

Entelektüel Yetersizliğe Eşlik Eden Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Davranım Bozukluğu Olgusunda Klonidin Tedavisi

Clonidine Treatment in a Case with Intellectual Disability Accompanied by Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Conduct Disorder

© Ebru Sağlam Baskın, © Ayhan Bilgiç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Entelektüel yetersizliği olan çocuk ve ergenlerde hem fiziksel hem de psikiyatrik ek tanı oranları yüksek olup dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu en sık görülen psikiyatrik durumlar arasındadır. Entelektüel yetersizliği olan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocukların tedavisi de tipik gelişim gösteren çocuklarda kullanılan ilaçlar ile yapılmakla birlikte çeşitli durumlarda alfa-2 agonistler gibi farklı tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazıda, hafif derecede entelektüel yetersizliği, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu olan, metilfenidat ve atomoksetin tedavisinden fayda sağlanamayan, ancak klonidin tedavisi sonrası DEHB semptomları ve eşlik eden davranışsal sorunlar açısından belirgin fayda gözlenen 15 yaşında bir erkek olgu sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Klonidin, entelektüel yetersizlik, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu

ABSTRACT

In children and adolescents with intellectual disabilities, both physical and psychiatric comorbidity rates are higher than in developmentally normal children and attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder are among the most common psychiatric conditions. Treatment of children with intellectual disability is similar to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with developmentally normal children, but in various cases, different treatment options such as alpha-2 agonists are needed. In this report, we present an adolescent boy with intellectual disability and comorbid attention deficit hyperactivity disorder, conduct disorder, who was unresponsive to methylphenidate and atomoxetine but significantly benefited from clonidine treatment in ADHD symptoms and associated behavioral problems.

Keywords: Clonidine, intellectual disability, attention deficit hyperactivity disorder, conduct disorder

Giriş

Entelektüel yetersizlik (EY), bireyin genel zihinsel işlevselliğinin ortalamasının altında olmasıyla birlikte iletişim, özbakım, kendini yönetme, ev yaşamı, toplumsal/kişiler arası beceriler, eğitim-öğretimle ilgili işlevsel beceriler, toplumun sağladığı imkanları kullanma, boş zamanlarını değerlendirme, iş, sağlık ve güvenlik alanındaki becerilerden en az ikisinde yetersizlik olması olarak tanımlanır.^{1,2} EY'si olan çocuk ve ergenlerde hem fiziksel hem de psikiyatrik ek tanı oranları yüksek olup dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), davranım bozukluğu (DB), stereotipik davranışlar, otizm spektrum bozukluğu, tik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar ve yeme bozuklukları en sık görülen psikiyatrik durumlar arasındadır.¹

DEHB, EY olan bireylerde genel popülasyondan daha yüksek oranda görülmektedir ve bir çalışmada bu oran %14 olarak

bildirilmektedir.³ EY olan kişilerde DEHB ek tanısının varlığı işlevsellikteki bozulmayı daha fazla arttırmaktadır. Bu bireylerin mevcut kapasitelerini kullanabilmeleri ve davranışsal sorunlarının gelişmesinin engellenmesi açısından DEHB tedavisi oldukça önemlidir. EY olan DEHB'li çocukların tedavisi de tipik gelişim gösteren çocuklarda kullanılan ilaçlar ile yapılmaktadır. DEHB tedavisinde stimulanlar ilk tedavi seçeneği olarak yer almaktadır ve metilfenidat DEHB olan olgularda en sık kullanılan ajandır.⁴ Metilfenidatın EY olan bireylerde DEHB semptomlarını azalttığı, ancak etki büyüklüğünün tipik gelişim gösteren bireylere göre daha küçük olduğu, IQ düzeyi düşüğe tedavi yanıtının azaldığı ve yan etkilerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir.^{5,6} DEHB tedavisinde kullanılan bir diğer ajan olan atomoksetinin de EY olan DEHB'li bireylerde etkin olduğu bildirilmektedir.⁷ Ancak çalışmalar arasında bilişsel ve davranışsal etkilerine yönelik verilerde tutarsızlıklar mevcuttur.⁸ DEHB'nin medikal tedavisinde tedavi kılavuzlarında ilk sıra

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Sağlam Baskın, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Tel.: +90 553 393 27 93 **E-posta:** ebrusglm55@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-6030-5549

