

Olgu Sunumu

Metilfenidatın Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu'nda Uyku Bozukluğu Eş Tanısına Olumlu Etkileri

Positive Effect of Methylphenidate on the Sleep Disorder Comorbidity in an Attention Deficit Hyperactivity Disorder Case

Özalp EKİNCİ¹, Gülen GÜLER¹, Veli YILDIRIM²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

²Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Mersin

Özet

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırma dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde uyku bozukluklarının sık olarak görüldüğünü göstermiştir. Metilfenidat dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde genel olarak yüksek bir güvenilirlik ve tolerabilite ile kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda metilfenidatın dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı bir ergende uyku bozukluğu eş tanısına olan olumlu etkisi tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; uyku bozukluğu; metilfenidat

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder is one of the most common psychiatric disorders in childhood. Many recent studies have shown that sleep disorders are commonly encountered in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. Methylphenidate is used for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with high safety and tolerability. In this case report, the positive effect of methylphenidate on the comorbid sleep disorder in an adolescent with attention deficit hyperactivity disorder was discussed.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder; sleep disorder; methylphenidate

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg, 2012;5(1):24-27

Geliş Tarihi : 12.09.2012

Kabul tarihi : 16.10.2012

Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr. Özalp EKİNCİ, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 33079 Mersin

Tel : 0324 3374300

Faks : 0324 3610015

E-posta : ozalpekinci@yahoo.com

Giriş

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar arasında yer almaktadır (1). Çok sayıda araştırma metilfenidatın (MPH) 6 yaş ve üzeri çocuklarda DEHB tedavisinde genel olarak yüksek bir güvenilirlik ve tolerebilite ile kullanıldığını bildirmiştir (1,2). MPH'nin genel etki mekanizmasının santral sinir sisteminde dopaminerjik sistem üzerine olduğu gösterilmiştir. MPH'nin dopamin taşıyıcısını (DAT) inhibe ettiği ve özellikle prefrontal korteks ve striatum bölgelerinde ekstrasellüler dopamin düzeylerini artırdığı düşünülmektedir (3). MPH'nin etkisini genel olarak Dopamin 2 reseptörleri aracılığı ile yaptığı ve diğer dopaminerjik reseptörlerin yanı sıra noradrenerjik reseptörler üzerine de etkisi olduğu tahmin edilmektedir (3,4).

DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde uyku bozukluklarına sık olarak rastlanmaktadır. Bu bozukluklar arasında uykuya dalma ve sürdürme güçlüğü, uyku sırasında artmış aktivite ve gün içi uykululuk belirtilerinin ön planda olduğu görülmektedir (5-7). Bazı araştırmalarda DEHB'li çocuklarda non-rem parasomniyalarından somnambulizm ve uykuda konuşma bozukluğunun da sağlıklı kontrollere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir (7-10). Konu ile ilgili yakın zamanda yapılan bir araştırmada 55 DEHB tanılı çocukta 24 saatlik video polisomnografik inceleme yapılmış ve olguların %32.7'sinde bruksizm, %1.8'inde somnambulizm, %3.6'sında gece terörü, %5.3'ünde uykuda konuşma, %36'sında konfüzyonel uyanma, %25'inde huzursuz bacak sendromu ve %40'ında uykuda periyodik bacak hareketleri bulunmuştur (11). Kesinlik kazanmamakla birlikte, DEHB'de görülen uyku sırasında aktivite artışı ve hareket bozukluklarının yetersiz gelişmiş olan dopaminerjik regülasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

Bu olgu sunumunda 13 yaşında DEHB tanılı bir ergende MPH kullanımının olgudaki uyku bozukluğu üzerine etkisinden bahsedilmiştir. Olguda MPH'in DEHB belirtilerinin yanı sıra non-rem parasomniyasında da düzelmeye sağladığı saptanmıştır. Bu olgu sunumu MPH'in non-rem uykusu üzerine muhtemel etkilerinin gözden geçirilmesi açısından literatüre bir katkı olarak değerlendirilebilir.

