

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE METİLFENİDAT KULLANIMININ ZAMAN BAĞIMLI KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

İ. Türkay Özcan*, Fevziye Toros**, Hasan Pekdemir***,
Dilek Çiçek****, Ahmet Çamsarı****, Mustafa Yurttaş*, Burak Akçay*,
İbrahim Konukçu*

ÖZET

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı konan ve metilfenidat kullanılan hasta grubunda klinik anlam ifade eden önemli kardiyak etkilenim sık olmamakla beraber bildirilmiş olup, metilfenidatın semptomimetik etki ile sistolik ve diastolik kan basıncında ve kalp hızında artış yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim bu çalışmayı planlayıp yapmamızdaki temel amaç DEHB tanısı konan hasta popülasyonunda metilfenidatın holter parametreleri ile zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği (KHD) (time domain heart rate variability) üzerindeki etkinliğinin araştırılmasıydı.

Yöntem: Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine Ocak 2003-Ocak 2004 tarihleri arasında ilk kez başvuran, 42 DEHB tanılı ve 31 DEHB tanısı konmayan çocuk ve ergen alındı. DEHB tanılı 42 olgudaki zaman bağımlı KHD bulguları DEHB tanısı konmayan ve herhangi bir ilaç tedavisi almayan 31 çocuk ve ergenin bulguları ile karşılaştırıldı. Sonuçlar: Her iki grubun bazal değerleri arasında belirgin farklılık yoktu. Ancak 12 hafta süre ile ortalama 10mg metilfenidat kullanımı sonrası hastalarda zaman bağımlı KHD parametrelerinin, tedavi öncesi ve kontrol grubuna göre azaldığı saptandı. **Tartışma:** Metilfenidat, DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde zaman bağımlı KHD parametrelerini azaltmaktadır. Bu nedenle özellikle aritmi gelişme riski bulunan olan olgularda ve metilfenidat ile birlikte merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımında oluşabilecek yan etkileri saptamak için yakın kardiyak izlem gereklidir.

Anahtar sözcükler: Metilfenidat, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, kalp hızı değişkenliği

SUMMARY: THE EFFECT OF METHYLPHENIDATE ON TIME DOMAIN HEART RATE VARIABILITY IN THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER

Objective: Although not so frequent, clinically meaningful cardiac adverse effects, including increase in heart rate, systolic and diastolic blood pressure with its sympatomimetic effect, has been shown in a number of studies with the use of methylphenidate in attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD). The aim of this study was to assess the effect of methylphenidate on time domain heart rate variability (HRV) in cases with ADHD. **Method:** 42 child and adolescent patients with ADHD and 31 non ADHD cases who have been attended for the first time to University of Mersin Faculty of Medicine, Department of Child Psychiatry between January 2003 - January 2004 were included in the study. Time domain HRV findings of 42 patients with ADHD were compared with findings of 31 child and adolescents who are not on any medical treatment. **Results:** No difference was found between the groups for the basal parameters. Following 12 weeks of treatment with an average of 10 mg methylphenidate use, time domain HRV parameters in ADHD group declined compared to basal parameters and the control group. **Conclusion:** Methylphenidate decreased the time domain HRV parameters in ADHD group. Therefore, close cardiac follow-up is necessary for the detection of side effects of methylphenidate especially in patients who are under risk for developing cardiac arrhythmias and in patients using methylphenidate together with drugs effecting central nervous system.

Key words: Methylphenidate, attention deficit hyperactivity disorder, heart rate variability

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan metilfenidat, semptomimetik ve psikostimulan etkili bir ilaç-

tır ve katekolaminlerin salındıkları bölgeden geri alımını bloke ederek etki eder. Metilfenidat santral etkisini norepinefrinden ziyade daha çok dopamin üzerinden göstermektedir (Rapport ve Moffitt 2002). Ancak metilfenidatın kardiovasküler etkileri noradrenerjik yol ile sempatik sistem üzerinden oluşmaktadır (Volkow ve ark. 2003). Noradrenerjik yolun yani sempatik sistemin aktivasyonu β_1 reseptörleri aracılığı ile hem kalbin kontraktilesinde hem de dakika atım hu-

* Araş. Gör. Dr., Mersin Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

** İkt. Doç. Dr., Mersin Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Mersin

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

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

zında artış yapar, ayrıca α_1 reseptörleri aracılığı ile periferik arterlerde yaptığı vazokonstriksiyon nedeni ile kan basıncı artışına da yol açar (Williams 1997). Bir çok çalışma ile metilfenidatın sempatomimetik etkisi ile sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp hızı ve \mathbb{Q} dispersiyonunda artış oluşturduğu gösterilmiştir (Rapport ve Moffitt 2002, Pekdemir ve ark. 2003).

