











Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat'ın Düzeltilmiş QT Mesafesi Üzerine Etkisi: Bir Üniversite Hastanesi Örneği

Effect of Methylphenidate on Corrected QT Interval in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder: Single Center, A University Hospital Experience

Tunç TUNÇER¹ , Esra HACIİBRAHİMOĞLU² , Samet DOĞAN² , Gaye TAŞKIN² , Eylül İlayda YETİŞKUL² , Berke Bora SEÇKİN² , Ali Sinan TÜRKKAN² , Ömer Faruk ASLAN² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dönem 1 Öğrencisi, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Tunç Tunçer 0000-0003-2558-8851, Esra Hacıbrahimoğlu 0009-0006-7828-3268, Samet Doğan 0009-0000-5703-4912, Gaye Taşkın 0000-0002-6021-7813, Eylül İlayda Yetişkul 0009-0008-2981-3204, Berke Bora Seçkin 0009-0008-5379-6248, Ali Sinan Türkkan 0009-0002-5155-089X, Ömer Faruk Aslan 0009-0008-0308-5835

Bu makaleye yapılacak atıf: Tunçer T ve ark. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda metilfenidat'ın düzeltilmiş QT mesafesi üzerine etkisi: bir üniversite hastanesi örneği. Med J West Black Sea. 2023;7(3):313-317. DOI: 10.29058/mjwbs.1326804 (Epub 2023 Oct 30. Med J West Black Sea. 2023;7(3):e291-e295)

Sorumlu Yazar

Tunç Tunçer

E-posta

volgatin@hotmail.com

Geliş Tarihi

05.08.2023

Revizyon Tarihi

27.09.2023-30.10.2023

Kabul Tarihi

30.10.2023

ÖZ

Amaç: Bu çalışma dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeni ile metilfenidat kullanımının elektrokardiyografide düzeltilmiş QT mesafesine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Nisan 2023 - Haziran 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı ile başvurup anemnez, fizik muayene ve elektrokardiyografi değerlendirmesi sonrası başka bir tanı almayan 6-18 yaşlarında 30 çocuk çalışmaya dâhil edildi. Hastalar 15 gün metilfenidat kullandıktan sonra poliklinikte tekrar değerlendirilip yeniden elektrokardiyografileri çekildi. Ardışık elektrokardiyografilerde düzeltilmiş QT mesafesi süreleri 60 milisaniyeden daha fazla artış saptanması ya da düzeltilmiş QT mesafesinin 500 milisaniyeden veya daha fazlasına erişmesi durumunda metilfenidatın QT mesafesini uzattığı kanaatine varıldı. QTc değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için Wilcoxon testi kullanıldı

Bulgular: Çalışmada 20 erkek (%66,6) ve 10 kız (%33,3) hasta mevcuttu. Ortalama yaş 10 ± 3.3 olarak saptandı. Hastalarda metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrasında anemnezlerinde şikâyet saptanmadı ve fiziki muayeneleri normal bulundu. Hastaların metilfenidat başlanmadan önce çekilen elektrokardiyografilerinde ortalama QTc değeri 410 ms (minimum: 360, maksimum: 442 ms) olarak tespit edildi. Tedavi sonrası elektrokardiyografilerde tedavi öncesine göre QT mesafesinin uzamadığı saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.202$).

Sonuç: Çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde metilfenidat kullanımı kardiyak aritmi gelişimi açısından güvenli gözükmemektedir ancak hastaların ilaca başlanmadan önce elektrokardiyografilerinin değerlendirilmesi ve tedavi sonrası daha erken (özellikle ilk üç günde) tekrar değerlendirilme yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, metilfenidat, elektrokardiyografi



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to investigate the effects of methylphenidate use on corrected QT interval in electrocardiogram for attention deficit and hyperactivity disorder.

