

Kısa Etkili Metilfenidat Tedavisinden Uzun Etkili Metilfenidat Tedavisine Geçiş Sonrası Ortaya Çıkan Epileptik Nöbet: Bir Olgu Sunumu

Epileptic Seizure Following A Switch From Short-acting Methylphenidate to Long-acting Methylphenidate Treatment: A Case Report

© Serkan Şahin, © Hasan Bozkurt

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZ

Metilfenidat, günümüzde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde en yaygın kullanılan stimülant etkili bir ajandır. Yapılan çalışmalarda stimulanların çocuklarda ve erişkinlerde etkin oldukları ve iyi tolere edildikleri gösterilmiştir. Metilfenidatın yan etkileri olarak sıklıkla iştahsızlık, sinirlilik, huzursuzluk, baş ağrısı, uykusuzluk, karın ağrısı ve bulantı bildirilmektedir. Metilfenidatın nöbet eşliğini düşürdüğüne dair yaygın bir inanış söz konusudur. Kısa ve uzun etkili metilfenidat formlarının iyi tolere edildikleri ve benzer yan etki profiline sahip oldukları bildirilmiştir. Bu sunumda, geçmişte epilepsi öyküsü olan DEHB tanılı bir çocuk olguda kısa etkili metilfenidat tedavisinden uzun etkili metilfenidat preparatına (Medikinet retard®) geçiş sonrasında ortaya çıkan epileptik nöbet tablosunun yazın eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Uzun etkili metilfenidat, yan etki, epileptik nöbet, çocuk

ABSTRACT

Methylphenidate is the most commonly prescribed psychostimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Its efficacy and tolerability in children and adults have been described in numerous studies. Side effects frequently reported during methylphenidate use include appetite loss, irritability, restlessness, headache, insomnia, abdominal pain, and nausea. Methylphenidate is widely accepted to lower seizure threshold. However, both long-acting and short-acting methylphenidate are generally well tolerated with a similar side effect profile. Here we present a child with ADHD a history of seizure, who developed epileptic seizure following a switch from short-acting methylphenidate to long-acting methylphenidate treatment (Medikinet retard®) discussing with the literature findings.

Keywords: Long-acting methylphenidate, side effect, epileptic seizure, child

Giriş

Metilfenidat, 6 yaş ve üzeri çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) tedavisinde genel olarak yüksek bir güvenilirlik ve tolerabilite ile kullanılan psikostimulan ajandır.^{1,2} Ülkemizde yakın zamana kadar biri kısa etkili (Ritalin®) diğeri uzun etkili (Concerta®) olmak üzere metilfenidatın iki farklı formu mevcut iken, hem kısa etkili (Medikinet tablet®) hem de uzun etkili formu (Medikinet retard®) olan yeni bir metilfenidat preparatı DEHB tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır.

Kısa etkili metilfenidat, üzerinde en çok çalışma yapılan ve DEHB tedavisinde etkinliği kabul edilen bir ilaç olmasına rağmen, etkisinin kısa sürmesi ve bölünmüş dozlarda uygulanması nedeniyle kullanım zorlukları ortaya çıkmaktadır.³ DEHB tanılı

hastaların zaman ayarlaması yapma konusunda sıkıntılarının olması, uzun etkili ilaçların belirtileri daha iyi kontrol edebilmeleri ve ilaç uyumunun daha iyi olması, klinikte ilaç seçiminde uzun etkili formların daha fazla tercih edilmelerini sağlamaktadır.

Metilfenidat kullanımına bağlı olarak en sık izlenen yan etkiler; uykusuzluk, iştahsızlık, kilo azalması ya da beklenen kilo alımının durması, irritabl duygudurum, baş ağrısı ve karın ağrısıdır. İlaça bağlı meydana gelebilen kalp atım hızı ve kan basıncında artış genellikle doz ayarlaması ile kolaylıkla kontrol edilebilir. Deride döküntüler ve sersemlik olguların %1-10'unda görülür.⁴ Ayrıca metilfenidatın nöbet eşliğini düşürdüğüne dair yaygın bir inanış söz konusudur.⁵ Kısa ve uzun etkili metilfenidat formlarının benzer yan etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir.⁶⁻⁹

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serkan Şahin, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Tel.: +90 507 214 12 75 **E-posta:** drserkansahin@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.01.2016

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.



