

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı Alan Çocuk ve Ergenlerde Uzun Süreli Metilfenidat Kullanımının Büyüme ve Kemik Yoğunluğu Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Investigation of the Effects of Long-Term Methylphenidate Use on Growth and Bone Density in Children and Adoles with Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Zeynep Anıl ŞAHİN¹, İsmail Gökhan ŞAHİN², Leyla BOZATLI³, Işık GÖRKER³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Muğla

³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Öz

Bu çalışmamızdaki amacımız, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanılı olgularda en sık kullandığımız farmakolojik tedavi ajanı olan metilfenidatın büyüme ve kemik yapısı üzerine etkilerini araştırmaktır. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından DEHB tanısı ile takip edilen; 30 erkek vaka, olgu grubu olarak çalışmaya dahil edildi ve benzer yaş grubundaki kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Gruplar; yaş (yıl), boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg) ve vücut kitle indeksi (kg/m²), 25-hidroksikolekalsiferol (Vitamin D), serum kalsiyum değerleri (mg/dl) ve DEXA (Dual enerjili x-ray absorpsiyometrisi) sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Çalışmamızda büyüme parametreleri [boy(cm), vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (kg/m²), Vitamin D düzeyleri, lomber ve kalça kemik mineral yoğunluğu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serum kalsiyum düzeyleri, proksimal femur ve lomber vertebra Z skorlarının olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (p=0.001; p=0.013; p=0.015). Metilfenidat tedavisi, DEHB olgularında altın standart farmakolojik tedavidir. Literatürde hiçbir çalışmada DEHB olgularında metilfenidat kullanımına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha iyi büyüme parametreleri ve kemik yoğunluğu saptanmamıştır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda büyüme parametreleri açısından gruplar arası fark saptanmadı. Kemik parametrelerinde ise, kalça ve lomber vertebra Z skorları ve serum kalsiyum düzeylerinin olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi. Vitamin D düzeyleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemiş olmamıza rağmen ortalama değerler açısından olgu grubumuzun Vitamin D eksikliği, kontrol grubumuzun ise Vitamin D yetersizliği tanımına uymasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Absorptiometri, DEHB, Kemik Büyümesi, Metilfenidat

Abstract

Our aim in this study is to investigate the effects of methylphenidate, which is the most commonly used pharmacological treatment agent, on growth and bone structure in patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Patients with the diagnosis of ADHD was followed; 30 male cases were included in the study as a case group and compared with the control group in the similar age group. Groups; age (years), height (cm), body weight (kg) and body mass index (kg/m²), 25-hydroxycholecalciferol (Vitamin D), serum calcium values (mg/dl) and DEXA (Dual energy x-ray absorptiometry) compared with the results. In our study, no statistically significant difference was found between the groups in terms of growth parameters, Vitamin D levels, lumbar and hip bone mineral density. Serum calcium levels, proximal femur and lumbar vertebra Z scores were found to be statistically significantly lower in the case group (p=0.001; p=0.013; p=0.015). Methylphenidate treatment is the gold standard pharmacological treatment in ADHD cases. In no study in the literature, better growth parameters and bone density were found in ADHD cases compared to the control group due to the use of methylphenidate. Consistent with the literature, no difference was found between the groups in terms of growth parameters in our study. In bone parameters, hip and lumbar vertebra Z scores and serum calcium levels were found to be statistically significantly lower in the case group. Although we did not find a statistically significant difference between the groups in terms of vitamin D levels, we think that it is important that our case group conforms to the definition of Vitamin D deficiency and that our control group complies with the definition of Vitamin D deficiency in terms of mean values.

Keywords: Absorptiometry, ADDH, Bone Development, Methylphenidate

Giriş

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB); dikkat seviyelerinde azalma, organize olamama ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik ile tanımlanan; erken başlayan ve etkileri yaşam boyu sürebilen, bir nöropsikiyatrik bozukluktur (1). Dünyada çocukluk çağı ve ergenlik dönemi DEHB prevalansı tahminleri %0.9 ila %20 aralığında değişmektedir (2-5). Türkiye’de DEHB yaygınlığının okul öncesi dönemde %3-6, ilkököl ve ortaokul döneminde %3-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (6). Erkeklerin, kızlardan 2-4 kat daha fazla DEHB tanısı aldığı bilinmektedir. Ancak bu

