hastalarda artmış E/E', kalp yetmezliği gelişimi için ana belirleyicilerden biri olarak saptanmıştır. (179) Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarında normal E/E' değerleri izlenmekle beraber istatistiksel anlamlılık yaratan bir fark bulunmamaktaydı. (p = 0,924)

Trasnmitral akım paterni diyastolik disfonksiyon tanısının ana hatlarından biridir. Erken E dalgası, mitral kapak açılır açılmaz gerçekleşen hızlı ventriküler dolumu, A dalgası ise atriyal kontraksiyonu gösterir. Deselerasyon zamanı (DT), E dalgasının pik noktasından sıfıra ulaştığı ana kadar geçen zamandır ve diyastolik fonksiyonları daha ileri düzeyde değerlendirilmesini sağlar. (Şekil-2) Relaksasyon bozukluğu olan hastalarda DT uzamıştır çünkü orta geç diyastole kadar LV basıncında yavaş ve sürekli bir azalma ile, LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi daha uzun sürer. DT eğer normal genç erişkinlerdeki gibi kuvvetli relaksasyon ve elastik recoil bağlı hızlı dolum varsa kısalır, aksine LV kompliyansında azalma ve LA basıncında artma varsa uzar. Çalışmamızda E, A, E/A ve DT değerleri normal sınırlarda olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p = sırasıyla 0,185, 0,118, 0,723 ve 0,467)

Global LV fonksiyonunun ifadesi LVEF'dir. LVEF end-diyastolik hacmin her atımda ne kadarının atıldığının ölçüsüdür. LVEF tüm önemli kardiyak patolojilerde klinik sonuçların güçlü bir öngördürücüsüdür. Çalışmamızda LVEF değerleri normal sınırlarda olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p = 0,174)

MAPSE, kardiyak global longitudinal fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir ve longitudinal fonksiyonun diğer bileşenlerden önce etkilendiği erken evrede kardiyovasküler hastalıkları olan çeşitli hastalarda hafif anormallikleri tanımlamak için hassas bir parametredir. Mitral annülüsün S'hızı, LV sistolik fonksiyonu, LVEF ve atım hacmi ile koreledir. Çalışmamızda MAPSE ve LV S' değerleri normal sınırlarda olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p = sırasıyla 0,138 ve 0,054)

Normal RV'de kontraksiyonlar, bazalin apekse doğru hareketiyle ortaya çıkar. Bu nedenle uzunlamasına kasılma ölçümleri RV sistolik fonksiyonlarını iyi yansıtır. Bu noktada triküspit annüler hareketinin tepe hızını (S') ve serbest duvar triküspit annülüsünün sistolde kat ettiği mutlak mesafeyi (TAPSE) yapılabilecek ölçümlerdir. Çalışmamızda TAPSE ve RV S' değerleri normal sınırlarda olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p = sırasıyla 0,072 ve 0,275)

Miyokardiyal performans indeksi Tei, global ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede hem sistolik hem de diyastolik zaman intervallerinin birleştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Sistolik disfonksiyon pre-ejeksiyonda (IVCT) uzamayla ve ejeksiyon zamanında (ET) kısaltmayla sonuçlanır. Hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon relaksasyon periyodunu uzatan (IVRT) miyokardiyal relaksasyon anormalliği ile sonuçlanır. Tei indeksi IVCT ve IVRT toplamının ET'ye bölünmesiyle elde edilir ve normalde <0.55 olması gerekir. Çalışmamızda Tei indeksleri normal sınırlarda olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p = 0,763)(168)

Son yıllarda birçok farmakolojik ajanın kapak hastalığının diğer etyolojilerini taklit eden bir kardiyak valvülopatiye neden olabileceği ortaya çıkmıştır. Migren profilaksisi için kullanılan ergot alkaloid türevlerinin, popüler diyet hapları bileşenleri olan fenfluramin ve deksfenfluraminin, parkinson tedavisinde kullanılan ergot derivesi pergolid ve kabergolinin, halk arasında ekstazi olarak bilinen 3,4-metilendioksiamfetaminin (MDMA) kullanımı bireylerde kapak hastalığı riskini arttırır. Yapılan çalışmalar bu ilaçlarının normal kapaklarda yoğun bir şekilde bulunan ve kardiyak gelişim için gerekli olan seratonerjik 5-HT2B reseptörünü uyarak overgrowth valvülopatiye neden olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla sağ taraflı kapaklar tutulmasına rağmen sol tarafta tutulabilir. Genel görünüm kapaklarda kalınlaşma, kubbeleşme ve yetmezlik gelişmesidir. Metilfenidatın da 5-HT1A ve 5-HT2B reseptörlerini uyardığı bilinmektedir. Çalışmada kapak yapıları ve yetmezlikleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (207,208)

Tüm parametreler göz önüne alındığında, uzun dönem uzun etkili metilfenidat kullanımını incelediğimiz geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemindeki bireylerde; ilacın kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu yaratmadığını, vaka ve kontrol grupları arasında fark gösteren E' lateral değerinin ve kullanım süresi ile çok

zayıf derecede korelasyon gösteren LV E'(Lateral), RV E'(Lateral) ve RV A'(Lateral) değerlerinin direkt olarak diyastolik disfonksiyonu yansıtmayacağını düşünüyoruz. ( $\rho$  = sırasıyla -0,205, -0,214, -0,180)

Geniş retrospektif kohort çalışmaları, çocuk ve erişkinlerde metilfenidat kullanımıyla ciddi kardiyovasküler olaylar arasında ilişki olmadığı sonucuna varmıştır. (154) Çocukları ve ergenleri içeren yedi toplum temelli çalışmanın altısı psikostimülan kullanımıyla olumsuz kardiyovasküler olaylar arasında hiçbir bağlantı olmadığını ortaya koymuştur. (250)

Çalışmaya aldığımız tüm hastaların aktif ilaç kullanımı sürmekteydi. Ekokardiyografik verilerde görülen bu farklılıkların kalıcı sonuçlar olup olmadığını ise bilmiyoruz. İlaç kullanımı sonlanan DEHB tanılı hastaların kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesi bir başka çalışmanın konusunu oluşturmaktadır. Bununla beraber DEHB'nin kendisinin de DEHB ile sıklıkla birlikte görülen anksiyete bozukluklarının da sempatik disregülasyon yapabileceğini biliyoruz. (252,253,254) Bu nedenle ilerleyen dönemde DEHB tanısı alıp farmakolojik tedavi almayan hasta grupları ile yapılacak çalışmaların değerli olabileceğini düşünüyoruz.