Material and Methods: The study was conducted between April 2023 and June 2023. Thirty children aged 6-18 years who applied with the diagnosis of attention deficit and hyperactivity disorder and did not receive any other diagnosis after a medical history, physical examination and electrocardiogram evaluation were included in the study. After using methylphenidate for 15 days, the patients were re-evaluated in the outpatient clinic and their electrocardiograms were taken again. It was concluded that the drug prolongs the QT interval if the corrected QT interval increases by more than 60 milliseconds in sequential electrocardiograms or if the corrected QT interval reaches 500 milliseconds or more. Wilcoxon test was used to compare electrocardiograms.

Results: There were 20 (%66,6) male and 10 (%33,3) female patients in the study. The mean age was 10 ± 3.3 years. There were no complaints in the medical histories of the patients before and after drug treatment, and their physical examinations were found to be normal. The median corrected QT interval value was 410 ms (minimum: 360, maximum: 442 ms) in the electrocardiograms taken before the start of the drug. It was determined that the QT interval did not prolong in the post-treatment electrocardiograms compared to the pre-treatment and no significant difference between the QTc values before and after the drug treatment was detected ($p=0.202$).

Conclusion: The use of methylphenidate in the treatment of attention deficit and hyperactivity disorder in children seems safe for the development of cardiac arrhythmias, but it would be appropriate to evaluate the electrocardiograms of the patients before starting the drug and to re-evaluate them earlier (especially in the first three days) after the treatment.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, methylphenidate, electrocardiography

GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında başlayan ve sık rastlanan nörogelişimsel bozukluklardan biri olup ruhsal bozuklukların tanıs ve istatistiksel el kitabında da (DSM-5) tanımlanmıştır (1-3). Prevalansı 1,4-3% olup, okul çağındaki çocuklarda 10,2%'yi bulmaktadır (1,4-6). Erkeklerde kızlardan üç kat daha sık görülmektedir (7). Metilfenidat (MPH), katekolaminlerin geri alımını bloke eder ve dopamin üzerinden santral etkisini gösterir. Metilfenidat, DEHB'nin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek psikostimulan ilaçlardandır (8). Genel olarak güvenilir olarak bilinen bu ilaç, kalp hızı ve kan basıncında artış gibi kardiyovasküler sistem üzerine bazı yan etkileri tanımlanmıştır (9-11). QT aralığı, ventriküler repolarizasyon süresinin elektrokardiyogramda (EKG) gösterimidir. Ventriküler miyokardın depolarizasyonunun başlangıcı ile repolarizasyonunun sonu arasındaki zaman aralığına denk gelir (12). Düzeltilmiş QT mesafesinin (QTc) uzaması, ani kardiyak ölüm ile sonuçlanabilecek kardiyak aritmilere (torsades pointes gibi) yol açabileceğinden en önemli ilaç reaksiyonlarından biridir (13). Ayrıca MPH'nin QT mesafesini uzattığı bilinen ilaçlar ile kullanımı bu riski artırmaktadır. Metilfenidat gibi diğer psikostimulan ilaçların QTc üzerine etkisini gösteren az sayıdaki çalışmada ilacın QTc'yi uzatmadığı gösterilmiş olsa da tam aksini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (14-17). Bu durum konu üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda MPH kullanımı sonrası hastaların EKG'lerinde QTc'deki değişikliği saptamaya çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastaların ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılma konusunda yazılı onamları alındı. Çalışma-

ya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2023/7 toplantı numarası ile 05.04.2023 tarihinde onay verildi.