	ORCID No
Zeynep Anıl ŞAHİN	0000-0001-5361-2711
İsmail Gökhan ŞAHİN	0000-0002-6274-6102
Leyla BOZATLI	0000-0002-4701-4835
Işık GÖRKER	0000-0003-0859-4221
Başvuru Tarihi / Received:	27.04.2021
Kabul Tarihi / Accepted :	14.08.2022
Adres / Correspondence :	İsmail Gökhan ŞAHİN
	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail :	ismailgokhansahin@gmail.com

durumun kızlarda daha geç yaşlarda tanı konması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü çocukluk dönemi sonrasında cinsiyetler arasındaki farkın azaldığı gözlenmektedir (7). Toplum tabanlı çalışmalar erkek/kız oranının 1/1 ile 3/1 aralığında değiştiğini, klinik tabanlı çalışmalar ise bu oranın 9/1'e kadar yükseldiğini göstermiştir (8).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu etiolojisinde genetik ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır. Birinci derece akrabalarında DEHB bulunan bireylerde, bulunmayanlara göre hastalığın görülme ihtimali 2 ile 8 kat artmaktadır (9).

Tek bir ebeveynde DEHB tanısı varsa çocuklarda hastalığın görülme riski %20-54 olarak saptanmıştır (10). DEHB'nin düşük penetranslı otomozomal dominant kalıtım gösterebileceği öne sürülmüştür (11). Yapılan çalışmalar pek çok prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörünü DEHB ile bağlantılı bulmuştur. İleri anne yaşı, yetersiz anne eğitimi, sosyal problemler, ebeveynin sigara ve alkol kullanımı, hamilelikte enfeksiyon, annede kaygı ve stres, düşük doğum tartısı, doğum komplikasyonları ve neonatal komplikasyonlar, ebeveyn stresi ve ebeveynlik tarzı, erken duygusal yoksunluklar, ayrılıklar ve evlat edinme, erken doğum, düşük doğum tartısı, hamilelikte sigaraya maruz kalma, parçalanmış aile, genç yaşta anne olma, ebeveynin anti-sosyal davranışları ve anne depresyonu, hamilelikte düşük folik asit düzeyi DEHB ile bağlantılı bulunan çevresel risk faktörleridir (12,13).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun tedavisi temel olarak farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler olarak ikiye ayrılmaktadır. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nun farmakolojik tedavisinde stimulan (metilfenidat, amfetamin) ve nonstimulan (guanfacin, atomoksetin) ilaçlar, beyinde dopamin ve norepinefrin düzeyini değiştirerek DEHB semptomlarını azaltmaktadır (14).

Psikostimulanlar ilk farmakolojik seçeneği oluşturmakta olup, DEHB bulunan okul çağındaki çocuklarda on yıllardır en çok reçete edilen ilaçlardır. Metilfenidat ve amfetaminler eş etkinlik düzeyine ve benzer yan etki profiline sahiptir (15). Ülkemizde amfetamin grubu ilaçlar bulunmadığından, psikostimulan tedavide sadece metilfenidat tercih edilmektedir.

Metilfenidat yan etki profili açısından değerlendirildiğinde, ortaya çıkan yan etkilerin genellikle hafif ve geçici olduğu görülmektedir. En sık uykusuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, karın ağrısı, sinirlilik, kaygı, huzursuzluk, emosyonel labilite yan etkileri görülür (13-15). Ayrıca yapılan çalışmalarda metilfenidatın kemik kalitesi üzerinde belirgin etkileri olduğu, boy uzamasını azalttığı, potansiyel olarak erken başlangıçlı osteoporoz ve yüksek kırık riskine yol açabildiği gösterilmiştir (10-14). Biz de çalışmamızda uzun süreli metilfenidat kullanımının kemik üzerine olan etkilerini osteoporoz tanısında en güvenilir yöntem olarak kabul edilen DEXA

yöntemi ve laboratuvar göstergeleri olan serum kalsiyum ve D vitamini düzeylerini kullanarak karşılaştırmak ve büyüme üzerine etkilerini değerlendirmek istedik (16).