Hasta semptomlarının kontrol altına alındığı ve ilaç yan etkilerinin en az olduğu metilfenidat dozu tedavi hedefini oluşturmaktadır. Bu noktada özellikle kalp yetmezliği tedavisindeki ana ilkimiz olan farmakolojik ajanların tolere edilebilen en yüksek dozlara çıkılması, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde yer bulmamaktadır. Metilfenidat günlük dozunun 0,4 ile 1.4mg/kg arasında olması gerektiği bilinmektedir. Bununla beraber adolesan (13-17 yaş) ve yetişkinlerde (18-65 yaş) günlük 72mg'ın üzerinde kullanım önerilmez. Çalışmamızdaki hastaların kiloya göre günlük metilfenidat dozlarının ortalaması 0.765'yd. Hastaların etkin dozları ile hiçbir klinik ve ekokardiyografik veri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. Daha yüksek dozlarda kullanımın bu verilerde farklılık yaratıp yaratmayacağını gelecek çalışmalarda aydınlatılabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız yapısı itibariyle bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Hastalar ilaç kullanımlarının belirli olmayan bir zamanında klinik ve ekokardiyografik açıdan değerlendirilmiştir. Metilfenidat kullanımına başlanırken hastalar detaylı bir kardiyovasküler değerlendirmeden geçmemektedir. Rutin tansiyon ölçümleri dışında kardiyak semptom göstermesi ya da ailede ciddi kardiyovasküler bozukluk öyküsü

alınması halinde EKG çekilmektedir. Bu nedenle hastalara ilaç başlanmadan önce ve takiplerinde yapılacak ileri ekokardiyografik değerlendirmelerle gerçekleştirilecek çalışmaların bilime katkı sağlayacağını dūřunuyoruz.

Çalıřmamız yaptığımız power analizinde 0.80 gūven aralıęı için gerekli olan 69 hasta hedefine ulařmıřtır. İlaç kullanım sūremiz bugūne kadar yapılan çalıřmalardan daha uzun bir řekilde, en kısa 29 en uzun 108 olmak ūzere ortalama 51’aydır. Daha geniř hasta ve kontrol gruplarında, daha uzun kullanım sūreleri ile gerçekleřtirilecek çalıřmalar verilerin doęrulanması açısından önemlidir.



## 6.SONUÇ

Çalışmamızda uzun dönem uzun etkili metilfenidat kullanan DEHB tanılı hastaları, yaş cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle klinik ve ekokardiyografik özelliklerine göre karşılaştırmayı amaçladık. Normal sınırlarda olmakla beraber LV E' (Lateral) değeri ilaç kullanan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Yine ilaç kullanan grupta istatistiksel anlamlı olarak sistolik kan basıncı daha yüksek beden kitle indeksi daha düşüktü. Kalp hızı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi. Kullanım süresi arttıkça normal sınırlarda kalmakla beraber LV E'(Lateral), RV E' ve A'(Lateral) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Kullanım süresi ile sistolik kan basıncı ve beden kitle indeksi arasında da korelasyon mevcuttu. Global longitudinal strain, Tei indeks, modifiye Simpsonla ölçülen ejeksiyon fraksiyonu, E/A, E/E', S', TAPSE, MAPSE, TR velositesi, LV boyutları gibi birçok parametre ise normal sınırlarda olup gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yaratan bir fark bulunmamaktaydı. Bu verilerin hiçbiri mevcut bir kardiyak fonksiyon bozukluğunu veya artmış riski göstermemektedir. Bununla beraber kalp hızı ve sistolik kan basıncı artışının sınırlı düzeyde olduğu yine de bu durumun olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu ve önceki çalışmaları göz önüne alarak uzun dönem uzun etkili metilfenidat kullanımının özellikle geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde kardiyovasküler açıdan güvenli olduğunu düşünüyoruz. Daha ileri yaşlarda daha uzun kullanım sürelerine sahip, kardiyovasküler risk faktörü içeren geniş hasta gruplarında bu çalışmaların tekrarlanmasının değerli sonuçlar doğuracağını düşünüyoruz.

## 7.KAYNAK

1. Punja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009996.
2. Storebo OJ, Ramstad E, Krogh HB, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD009885.
3. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727–3
4. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Approved Drug Products. FDA Drug Databases. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Accessed June 23, 2020.
5. Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U.S. children and adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2018;47: 199–212
6. Methylphenidate Hydrochloride Monograph for Professionals". Drugs.com. AHFS. Archived from the original on 19 December 2018. Retrieved 19 December 2018.
7. Olfson M, Huang C, Gerhard T, et al. Stimulants and cardiovascular events in youth with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:147–56.
8. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, et al. Cardiovascular effects of stimulant and nonstimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and metaanalysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 2017;31:199– 215. [PubMed: 28236285]
9. Vitiello, B., Elliott, G. R., Swanson, J. M., Arnold, L. E., Hechtman, L., Abikoff, H., ... Gibbons, R. (2012). Blood Pressure and Heart Rate Over 10 Years in the Multimodal Treatment Study of Children With ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 169(2), 167–177. doi:10.1176/appi.ajp.2011.1011170
10. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011;127:1102-10. doi:10.1542/peds.2010-3371.
11. Wilkinson, J. D., Callicott, R., Salminen, W. F., Sandhu, S. K., Greenhaw, J., Paredes, A., Lipshultz, S. E. (2018). A randomized controlled laboratory study on the long-term effects of methylphenidate on cardiovascular function and structure in rhesus monkeys. *Pediatric Research*.
12. Take G, Bahcelioglu M, Oktem H, et al. Dose-dependent immunohistochemical and ultrastructural changes after oral methylphenidate administration in rat heart tissue. *Anat Histol Embryol* 2008;37(4):303–8. [PubMed: 18279489]
13. Henderson TA, Fischer VW. Effects of methylphenidate (Ritalin) on mammalian myocardial ultrastructure. *Am J Cardiovasc Pathol* 1995;5(1):68–78. [PubMed: 8838158]

