

Otistik çocuk hastada valproatın ani kesilmesine bağlı rebound kompulsif davranışlar

Rebound compulsive behaviors upon abrupt discontinuation of valproate in a child with autistic disorder

Özalp EKİNCİ¹, Tanju ÇELİK², Fevziye TOROS¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Mersin

²İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İzmir

ÖZET

Otistik spektrum bozukluklar (OSB) tanımlı çocuk ve ergenlerde kompulsif davranışlara sık olarak rastlanmaktadır. Psikotrop ilaçların OSB'ye eşlik eden kompulsif davranışlar, stereotipik hareketler ve agresyon belirtilerine yararlı olabildiği gösterilmiştir. OSB'de eşlik eden epilepsi nedeniyle valproat sıklıkla kullanılmaktadır. OSB'de psikiyatrik tedavide valproatın yeri ve etkinliği ise sınırlı sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir. Bu olgu sunumunda 16 yaşında OSB tanımlı bir kız hastada epilepsi tedavisi için kullanılan valproatın aile tarafından ani olarak kesilmesi ile gelişen klinik tablo anlatılmıştır. Olguda valproatın kesilmesine bağlı rebound kompulsif davranışlar gelişmiş ve ilacın yeniden başlanması ile belirtilerin düzeldiği görülmüştür. OSB tanımlı olgulara yaklaşımda, özellikle yürütülen ilaç tedavilerinde, ailelerin iyi bilgilendirilmesi ve yakın takip büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Otistik spektrum bozukluk, valproat, kompulsif davranış

ABSTRACT

Compulsive behaviors are commonly encountered in children and adolescents with Autistic Spectrum Disorders (ASD). Psychotropic drugs are shown to be effective in the treatment of compulsive behaviors, stereotypical movements and aggressive symptoms. Valproate is usually used for the comorbid epilepsy in ASD. The role and efficacy of valproate in the psychiatric treatment of ASD, however, have been shown in a limited number of studies. In this case report, the abrupt discontinuation of valproate by family, which has been used for the treatment of epilepsy, in an 16-year-old girl with autistic disorder will be presented. In this case, rebound compulsive behaviors emerged with the discontinuation of valproate and symptoms disappeared with the restarting of the drug. In the management of ASD cases, especially for the drug treatment, family education and close follow up are of vital importance.

Key words: Autistic Spectrum Disorder, valproate, compulsive behaviors

Alındığı tarih: 30.07.2012

Kabul tarihi: 04.10.2012

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Özalp Ekinci, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Mersin

e-mail: ozalpekinci@yahoo.com

GİRİŞ

Otistik spektrum bozukluklar (OSB) toplumsal etkileşimde ve iletişimde nitel bozukluklar ve basma-kalıp, yineleyici, sınırlı ilgi ve etkinlik örüntüleri ile karakterize gelişimsel bir bozukluk grubudur⁽¹⁾. OSB tanımlı çocuk ve ergenlerde kompulsif davranışlara sık olarak rastlanmaktadır. OSB'nin tedavisinin temel

taşı erken başlayan yoğun özel eğitim olarak görülmektedir⁽²⁾. Psikotrop ilaçlar OSB'ye eşlik eden kompulsif davranışlar, stereotipik hareketler, törensel davranışlar, agresyon ve hiperaktivite gibi belirtilere yararlı olabilmektedir⁽³⁾.

Antiepileptik ilaçlar genellikle OSB olgularına eşlik eden epileptik nöbetlerin tedavisi için kullanılmaktadır⁽⁴⁾. OSB'da epilepsi dışında davranış bozuk-

luklarında valproat tedavisinin etkinliği ile ilgili az sayıda klinik araştırma bulunmaktadır. OSB olgularında ilaç tedavisinde aile ile iletişim ve ilaç konusunda bilgilendirme büyük önem taşımaktadır. Bu olgu sunumunda valproatın ani olarak aile tarafından kesilmesine bağlı rebound kompulsif davranışlar gelişen ergen bir otistik olgudan söz edilecektir. Sunulan olgu OSB tanımlı hastalarda ilaç tedavisinde aile-doktor iletişiminin önemini vurgulamaktadır. Bu olgu sunumu daha önce valproatın ani kesilmesine bağlı kompulsif yakınmalara değinen bir bildiri bulunmaması nedeniyle literatüre bir katkı olarak değerlendirilebilir.