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversite Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'ne Nisan 2023 - Haziran 2023 tarihleri arasında yapılmıştır. Polikliniğimize başvurmadan önce çocuk psikiyatrisi hekimi tarafından DEHB tanısı alarak polikliniğimize yönlendirilen hastalar içinden 6-18 yaşlarında, hali hazırda başka bir hastalığı bulunmayan, polikliniğimizde başka bir tanı almamış, herhangi bir ilaç kullanmayan 30 hasta rastgele seçilerek çalışmaya dâhil edildi. EKG'lerinde patoloji saptanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların poliklinik başvurularını müteakiben çocuk kardiyolojisi uzmanı tarafından anamnezleri alındı, fiziki muayeneleri yapıldı ve EKG'leri istenerek çekimleri sağlandı. EKG'ler aynı çocuk kardiyolojisi uzmanı tarafından değerlendirilip veriler kayıt altına alındı. Hastalar ilk poliklinik değerlendirilmesi sonrası çocuk psikiyatrisi uzmanı hekime yönlendirildi. Çocuklarda (6-12 yaş) kullanılacak maksimum günlük doz 54 mg, adolesanlarda (13-17 yaş) 72 mg aşılmayacak şekilde çocuk psikiyatrisi uzmanı hekimi tarafından MPH başlanan hastalara ilacı 15 gün kullandıktan sonra 16. gün polikliniğimize tekrar değerlendirilmek üzere gelmeleri bildirildi. İkinci kez polikliniğe gelen hastalara MPH kullanımı ile ilgili bir şikâyet yaşayıp yaşamadıkları sorulduktan sonra hastalara fiziki muayeneleri yapıldı ve EKG'leri istenerek çekimleri sağlandı. İkinci EKG'ler aynı çocuk kardiyolojisi uzmanı tarafından değerlendirilerek veriler karşılaştırılmak üzere kayıt altına alındı.

Elektrokardiyografi (EKG) çekimleri, 25 mm/sn hızında, 10 mm/mV amplitüdünde ve standart 12 derivasyonda Nihon Kohden ECG 2250 cihazıyla yapıldı. QT aralığı, en az 4 kardiyak döngüden türetilen ve QRS kompleksinin en erken

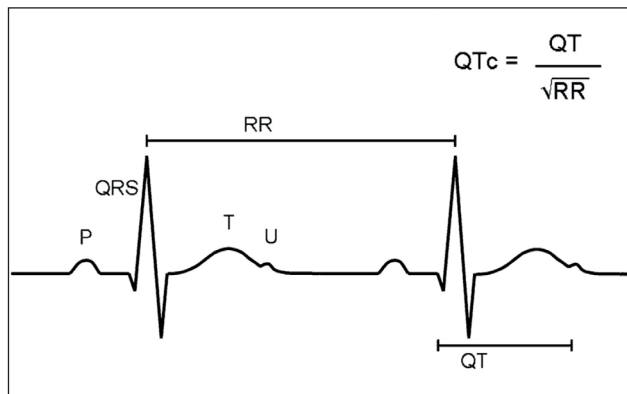
başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülen ortalama bir değer olarak belirlendi. Ölçümde Bazett formülü kullanıldı (18). QTc değerinin elektrokardiyogram üzerinde hesaplanması Şekil 1'de gösterilmiştir. QT ölçümü, en uzun değer kullanılmak üzere D II ve V5 veya V6'da yapıldı. Ardışık EKG'ler arasında düzeltilmiş QTc'de 60 milisaniyeden (ms) daha fazla artış saptanması ya da düzeltilmiş QT aralığının 500 ms veya daha fazlasına erişmesi durumunda metilfenidatın QT mesafesini uzattığı kanaatine varıldı (19-21).

İstatistiksel Analiz

Hastaların yaş, boy ve kilo değerlerinin aritmetik ortalama, standart sapma, QTc değerlerinin ortanca, minimum ve maksimum değerleri JASP (Jeffreys's Amazing Statistics Program, version 0.14.1.0, Department of Psychological Methods, University of Amsterdam, The Netherlands) programı kullanılarak hesaplandı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Önceki QTc değerleri ile sonraki QTc değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için Wilcoxon testi kullanıldı ve tüm değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. G*Power 3.1.9.7 programı ile Tip I hata miktarı %5 alınarak yapılan sönal güç analizine göre çalışmanın gücü 0.68 bulunmuştur.