14. Witt KL, Malarkey DE, Hobbs CA, et al. No increases in biomarkers of genetic damage or pathological changes in heart and brain tissue in male rats administered methylphenidate
15. Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ* 2016;353:i2550.
16. Dalsgaard, S., Kvist, A. P., Leckman, J. F., Nielsen, H. S., & Simonsen, M. (2014). Cardiovascular Safety of Stimulants in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Prospective Cohort Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(6), 302–310.
17. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006;354:1445–8.
18. Thomas PE, Carlo WF, Decker JA, et al. Impact of the American Heart Association scientific statement on screening electrocardiograms and stimulant medications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:166–70
19. Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *Am J Psychiatry* 2012;169: 178–85
20. Curtis BM, O’Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77:45–54.
21. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest* 2015;45:1367–75
22. TKD KY Bülteni, Strain EKO, Dr. Mustafa Gökhan Vural, KY Bülteni - Kalp Yetersizliğinde Strain Eko (Dr. Mustafa Gökhan Vural) ([tkd.org.tr](http://tkd.org.tr)),
23. Saikhan L, Park C, Hardy R, Hughes A, Prognostic implications of left ventricular strain by speckle-tracking echocardiography in the general population: a meta-analysis *PMCID: PMC6661977*
24. Gavazzoni M, Badano LP, Vizzardi E, Raddino R, Genovese D, Taramasso M, et al. Prognostic value of right ventricular free wall longitudinal strain in a large cohort of outpatients with left-side heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019.
25. Carluccio E, Biagioli P, Lauciello R, Zuchi C, Mengoni A, Bardelli G, et al. Superior prognostic value of right ventricular free wall compared to global longitudinal strain in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:836–44.
26. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100:1673–1680. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
27. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1313–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.063

28. Nabeshima, Y., Seo, Y., & Takeuchi, M. (2020). A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain. *Cardiovascular Ultrasound*, 18(1). doi:10.1186/s12947-020-00204-3
29. Ng, A. C. T., Delgado, V., & Bax, J. J. (2018). Application of left ventricular strain in patients with aortic and mitral valve disease. *Current Opinion in Cardiology*, 1. doi:10.1097/hco.0000000000000538
30. Klein RG, Mannuza S, Olazagasti MA et al.(2012) Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 69:1295-1303
31. Biederman J, Mick E, Faraone SV (2000) Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry* 157:816-818
32. Balázs J. Keresztény A (2014) Subthreshold attention deficit hyperactivity in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23:393-408
33. Barkley RA, Biederman J(1997) Toward a broader definition of the age-of-onset criterion for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:1204-1210
34. Lahey BB, Willcutt EG(2010) Predictive validity of a continuous alternative to nominal subtypes of attention deficit hyperactivity disorder for DSM-V. *J Clin Child Adolesc Psychol* 39:761-775
35. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL et al. (2007) The worldwide prevalence of ADHD; a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 164:942-948
36. Willcutt E(2012) The prevalence of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Nurotherapeutics* 9:490-499
37. Polanczyk G, Jensen P (2008) Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 17:245-260
38. Polanczyk G, Rohde LA(2007) Epidemiologic of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 68:1122-1134
39. Mukaddes NM (1993) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; tanı ölçütleri, yapısı, sınıflandırma sistemindeki yeri. *Nöropsikiyatri Arşivi* 30:226-231
40. Erşan EE, Doğan O, Doğan S ve ark. (2004) The distribution of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13:354-361.
41. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E ve ark. (2013) Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 7:30
42. Ercan ES (2010) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (5.Baskı). İstanbul; Doğan Kitap.

43. Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., & Biederman, J. (2001). Meta-Analysis of the Association Between the 7-Repeat Allele of the Dopamine D4Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1052–1057
44. Guan, L., Wang, B., Chen, Y., Yang, L., Li, J., Qian, Q., ... Wang, Y. (2008). A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Molecular Psychiatry*, 14(5), 546–554.
45. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I et al. (2015) Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in norway. *PLoS One* 10:e0122501
46. Ercan ES, Süren S, Bacanlı A ve ark. (2015) Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. *European Child and Adolescent Psychiatry* 25:273-282.
47. Ashtari, M., Kumra, S., Bhaskar, S. L., Clarke, T., Thaden, E., Cervellione, K. L., ... Ardekani, B. A. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A preliminary diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry*, 57(5), 448–455.
48. S Cortese, D Imperati, J Zhou, White matter alterations at 33-year follow-up in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 74:591-598
49. Pliszka, S. R. (2005). The Neuropsychopharmacology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1385–1390.
50. Froehlich, T. E., Anixt, J. S., Loe, I. M., Chirdkiatgumchai, V., Kuan, L., & Gilman, R. C. (2011). Update on Environmental Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 13(5), 333–344.
51. Mick, E., Biederman, J., Faraone, S.(2002). Case-Control Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Maternal Smoking, Alcohol Use, and Drug Use During Pregnancy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(4), 378–385.
52. Ghuman, J. K., & Ghuman, H. S. (2012). Pharmacologic Intervention for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Preschoolers. *Pediatric Drugs*, 15(1), 1–8.
53. Murray, D. W. (2010). Treatment of Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(5), 374–381.
54. Greenhill, L., Kollins, S., Abikoff, H.(2006). Efficacy and Safety of Immediate-Release Methylphenidate Treatment for Preschoolers With ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(11), 1284–1293.

55. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Mayfield-Jorgensen ML (2007) A pilot study of atomoxetine in young children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:175-186
56. Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L., & Fletcher, K. (2006). Young Adult Outcome of Hyperactive Children: Adaptive Functioning in Major Life Activities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(2), 192–202.
57. Biederman, J., Faraone, S. V., MICK, E.(1999). Clinical Correlates of ADHD in Females: Findings From a Large Group of Girls Ascertained From Pediatric and Psychiatric Referral Sources. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 38(8), 966–975.
58. Cohen RA (1993) *The neuropsychology of attention*. Plenum, New York, USA, Coma PG
59. Barkley RA (1990) *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. Guilford, New York
60. Loeber R, Green SM, Lahey BB et al. (1991) Differences and similarities between children, mothers, and teachers as informants on disruptive child behavior. *J Abnorm Child Psychol* 19:75-95
61. Pliszka, S. (2007). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(7), 894–921.
62. Hodgkins, P., Shaw, M., Coghill, D., & Hechtman, L. (2012). Amphetamine and methylphenidate medications for attention-deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 21(9), 477–492.
63. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. (1999). *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1073.
64. Shaw, P., Gilliam, M., Liverpool, M., Weddle, C., Malek, M., Sharp, W., ... Giedd, J. (2011). Cortical Development in Typically Developing Children With Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity: Support for a Dimensional View of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168(2), 143–151.
65. Barkley RA (1995) *Taking Charge of ADHD The Complete, Authoritative Guide for Parents*. New York: The Guilford Press
66. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *PEDIATRICS*, 128(5), 1007–1022.
67. Barry TD, Lyman RD, Klinger LG, Academic Underachievement and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Negative Impact of Symptom Severity on School Performance, *Journal of School Psychology*, Volume 40, Issue 3, 2002, Pages 259-283, ISSN 0022-4405,

68. Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P., & LaPadula, M. (1998). Adult Psychiatric Status of Hyperactive Boys Grown Up. *American Journal of Psychiatry*, 155(4), 493–498.
69. Chronis-Tuscano, A., Molina, B. S. G., Pelham, W. E., Applegate, B., Dahlke, A., Overmyer, M., & Lahey, B. B. (2010). Very Early Predictors of Adolescent Depression and Suicide Attempts in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(10), 1044.
70. Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., ... Jin, R. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *British Journal of Psychiatry*, 190(05), 402–409.
71. Lara, C., Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., ... Sampson, N. (2009). Childhood Predictors of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry*, 65(1), 46–54.
72. Michielsen, M., Semeijn, E., Comijs, H. C., van de Ven, P., Beekman, A. T. F., Deeg, D. J. H., & Kooij, J. J. S. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in the Netherlands. *British Journal of Psychiatry*, 201(04), 298–305.
73. Swift, K. D., Hall, C. L., Marimuttu, V., Redstone, L., Sayal, K., & Hollis, C. (2013). Transition to adult mental health services for young people with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a qualitative analysis of their experiences. *BMC Psychiatry*, 13(1).
74. Surman, C. B. H., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., McDermott, K. M., & Faraone, S. V. (2013). Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5(3), 273–281.
75. Biederman J, Petty CR, Woodworth KY ve ark. (2012) Adult Outcome of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled 16-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry*. 73:941-950
76. Fredriksen, M., et al. (2013) Long-Term Efficacy and Safety of Treatment with Stimulants and Atomoxetine in Adult ADHD: A Review of Controlled and Naturalistic Studies. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 508-527.
77. Barkley, R. A., Murphy, K. R. & Fischer, M. (2008) *ADHD in Adults: What the Science Says*. New York: Guilford Publications
78. Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A., Malloy, P., & LaPadula, M. (1998). Adult Psychiatric Status of Hyperactive Boys Grown Up. *American Journal of Psychiatry*, 155(4), 493–498.
79. Rasmussen, P., & Gillberg, C. (2000). Natural Outcome of ADHD With Developmental Coordination Disorder at Age 22 Years: A Controlled, Longitudinal, Community-Based Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1424–1431.

80. Weiss G, Hechman L (1993) *Hyperactive Children Grown Up*, Second Edition. New York: Guilford Press
81. Goldman, L.S., Genel, M., Bezman, R.J. and Slanetz, P.J. (1998) Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 279, 1100-1107.
82. Sonuga-Barke, E. J. S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., ... Holtmann, M. (2013). Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275–289. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070991
83. Baumeister, A. A., Henderson, K., Pow, J. L., & Advokat, C. (2012). The Early History of the Neuroscience of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the History of the Neurosciences*, 21(3), 263–279.
84. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management, NICE 2018
85. Shier AC, Reichenbacher T, Ghuman HS, et al. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5: JCNSD-S6691.
86. Scherri MM, Skolnick P, Rafferty MF, et al. [3H] Threo-(±)-methylphenidate binding to 3, 4-dihydroxyphenylethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters. *J Neurochem*. 1985;45(4):1062–1070.
87. Izenwasser S, Werling LL, Cox BM. Comparison of the effects of cocaine and other inhibitors of dopamine uptake in rat striatum, nucleus accumbens, olfactory tubercle, and medial prefrontal cortex. *Brain Res*. 1990;520(1–2):303–309.
88. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(6):456–463.
89. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2017 national survey on drug use and health: detailed tables. Substance abuse and mental health services administration. Rockville, MD. 2018.
90. Arria AM, Wish ED. Nonmedical use of prescription stimulants among students. *Pediatr Ann*. 2006;35(8):565–571.
91. Acosta DL, Fair CN, Gonzalez CM, et al. Nonmedical use of d-amphetamines and methylphenidate in medical students. *P R Health Sci J*. 2019;38(3):185–188.
92. Connor, D. F., Glatt, S. J., Lopez, I. D., (2002). Psychopharmacology and Aggression. I: A Meta-Analysis of Stimulant Effects on Overt/Covert Aggression-Related Behaviors in ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(3), 253–261.

93. Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry*. 1998;3(5):386
94. Leonard, B. E., McCartan, D., White, J., & King, D. J. (2004). Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(3), 151–180.
95. 18. Zhu J, Spencer TJ, Liu-Chen LY, et al. Methylphenidate and  $\mu$  opioid receptor interactions: a pharmacological target for prevention of stimulant abuse. *Neuropharmacology*. 2011;61(1–2):283–292. •• This study found that naltrexone blocked rewarding properties of methylphenidate in mice via inhibition at mu-opioid receptors.
96. Markowitz JS, DeVane CL, Ramamoorthy S, et al. The psychostimulant d-threo-(R, R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT1A receptor. *Die Pharmazie- Int J Pharm Sci*. 2009;64(2):123–125.
97. Riddle EL, Hanson GR, Fleckenstein AE. Therapeutic doses of amphetamine and methylphenidate selectively redistribute the vesicular monoamine transporter-2. *Eur J Pharmacol*. 2007;571 (1):25–28.
98. Sandoval V, Riddle EL, Hanson GR, et al. Methylphenidate redistributes vesicular monoamine transporter-2: role of dopamine receptors. *J Neurosci*. 2002;22(19):8705–8710.
99. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974;191(3):535–547.
100. Redalieu E, Bartlett MF, Waldes LM, et al. A study of methylphenidate in man with respect to its major metabolite. *Drug Metab Dispos*. 1982;10(6):708–709.
101. Meririnne E, Kankaanpää A, Seppälä T. Rewarding properties of methylphenidate: sensitization by prior exposure to the drug and effects of dopamine D1-and D2-receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(2):539–550.
102. Novartis Pharmaceutical Company. Ritalin (methylphenidate hydrochloride). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Company; 1955
103. Census Bureau. The national survey of children’s health. 2018 [cited 2019 Dec 13]. Available from: <https://www.census.gov/data/data sets/2018/demo/nsch/nsch2018.html>
104. American Psychiatric Association. Attention deficit/hyperactivity disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2019 Dec 13.
105. American Psychiatric Association. Attention deficit/hyperactivity disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2019 Dec 13.

106. Maia CRM, Cortese S, Caye A, et al. Long-term efficacy of methylphenidate immediate-release for the treatment of childhood ADHD: a systematic review and meta-analysis. *J Atten Disord*. 2017;21(1):3–13.
107. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, et al. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014;76 (8):603–615.
108. Pievsky MA, McGrath RE. Neurocognitive effects of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:447–455.
109. Fredriksen M, Peleikis DE. Long-term pharmacotherapy of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a literature review and clinical study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):23–31.
110. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, et al. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014;76 (8):603–615.
111. Pievsky MA, McGrath RE. Neurocognitive effects of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:447–455.
112. Fredriksen M, Peleikis DE. Long-term pharmacotherapy of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a literature review and clinical study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):23–31.
113. Spencer TJ, Mick E, Surman CB, et al. A randomized, single-blind, substitution study of OROS methylphenidate (Concerta) in ADHD adults receiving immediate release methylphenidate. *J Atten Disord*. 2011;15(4):286–294.
114. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108 (4):883–892.
115. Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63 (10):981–989
116. Punja S, Zorzela L, Hartling L, et al. Long-acting versus short-acting methylphenidate for pediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open*. 2013;3(3): e002312. • This study showed that short-acting methylphenidate was more effective in treating symptoms than long-acting based on parent/teacher ratings.
117. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2018 national survey on drug use and health. HHS Publication No. PEP19-5068, NSDUH Series H-54. Rockville, MD: Center for Behavioral

Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2019 Dec 16.

118. Villaba L. 2006 Follow up review of AERS search identifying cases of sudden death occurring with drugs used for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder ADHD

119. Stiefel G, Besag FMC. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf.* 2010;33 (10):821–842.

120. Klein-Schwartz W. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(2):219–223.

121. Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics.* 1997;100 (4):662–666.

122. Ibrahim, K., & Donyai, P. (2014). Drug Holidays From ADHD Medication. *Journal of Attention Disorders*, 19(7), 551–568.

123. Spencer, T. J., Faraone, S. V., Biederman, J., (2006). Does Prolonged Therapy With a Long-Acting Stimulant Suppress Growth in Children With ADHD? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(5), 527–537.

124. Benton D (2007) The impact of diet on anti-social, violent and criminal behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 31:752-774

125. McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., ... Stevenson, J. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 370(9598), 1560–1567.

126. Gillies, D., Sinn, J. K., Lad, S. S., Leach, M. J., & Ross, M. J. (2012). Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

127. Konofal, E., Lecendreux, M., Deron, J., Marchand, M., Cortese, S., Zaïm, M., ... Arnulf, I. (2008). Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Pediatric Neurology*, 38(1), 20–26.

128. Akhondzadeh, S., Mohammadi, M.-R., & Khademi, M. (2004). Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: A double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. *BMC Psychiatry*, 4(1).