Kalp hızı değişkenliği (KHD) (time domain heart rate variability), zaman içerisindeki sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanır (Kayıkçıoğlu ve Payzin 2001). KHD bize simpatik ve parasempatik denge hakkında bilgi vermektedir (Malik M 1998). Bu çalışmada DEHB tanılı olgularda metilfenidatın 24 saatlik Holter izlemi ile zaman bağımlı KHD üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine Ocak 2003 - Ocak 2004 tarihleri arasında ilk kez başvuran, klinik görüşmeler, psikometrik incelemeler ve DSM-IV (APA 1994) tanı ölçütlerine göre 6-15 yaş arasındaki 42 DEHB tanısını alan ve 31 DEHB tanısı olmayan çocuk ve ergen alındı. DEHB ve kontrol grubundaki çocuklar ile onların ailelerine çalışma hakkında önceden bilgi verilerek çalışmaya katılma konusunda sözel onamları alındı.

Çalışmada, psikotik bozukluğu, otistik bozukluğu, işitme ve görme engelleri ve zeka geriliği olan olgular çalışma dışı bırakıldı. DEHB ve kontrol grubundaki çocukların kardiyolojik polikliniğinde kardiyolojik muayeneleri yapılarak, hiperaktivite semptomlarına yol açabilen tiroid fonksiyon bozukluklarını ekarte edebilmek için serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeylerine bakıldı. Havale ve epilepsi öyküsü olan deneklerden psikostimulan ilaç tedavisine başlamadan önce gerekli nörolojik konsültasyonlar istendi ve uygun görülenlere EEG çekildi. Ayrıca hasta grubuna tam kan sayımı, kan biyokimyası (açlık kan şekeri, kan üre nitrojen, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, kalsiyum, aspartat

aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz) incelemeleri yapılarak patolojik incelemeleri olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada ayrıca kalp kapak hastalığı, perikardiyal veya myokardiyal kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, ritim ve ileti bozukluğu olanlar, antiaritmik ilaç alanlar, kalp hızı, elektrokardiyografide \mathbb{Q} aralığını veya simpatik-parasempatik sinir sistemi aktivitesini etkilediği bilinen ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

DEHB tanılı 42 olgudaki zaman bağımlı KHD bulguları DEHB tanısı olmayan ve herhangi bir ilaç tedavisi olmayan 31 çocuk ve ergenin bulguları ile karşılaştırıldı. DEHB olan deneklerde tedavi başlamadan önce, 12 hafta ortalama (2x5 mg) 10mg metilfenidat kullanımı sonrası ve kontrol grubunda polikliniğe baş vurduklarında 1.04 Flash Card Digital Holter kayıt cihazı ile 24 saat kayıt yapıldı. Holter cihazı tüm olgularda sabah metilfenidat dozu alındıktan hemen sonra takılıp ertesi gün sabah aynı saate kadar kayıt yapılmıştır. Kayıtlar Holter for Windows version 3.6F bilgisayar (North East Monitoring inc, A.B.D.) ile analiz edildi ve KHD zaman ölçümü (time-domain methods) parametreleri ölçüldü.

Kalp hızı değişkenliğinin ölçülmesi

KHD 24 saatlik elektrokardiyografi kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki aralıkların analizi esasına dayanır. Yani sinoatriyal düğümünden çıkan ardışık iki normal kalp vurusu arasındaki aralıklar (normal-normal aralığı) değerlendirilir. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar tablo 1'de özetlenmiştir (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). N aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, p50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları yansıtır. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsdeki değişiklikleri yansıtır (Kleiger ve ark.1992). N aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNSDAN

Tablo 1: Kalp hızı değişkenliği parametreleri

Değişken	Tanım
Ortalama NN (ms)	İki normal kalp vuruşu arasındaki ortalama çevirim uzunluğu
SDN (ms)	İnceleme boyunca bütün Δ ntervallerinin farkı
SDANN (ms)	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama Δ ntervallerinin standart sapması
SDNN index	5 dakikalık kayıtlarda bütün Δ ntervallerinin standart sapmalarının ortalaması
Triangular index	Tüm Δ nterval sayısının mod uzunluğundaki Δ ntervali sayısına bölümü
RMSDD (ms)	24 saatlik kayıta ardışık Δ nterval farklıklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı	Tüm kayıtlar boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu Δ ntervali sayısı
pNN50 (%)	NN50 sayısının toplamının tüm Δ nterval sayısına bölümü

SDNN indeksi) diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (Kleiger ve ark.1992).