Bu sunumda, geçmişte epilepsi öyküsü olan bir olguda, kısa etkili metilfenidat tedavisinden -ülkemizde henüz kullanılmaya başlanan-uzun etkili metilfenidat preparatına (Medikinet retard®) geçiş sonrasında ortaya çıkan epileptik nöbet tablosunun yazın eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

A, 10 yaşında erkek çocuğu; anne, baba ve erkek kardeşiyle yaşıyor ve 3. sınıfa gidiyordu. Annesi tarafından polikliniğe “ders yaparken çabuk sıkılma”, “unutkanlık”, “aşırı hareketlilik” şikayetleriyle getirildi. Görüşmeler boyunca dikkat süresinin kısa olduğu, hareketli ve dürtüsel olduğu gözlenmiştir. Sınıf öğretmeninden alınan bilgiye göre sınıfta oturmakta zorlandığı, sürekli hareket halinde olduğu, dikkatini veremediği ve eşyalarını sınıfta unuttuğu öğrenilmiştir. Geçmiş tıbbi öyküden, 3 yaşında iken gözlerde kayma ve bilinç kaybı ile giden iki nöbet geçirdiği, nöbetleri nedeniyle valproik asit tedavisine başlandığı ve tedaviye beş yıl boyunca devam edildiği tespit edildi. Tedavi ile nöbetleri tekrarlamayan hastanın elektroensefalografi (EEG) tetkiklerinin normal olması üzerine 2 yıl önce valproik asit tedavisi sonlandırılmıştı. Soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Alınan öykü, yapılan klinik değerlendirmeler ve uygulanan ölçekler (Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranış Bozuklukları için Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, Conners Ebeveyn ve Öğretmen Değerlendirme Ölçekleri Çocuk ve Ergenler için Davranış Değerlendirme Ölçeği) neticesinde Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı'nın Beşinci Basımı (DSM-5) tanı ölçütlerine göre “DEHB Bileşik Görünüm” tanısı konan ve eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalık tespit edilmeyen hastaya kısa etkili metilfenidat (Ritalin®) sabah ve öğle 5'er mg olmak üzere toplam 10 mg/gün başlanarak bir hafta sonra doz sabah 10 ve öğle 5 mg olmak üzere 15 mg/güne çıkarıldı. Tedaviden bir ay sonra DEHB belirtilerinde hem ev hem de okulda olmak üzere belirgin düzelme sağlanan hastada kısa etkili metilfenidat ile herhangi bir yan etki gözlenmedi. Fakat görüşmelerde anne öğle araları ilaç vermenin zorluğundan ve çocuğunun ilaç kullanıyor olmasından dolayı okulda arkadaşları tarafından etiketlenebileceği endişelerini dile getirdi. Bunun üzerine kısa etkili metilfenidat tedavisi sonlandırılarak uzun etkili metilfenidat 10 mg/gün (Medikinet retard®) başlandı. Üç gün sonra anne çocuk psikiyatri polikliniğine acilen başvurarak uzun etkili metilfenidat tedavisini verdiği gün çocuğunun 3 yaşında geçirdiği nöbetlerin aynısını geçirdiğini ve korkarak ilacı kestiğini ifade etti. Epileptik nöbete neden olabilecek herhangi bir organik nedeni (enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar) dışlamak amacıyla uygulanan standart laboratuvar tetkiklerinde (tam kan sayımı, açlık kan şekeri, sodyum, potasyum, klor, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kan üre azotu, kreatinin) anormal bir bulguya rastlanmadı. Hastada başka bir ilaç kullanımı, enfeksiyon ya da başka tıbbi durum öyküsü yoktu. Bunun üzerine ilaç tedavisi kesilerek aile kontrol amaçlı çocuk nöroloji polikliniğine konsülte edildi. Hastanın dış merkezde çocuk nöroloji uzmanı tarafından yapılan muayenesi neticesinde, konsültasyon notunda; EEG tetkikinde anormal