Olgu Sunumu

13 yaşındaki erkek olgu B Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine aşırı hareketlilik, çok konuşma, sabırsızlık ve unutkanlık şikayetleri ile başvurdu. Olgunun ilköğretim yıllarından beri derslerden çabuk sıkıldığı ve sınavlarda dikkatini sürdürmekte zorlandığı bildirildi. B'nin okulda sık sık aşırı hareketliliği ve sabırsızlığı nedeniyle arkadaşları ile sorunlar yaşadığı ve öğretmenlerinden şikayet aldığı belirtildi. Olgunun

ayrıca son 1 yıldır uyku problemleri yaşadığı bildirildi. Annesi B'nin haftada 2-3 kez gece yattıktan birkaç saat sonra pijama ve iç çamaşırlarını çıkardığını ve yastığının altına yerleştirdiğini ifade etti. Ailesi bu davranışların 10-15 dakika sürdüğünü, bu sırada gözünün açık olduğunu ancak kendisine sorulan sorulara yanıt vermediğini ve engellenmeye çalışılınca öfkelenildiğini bildirdi. Olgunun bu davranışını ertesi gün hatırlamadığı da ifade edildi. B'nin herhangi bir tıbbi şikayeti veya hastalığı olmadığı saptandı. Olgunun vücut ağırlığı 44 kg ve boyu 1.54 m olarak ölçüldü. Ruhsal durum muayenesinde B görüşme odasında konuşkandı ve sık sık görüşmeyi bölüyordu. B'nin aile öyküsünde amcasının oğlu olan kuzeninin DEHB tanısı ile izlendiği öğrenildi. Olguya ailenin ve öğretmenin dolduracağı DEHB DSM-IV belirti ölçekleri ve Connors anne-baba ve öğretmen formları verildi. B psikiyatrik değerlendirmenin ardından uyku bozukluğu belirtilerinin ayırıcı tanısı açısından çocuk nöroloji bölümüne konsülte edildi. Çocuk nöroloji bölümünün önerisi üzerine yapılan 1 saatlik uyku EEG'sinde herhangi bir epileptiform ve non-epileptiform anomaliye rastlanmadı. Olgunun hematolojik incelemeleri de normal sınırlarda saptandı. Yapılan görüşme ve değerlendirmeler sonucunda B'ye DEHB-kombine tip ve başka türlü adlandırılmayan non-rem parasomniyası tanısı konuldu. Olguya DEHB tedavisi için uzun etkili MPH tedavisi başlandı. MPH dozu 15 gün içinde kademeli olarak 36 mg/güne çıkarıldı. Olguya ayrıca, uyku öncesinde uzun süre TV ve bilgisayar karşısında kalmama, yatak odasının düzenlenmesi ve düzenli uyku ve uyanma saatlerini içeren, uyku ile ilgili önerilerde bulunuldu. Bir ay sonra yapılan kontrol görüşmesinde DEHB belirtilerinin büyük oranda düzeldiği belirtildi. Ayrıca, olgunun MPH kullanmaya başladığı günden beri uyku bozukluğu belirtilerinin düzeldiği kaydedildi. Aile son 1 ay içinde birkaç kez MPH kullanmayı unuttuklarını ve o gecelerde olguda uyku bozukluğunun yinelediğini bildirdi. Olgunun son 15 gündür düzenli olarak MPH kullandığı ve uyku bozukluğu yaşamadığı saptandı.

Tartışma

Sunulan olguda 13 yaşındaki DEHB tanılı bir ergende MPH'in eş zamanlı olarak olguda bulunan non-rem parasomniyasında da düzelmeye sağlaması anlatılmıştır. Olgudaki uyku bozukluğu tanısı genel olarak aile tarafından alınan bilgiler ve nöroloji konsültasyonu sonucunda konulmuştur. Olgunun yalnızca 1 saatlik rutin EEG ile incelenmiş ve polisomnografi uygulanmamış olması tanısal anlamda önemli bir eksikliktir. Non-rem parasomniyaları çocukluk ve ergenlik çağında diğer yaşlara göre daha sık olarak görülmektedir (12). Non-rem parasomniyaları gecenin ilk bölümünde motor olarak aktif hale gelme, bu dönemde uyarılara yanıt vermeme, uyandırıldığında konfüze olma ve ertesi gün epizodla ilgili amnezi ile karakterize epizodlar olarak tanımlanmaktadır (12,13).