Geliş Tarihi/Received: 27.08.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.11.2019

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



ilaçlar olarak yer alan metilfenidat, dekstroamfetamin gibi psikostimülanlar ve atomoksetin dışında FDA onayı bulunan ve ikinci sıra tedavi olarak önerilen klonidin ve guanfasin gibi alfa-2 agonistler de kullanılabilir. DEHB ve eşlik eden agresyon, karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), DB olan olgularda klonidin, metilfenidat ve klonidin-metilfenidat kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada klonidin monoterapisinin veya metilfenidat ile kombinasyonunun iyi tolere edilebildiği, DEHB ve eşlik eden agresyon, KOKGB ve DB üzerine etkili olduğu saptanmıştır.¹⁰ Stimülan tedavisi alan DEHB ve komorbid KOKGB veya DB olan çocuklarla yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, stimülan ve klonidin kombinasyonunun stimülan ve plasebo kombinasyonuna göre davranış bozukluğu semptomları üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹¹ DEHB ve komorbid KOKGB olan olgularda uzun salınımlı guanfasinin, çocuklarda DEHB semptomları ile birlikte karşıt olma semptomları üzerine de etkili olduğu bulunmuştur.¹² DEHB ve eşlik eden KOKGB, DB tedavisinde çeşitli durumlarda alfa-2 agonistler gibi farklı tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak ülkemizde bu ajanların bulunmaması nedeniyle klinisyenlerin bu tedavilerin etkinliği ve kullanımı ile ilgili deneyimleri sınırlı kalmaktadır.

Bu yazıda, hafif derecede EY, DEHB ve DB tanıları konulan, metilfenidat ve atomoksetin tedavisinden fayda sağlanamayan, ancak klonidin tedavisi sonrası DEHB semptomları ve eşlik eden davranışsal sorunlar açısından belirgin fayda gözlenen 15 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

On beş yaşındaki erkek olgu 7 yıl önce “konuşma geriliği, hareketlilik ve sinirlilik” nedeniyle kliniğimize yönlendirilmiştir. Öyküden yaklaşık 2 yıldır bir dış merkezde hafif derecede EY, DEHB ve DB tanlarıyla takip edildiği, kısa etkili metilfenidat 20 mg/gün ve risperidon 1 mg/gün kullandığı öğrenilmiştir.

Gelişim öyküsünde annenin 3. gebeliğinden, hastanede, normal spontan vajinal doğumla 2500 gr ağırlığında, miadında dünyaya geldiği, gebelik dönemi süresince, doğum sırasında ve sonrasında herhangi bir sorun yaşanmadığı, 1,5 yaşında yürüdüğü, yaklaşık 2 yaşında konuşmaya başladığı, 2,5 yaşında febril konvülsiyon geçirdiği ve sonrasında konuşma geriliğinin başladığı, 5 yaşında Chiari tip 1 malformasyonu nedeniyle opere olduğu, 6 yaşında astım ve immün yetmezlik tanılarının konulduğu ve bunlara yönelik ilaç tedavisi kullandığı saptanmıştır. Soy geçmişinde, anne-babanın sağ ve sağlıklı olduğu, ailede akrabalık öyküsü olmadığı ve hastanın 2 sağlıklı erkek kardeşi olduğu öğrenilmiştir.

Olgunun geçmiş psikiyatrik öyküsünden elde edinilen bilgilere göre; ilk değerlendirme sonrası hastanın takibinin dış merkezde devam ettiği, risperidon 0,5 mg/gün, klonazepam 4 mg/gün, hidroksizin 25 mg/gün tedavilerini kullandığı, öncesinde kullandığı kısa etkili metilfenidat ile dudakta uyuşma olduğu ve bu nedenle tedaviye devam edilemediği, uzun etkili metilfenidat tedavisinin ise sinirlilikte ve suisidal düşüncelerde artış nedeniyle kesildiği saptanmıştır. Ancak hastanın uykusuzluk