Gereç ve Yöntem

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı (TÜTF-BAEK 2019/181) alındıktan sonra 22/04/2019- 22/10/2019 tarihleri arasında TÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği tarafından DSM-V kriterlerine göre DEHB tanısı ile takip ve tedavi edilen, 2 (iki) yıldan uzun süre metilfenidat kullanım öyküsü mevcut olan, 8 (sekiz) -16 (onaltı) yaş grubu erkek vakalar olgu grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji polikliniğine başvurmuş, anamnezinde psikiyatrik tanı ve tedavi öyküsü bulunmayan, anti-epileptik ilaç kullanım öyküsü bulunmayan, uzun süreli (>6 ay) ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 8 (sekiz) -16 (onaltı) yaş grubu erkek vakalardan oluşturuldu. TÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği haricinde DEHB tanısı ile takip edilen, DEHB tanısı haricinde metilfenidat kullanım öyküsü olan, farklı ve uzun süreli ilaç kullanım (>6 ay) öyküsü bulunan, diğer yaş gruplarındaki vakalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, cinsiyet kökenli büyüme ve gelişme farkını önlemek için literatürde de benzer çalışmalarda yapıldığı üzere sadece erkek vakaların verileri üzerinden yapıldı.

Olgu ve kontrol gruplarının; yaş (yıl), boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg) ve vücut kitle indeksi (kg/m²), 25-hidroksi kolekalsiferol (Vitamin D), serum kalsiyum değerleri ve DEXA sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlandı. DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü sırasında uygulanan eşdeğer iyonizan radyasyon dozu 1-10 mikrosievert (µSv) olup günlük doğal radyasyon dozu düzeyindedir ve pediatrik popülasyon için risk teşkil etmemiştir (16,17). Uygulama yapılan merkeze bağlı farklılıkları ortadan kaldırmak için tüm laboratuvar incelemeleri ve DEXA çekimleri, Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi'nde yapılmış olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesinde güç analizi yapılarak %80 güç ve %5 anlamlılık seviyesinde (p<0.05) etki büyüklüğü 0.50 (d=0.50) düzeyinde her grup için gerekli örneklem büyüklüğü 30 (otuz) olarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede, SPSS 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) bilgisayar programı kullanıldı.

Shapiro-Wilk Testi ile grupların dağılım paternleri incelendi. Boy, Vitamin D ve serum kalsiyum değerleri normal dağılım gösterdiğinden tanımlayıcı olarak ortalama, standart sapma ölçütleri kullanıldı ve Student T Testi ile karşılaştırıldı. Yaş, vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (VKİ) ve

kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümü sonuçları (proksimal femur KMY, proksimal femur Z skoru, lomber vertebra KMY, lomber vertebra Z skoru) [DMS Stratos dR, Montpellier, France] normal dağılım göstermediğinden tanımlayıcı olarak ortanca, minimum, maksimum ölçütleri kullanıldı ve Mann-Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışma sonrası yapılan post-hoc analizde çalışma gücü %80.91 olarak tespit edildi.

Bulgular

Gruplar; yaş (yıl), boy(cm), vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (kg/m^2) açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Laboratuvar parametreleri olan Vitamin D (ng/ml) ve serum kalsiyum düzeyleri (mg/dl) gruplar

arası karşılaştırıldığında, serum kalsiyum düzeylerinin olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p=0.001$) fakat Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p=0.160$) (Tablo 2). Olgu ve kontrol grupları; DEXA çekimi sonuçları olan proksimal femur KMY (gr/cm^2), proksimal femur Z skoru, lomber vertebra KMY (gr/cm^2), lomber vertebra Z skoru ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında proksimal femur ve lomber vertebra kemik mineral yoğunlukları (gr/cm^2) sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0.112/0.162$) fakat proksimal femur Z skoru ve lomber vertebra Z skorunun olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu ($p=0.013/0.015$) tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 1: Demografik verilerin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=30)	Metilfenidat Grubu (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	11 (7 - 14)	12 (8 - 15)	0.425¹
Boy (cm)	153.23 ± 15.73	151.60 ± 14.79	0.680²
Vücut Ağırlığı	47 (18-127)	40 (20-88)	0.141¹
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	19.53 (12.09 – 38.77)	17.46 (12.21 – 29.76)	0.069¹

¹Mann-Whitney U Testi, ²Student T Testi

Tablo 2: Laboratuvar ölçütlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=30)	Metilfenidat Grubu (n=30)	p değeri ³
Vitamin D ¹ (ng/ml)	20.56 ± 7.47	18.04 ± 6.19	0.160
Kalsiyum ² (mg/dl)	9.99 ± 0.35	9.71 ± 0.26	0.001