KHD ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin rutinde kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel KHD'yi yansıtan SDNN, triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN, kısa dönem komponentleri belirten rMSSD'dir. Bunların normal değerleri tablo 2'da gösterilmiştir (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Ancak diğer zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN index ve pNN50 sık kullanılmakla beraber önerilen tam bir standardizasyon yoktur (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996, Malik M 1998, Kayıkçıoğlu ve Payzin 2001).

Tablo 2: Kalp hızı değişkenliğinin sık kullanılan indekslerinin normal değerleri.

24 saatlik kayıtlarda zamansal ölçümler	Normal değer (ortalama±standart sapma)
SDNN (ms)	141 ± 39
SDANN (ms)	127 ± 35
rMSSD (ms)	27 ± 12
Triangular indeks	37 ± 15

İstatistiksel Analiz

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

Tablo 3: DEHB olan deneklerde tedavi başlamadan öncesi, 12 hafta metilfenidat kullanımı sonrası

	Tedavi öncesi (n=42)	Tedavi sonrası (n=42)	Kontrol Grubu (n=31)	p değeri
Kalp hızı (atım/dakika)	84	78	81	0,04
SDNN (ms)	148,2±29,7	139,9±34,0	146,5±36,4	0,06
SDANN (ms)	108,2±28,4	89,7±34,9	114,4±44,1	0,09
SDNNindex	72,9±13,7	64,0±24,6	72,9±21,5	0,02
Triangular index	36,4±10,1	32,5±11,9	39,5±13,2	0,04
RMSDD (ms)	62,2±16,0	50,9±26,6	64,0±27,4	0,03
p50 (%)	25,9±10,3	21,7±11,0	28,5±11,3	0,02

BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 DEHB ve 31 kontrol grubunun yaş ortalamaları (11.1 ± 2 ve 10.2 ± 2.1 , $p=0.114$) ve cinsiyet oranları kız 8 (%19), erkek 34 (%81) ve kız 11 (%35) erkek 20 (%65) $p=0.137$ 'ti.

Hastaların tedavi öncesi ölçülen bazal kalp hızı, SDNN, SDANN, SDNNindex, triangular index, RMSDD ve p50 parametreleri benzerdi. Ancak 12 haftalık metilfenidat tedavisi sonunda ölçülen bu KHD parametrelerinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edildi (Tablo 3). Hastaların kontrol holter tetkikleri bazal holter tetkikleri ile karşılaştırıldığında önemli bir supraventriküler ve ventriküler aritmi saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Zaman bağımlı KHD, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kısımlarının dinamik bir göstergesi olup 24 saatlik elektrokardiyografi kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki aralıkların analizi esasına dayanmaktadır (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi verdiği için kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Normalde, kalp hızı, arteriyel kan basıncı ve stroke volümü gibi kardiyovasküler değişkenler kalp atımı temelinde dalgalanmalar gösterirler ve bu durum fizyolojik bir olaydır. Bu değişkenliğin nedeni olarak parasempatik siste-

min sinüs nodu üzerindeki etkisinin farklılığı gösterilmektedir (Mathias ve Bannister 1999, Williams 1997, Pagani ve ark. 1986, Goldberger ve ark. 2001). Kalpte otomatisite intrensek olarak pacemaker dokulara bağlı olsa da kalp hızı ve ritmi, otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Ayrıca fiziksel ve mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilgili değişiklikler olmaktadır (Kayıkçıoğlu ve Payzin 2001, Pekdemir ve ark 2003).

Sempatik ve parasempatik sistem kalp hızı düzenlenmesi üzerinde dinamik bir etkileşime sahiptir (Adamopoulos ve ark. 1998, Kawada ve ark. 1999, Tsuj ve ark. 1994, Lombardi ve ark. 2001). Sempatik sinir sistemi kalp hızı ve atım volümünde artma gösterir iken parasempatik sistem kalp hızı ve atım volümünde azalma göstermektedir. (Williams ve ark. 1997). Kalp hızına parasempatik etki vagus sinirinin uyarılması sonucu asetilkolin salgılanmasıyla oluşur. Kalp hızına sempatik etki adrenalin ve noradrenalin aracılığıyla olmaktadır. Efferent vagal aktivite aynı zamanda kardiyak afferent sempatik sistemin tonik dizginleyicisinin etkisi altındadır. Sinatriyal nodla ilişkili efferent sempatik ve vagal aktiviteler her kardiyak döngüde eşzamanlıdır. Bu olay santral olarak vazomotor ve respiratuar merkezler ile periferik olarak arteriyel basınç ve solunum hareketleri tarafından düzenlenir. Bu da kalp periyodunda kısa ve uzun dönemli dalgalanmalara neden olmaktadır (Kayıkçıoğlu ve Payzin 2001) Azalmış vagal tonus ile artmış sempatik tonus veya kardiyak otonomik regülasyon-

nun değişmesi sonucu KHD azalır ve kalp hızı artar. Benzer şekilde artmış vagal tonus veya azalmış sempatik tonus sonucu kardiyak otonomik regülasyon değişmesiyle KHD ve kalp hızı azalabilir (Adamopoulos ve ark. 1998). Azalmış KHD, otonomik sinir sistemindeki (parasempatik ve sempatik) dengesizliği gösterir ve birçok hasta grubunda malign aritmilerin ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (Kleiger ve ark. 1987, Tsuj ve ark. 1994, Lombardi ve ark. 2001, Pekdemir ve ark. 2004).