değişikliklerin gözlemlendiği, hastalık öyküsü ile birlikte ele alındığında mevcut tablonun epilepsi lehine değerlendirildiği, bu nedenle hastaya valproik asit tedavisi başlandığı ve metilfenidat tedavisinin sonlandırılmasının uygun olacağı, ayrıca kontrol EEG tetkiklerinin planlandığı tarafımıza bildirildi. Metilfenidat tedavisi kesilen hastanın takibinde nöbet veya benzeri bir durumun tekrarlamadığı gözlemlendi. Olgu sunumu için hastanın ebeveyninden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Tartışma

Metilfenidat ve diğer psikostimülanların, *de novo* (kendiliğinden) epileptik aktiviteyi mi ortaya çıkardığı yoksa zaten var olan epileptik zeminde nöbet eşikliğini düşürerek epilepsi gelişimine mi yol açtığı hususunda yeterli veri yoktur (Tan ve Appleton¹⁰). Ancak yeni bir epileptik nöbet gelişiminden ziyade, altta yatan epileptik aktivite zemininde nöbet gelişimini tetikleyebileceği bildirilmiştir (Kanner¹¹). Metilfenidatın nöronal düzeyde asıl etkisi; epilepsi patofizyolojisi ile ilişkili olduğu bilinen Gamma amino-butirik asit, glutamik ve aspartik asit gibi nörotransmitterler veya sodyum, kalsiyum kanalları üzerinden değil, presinaptik dopamin ve noradrenalin re-uptake mekanizması aracılığıyla gerçekleşmektedir. Dopamin re-uptake blokajı etkisi, norepinefrin re-uptake blokajı etkisinden daha güçlüdür (Gucuyener ve ark.⁵). Bu etki mekanizması nedeniyle pro-konvülzan olduğunu söylemek mümkün gözükmemektedir (Tan ve Appleton¹⁰). Ancak doz aşımı durumlarında metilfenidatın artmış sempatomimetik etkinlik aracılığıyla merkezi sinir sistemini uyararak nöbete yol açabileceği de bilinmelidir (Klein-Schwartz¹²). Ayrıca metilfenidatın, asetilkolinesteraz aktivitesini azalttığı ve asetilkolin düzeylerini arttırdığı, bu nedenle kolinerjik sistem üzerine olan bu etkisi nedeniyle pro-konvülzan aktiviteye yol açabileceği bildirilmiştir (Linhares ve ark.¹³). Bunun yanı sıra metilfenidatın, epileptik olmayan, anormal EEG bulguları üzerine iyileştirici etkinliği olduğu da gösterilmiştir (Gucuyener ve ark.⁵). Nitekim DEHB'li hastaların EEG kayıtlarında epileptiform aktiviteye normal popülasyona oranla daha yüksek oranda rastlandığı bilinmektedir (Richer ve ark.¹⁴, Socanski ve ark.¹⁵).

Yazında, epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerde DEHB prevalansının normal popülasyona kıyasla (%3-5) daha fazla olduğu (%12-39) bildirilmiştir (Torres ve ark.¹⁶). DEHB varlığı nöbet gelişimi için bir risk faktörü olabileceği gibi aynı zamanda geçirilen nöbetler ve subklinik EEG bozuklukları da DEHB belirtilerinin artmasına neden olabilmektedir (Dunn ve Kronenberg¹⁷). Tedavi kılavuzları incelendiğinde, DEHB tanılı çocuklarda yeni başlayan epileptik nöbet varlığında öncelikle antiepileptik tedavinin düzenlenmesinin önerildiği dikkat çekmektedir (CADDRA¹⁸). Ayrıca DEHB tedavisi için kullanılan metilfenidatın, enzim inhibisyonu aracılığıyla antiepileptik ilaçların kan düzeyini arttırabileceği belirtilmektedir (Lawlor¹⁹). Bizim olgumuzda, kısa etkili metilfenidat tedavisinden uzun etkili metilfenidat tedavisine geçildikten sonra epileptik nöbet gelişmiş olup, tedavisinin düzenlenmesi amacıyla çocuk nörolojisi bölümüne yönlendirilmiştir.