¹25-OH Kolekalsiferol, ²Serum Kalsiyum düzeyi, ³Student T Testi

Tablo 3: Kemik Mineral Yoğunluğu ölçütlerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=30)	Metilfenidat Grubu (n=30)	p değeri ²
Proksimal Femur KMY ¹	0.87 (0.66 – 1.19)	0.78 (0.64 – 1.22)	0.112
Proksimal Femur Z Skoru	-0.1 [(-0.9) – 2.0]	-0.45 [(-2.0) – 1.3]	0.013
Lomber Vertebra KMY ¹	0.60 [(-0.48) – 0.92]	0.57 [(-1.2) – 0.99]	0.162
Lomber Vertebra Z Skoru	0.5 [(-2.3) – 1.9]	-0.40 [(-2.8) – 1.7]	0.015

¹Kemik Mineral Yoğunluğu (gr/cm^2), ²Mann-Whitney U Testi

Tartışma

Kemiğin gücü ve dayanıklılığı; makroskopik dokular, kemik doku içeriği, yapısal özellikler tarafından oluşturulan; çevre kas dokuları tarafından osteojenik ajanlar ile düzenlenen ve mekanik faktörler tarafından değiştirilen karmaşık ve multifaktoriyal bir etkileşimin sonucudur (18). Bu sürece etki eden faktörlerden biri de bireyin kullandığı ilaçlardır (19). Metilfenidatın büyüme ve kemik metabolizması üzerine negatif etkileri olduğu iddia edilmesine rağmen bu etkinin düzeyi ve süresi hakkında farklı araştırma sonuçları mevcuttur (13,14,19-21).

Literatürde kullanımına bağlı olarak metilfenidatın kemik histomorfolojisini ve biyomekanik özelliklerini değiştirdiği; kemik mineral yoğunluğunu ve içeriğini azalttığı, osteoklast aktivitesini arttırdığı ve sonuç olarak kırık

insidansını arttırdığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Metilfenidatın kemik üzerinde oluşturduğu bu etkilerin ne zaman başladığı hakkında farklı görüşler vardır. Komatsu ve ark. (22) tarafından yapılan 72 ratlık hayvan deneyinde; erkek ratlar düşük ve yüksek doz metilfenidat kullanımı sonrası ve tedavi bitimini takiben 5 haftalık ilaçsız dönem sonrası kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği açısından; DEXA ölçümleri, laboratuvar parametreleri ve sakrifasyon sonrası femur-tibia biyomekanik testleri yapılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Düşük ve yüksek doz metilfenidat kullanımı gruplarının, kontrol grubuna göre kemik mineral yoğunluğu, kemik mineral içeriği ve biyomekanik dayanıklılığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu fakat ilaçsız dönem sonunda tüm parametrelerin düzeldiği, kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark oluşmadığı tespit edilmiştir. Schermann ve ark. (23) tarafından

yapılan 682110 olguluk kohort araştırmasında; 3 ve 6 aydan kısa süreli metilfenidat kullanımında, ilaç kullanmayan DEHB olgularına göre kırık riskinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, 6 aydan (180 dozdan) uzun metilfenidat kullanan olgularda ise kırık riskinin anlamlı düzeyde azalmasına rağmen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Chen ve ark. (24) tarafından yapılan bir diğer kohort çalışmasında olgular 6 aydan kısa ve 6 aydan uzun metilfenidat kullananlar olarak gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmış; 6 aydan kısa kullanımın kırık riski açısından kontrol grubu ile anlamlı fark oluşturmadığı, 6 aydan uzun kullanımda ise kırık riskinin anlamlı düzeyde azalmasına rağmen kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Schermann (23) ve Chen (24) tarafından yapılan kohort araştırma sonuçları birbirleriyle uyumlu olup, çalışmamızda kontrol grubumuzu oluştururken herhangi bir nedenle 6 aydan uzun ilaç kullanım öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır ve olgu grubumuz en az 2 senelik metilfenidat kullanım öyküsü olan olgulardan seçilmiştir.