Sempatomimetik ve psikostimulan etkili bir ilaç olan metilfenidat, santral etkisini norepinefrinden ziyade daha çok dopamin üzerinden göstermektedir (Rapport ve Moffitt 2002). Ancak metilfenidat, amfetamin ve kokain gibi psikostimulan ilaçların kardiyovasküler etkileri ise noradrenerjik yol yani sempatik sistem üzerinden oluşmaktadır (Volkow ve ark. 2003). Çalışmamızda 12 hafta metilfenidat alan bireylerde tedavi öncesi ve kontrol grubu değerlerine göre KHD parametrelerinden SD_{DA}, SD_N indeksi, triangular indeks, RMSDD ve p50 değerlerinin belirgin olarak azalmış olduğunu gördük. Bu KHD parametreleri değerlerindeki azalma muhtemelen metilfenidatın periferik norepinefrinerjik etkisine bağlı olarak artmış sempatomimetik aktivite nedeniyle (Volkow ve ark. 2003). Ancak hiçbir olguda patolojik sayılacak KHD parametresine (Tablo2) ulaşılmadığı gözlemlendi ve ek olarak hastaların kontrol holter tetkikleri bazal holter tetkikleri ile karşılaştırıldığında önemli bir supraventriküler ve ventriküler aritmi tespit edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda KHD parametreleri ile otonom sinir sisteminde oluşan değişiklikleri inceledik ve metilfenidat alan DEHB'li hastaların KHD parametrelerinde patolojik sayılacak değerlere ulaşmasa da sağlıklı bireylere göre azalma gördük. Bu nedenle özellikle aritmi gelişme riski olan olgularda metilfenidat kullanımı ve metilfenidat ile birlikte otonom sinir sistemini etkileyen ilaçların kullanımında oluşabilecek sinerjik yan etkiler kardiyolojik açıdan yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Adamopoulos S, Rosano GMC, Ponikowski P ve ark. (1998) Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. *Am J Cardiol* 82: 862-868.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) DSM IV Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Çeviren: Köroğlu E, Medikomat Basım Müny San ve Tic Ltd Şt., Ankara.
- Goldberger JJ, Challapalli S ve ark. (2001) Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation* 103:1977-1983.
- Kawada T, Sugimachi M, Shishido T ve ark. (1999) Simultaneous identification of static and dynamic vagosympathetic interactions in regulating heart rate. *Am J Physiol* 277: 857-865.
- Kayıkçıoğlu M, Payzin S (2001) Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 29:238-245.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr ve ark. (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59: 256-262.
- Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS ve ark. (1992) Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 10:487-498.
- Lombardi F, Makikallio TH, Myerburg RJ ve ark. (2001) Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovasc Res* 20:210-217.
- Malik M (1998) Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 13: 36-44.
- Mathias CJ, Bannister R (1999) Investigation of autonomic disorders. *Autonomic Failure* içinde. CJ Mathias, R Bannister (eds) 4th ed. Oxford university press. New York. 169-192.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S ve ark. (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59:178-193.
- Pekdemir H, Toros F, Çamsarı A ve ark. (2003) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde metilfenidat kullanımının kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkisi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 10(1): 9-16.
- Pekdemir H, Çamsarı A, Akkuş MN ve ark. (2003) Impaired cardiac autonomic functions in patients with environmental asbestos exposure: a study of time domain heart rate variability. *J Electrocardiol* 36(3):195-203.
- Pekdemir H, Çiçek D, Çamsarı A ve ark (2004) The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann of Noninvasive Electrocardiol* 9(1):24-33.
- Rapport MD, Moffitt C (2002) Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 22: 1107-1131.

ÖZANNE ARK.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 93:1043-1065.

Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES ve ark. (1994) Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. Circulation 90: 878-883.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS ve ark. (2003) Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. Psychopharmacol 166(3): 264-270.

Williams GH, (1997) The heart in endocrine and nutritional disorders. Heart Disease içinde. E Braunwald (ed.) Saunders, Philadelphia, 5th edition, 1887-1913.