Yazın incelendiğinde, epilepsi tanılı hastalarda DEHB tedavisi için kullanılan metilfenidatin genellikle güvenilir olduğu dikkati çekmektedir (Dunn ve ark.¹⁷, Dunn ve Kronenberger²⁰). Kısa etkili metilfenidatin epileptik hastalarda DEHB belirtilerinde düzelme sağladığı ve nöbet sıklığını anlamlı düzeyde etkilemediği bildirilmiştir (Feldman ve ark.²¹, Gross-Tsur ve ark.²²). Kısa etkili metilfenidat ile epileptik çocuklarda yapılan uzunlamasına ve plasebo kontrollü bir çalışmada, 0,6 mg/kg/gün dozunda metilfenidat ile hiçbir hastada nöbet bildirilmemiştir (Feldman ve ark.²³). Başka bir çalışmada ise, 0,3 mg/kg/gün dozunda metilfenidat ile 8 haftalık tedavi sonunda 30 hastanın 25'inde nöbet gözlenmezken, 5 olguda ise nöbet sıklığının arttığı ancak bu artışın anlamlı düzeyde olmadığı belirtilmiştir (Gross-Tsur ve ark.²²). Olgumuzda da yazın bilgisi ile uyumlu olarak, epilepsi öyküsü olan hastada tedavinin birinci aşamasında uyguladığımız kısa etkili metilfenidat ile DEHB bulgularında iyileşme gözlenmiş, herhangi bir nöbet tablosu gelişmemiştir.

Bu olguda dikkati çeken, -her ikisi de metilfenidat etken maddesi içeren- kısa etkili bir preparattan uzun etkili olana geçildikten sonra nöbet gözlenmesidir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, daha önce epilepsi öyküsü olan ve halen anti-epileptik tedavi almakta olan hastalarda DEHB tedavisi esnasında çift kör, plasebo kontrollü olarak kısa etkili metilfenidat tedavisinden yavaş salınımlı-uzun etkili (OROS) metilfenidat tedavisine (Concerta®) geçilmiş olup, plasebo grubunda 3 hastada, OROS metilfenidat grubunda ise 5 hastada nöbet gözlenmiş olup, nöbet gözlenen olgu sayısının OROS metilfenidatin nöbet riskini artırıp artırmadığı hususunda yorum yapabilmek için yetersiz olduğu bildirilmiştir (Gonzalez-Heydrich ve ark.²³). OROS metilfenidat ile çift kör, plasebo kontrollü olarak yapılan başka bir çalışmada da, son bir aydır nöbet öyküsü olmayan hastalarda nöbet riski açısından OROS metilfenidat ile plasebo arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Fakat bu çalışmada her iki grupta da az sayıda hastada ortaya çıkan nöbetler kıyaslandığında, OROS metilfenidat alan hastalarda nöbetin daha erken dönemde ortaya çıktığı dikkati çekmiştir (Gonzalez-Heydrich ve ark.²⁴).