Metilfenidatın büyüme ve kemik üzerine etkilerinin, cinsiyete bağlı farklılık gösterip göstermediği tartışmalıdır. Uddin ve ark. (25) tarafından yapılan hayvan deneyinde, erkek ve dişi ratlar metilfenidat yüklemesi sonrası kemik histomorfolojisi açısından incelenmiş; erkek ratlarda dişilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek osteoklast sayı ve aktivitesi tespit edilmiştir. Robison ve ark. (26) tarafından yapılan bir diğer hayvan deneyinde ise, düşük ve yüksek doz metilfenidat yüklemesi sonrası erkek ve dişi rat alt grupları karşılaştırılmış; karanlık döngüde lokomotor aktivite bakımından dişi ratların daha aktif oldukları fakat aydınlık döngüde cinsiyetler arası fark olmadığı saptanmıştır. Chen ve ark. (24) tarafından yapılan bir diğer kohort çalışmasında olgular 6 aydan kısa ve 6 aydan uzun metilfenidat kullananlar olarak gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmış, travma riski açısından cinsiyetler arası fark tespit edilmemiştir. Biederman ve ark. (27) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada cinsiyet üzerine etkiler incelenmiş, DEHB'e eşlik eden majör depresyon bulunması halinde farmakolojik tedavi alan hastalardan vücut ağırlığının kızlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve boy uzunluğunun erkeklerde anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir. Peyre ve ark. (28) tarafından yapılan kohort araştırmasında boy uzunluğu ve vücut ağırlığı açısından tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında cinsiyetler arasında fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda cinsiyete bağlı değişkenliği ortadan kaldırmak için DEHB tanılı olgularımız, erkek cinsiyetteki olgulardan seçildi.

Çalışmamıza dahil edilen olgular Vitamin D ve serum kalsiyum düzeyleri açısından

değerlendirilmiştir. Vitamin D'nin normal düzeylerine dair literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. "Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu" (29) ve Holick tarafından yapılan (30) çalışmalarda 20 ng/ml düzeyinin altındaki değerler "Vitamin D eksikliği", 20-30 ng/ml arasındaki düzeyler "Vitamin D yetersizliği" olarak tanımlanmış olup, 30ng/ml üzeri değerler normal kabul edilmiştir. Mahommapour ve ark. (31) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, 4 ve 8 haftalık 2000 IU Vitamin D replasmanı sonrası, DEHB ile ilişkili davranışların zorluk derecesini değerlendiren WREMB (Weekly Rating of Evening and Morning Behavior) Skalası skorlarının anlamlı düzeyde azaldığı, ancak Conner's Ebeveyn Ölçüm Skalası ve DEHB Ölçüm Skalası-IV sonuçlarında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiş olup, DEHB hastalarında metilfenidat tedavisine ek olarak Vitamin D desteği verilmesi önerilmiştir. Poulton ve ark. (32) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada; albümin, leptin, Vitamin D, PTH (Paratiroid Hormon), IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü), IGFBP-3 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Taşıyıcı Protein-3), kemik yapım göstergesi olan P1NP (Tip 1 Kollojen Propeptit) ve kemik yıkım göstergeleri olan osteokalsin ve C-telopeptit (CTX) düzeyleri incelenmiş; kontrol grubuna kıyasla 3 aylık metilfenidat kullanımı sonrası P1NP, leptin ve albümin düzeylerinin azaldığı; 3 yıllık kullanım sonrası ise IGF-1, IGFBP-3, osteokalsin ve CTX düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiş, Vitamin D düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda, Vit D (ng/ml) değerleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Serum kalsiyum düzeylerini karşılaştırdığımızda ise, Lahat ve ark. (33)'dan farklı olarak, olgu grubu sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Kemik metabolizmasının karmaşıklığı ve bizim parametrelerimizin azlığı göz önüne alındığında; Poulton ve ark. (32) ile uyumlu olarak gruplar arasında Vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemiş olmamıza rağmen ortalama değerler açısından olgu grubumuzun Vitamin D eksikliği, kontrol grubumuzun ise Vitamin D yetersizliği tanımına uymasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve metilfenidat tedavisinin literatürde araştırılan parametrelerinden bir diğeri de, büyüme parametreleri olan vücut ağırlığı ve boy uzaması üzerine etkileridir. Çalışmamızda kesitsel olarak boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg) ve vücut kitle indeksi (kg/m²) değerlendirildi; olgu grubu ve kontrol grubu arasında her üç parametrede de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Granato ve ark. (34) tarafından yapılan kohort araştırmasında, olgu grubunda tedavi öncesi