şikayetlerinin devam etmesi ve iritabilitesinde artış olması üzerine hidroksizin ve klonazepam tedavisi kademeli olarak azaltılıp kesilmiştir ve risperidon 1,25 mg/gün’e artırılarak, mirtazapin 10 mg/gün başlanmıştır. Takiplerinde risperidon dozu 1,5 mg/gün’e artırılmıştır, ancak fayda görmemesi ve sonrasında akut distoni gelişmesi üzerine risperidon tedavisi kesilmiştir ve 2 ay sonraki kontrolünde annesi tarafından bulgularında herhangi bir gerilemenin olmadığı ve davranışsal sorunların arttığı bildirilmiştir. Bunun üzerine aripiprazol 2,5 mg/gün başlanarak mirtazapin dozu 15 mg/gün’e yükseltilmiştir. Hastanın 6 aylık takip sürecinde kademeli olarak aripiprazol dozu 10 mg/gün’e, mirtazapin dozu ise 30 mg/gün’e yükseltilmiştir. Ancak 6 aylık düzenli tedavi ve takip sonrasında da mevcut bulgularında herhangi bir gerileme olmadığı görülmüşü üzerine atomoksetin 18 mg/gün başlanmıştır. Bir ay sonraki kontrolde hareketlilik, sinirlilik, uykusuzluk, saldırganlıkta artış ve suisidal düşüncelerin gelişmesi üzerine atomoksetin tedavisi kesilip, sertralin 50 mg/gün tedavisine geçilmiştir. Bir ay sonraki kontrolünde bulgularında bir azalma olmaması üzerine sertralin ve mirtazapin tedavisi kesilerek uykusuzluğa yönelik ketiapin 25 mg/gün eklenmiştir. Polikliniğimizdeki takiplerine 2 yıl ara veren hastanın tedavisi bu dönemde başka bir merkezde ilk olarak pimozid 2 mg/gün ve züklopentiksol 20 mg/gün olarak düzenlenmiş, yanıt alınmaması nedeniyle sonrasında valproik asit 1000 mg/gün, ketiapin XR 800 mg/gün, imipramin 25 mg/gün ve biperiden 2 mg/gün olarak değiştirilmiştir. Kliniğimize tekrar başvurusunda hastanın kendine zarar verme davranışında ve saldırgan davranışlarında artış bulunmakta ve mevcut tedaviden fayda görmemekteydi (Klinik global izlenim ölçeği-hastalık şiddeti=6). Bunun üzerine hastanın imipramin ve biperiden tedavisi kesilip, ketiapin XR dozu 600 mg/gün’e düşürülerek, tedavisine klonidin 0,3 mg/gün eklenmiştir. Bu dönemde klonidin 0,3 mg/gün, ketiapin XR 600 mg/gün ve valproik asit 1000 mg/gün kullanan olgunun ve klonidin tedavisinin ikinci haftasından itibaren hareketlilik, saldırgan davranışlar ve uykusuzluk yakınmalarında önemli ölçüde azalma gerçekleşmiş ve birinci ayın sonuna dek bu etki artarak devam etmiştir (Klinik global izlenim ölçeği-genel iyileşme=2). Hastanın rutin vizitlerinde hareketlilik ve cinsel içerikli davranışlarda kısmi bir artış olduğunun öğrenilmesi üzerine klonidin dozu 0,4 mg/gün’e yükseltilmiş ve doz artışı sonrası bu belirtiler tekrar azalmıştır. Hasta yaklaşık 1,5 yıldır klonidin kullanmaya devam etmekte olup hafif sedasyon dışında bir yan etki gözlenmemiştir.

Tartışma

Bu yazıda, DEHB ve hafif derecede EY olan bir ergende klonidin tedavisi ve hastanın bu tedaviye yanıtı sunulmaktadır. Bu olgunun daha önce kullandığı metilfenidat, atomoksetin, çeşitli psiko-farmakolojik ajanlardan fayda görmemiş olduğu ve yan etkiler nedeniyle tolere edemediği belirlenmiştir. Metilfenidat ve atomoksetinin DEHB tedavisinde oldukça etkili olduğu birçok çalışmada bildirilmekte birlikte zihinsel yetersizliği olan olgularda tedavi yanıtının daha zayıf ve yan etkinin daha fazla olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.^{5,6} Olgumuzun tedavi

geçmişinde metilfenidat, atomoksetin ve diğer ajanlara verdiği kısmi yanıt ve gelişen yan etkiler nedeniyle DEHB tedavisinde alternatif bir ajan olan klonidin tedavisine geçilmiş ve klinik açıdan belirgin fayda sağlanmıştır.