BULGULAR

Çalışmada 20 erkek (%66,6) ve 10 kız (%33,3) hasta mevcuttu. Yaş, boy ve vücut ağırlığı değerleri Tablo 1'de gösterildi. Hastalarda MPH tedavisi öncesi ve sonrasında anemnezlerinde şikâyet saptanmadı ve fiziki muayeneleri normal bulundu. Hastaların MPH başlanmadan önce çekilen EKG'lerinde ortanca QTc değeri 410 ms (minimum: 360, maksimum: 442 ms) olarak tespit edildi. Hastaların EKG'lerinde dal bloğu izlenmedi. Hastaların 15 günlük tedavi sonrası çekilen EKG'lerinde ortanca QTc değeri 414 ms (minimum: 370, maksimum: 442 ms) olarak saptandı ve önceki ölçümlerle sonraki ölçümler arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.202$).



Şekil 1: QTc değerinin elektrokardiyogram üzerinde hesaplanması.

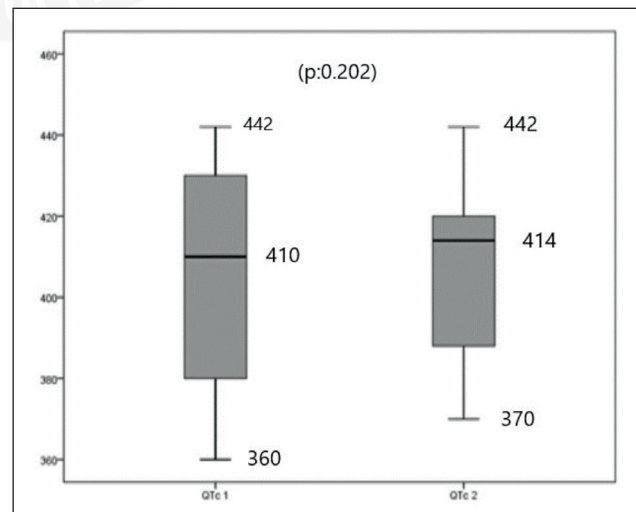
Metilfenidat öncesi ve sonrası QTc değerlerinin ortalaması Şekil 2'de gösterildi. Metilfenidat başlanmadan önce ve MPH kullandıktan sonra EKG'lerinde QTc değerindeki ortanca değişim 10 ms (minimum: 0-maksimum: 20 ms) olarak saptandı. Hastaların ikinci kez çekilen EKG'lerinde de dal bloğu izlenmedi. Hastaların hiçbirinde ardışık EKG'lerde QTc değerinde 60 ms den fazla artış saptanmadı ve yine hastaların hiçbirinde tedavi sonrası EKG'lerde QTc değeri 500 ms'yi aşmadı.

TARTIŞMA

Metilfenidat uzun yıllardır DEHB tedavisinde kullanımda olmasına rağmen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri hâlâ tartışılmaktadır (22). Metilfenidat'ın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri araştırılırken bazı araştırmacılar

Tablo 1. Hastaların demografik karakteristikleri, tedavi öncesi ve sonrası Ekg'de QTc değerleri.

	Erkek (n=20)	Kız (n=10)	
Yaş (ortalama ve standart sapma)	9.9±3	10.2±3.7	
Boy (ortanca/minimum/ maksimum)	133/120/179	143.5/115/170	
Vücut ağırlığı (ortalama ve standart sapma)	28,5/21/77	37/20/65	
Ek hastalık (n)	-	-	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
QTc (ms)			
median	410	414	
minimum	360	370	0.202
maksimum	442	442	



Şekil 2: Tedavi öncesi (QTc1) ve sonrası (QTc 2) QTc (ms) değerlerinin ortalama değerleri. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

ilacın kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkilerine başka araştırmacılar da EKG üzerine etkilerine yoğunlaşmışlardır.