OLGU

On altı yaşında kız hasta kliniğimize kendine zarar verici davranışlar, yineleyici beden hareketleri ve aile üyelerine uygunsuz dokunma davranışları yakınmaları ile başvurdu. Hastanın ilk olarak 3 yaşında iken konuşmama, göz teması kurmama ve yineleyici baş sallama yakınmaları ile kliniğimize başvurduğu ve otistik bozukluk tanısı ile takipte olduğu öğrenildi. Ailesinden ve hastane kayıtlarından alınan bilgilerle hastanın 3 yaşından beri özel eğitim aldığı, 5 yaşında ilk sözcüklerini söylediği, ancak kısa cümleler dışında anlaşılır ve akıcı konuşmasının olmadığı belirlendi. Hastanın akranları ile sosyal paylaşım içine genellikle girmediği, ancak kendisinden küçük çocukların yanında bulunmaktan zevk aldığı öğrenildi. Hastanın kimi zaman ailesi istediği bir şeyi yapmadığında kimi zaman ise nedensiz olarak yüksek sesle bağırdığını ve ailesine fiziki şiddet uyguladığı öğrenildi. Hastanın bu öfke dönemlerinde sık sık parmağını ısırıldığı ve kendi başına vurduğu belirlendi. Ailesi hastanın her dönem değişen takıntılı davranışları olduğunu ve son 1 yıldır neredeyse her gün çizgi roman almak istediğini ve aldığı çizgi romanların evin bir köşesinde biriktirdiğini belirtti. 1. 54 mt (10-25 persentil) ve 52 kg (25-50 persentil) olan hastanın yaklaşık 4 yıldır kompleks parsiyel epilepsi tanısı ile tedavi altında olduğu, bunun dışında her-

hangi bir kronik hastalık tanısı olmadığı öğrenildi. Görüşme sırasında hastanın göz teması kurmadığı, yer yer aile üyelerine fiziki saldırıda bulunduğu gözlemlendi. Hastanın psikiyatrik tedavisinin son 3 aydır risperidon 1,5 mg/gün ve fluoksetin 10 mg/gün olarak devam ettiği belirlendi. Hastanın ayrıca çocuk nöroloji kliniği tarafından verilmiş olan sodyum valproat 500 mg/gün tedavisine de 4 yıldır devam ettiği belirtildi. Hastanın tanı döneminde EEG’inde sol temporal ve frontal bölgelerde lokalize fokal ve multifokal epileptiform anomaliler gözlemlendi. Hastanın 2 yıldır nöbet geçirmemesi ve EEG bulgularının düzelmesi nedeniyle çocuk nörolojisi bölümü tarafından valproat tedavisinin kademeli olarak kesildiği öğrenildi. Hastanın valproat kan düzeyi 69.4 µg/ml olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirme sonucunda olgunun risperidon dozu 1 ay içinde kademeli olarak 2,5 mg/gün’e ve fluoksetin dozu da 20 mg/güne çıkıldı. Yapılan kontrol görüşmesinde olgunun kendine ve çevreye zarar verici davranışlarında belirgin bir düzelme olduğu öğrenildi.