dönemde obezite oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve tedavi sonrasında vücut kitle indeksi ölçümlerinde anlamlı azalma saptandığı tespit edilmiştir. Ancak boy uzunluğu açısından tedavi öncesi ve sonrası dönem arasında anlamlı fark bulunmamış; olgular 1 yıldan kısa, 3 yıldan kısa ve 3 yıldan uzun ilaç kullanımı açısından alt gruplar oluşturularak tekrar karşılaştırılmış olup, alt gruplar arası anlamlı fark tespit edilmemiştir. Biederman ve ark. (27) tarafından yapılan 261 olgulu randomize kontrollü çalışmada, büyüme parametreleri (boy uzunluğu ve vücut ağırlığı) açısından olgu ve kontrol grupları 10 yıllık takip sonuçları ile karşılaştırılmış; tedavi almayan veya psikostimülan ilaç kullanan DEHB olgularında kontrol grubuna kıyasla herhangi bir büyüme parametresinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. Peyre ve ark. (28) tarafından yapılan kohort araştırmasında ise, ortalama 15.9 yıl tedavi alan (ilk tedavi reçetesine göre) 214 DEHB olgusu, 591 tedavi almayan DEHB olgusu ve 34652 olguluk kontrol grubu; boy uzunluğu açısından cinsiyet, yaş, ırk alt grupları ile birlikte karşılaştırılmış; anlamlı bir fark saptanmamıştır. Poulton ve ark. (32) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, ilk 1 yıl, 1-3 yıl ve 3 yıl üzeri tedavi alan, DEHB tanılı 34 erkek olgu, 241 olguluk kontrol grubu ile alt gruplandırmaları yapılarak karşılaştırılmış; tedavi sonrası ilk 3 yıllık dönemde vücut ağırlık artışı ve yıllık boy uzaması miktarının (cm/yıl) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, ancak 3 yıldan uzun tedavi alan grup ile kontrol grubu arasında vücut ağırlığı artışı ve yıllık boy uzama miktarı açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ek olarak kardiyovasküler hastalık ve metabolik risk artışı ile ilişkili olan merkezi vücut yağlanmasının, DEHB olgularında daha fazla olduğu ve 3 yıllık tedavi sonrasında azalmasına rağmen kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Swanson ve ark. (20) tarafından DEHB'nin farklı stimülan tedavi şekillerinin büyüme üzerine etkilerinin incelendiği randomize kontrollü çalışmada ise, düzenli ilaç kullanmayan, haftalık düzenli ilaç kullanan ve günlük düzenli ilaç kullanan DEHB olguları; tedavi öncesi, 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıllık tedavi sonuçları ile kontrol grubuna göre kıyaslanmış; tüm DEHB tedavisi alan olgularda kontrol grubuna kıyasla 36 ay sonunda ortalama 2.0 cm daha az boy uzunluğu ve 2.7 kg daha az vücut ağırlık artışı tespit edilmiş, tepkisel (rebound) büyüme delili saptanmamıştır. Yine Poulton (35) tarafından yapılan meta-analizde ise ilk 1-3 yıllık tedavi döneminde kontrol grubuna kıyasla olgu grubunda yaklaşık 1cm/yıl büyüme azlığı saptanmıştır. Çalışmamız sonuçları Biederman (27), Peyre (28) ve Poulton (32)'nin çalışma sonuçları ile uyumlu görünmekte olup, olgu grubu ile kontrol grubu arasında boy uzunluğu (cm), vücut ağırlığı (kg) ve vücut kitle indeksi (kg/m²) sonuçları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Literatür gözden geçirildiğinde, hiçbir çalışmada DEHB olgularında metilfenidat kullanımına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha iyi büyüme parametreleri ve kemik yoğunluğu saptanmamıştır (1-36). Bu konu hakkında yapılmış tüm deneysel ve klinik çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olsun veya olmasın; büyüme parametreleri olgu gruplarında kontrol gruplarından daima düşüktür. Aynı yazarların yaptığı farklı çalışmalarda farklı sonuçlar da tespit edilmiştir (19,35). Özellikle yakın zamanda yapılan kapsamlı sağlık veri-tabanlı karşılaştırmalar ve randomize kontrollü çalışmalarda; süresi ve şiddeti tartışmalı olmakla beraber metilfenidat tedavisi sonrası yaklaşık 6. aydan itibaren boy uzaması ve vücut ağırlık artışının azalmaya başladığı; bu etkinin tedavinin yaklaşık 3. yılına kadar sürdüğü ve 3. yıldan itibaren yıllık büyüme verilerinde kontrol grupları ile fark saptanmadığı tespit edilmiştir (27,28,32). Bu üç yıllık dönemdeki yavaşlamış büyümenin de telafi edilmediğini belirten çalışmalar olmakla beraber (20), bu görüşe katılmayan çalışmalarda bile tedavi başlangıç döneminde büyümede yavaşlama olduğu ancak ilerleyen dönemlerde büyümenin telafi edildiği belirtilmektedir (27,28,32). Çalışmamızda büyüme parametreleri açısından fark saptanmamış olmamıza rağmen, belirli bir takip süresi sonrası mevcut olguların tekrar değerlendirilmesi ile elde edilecek sonuçların daha değerli olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamız DEXA sonuçları değerlendirildiğinde; proksimal femur ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluklarının olgu grubunda daha düşük olduğu, ancak bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı, Z skorları açısından karşılaştırıldığında ise, proksimal femur ve lomber vertebra Z skorlarının olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir. Bu konu kapsamındaki çalışmalar gözden geçirildiğinde, farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Lahat ve ark. (33) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada; 1 ila 2 yıl arası metilfenidat kullanan hastaların kemik yoğunluk ölçümleri ve kemik turnover (yapım-yıkım) parametreleri incelenmiş olup, kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit edilmemiştir. Howard ve ark. (21) ve Poulton ve ark. (32) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, metilfenidat kullanımının kemik yoğunluğu ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif etkileri olduğu tespit edilmiştir. Poulton ve ark. (32) tedavi öncesi, 3 ay ve 3 yıllık metilfenidat tedavisi sonrası olgu grubunu ve kontrol grubunu karşılaştırmış; 3 dönemde de olgu grubunun KMY ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu, Howard ve ark. (21) ise metilfenidat kullanan grupta kontrol grubuna göre osteopeni tespit edilen olguların anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Feuer ve ark. (36) tarafından yapılan kohort