Metilfenidat'ın ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkileri nedeni ile torsades pointes gibi ölümcül aritmilere yol açma ihtimali bulunduğundan metilfenidat kullanan hastaların EKG'lerinde ventriküler repolarizasyonun belirteçleri kullanılarak çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İlgenli ve ark. yaptıkları çalışmada bu belirteçlerden QT dispersiyonunu kullanarak MPH'nin EKG üzerinde akut etkilerini araştırmışlardır (22). Metilfenidat verilmesinden önce ve verildikten iki saat sonra çekilen EKG'lerini karşılaştırdıklarında QT dispersiyonunda azalma saptamışlardır. Bu belirteçlerden QT, QTc, QT dispersiyonu, Tp-Te (T dalgasının zirvesinden bitime olan mesafe), ve Tp-Te/QTc oranı kullanılarak yapılan başka bir çalışmada 6-15 yaş arası 33 çocuğun EKG'leri MPH kullanımı sonrası değerlendirilmiş ve değerlendirilen parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (23). Çalışmamız bu çalışma ile hasta sayısı ve yaşları açısından benzerlik göstermekte olup hastalarımızda QTc değerleri değerlendirilmiş ve bahsi geçen çalışma ile uyumlu olarak QTc değerlerinde MPH kullanımı sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Karadeniz ve ark. yaptıkları çalışmada DEHB tanısı konulup MPH kullanımı öncesi kardiyak değerlendirme amacıyla çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen 41 hasta değerlendirilmiş QT mesafesi ve QT dispersiyonunda çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (24).

Omidi ve ark. yaptıkları daha fazla hasta ve daha uzun izlem içeren başka bir çalışma da MPH kullanan 6-11 yaş arası 100 çocuk çalışmaya dâhil edilmiştir (15). Çalışmanın başlangıcında hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları ölçülmüş, EKG'leri çekilmiş ve ekokardiyografik değerlendirmeleri yapılmıştır. Üç ay sonraki değerlendirmede sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptansa da normal sınırlar içinde bulunmuştur. Hastaların EKG'leri değerlendirildiğinde ise QTc ve QT dispersiyonunda anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bizim çalışmamız daha az hasta ile yapılmasına rağmen benzer sonuçlar sunmaktadır.

Shin ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada Güney Kore'de 2008 ile 2011 arasında sağlık bakanlığının veri tabanını incelemişlerdir (17). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı ile MPH kullanan 1224 hastanın 864 tanesinin kardiyak ritim bozukluğu tanısı aldıklarını ve aritmi riskinin ilaca başladıktan sonraki ilk üç günde arttığını saptamışlardır. Riskin zaman içinde azalmak ile beraber 56 gün ve sonrasında anlamlı düzeyde yüksek bulunduğunu da belirtmişlerdir. Çalışmada kardiyak aritmilerin tipi belirtilmemiş olsa da yüksek sayıda aritmi görülmesi anlamlıdır. Bizim çalışmamızda kardiyak aritmi ya da QTc değerinde artış saptanmamış olması Shin ve ark. çalışmasındaki sayıda hasta ile çalışılmaması ile ilişkili olabilir.

Snircova ve ark. MPH kullanan 33 hastada yaptıkları çalışmada sekiz haftalık MPH kullanımı sonrası QTc değerinde artış saptamışlardır (16). Bu çalışmadaki hasta sayısı bizim çalışmamızla benzer olmak ile beraber sonuç olarak çalışmamızda QTc değerinde daha önce yapılan birçok çalışmanın aksine artış bulunması yazarlar tarafından dopaminerjik ve noradrenerjik sistem genlerinin polimorfizmi ile alakalı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamız hasta sayısı açısından literatürdeki çalışmalar ile benzerlik gösterse de daha fazla hasta ile yapılmaması eksikliklerinden biridir. Bir diğer eksikliği ise EKG'ler değerlendirilirken QTc ile beraber QT dispersiyonu, Tp-Te, ve Tp-Te/QTc oranları da kullanılabilir idi.