Sunulan olguda bu belirtilerin tamamının

bulunduğu görülmektedir. Non-rem parasomniyalarında, sunulan olguda olduğu gibi, epizod sırasında olağandışı ve tekrarlayıcı kompulsif davranışlar görülebildiği önceden bildirilmiştir (12-14).

Psikostimülan ilaçların ve MPH'in uyku üzerine etkileri yeterli düzeyde araştırılmamıştır. Literatürdeki bildirimlerin çoğunluğu ilacın kullanım şeklinde düzenlemeler ve tedavinin sürdürülmesi ile genellikle düzelen uykuya dalma zorluğu yan etkisine odaklanmıştır. Konu ile ilgili yapılmış ayrıntılı çalışmalar ebeveynlerin subjektif bildirimlerine dayanan araştırmalar, aktigrafik çalışmalar ve polisomnografi incelemeleri olarak 3 grupta toplanabilir (6). Ebeveynlerin subjektif bildirimlerine dayanan araştırmaların çoğunluğu psikostimülan kullanan olguların psikostimülan kullanmayan DEHB olgularına ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla uyku bozukluğu belirtisi bildirdiği şeklinde sonuçlanmıştır (15-17). Psikostimülan kullanan DEHB'li olgularda günümüze kadar 2 aktigrafik çalışması yapılmıştır. Her iki araştırmada da psikostimülan kullanan olgularla psikostimülan kullanmayan DEHB olguları ve sağlıklı kontrollere arasında gece uyanma ve uyku sırasında aktivite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (18,19). Polisomnografi incelemesi yapılmış iki araştırmanın sonuçları ise psikostimülan kullanan olgularda rem ve non-rem uyku yapılarında kompleks değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur (20,21). Yapılan aktigrafik ve polisomnografi araştırmaları toplu olarak gözden geçirildiğinde psikostimülan ilaç kullanımının spesifik uyku bozuklukları ile belirgin bir ilişkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir (6).

Sunulan olguda MPH'in uyku bozukluğu üzerine tedavi edici etkisinin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. Olgunun kullandığı uzun etkili MPH'in genel olarak 8-12 saat arası bir etki gösterdiği bilinmektedir (22). Ancak bazı olgularda ilacın daha yavaş metabolize edilmesi sonucunda dikkat ve uyanıklık üzerindeki etkilerin uzadığı bildirilmiştir (22). MPH'in genel olarak gün içinde uyanıklık sağlayarak günlük uyanıklık/uyku dengesinde düzenleyici bir rol oynadığı ve gece uykusuna indirek olumlu etki yaptığı öne sürülebilir. MPH'in olgudaki tedavi edici etkisi non-rem parasomniyaların etiopatogenezinde rol oynayan nörotransmitter sistemleri üzerine etkisi olarak da değerlendirilebilir. Aralarında somnambulizm ve gece terörünün bulunduğu non-rem parasomniyalarının etiopatogenezinde raphe nukleusu ve motor nöronlardaki dengesizliklere bağlı serotonerjik sistemde gelişen düzensizliklerin ve minor serotonerjik aktivasyonların rol oynadığı düşünülmektedir (13,14,23). MPH'in serotonerjik sistemdeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Geçmiş çalışmaların çoğunluğunda MPH'in ekstrasellüler serotonin düzeyini değiştirmede gösterilmiştir (3,4). Ancak MPH'in reseptör düzeyinde serotonerjik etkileri olduğu bilinmektedir (4). Santral sinir sisteminde aralarında mezo-kortikal, mezo- limbik ve nigro-striatal bölgelerinin bulunduğu bazı bölgelerinde serotonerjik ve dopaminerjik sistemin