Son görüşmeden 1 ay sonra hasta kliniğimize acil servis aracılığıyla yine başvurdu. Hastanın yapılan değerlendirmesinde son 15 gündür öncesine göre çok artmış bir şekilde tuvalete gittiği, tuvaletin suyunu içmeye çalıştığı ve engel olduğunda fiziki saldırganlık gösterdiği görüldü. Alınan bilgiler ışığında, hastanın 3 hafta önce üst solunum yolu infeksiyonu geçirdiği, bu dönemde sık sık halsizlik yaşadığı ve ailenin halsizlik durumunu ilaçlara bağlayarak valproat tedavisini, zaten kesilecek düşüncesiyle, bir anda kestiği öğrenildi. Hasta çocuk nöroloji kliniğine konsülte edildi ve EEG değerlendirmesinde herhangi bir bozukluk saptanmadı. Yapılan inceleme ve değerlendirmeler sonucunda hastanın valproat tedavisi 2x250 mg/gün dozu ile yine başlandı ve risperidon dozu 3 mg’a çıkıldı. Bir hafta sonra yapılan kontrol görüşmesinde hastadaki sık sık tuvalete gitme ve tuvaletin suyunu içme davranışlarının geçtiği ve fiziki saldırganlık belirtilerinin de büyük oranda düzeldiği belirlendi. Son kontrolde hastanın valproat kan düzeyinin 62.6 µg/ml olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda aile tarafından valproat tedavisi ani olarak sonlandırılan otistik bozukluk tanılı bir ergende gelişen psikiyatrik tablo anlatılmıştır. Otistik bozuklukta epilepsi eş tanısının sık görüldüğü ve özellikle ergenlik çağında epilepsi riskinde artış olduğu önceki araştırmalarda bildirilmiştir⁽⁵⁾. Sunulan olguda epilepsi tedavisi için uzun dönem valproat kullanıldığı ve valproatın ani kesimiyle bizar nitelikte kompulsif davranışlar ortaya çıktığı görülmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, otistik bozukluk tanılı bir ergende valproatın kesimiyle rebound olarak kompulsif davranışlar ortaya çıkması daha önceki bir bildiriye konu olmamıştır.

Valproatın psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda tedavi edici etkilerinin, santral sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino butirik asit (GABA) sistemi üzerine etkileri aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir^(6,7). Valproat GABA'nın sentezinde ve yıkımında görev alan bazı enzimleri etkileyerek beyinde aralarında substantia nigra ve hipocampusun da bulunduğu, çok sayıda alanda GABA düzeyini arttırmaktadır⁽⁶⁻⁸⁾. Valproatın bu temel etki mekanizması yanında serotonin ve dopamin gibi diğer nörotransmitter sistemlerine de etki yaptığı düşünülmektedir^(8,9). Bazı hayvan çalışmalarında valproatın hipokampus ve striatum gibi alanlarda serotonin düzeyini artırdığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Ancak, valproatın serotonerjik sistem üzerine yaptığı etkilerin tedavi etkinliği ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir⁽⁶⁾.

OSB'de valproatın davranış sorunlarına yönelik sık kullanımına rağmen, bu konuyla ilgili olarak biri plasebo kontrollü biri de açık uçlu çalışma olmak üzere toplam iki araştırma mevcuttur. Hollander ve ark.⁽¹⁰⁾ plasebo kontrollü araştırmalarında 13 OSB tanılı hastada yineleyici ve kompulsif davranışların tedavisinde valproatın etkinliğini incelemişlerdir. Sekiz haftalık araştırma sonucunda valproatın çocuklar için Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (C-YBOCS) değerlendirmesine göre yineleyici ve kompulsif davranışların tedavisinde etkin olduğu

gösterilmiştir. Aynı grubun daha önceki açık uçlu çalışmalarında ise, 14 OSB hastasında valproatın OSB'deki kompulsif davranışlar, duygulanımda instabilite, dürtüsellik ve agresif davranışlara olumlu etkisi olduğu ve öncesinde EEG anomalisi ya da epilepsi öyküsü olan olgularda etkinliğin daha fazla olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Valproatın obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) kullanımına ilişkin sınırlı sayıda bildiri mevcuttur. İki olgu sunumu seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSGI) dirençli olgularda valproatın etkili olduğunu göstermiştir^(12,13). OKB'nin etiyopatogenezinde serotonin ve dopaminin temel sorumlu nörotransmitterler olduğu bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar ise GABA, glisin ve N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi inhibitör ve eksitator sistemlerin de OKB'nin etiyopatogenezinde rol oynadığına işaret etmektedir^(15,16).