Sonuç olarak çocuklarda DEHB tedavisinde MPH kullanımı kardiyak aritmi gelişimi açısından güvenli gözükmemektedir ancak hastaların ilaca başlanmadan önce EKG'lerinin değerlendirilmesi ve tedavi sonrası daha erken (özellikle ilk üç günde) tekrar değerlendirilme yapılması uygun olacaktır. Ayrıca daha fazla hasta içeren çalışmalara da ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

Teşekkür

Başkent Üniversitesine çalışmamıza verdiği destekten dolayı teşekkür ederiz.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Tunç Tunçer**, Tasarım: **Tunç Tunçer**, Veri Toplama: **Esra Hacıbrahimoglu, Samet Doğan, Gaye Taşkın, Eylül İlayda Yetişkul**, Analiz veya yorumlama: **Berke Bora Seçkin, Ali Sinan Türkkkan, Ömer Faruk Aslan**, Literatür taraması: **Tunç Tunçer, Eylül İlayda Yetişkul**, Yazım: **Tunç Tunçer, Eylül İlayda Yetişkul**, Onay: **Tunç Tunçer, Esra Hacıbrahimoglu, Samet Doğan, Gaye Taşkın, Eylül İlayda Yetişkul, Berke Bora Seçkin, Ali Sinan Türkkkan, Ömer Faruk Aslan**.

Çıkar Çatışması

Bu araştırmada yazarların çıkar çatışmaları bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Yok.

Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2023/7 toplantı numarası ile 05.04.2023 tarihinde onay verildi.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayına kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. Lancet 2016;387(10024):1240-1250.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. 2013, Fifth Edition, page 32.

3. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian Journal of Psychiatry* 2013;55(3):220-223.
4. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2105;56 (3) 345-365.
5. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135: e994-e1001.
6. Xu G, Strathearn L, Liu B, Yang B, Bao W. Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. *JAMA Network Open* 2018;1(4):e181471.
7. Singh I. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat. Rev. Neurosci* 2008; 9 (12): 957-964.
8. Safer DJ, Malever M. Stimulant treatment in Maryland public schools. *Pediatrics* 2000; 106(3):533-539.
9. Awudu GAH, Besag FMC. Cardiovascular Effects of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Update. *Drug Safety* 2014;37(9):661-676.
10. Raga JM, Knecht C ve Szerman N, Martinez, MI. Risk of Serious Cardiovascular Problems with Medications for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2013;27(1):15-30.
11. Rapport MD, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 2002;22(8):1107-1131.
12. Garson A Jr. How to measure the QT interval—what is normal?. *Am J Cardiol* 1993;72(6):14B-16B.
13. Yap YG, Camm AJ. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89(11):1363-1372.
14. Pakdemir H, Toros F, Çamsarı A, Çiçek D, Yurtdaş M, Parmaksız T, Katırcıbaşı T. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde metilfenidat kullanımının kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2003;10(1): 9-16.
15. Omid N, Ghorashi SM, Tajrishi FZ, Effatpanah M, Khatami F, Khorgami MR. Effects of methylphenidate on blood pressure, QT-interval, and cardiac output in ADHD diagnosed children: A three months' follow-up study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021;34:100805.
16. Snircova E, Husarova MV, Ondrejka I, Hrtanek I, Farsky I, Nosalova G. QTc prolongation after ADHD medication. *Neuro Endocrinol Lett* 2018;38(8):549-554.
17. 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.
18. Bazett, H. An analysis of the time-relations of the electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
19. Lin Y-L, Kung M-F. Magnitude of QT prolongation associated with a higher risk of Torsades de Pointes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(3):235-239.
20. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993;72(6):23B-25B.
21. Heist EK and Ruskin JN. Drug-induced proarrhythmia and use of QTc prolonging agents: Clues for clinicians. *Heart Rhythm* 2005;2(2 Suppl):S1-8.
22. Ilgenli TF, Congoloğlu A, Ozturk C, Turkbay T, Akpınar O, Kiliçaslan F. Acute effect of methylphenidate on QT interval duration and dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Adv Ther* 2007;24(1):182-188.
23. Türkmeoğlu YE, Esedova C, Akpınar M, Uysal T, İrdem A. Effects of medications on ventricular repolarization in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2020;35(2):109-112.
24. Karadeniz C, Özyürek AR, Ülger Z, Ertürk L, Özdemir R, Bulut MO. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Metilfenidat'ın Elektrokardiyografik Etkilerinin Değerlendirilmesi. *International Journal of Clinical Research* 2014;2(3):99-103.