çalışmasında ise metilfenidat kullanan olgu grubu; tedavi öncesi ve en az 3 aylık tedavi sonrası olarak gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmış, olgu grubu DEXA sonuçlarının her 2 dönemde de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda proksimal femur ve lomber vertebra kemik mineral yoğunlukları (gr/cm^2) olgu grubunda daha düşük bulunmasına rağmen, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olması, proksimal femur ve lomber vertebra Z skorlarının ise olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmış olması, Howard (21), Poulton (32) ve Feuer (36)'in araştırma sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Sonuç olarak, metilfenidat tedavisi, DEHB olgularında altın standart farmakolojik tedavidir. Literatürde hiçbir çalışmada DEHB olgularında metilfenidat kullanımına bağlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha iyi büyüme parametreleri saptanmamıştır. Çalışmamızdaki kesitsel değerlendirmede büyüme parametreleri açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Kemik parametrelerinden kalça ve lomber vertebra Z skorları ve laboratuvar sonuçlarından serum kalsiyum düzeyleri olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi. Vitamin D düzeyleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemiş olmamıza rağmen ortalama değerler açısından olgu grubumuzun Vitamin D eksikliği, kontrol grubumuzun ise Vitamin D yetersizliği tanımına uymasının önemli olduğunu düşünüyoruz. İki yıldan uzun metilfenidat tedavisi gören olgularda yıllık vitamin D, serum kalsiyum ve kemik yoğunluğu ölçümlerinin yapılmasını öneriyoruz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak maliyet etkin olarak planlanması nedeniyle kemik yapım-yıkım belirteci olan kemik biyomarkerlerinin değerlendirilememiş oluşunu önemli bir kısıtlılık olarak görmekteyiz. Ayrıca çalışmaya dahil edilen olguların kısıtlı sayıda olup büyüme parametreleri kesitsel olarak değerlendirilmiş, olgu grubunun 2 yıl önceki boy uzunluğu değerlerinin tamamına ulaşamamış, dolayısıyla büyüme parametreleri üzerine ortaya çıkan uzun dönem etkiler değerlendirilememiştir. Çalışmamızda cinsiyete bağlı değişkenliği ortadan kaldırmak için DEHB tanılı olgularımız, sadece erkek cinsiyetteki olgulardan seçilmiş bu nedenle cinsiyete bağlı karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamıza, olguların kayıtlarından ve anamnezlerinden elde edilen bilgilere göre az 2 yıldır düzenli metilfenidat tedavisi kullanmakta olan ve uzun dönem ilaç tatili vermemiş olgular alınmış olup, kısa dönem ilaç araları hakkında detaylı bilgi sahibi olunamamıştır. Bununla birlikte olgu grubunun tamamının tedavi süreci boyunca uzun süreli metilfenidat preparatlarını kullanmış olması, kemik üzerine maruziyet süresi bakımından önem arz etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı (TÜTF-BAEK 2019/181) alınmıştır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):386-92.
3. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C et al. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*. 2003;2:104-13.
4. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*. 2007;166:117-23.
5. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9:541-55.
6. Aktepe E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenlerde eş tanılar ve sosyodemografik özellikler. *Yeni Symposium*. 2011;4:9.
7. Davies W. Sex differences in attention deficit hyperactivity disorder: candidate genetic and endocrine mechanisms. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35:331-46.
8. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr*. 2007;166:117-23.
9. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatr*. 2005;57:1313-23.
10. Akgün GM, Tufan AE, Yurteri N et al. Genetic Basis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Curr App Psychiatr*. 2011;3(1):15-48.
11. Asherson P. IMAGE Consortium. Attention-deficit hyperactivity disorder in the post-genomic era. *Eur Child Adolesc Psychiatr*. 2004;13(1):50-70.
12. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387:1240-50.
13. Akay AP, Ercan ES. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. In: Ercan ES, Mukaddes NM, Yazgan Y ve ark. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, 2016;33-55. 1st ed. Ankara: HYB Basım Yayın.
14. Chung J, Tchaconas A, Meryash D et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool-age children: child and adolescent psychiatrists' adherence to clinical practice guidelines. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(4):335-43.
15. Austerman J. ADHD and behavioral disorders: Assessment, management and an update from DSM-5. *Cleve Clin J Med*. 2015;11(1):2-7.
16. Erselcan T, Özen A, Yüksel D et al. Prodecure guideline for bone density measurement. *Turk J Nucl Med*. 2009;18(1):31-40.
17. Njeh CF, Fuerst T, Hans D et al. Radiation exposure in bone mineral assessment. *Appl Rad Isotope*. 1999;50:215-36.
18. Hart NH, Nimphius S, Rantalainen T et al. Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2017;17(3):114-39.
19. Poulton A, Bui Q, Melzer E et al. Stimulant medication effects on growth and bone age in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(2):93-9.
20. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 2007;46(8):1015-27.
21. Howard JT, Walick KS, Rivera JC. Preliminary Evidence of an Association Between ADHD Medications and Diminished Bone Health in Children and Adolescents. *J Pediatr Orthop*. 2017;37(5):348-54.