Rebound fenomeni herhangi bir ilacın ani olarak kesilmesi ile tedavi öncesinden daha yüksek şiddetle belirtilerin ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁷⁾. Sunulan olguda hastadaki kompulsif ve yineleyici davranışların valproatın ani olarak kesilmesi ile farklı bir görüntüye büründüğü ve belirgin olarak şiddetlendiği gözlenmiştir. Ayrıca valproatın yine başlanması ile yakınmaların büyük oranda düzeldiği kaydedilmiştir. Uzun süre valproat tedavisi ile oluşan GABA'erjik ve/veya serotonerjik aktivasyonun aniden ortadan kalkması sonucunda, rebound bir fenomen olarak, hastanın kompulsif davranışlarında alevlenme ortaya çıktığı düşünülebilir. Sunulan olguda valproatın yine başlanması ile birlikte dozu artırılan risperidonun da belirtilerdeki düzelmeye yarar sağladığı düşünülebilir. OSB'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı olan tek ilaç olan risperidonun OSB'ye eşlik eden kompulsif davranışlar ve agresif belirtilerin tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir^(3,4).

SONUÇ

OSB tanılı çocuk ve ergenlerde farklı endikasyonlara yönelik olarak çok sayıda psikotrop ilaç kullanılır

maktadır. Bu ilaçlar arasında valproat epilepsi tedavisindeki etkinliğinin yanı sıra bazı olgularda psikiyatrik belirtilere de yarar sağlayabilmektedir. OSB tanılı olgularda ilaç kullanımı sırasında ailenin bilgilendirilmesi ve aile eğitimi büyük önem taşımaktadır. OSB’de valproat kullanımında ilacın olası psikiyatrik etkileri ve ilacın ani olarak kesilmemesinin gerektiği konusunda bilgilendirilmesi ortaya çıkabilecek ilaç reaksiyonlarını önlemede yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009;374:1627-38.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3)
2. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 2009;124:1395-403.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1522>
PMid:19805460
3. Findling RL. Pharmacologic treatment of behavioral symptoms in autism and pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 10):26-31.
PMid:16401147
4. Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents. *Harv Rev Psychiatry* 2008;16:97-112.
<http://dx.doi.org/10.1080/10673220802075852>
PMid:18415882
5. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2004;19(Suppl 1):49-57.
6. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714.
<http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200216100-00004>
PMid:12269862
7. Okay İT, Kısa C, Dilbaz N. Psikiyatrik Bozukluklarda Valproat Kullanımı. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:33-41.
8. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 1999;58:31-59.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00075-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00075-6)
9. Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ, et al. Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1992;59:1702-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb11001.x>
PMid:1402915
10. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:209-13.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145705005791>
PMid:16316486
11. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 2001;62:530-4.
<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v62n07a05>
PMid:11488363
12. Cora-Locatelli G, Greeberg BD, Martin JD, et al. Valproate monotherapy in an SRI-intolerant OCD patient. *J Clin Psychiatry* 1998;59:82.
<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v59n0207b>
PMid:9501891
13. Deltito JA. Valproate pretreatment for the difficult-to-treat patient with OCD. *J Clin Psychiatry* 1994;55:500.
PMid:7989288
14. Lewin AB, Storch EA, Geffken GR, Goodman WK, Murphy TK. A neuropsychiatric review of pediatric obsessive-compulsive disorder: etiology and efficacious treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:21-31.
PMid:19412443 PMCID:2671737
15. Zai G, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, Richter MA, Kennedy JL. Evidence for the gamma-amino-butyric acid type B receptor 1 (GABBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B(1):25-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30152>
PMid:15685626
16. Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1144-51.
<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.300>
PMid:22169948
17. Cox DJ, Moore M, Burket R, Merkel RL, Mikami AY, Kovatchev B. Rebound effects with long-acting amphetamine or methylphenidate stimulant medication preparations among adolescent male drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:1-10.
<http://dx.doi.org/10.1089/cap.2006.0141>
PMid:18294083