129. Trebatická, J., Kopasová, S., Hradečná, Z., Činovský, K., Škodáček, I., Šuba, J., ... Ďuračková, Z. (2006). Treatment of ADHD with French maritime pine bark extract, Pycnogenol®. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 15(6), 329–335.
130. Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Vogel, C., Schlamp, D., Kratz, O., ... Heinrich, H. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7), 780–789.
131. Maurizio, S., Liechti, M. D., Heinrich, H., Jäncke, L., Steinhausen, H.-C., Walitza, S., ... Drechsler, R. (2014). Comparing tomographic EEG neurofeedback and EMG biofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychology*, 95, 31–44.
132. Arns, M., de Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., & Coenen, A. (2009). Efficacy of Neurofeedback Treatment in ADHD: The Effects on Inattention, Impulsivity and Hyperactivity: A Meta-Analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 180–189.
133. Lofthouse N, Arnold LE, Hurt E(2012)Current Status of Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Cpr* 14(5):536-542
134. Krinzing H, Hall CL, Groom MJ, et al. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:945–968.
135. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Approved Drug Products. FDA Drug Databases. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Accessed June 23, 2020.
136. Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U.S. children and adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2018;47: 199–212.
137. Moore DR, Burgard DA, Larson RG, Ferm M. Psychostimulant use among college students during periods of high and low stress: an interdisciplinary approach utilizing both self-report and unobtrusive chemical sample data. *Addict Behav* 2014;39:987–93.
138. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43: 434–42.
139. Chung W, Sheng-Fang J, Paksarian D, et al. Trends in the prevalence and incidence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among adults and children of different racial and ethnic groups. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1914344
140. Anderson KN, Ailes EC, Danielson M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder medication prescription claims among privately insured women aged 15-44 years– United States, 2003- 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67: 66–70.

141. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD007813.
142. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:961–9.
143. Mosholder AD, Taylor L, Mannheim G, Ortendahl L, Woodworth TS, Toh S. Incidence of heart failure and cardiomyopathy following initiation of medications for attention-deficit/ hyperactivity disorder: a descriptive study. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:505–8.
144. Curtis BM, O’Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77:45–54.
145. Curtis BM, O’Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002;77:45–54.
146. Morris CJ, Yang JN, Scheer F. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res* 2012;199: 337–58.
147. Kelly AS, Rudser KD, Dengel DR, et al. Cardiac autonomic dysfunction and arterial stiffness among children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulants. *J Pediatr* 2014;165:755–9.
148. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Metaanalysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23: 534–41.
149. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:6–10.
150. Woodward M, Webster R, Murakami Y, et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:719–26.
151. Li K, Yao C, Yang X, Dong L. Effect of resting heart rate on all-cause mortality and cardiovascular events according to age. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:989–94.
152. Chen XJ, Barywani SB, Hansson PO, et al. Impact of changes in heart rate with age on all-cause death and cardiovascular events in 50-year-old men from the general population. *Open Heart* 2019;6:e000856.
153. Westover AN, Nakonezny PA, Winhusen T, Adinoff B, Vongpatanasin W. Risk of methylphenidate-induced prehypertension in normotensive adult smokers with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:124–24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA

guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–248

154. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365: 1896–904.

155. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Johnson M, Zito JM, Saidi A. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2007;120:e1494–501.

156. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry* 2009;166:992–1001.

157. Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011;306:2673–83.

158. Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, et al. Amphetamines, atomoxetine and the risk of serious cardiovascular events in adults. *PLoS One* 2013;8:e52991.

159. Hole LD, Schjott J. Myocardial injury in a 41- year-old male treated with methylphenidate: a case report. *BMC Res Notes* 2014;7:480.

160. Thompson J, Thompson JR. Acute myocardial infarction related to methylphenidate for adult attention deficit disorder. *J Emerg Med* 2010;38: 18–21.

161. Toce MS, Farias M, Bruccoleri R, Brown DW, Burns MM. A case report of reversible takotsubo cardiomyopathy after amphetamine/dextroamphetamine ingestion in a 15-year-old adolescent girl. *J Pediatr* 2017;182:385–8.

162. Alsidawi S, Muth J, Wilkin J. Adderall induced inverted-Takotsubo cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:910–3,

163. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography – Basic concepts and clinical applicability. *Current Cardiology Reviews* 2009; 5: 133-48.

164. Feigenbaum, H. (2010). Role of M-mode Technique in Today's Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(3), 240–257. doi:10.1016/j.echo.2010.01.015

165. Burstow DJ, Nishimura RA, Bailey KR, et al. Continuous wave Doppler echocardiographic measurement of prosthetic valve gradients. A simultaneous Doppler-catheter correlative study. *Circulation* 1989;80:504-14.

166. Otto C.M., 'Textbook of Clinical Echocardiography', W.B. Saunders 2000:521-546

167. Jae K., OH, James B., Seward A., and Tajik J., 'The Echo Manual ', Üçüncü Baskı Türkçe, Çeviri Editörü Ömer Kozan, Güven Kitabevi 2009: 1-145.

168. Jae K., OH, Gervan C., James B., Seward A., and Tajik J., 'The Echo Manual ', DördüncüBaskı Türkçe, Çeviri Editörü Uz.Dr.Süleyman Biçer,Doç.Dr. Gülhan Yüksel Kalkan, Çukurova Nobel Tıp Kitabevi 2020
169. Price D.J.A., Wallbridge D.R., and Stewart M.J., 'Tissue Doppler Imaging: Current and Potential Clinical Applications', Heart 2000; 84 :11- 18.
170. Jones C.J., Raposo L., and Gibson D.G., 'Functional Importance of the Long Axis Dynamics of Human Left Ventricle', Br Heart J 1990; 63 :215. 36.
171. Dağdeviren B., 'Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Yeni Ekokardiyografik Yöntemler', İstanbul. A Ajans Ltd. Şti 2000: 53-68.
172. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998; 81: 609-14.
173. Greenbaum R.A., Ho S.Y., and Gibson D.G., 'Functional Importance of the Long Axis Dynamics of the Human Left Ventricle', Br Heart J 1981; 63 :215.
174. Palka P., Lange A., Fleming A.D., Fenn L.N., Bouki K.P., and Shaw T.R.D., 'Agerelated Transmural Peak Mean Velocities and Peak Velocity Gradients by Doppler Myocardial Imaging in Normal Subjects', Eur Heart J 1996; 17 :940-50.
175. Nikitin N.P., Witte K.A., and Trackay S.D., 'Longitudinal Ventricular Function: Normal Values of Atrioventricular Annular and Miyocardial Velocities Measure with Quantitative Two- Dimensional Color Doppler Tissue Imaging', J Am Soc Echocardiography 2003; 16: 906
176. Nagueh SF, Mikati I,Kopelen HA,et al.Doppler tissue imaging:A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.Journal of the American College of Cardiology Cardiology 1997;30:1527-1533.
177. Wang, M., Yip, G. W. ., Wang, A. Y. ., Zhang, Y., Ho, P. Y., Tse, M. K., ... Sanderson, J. E. (2003). Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. Journal of the American College of Cardiology, 41(5), 820–826. doi:10.1016/s0735-1097(02)02921-2
178. Ritzema, J. L., Richards, A. M., Crozier, I. G., Frampton, C. F., Melton, I. C., Doughty, R. N., ... Troughton, R. W. (2011). Serial Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Detection of Elevated Directly Measured Left Atrial Pressure in Ambulant Subjects With Chronic Heart Failure. JACC: Cardiovascular Imaging, 4(9), 927–934. doi:10.1016/j.jcmg.2011.07.004
179. Yang, H., Negishi, K., Wang, Y., Nolan, M., Saito, M., & Marwick, T. H. (2016). Echocardiographic screening for non-ischaemic stage B heart failure in the community. European Journal of Heart Failure, 18(11), 1331–1339. doi:10.1002/ejhf.643

180. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96
181. Gorscan J., Strum D.P., and Mandarino W.A., 'Quantitative Assessment of Alterations in Regional Left Ventricular Contractility with Color- Coded Tissue Doppler Echocardiography with Sonomicrometry and Pressure - Volume Relations', *Circulation* 1997; 95: 2423.
182. Ebashi S. Excitation-contraction coupling and the mechanism of muscle contraction. *Annu Rev Physiol*, 1991 ,53:1-16.
183. Brutsaert DL, et al. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle, *Circ Res*, 1988;62(2):358-366.
184. Cain BS, et al. Human SERCA2a levels correlate inversely with age insenescent human myocardium.*J Am CollCardiol*,1998;32(2):458-467,
185. Okura H, etal. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: A Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009; 2(1):41-46,
186. Wu Y, et al. Changes in titin and collagen underlie diastolic stiffness diversity of cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol*,2000;32(12):2151—2162.
187. Borbely A, et al. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Pharmacol Rep*, 2009;61(1):139—145,
188. Le Winter MM, Granzier H. Cardiac titin: A multifunctional giant. *Circulation*, 2010;121(19):2137-2145.
189. Zile MR, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Contributions of collagen and titin. *Circulation*, 2015;131(14):1247-1259.
190. Nagueh SF, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. | *Am Coll Cardiol*, 2001;37(1):278—285.
191. Sohn DW, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30(2):474—480.
192. Nagueh SE, et al. Doppler tissue imaging: A noninvasive technigue for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*,1997;30(6):1527-1533.
193. Ommen SR, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*,2000;102(15):1788-1794,
194. Appleton CE, Hatle LK, Popp RL, Relation of transmitralflow velocity patterns to left ventricular diastolic function:New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 1988;12(2):426-440

195. Caballero L, et al. Echocardiographic reference normal cardiac Doppler data: Results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015;16(9):1031-1041.
196. Nagueh SF, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016;29(4):277-314.
197. Heidenreich PA, Maddox TM, Nath J. Measuring the quality of echocardiography using the predictive value of the left ventricular ejection fraction. *Journal of ASE*, 2013;26:237-242
198. Lang RM, Badano LP, V. Mor-Avi, Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 3, March 2015, Pages 233–271,
199. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *Journal of the ACC*, 2003;41:820-826
200. Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, et al. Experimental validation of a New ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*, 2005;112:2157-2162
201. Colier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the ACC*, 2017;69:1043-1056
202. Hillis GS MJ, Pellikka PA. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by  $E/e'$ : A powerful predictor of survival following acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003;41:452A.
203. Kosmala W, Jellis CL, Marwick TH. Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: Analogy with stage B heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015;65:257-266
204. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2011;24:277-313.
205. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2004;17:1021-1029
206. Covell JW. Tissue structure and ventricular Wall mechanics. *Circulation*, 2008;11:699-701
207. Cheng A, Nguyen TC, Malinowski M, et al. Heterogeneity of left ventricular wall thickening mechanisms. *Circulation*, 2008;118:713-721.

208. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006;47:163-172.
209. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, et al. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2015;28:1171-1181.e2.
210. Yingchoncharoen, T., et al., Normal ranges of left ventricular strain: a meta analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013. 26(2): p. 185-91
211. Lancellotti, P., et al., Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. 14(4): p. 303-8
212. Stanton, T., et al., Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009. 2(5): p. 356-64.
213. Ersboll, M., et al., Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(23): p. 2365-73.
214. Zamorano, J.L., et al., 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016. 37(36): p. 2768-2801.
215. Hoit, B.D., Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011. 4(2): p. 179-90.
216. F Hernandez-Suarez, D. and A. López-Candales, Strain imaging echocardiography: What imaging cardiologists should know. *Current cardiology reviews*, 2017. 13(2): p. 118-129
217. Okada, K., et al., Myocardial shortening in 3 orthogonal directions and its transmural variation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*, 2015. 79(11): p. 2471-9.
218. Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, 1992;70:1333-1340.
219. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *British Heart Journal*, 1986;55:575-581.
220. Manocha KK, Young P, Geske J, et al. Can we measure with strain imaging the amount of cardiac fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Journal of the American College of Cardiology*, 2014;63:1132-1133.

221. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. *American Journal of Cardiology*, 2008;102:87-91
222. Sandhu NP, Spoon J, Herrmann J, et al. Two dimensional speckle tracking echocardiography predicts preclinical cardiotoxicity in breast cancer patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014;63:A829.
223. Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-oncology: Role of echocardiography. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2014;57:10-18.
224. Zamorano, J.L., et al., 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016. 37(36): p. 2768-2801.
225. Henein MY, Gibson DG. Normal long axis function, *Heart*, 1999, vol. 81 (pg. 111-113)10.1016/j.juro.2008.01.101
226. Ballo P, Quatrini I, Giacomini E, Motto A, Mondillo S. Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: a nonlinear relation, *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, vol. 20 (pg. 298-306)10.1016/j.juro.2008.10.017
227. Simonson JS, Schiller NB. Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function, *J Am Soc Echocardiogr*, 1989, vol. 2 (pg. 25-35)10.1016/j.eururo.2008.07.037
228. Höglund C, Alam M, Thorstrand C. Atrioventricular valve plane displacement in healthy persons. An echocardiographic study, *Acta Med Scand*, 1988, vol. 224 (pg. 557-62)10.1016/S0022-5347(05)66077-6
229. Cikes M, Sutherland GR, Anderson LJ, Bijnens BH. The role of echocardiographic deformation imaging in hypertrophic myopathies, *Nat Rev Cardiol*, 2010, vol. 7 (pg. 384-96)
230. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, Adamick RD. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function, *Am J Cardiol*, 1991, vol. 67 (pg. 222-4)10.1016/S0022-5347(05)64153-5
231. Höglund C, Alam M, Thorstrand C. Effects of acute myocardial infarction on the displacement of the atrioventricular plane: an echocardiographic study, *J Intern Med*, 1989, vol. 226 (pg. 251-56)10.1097/01.ju.0000148261.19532.2c
232. Triposkiadis, F., Karayannis, G., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Louridas, G., & Butler, J. (2009). The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(19), 1747–1762.

233. Tanai, E., & Frantz, S. (2015). Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*, 187–214.
234. Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21(5), 365–371.
235. Thandavarayan, R. A., Chitturi, K. R., & Guha, A. (2020). Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. *Cardiology Clinics*.
236. Mentz, R. J., & O'Connor, C. M. (2015). Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 13(1), 28–35.
237. Kim, S., & Park, T. (2019). Acute and Chronic Effects of Cocaine on Cardiovascular Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 584.
238. Arenas, D. J., Beltran, S., Zhou, S., & Goldberg, L. R. (2020). Cocaine, cardiomyopathy, and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1).
239. Ayme-Dietrich, E., Lawson, R., Da-Silva, S., Mazzucotelli, J. P., & Monassier, L. (2018). Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacological Research*.
240. Hutcheson, J. D., Setola, V., Roth, B. L., & Merryman, W. D. (2011). Serotonin receptors and heart valve disease—It was meant 2B. *Pharmacology & Therapeutics*, 132(2), 146–157.
241. Zhang, L.-J., Chen, K.-Q., Shi, Y.-Y., Qiao, X.-L., Wang, L.-Y., & Zheng, X.-Z. (2018). Findings on 3D speckle tracking echocardiography in asymptomatic methamphetamine abusers. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*.
242. Rasmussen, V. G., Poulsen, S. H., Dupont, E., Ostergaard, K., Safikhany, G., & Egeblad, H. (2008). Ergotamine-derived dopamine agonists and left ventricular function in Parkinson patients: systolic and diastolic function studied by conventional echocardiography, tissue Doppler imaging, and two-dimensional speckle tracking. *European Journal of Echocardiography*, 9(6), 803–808.
243. Pamukcu HE, Uludag DMG, Tak BT, Evaluation of the effect of non-ergot dopamin agonists on left ventricular systolic function with speckle tracking echocardiography: *THE Anatolian Journal of Cardiology*/20:4/213-219
244. Dawson, D. K. (2017). Acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Heart*, 104(2), 96–102.
245. Kato, K., Lyon, A. R., Ghadri, J.-R., & Templin, C. (2017). Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart*, 103(18), 1461–1469.
246. Kevil, C. G., Goeters, N. E., Woolard, M. D., Bhuiyan, M. S., Dominic, P., Kolluru, G. K., ... Orr, A. W. (2019). Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(9), 1739–1746. doi:10.1161/atvbaha.119.312461

- 247- Won, S., Hong, R. A., Shohet, R. V., Seto, T. B., & Parikh, N. I. (2013). Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*, 36(12), 737–742.
- 248- Kara, T., Mutlu Mihçioğlu, A., Yılmaz, S., & Akaltun, İ. (2018). Effects of Long-Term Use of Prescription Methylphenidate on Myocardial Performance in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Tissue Doppler Imaging Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*.
- 249- Lang RM, Carroll JD, Nakamura S, Itoh H, Rajfer SI: Role of adrenoceptors and dopamine receptors in modulating left ventricular diastolic function. *Circ Res* 63:126–134, 1988
- 251-Westover AN, Halm EA: Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events?: A systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 12:41, 2012.
- 252-Beauchaine, Theodore P., et al. "Sympathetic-and parasympathetic-linked cardiac function and prediction of externalizing behavior, emotion regulation, and prosocial behavior among preschoolers treated for ADHD." *Journal of consulting and clinical psychology* 81.3 (2013): 481.
- 253-Reeves, J. W., Fisher, A. J., Newman, M. G., & Granger, D. A. (2016). Sympathetic and hypothalamic-pituitary-adrenal asymmetry in generalized anxiety disorder. *Psychophysiology*, 53(6), 951-957.
- 254-Funke, R., Eichler, A., Distler, J., Golub, Y., Kratz, O., & Moll, G. H. (2017). Stress system dysregulation in pediatric generalized anxiety disorder associated with comorbid depression. *Stress and Health*, 33(5), 518-529.
- 255-Díez-Suárez, A., Vallejo-Valdivielso, M., Marín-Méndez, J. J., de Castro-Manglano, P., & Soutullo, C. A. (2017). Weight, Height, and Body Mass Index in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(8), 723–730.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı:** Çağatay Tunca

**Doğum Yeri ve Tarihi:** [ ]

**Uyruğu:** TC

**Medeni Durumu:** Evli

**Askerlik Durumu:** Tamamlandı

**İletişim Adresi ve Telefonu:**

**Yabancı dili:** İngilizce

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2015)

**Görev Yerleri:** T.C. Sağlık Bakanlığı Kadıköy Toplum Sağlığı Merkezi 2015-2017