22. Komatsu DE, Thanos PK, Mary MN et al. Chronic exposure to methylphenidate impairs appendicular bone quality in young rats. *Bone*. 2012;50(6):1214-22.
23. Schermann H, Ankory R, Schlaifer A et al. Lower risk of stress fractures in young adults with ADHD under chronic treatment with methylphenidate. *Bone*. 2019;120:20-4.
24. Chen VC, Yang YH, Liao YT et al. The association between methylphenidate treatment and the risk for fracture among young ADHD patients: A nationwide population-based study in Taiwan *PLoS One*. 2017;12(3): e0173762.
25. Uddin SMZ, Robison LS, Fricke D et al. Methylphenidate regulation of osteoclasts in a dose- and sex-dependent manner adversely affects skeletal mechanical integrity. *Sci Rep*. 2018;8(1):1515.
26. Robison LS, Michaelos M, Gandhi J et al. Sex differences in the physiological and behavioral effects of chronic oral methylphenidate treatment in rats. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:53.
27. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC et al. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *J Pediatr*. 2010;157(4):635-40.
28. Peyre H, Hoertel N, Cortese S et al. Long-term effects of ADHD medication on adult height: results from the NESARC. *J Clin Psychiatr*. 2013;74(11):1123-4.
29. Vitamin D Eksikliği, 2018 [internet]. *Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu* (Erişim tarihi 01.10.2019) <http://temd.org.tr/hastalar-icin/10-osteoporoz>.
30. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-65.
31. Mohammadpour N, Jazayeri S, Tehrani-Doost M et al. Effect of vitamin D supplementation as adjunctive therapy to methylphenidate on ADHD symptoms: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci*. 2018;21(3):202-9.
32. Poulton A, Briody J, McCorquodale T et al. Weight loss on stimulant medication: how does it affect body composition and bone metabolism? - A prospective longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):30.
33. Lahat E, Weiss M, Shlomo AB et al. Bone mineral density and turnover in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving methylphenidate. *J Child Neurol*. 2000;15:436-9.
34. Granato MF, Ferraro AA, Lellis DM et al. Associations between attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) treatment and patient nutritional status and height. *Behav Neurol*. 2018.;2018:7341529.
35. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review *Arch Dis Child*. 2005;90:801-6.
36. Feuer AJ, Thai A, Demmer RT et al. Association of stimulant medication use with bone mass in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):e162804.