Klonidin bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olup DEHB tedavisinde 6 yaş üzeri çocuk ve ergenlerde yalnız veya stimülanlarla birlikte kullanımı onaylanmıştır. DEHB'nin patofizyolojisiyle en çok ilişkilendirilen nörotransmitterler dopamin, noradrenalin ve serotonin olup tedavide kullanılan ajanlar da bu nörotransmitterler üzerinden etkisini göstermektedir. Klonidin de etkisini noradrenalin üzerinden göstermektedir ve literatürde nor-adrenalinin postsinaptik alfa-2A reseptörleri aracılığıyla prefrontal korteksin dikkat regülasyonu, işleyen bellek ve yanıt inhibisyonu gibi bilişsel fonksiyonlar üzerinde düzenleyici etkileri olduğu bildirilmektedir.¹³ Klonidin ve bir diğer alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan guanfasinin terapötik etkinliğinin stimülanlara göre geç başladığı ve etki büyüklüğünün daha küçük olduğu, ancak stimülan tedavisine eklendiklerinde plaseboya oranla %25 daha fazla tedavi yanıtı sağladıkları bildirilmiştir.^{11,14,15} Bu ajanlar diğer ilaçlara yanıt alınamayan ya da yan etki gelişen olgularda tercih edilebilecek ajanlar olup her ikisi de henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Bu olguda tedaviye klonidin eklenmesi ile DEHB belirtilerinin ve eşlik eden davranım sorunlarının şiddetinin belirgin olarak azalması, diğer psikofarmakolojik ajanlara yanıt vermeyen ya da yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edilemeyen olguların tedavisinde klonidin önemli ve iyi tolere edilen bir alternatif ajan olabileceğine işaret etmektedir. EY'si olan olgularda metilfenidat ve atomoksetin gibi sık kullanılan DEHB ilaçlarının ve antipsikotiklerin daha fazla yan etki yapıyor olması ve etkinliklerinin düşük olması, bu olgularda alfa-2 agonistlerin kullanımını ön plana çıkarabilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Durukan İ. Zeka Geriliği (Zihinsel Engellilik). Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Akay AP, Ercan ES, Perçinel İ, Ardaç ÜA, Güney SA, Demirkaya SK, Güler AS, Yazıcı KU, eds. Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları 2016;114-125.
2. Şengül ŞS. Zeka geriliği olan çocuklarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamaları. Anadolu Psikiyatri Derg. 2009;10:24-5.
3. Volkmar FR, Dykens E. Mental Retardation. In: Levis M, eds. Köroğlu E, (çev). Child and adolescent psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003;603-611.
4. Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Prince JB, Faraone SV. Commentary: Treatment of ADHD with stimulant medications: Response to Nissen perspective in The New England Journal of Medicine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006;45:1147-1150.
5. Aman MG, Buican B, Arnold LE. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: Analysis of three aggregated studies. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003;13:29-40.
6. Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, Chadwick O, Liang H, Whitwell S, Riemer K, Sharma K, Sharma SP, Wood N, Kelly J, Golaszewski A, Kennedy J, Rodney L, West N, Walwyn R, Jichi F. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. J Child Psychol Psychiatry. 2013;54:527-535.
7. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Pérez BC, Muñoz - Jareño N, Campos-Díaz M. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in menta retardation. Pediatric Neurology. 2010;43:341-347.
8. Wilens TE, Kratochvil C, Newcorn JH, Gao H. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine?. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2006;45:149-157.
9. Karadağ M, Gökçen C. Mental Retardasyonu Olan Çocuk ve Ergenlerin Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2017;24:271-282.
10. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. Clin Pediatr. 2000;39:15-25.
11. Hazell PL & Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. J Am Acad. 2000;42:886-894.
12. Connor DF, Findling RL, Kollins SH, Sallee F, López FA, Lyne A, Tremblay G. Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cent Nerv Syst Drugs. 2010;24:755-768.
13. Mao ZM, Li BM, Arnsten AF. Roles of adrenoceptor in prefrontal cortical cognitive functions. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. 1999;30:17-22.
14. Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, Waxmonsky JG, Smith BH. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: an updated systematic review of the literature. Clin Psychol Rev. 2014;34:218-232.
15. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, Lyne A, Grannis K, Youcha S. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012;51:74-85.