Literatür gözden geçirildiğinde, epilepsi öyküsü olan ve tedavi ile kontrol altında bulunan hastalarda metilfenidatin genel olarak güvenilir olduğu söylenebilir. Kısa etkili metilfenidat tedavisinden, uzun etkili metilfenidat tedavisine geçiş ile ilgili olarak herhangi bir sakınca gözükmemektedir. Yukarıdaki olgu, erken çocukluk döneminde epileptik nöbet geçiren ve tedavi görmüş olan, sonrasında ise uzun yıllar nöbet öyküsü olmayan DEHB tanılı bir olgudur. Bu hastada kısa etkili metilfenidat tedavisinden uzun etkili bir metilfenidat preparatına (Medikinet®) geçildikten sonra nöbet gözlenmesinin dikkat çekici olduğu düşünülmüştür. Söz konusu metilfenidat preparatı ülkemizde henüz yeni kullanılmaya başlanmış olduğundan, olgumuz bu konudaki ilk olgu bildirimini olma özelliğini taşımaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Olgu sunumu için hastanın ebeveyninden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ş., H.B., Dizayn: S.Ş., H.B., Veri Toplama veya İşleme: S.Ş., H.B., Analiz veya Yorumlama: S.Ş., H.B., Literatür Arama: S.Ş., H.B., Yazan: S.Ş., H.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther.* 2008;30:942-57.
2. Rappley MD. Safety issues in the use of methylphenidate: an American perspective. *Drug Saf.* 1997;17:143-8.
3. Pelham WE, Gnagy EM, Chronis AM, Burrows-MacLean L, Fabiano GA, Onyango AN, Meichenbaum DL, Williams A, Aronoff HR, Steiner RL. A comparison of morning only and morning/late afternoon Adderall to morning only, twice daily, and three times daily methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 1999;104:1300-1311.
4. Rapaport MD, Moffit C. Attention-deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: A review of height/weight, cardiovascular and somatic complaint side effects. *Cl Psychol Rev.* 2002;22:1107-1131.
5. Gucuyener K, Erdemoglu K, Senol S, Sedaroglu A, Soysal S, & Kockar A I. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *Journal of Child Neurology.* 2003;18:109-112.
6. Coghill D, Seth S. Osmotic, controlled-release methylphenidate for the treatment of ADHD. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:2119-38.
7. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, Stein M. Once-daily OROS- Methylphenidate is safe and tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:351-356.
8. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CA, Hoffman MT, Lock TM, Fielbelkorn K, Coles EK, Panahon CJ, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango AN, Morse GD. *Pediatrics.* 2001;107:105-120.
9. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-Methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Can J Clin Pharmacol.* 2006;13:50-62.
10. Tan M & Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate and epilepsy. *Archives of Disease in Childhood.* 2005;90:57-59.
11. Kanner AM. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. *Semin Neurol.* 2005;28:379-88.
12. Klein-Schwartz. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:219-223.
13. Linhares MI, Venancio ET, Lima CN, Feitosa ML, Salviano LH, Souza AG, Alves K, Sousa FC, Woods DJ, Aguiar LM, Fonteles MM. Methylphenidate: Proconvulsant Effect and Action On Acetyl Cholinesterase Activity in Young and Adult Mice. *Int J of Pharmacy & Pharmaceutical Sci.* 2014;6:7;547.
14. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform Abnormalities in Children With Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder. *Pediatr Neurol.* 2002;26:125-129.

15. Socanski D, Herigstad A, Thomsen PH, Dag A, Larsen TK. Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy&Behavior*. 2010;19:483-486.
16. Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav*. 2008;12:217-233.
17. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol*. 2005;12:222-228.
18. CADDRA (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance). Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines). Third Edition. Chapter 2:2010; p 2.3.
19. Lawlor B. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Edited by KZ Bezchibnyk-Butler, JJ Jefferies. 15th edition. 2005.
20. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:50-54.
21. Feldman H, Crumine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention deficit disorder. *Am J Dis Child*. 1989;143:1081-1086.
22. Gross-Tsur V, Manor O, Van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr*. 1997;130:670-674.
23. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, Dodds A, Rao S, Mrakotsky C, MacMillan C, DeMaso DR, de Moor C, Torres A, Bourgeois B, Biederman J. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy&Behavior*. 2010;18:229-237.
24. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Hsin O. Efficacy of OROSR MPH in Pediatric Epilepsy Plus Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (2006) Paper presented at the meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; San Diego. 2006.