birbirlerine zıt işlevler gösterdiği düşünülmektedir (24). Bu teoriden yola çıkılarak, genel olarak dopaminerjik reseptörler üzerine etki gösteren MPH'in belli beyin alanlarında serotonerjik sisteme indirek olarak inhibitör etkilerinin olmuş olabileceği ve bu şekilde olgudaki parasomnia belirtilerini düzeltmiş olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak DEHB'li olgularda uyku bozuklukları işlevselliği bozucu ve sık bir eş tanıdır. DEHB'li olguların değerlendirilme ve tedavi sürecinde uyku bozukluklarının gözden kaçırılmaması gerekmektedir. MPH'in DEHB'li olgularda uyku yapısına ve uyku bozukluklarına etkileri gelecekte yapılacak araştırmalarla aydınlanacaktır.

Kaynaklar

1. Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther* 2008;30(5):942-57.
2. Rappley MD. Safety issues in the use of methylphenidate. An American perspective. *Drug Saf* 1997;17(3):143-8.
3. Kuczenski R, Segal DS. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: comparison with amphetamine. *J Neurochem* 1997;68(5):2032-7.
4. Yano M, Steiner H. Trends. Methylphenidate and cocaine: the same effects on gene regulation? *Pharmacol Sci* 2007;28(11):588-96.
5. Yoon SY, Jain U, Shapiro C. Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: Past, present, and future. *Sleep Med Rev* 2012;16(4):371-88.
6. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention. *Sleep Med Rev* 2004;8(5):379-402.
7. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ, Rutherford J, Mehl RC, Wang M, Tuell A, Hume BC, Gozal D. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003;111(3):554-63.
8. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1999;38(10):1285-93.
9. O'Brien LM, Ivanenko A, Crabtree VM, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Gozal D. Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Res* 2003;54(3):237-43.
10. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(4):495-501.

11. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, Conduro R, Germanò E, Gervasi G, Siracusano R, Vita G, Bramanti P. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med* 2009;10(10):1132-8.
12. Kotagal S. Parasomnias in childhood. *Sleep Med Rev* 2009;13(2):157-68.
13. Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin N Am* 2006;29(4):1059-76.
14. Provini F, Tinuper P, Bisulli F, Lugaresi E. Arousal disorders. *Sleep Med* 2011;12(Suppl 2):22-6.
15. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side-effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic placebo controlled evaluation. *Pediatrics* 1990;86(2):184-92.
16. Ring A, Stein D, Barak Y, Teicher A, Hadjez J, Elizur A, Weizman A. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study with healthy siblings. *J Learn Disabil* 1998;31(6):572-8.
17. Efron D, Jarman F, Barker M. Side effects of methylphenidate and dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997;100(4):662-6.
18. Stein MA, Blondis TA, Schnitzer ER, O'brien T, Fishkin J, Blackwell B, Szumowski E, Roizen NJ. Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. *Pediatrics* 1996;98(4):748-56.
19. Tirosh E, Sadeh A, Munvez R, Lavie P. Effects of methylphenidate on sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: an activity monitor study. *Am J Dis Child* 1993;147(12):1313-5.
20. Greenhill L, Puig-Antich J, Goetz R, Hanlon C, Davies M. Sleep architecture and REM sleep measures in prepubertal children with attention deficit disorder with hyperactivity. *Sleep* 1983;6(2):91-101.
21. Chatoor I, Wells KC, Conners CK, Seidel WT, Shaw D. The effects of nocturnally administered stimulant medication on EEG sleep and behavior in hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1983;22(4):337-42.
22. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrissy SM, Chronis AM, Forehand GL, Nguyen CA, Hoffman MT, Lock TM, Fielbelkorn K, Coles EK, Panahon CJ, Steiner RL, Meichenbaum DL, Onyango AN, Morse GD. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001;107(6):105.
23. Juszczak GR, Swiergiel AH. Serotonergic hypothesis of sleepwalking. *Med Hypotheses* 2005;64(1):28-32.
24. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third Edition. Stephen M. Stahl. Cambridge University Press: New York, NY, 2008. 327-414.