

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi

Özlem YILDIZ ÖÇ,¹ Belma AĞAOĞLU,² Işık KARAKAYA,³
Şahika G. ŞİŞMANLAR,¹ Nursu ÇAKIN MEMİK¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatın (OROS-MPH) etkinlik ve güvenilirliğinin kısa etkili metilfenidat (IR-MPH) ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışma açık uçlu, ileriye dönük, 8 haftalık bir çalışma olarak planlandı. DEHB tanılı, 7-14 yaşları arasında toplam 83 çocuk çalışmaya alındı. OROS-MPH ve IR-MPH dozları çalışmacılar tarafından belirti ve yan etkiler değerlendirilerek düzenlendi (OROS-MPH dozu: 18-36 mg/gün tek doz, IR-MPH dozu: 10-20 mg/gün bölünmüş doz). Etkinlik ve yan etki değerlendirmelerinde Çocuk ve Ergen Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (T-DSM-IV-S), Klinik Global İzlem-Global İyileşme Ölçeği (KGI-Gİ) ve Uyarıcı İlaçlar İçin Yan Etkileri Tarama Ölçeği (MSERF) kullanıldı. **Bulgular:** İki ilaç grubunda da DEHB belirti şiddetinde anlamlı düzeyde azalma olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Sekizinci haftada yapılan son değerlendirmede T-DSM-IV ve KGI-Gİ puanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Anne-babaların bildirimlerine göre kilo kaybı yan etkisi OROS-MPH grubunda dozla ilişkili bulundu. **Sonuç:** DEHB'li Türk çocuklarında davranışsal belirtilerin tedavisinde OROS-MPH, IR-MPH kadar etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar DEHB'li Türk çocuklarının tedavisinde etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2010; 11:44-50)

Anahtar sözcükler: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, OROS-metilfenidat, OROS-MPH, kısa etkili metilfenidat, IR-MPH

Efficiency and tolerability of OROS-methylphenidate in Turkish children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to compare efficacy and tolerability of OROS-methylphenidate HCL (OROS-MPH) with immediate-release methylphenidate (IR-MPH) in Turkish children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). **Methods:** This study was designed as an open label, prospective, for an 8-week period. A total of 83 subjects, between the ages of 7 and 14 with ADHD, were included in this study. The dosages of OROS-MPH and IR-MPH were adjusted by the investigators based on symptoms and adverse events assessments performed (OROS-MPH doses: 18-36 mg/day-once daily, IR-MPH doses: 10-20 mg/day-divided dose). The efficacy and adverse effects of the drugs were assessed due to Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavior Disorders Screening and Rating Scale (T-DSM-IV-S), Clinical Global Impression-Global improvement Scale (CGI-GI), and Methylphenidate Side Effects Rating Form (MSERF). **Results:** Both OROS-MPH and IR-MPH showed definitive improvement of severity symptoms of ADHD ($p<0.05$). No significant differences were

¹ Yrd.Doç.Dr., ² Prof.Dr., ³ Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Kocaeli

Yazışma adresi/Address for correspondence:

Yrd.Doç.Dr. Özlem YILDIZ ÖÇ, Kocaeli Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psikiyatrisi AD, Umuttepe Kampüsü/Kocaeli

E-mail: ozlemyildizoc@hotmail.com

Anatolian Journal of Psychiatry 2010; 11:44-50

found between two groups at 8th week in mean scores of T-DSM-IV and CGI-GI. Weight loss was found to be related with the dose increase according to parents' reports on adverse effects of OROS-MPH. **Conclusion:** OROS-MPH was found to be as effective as IR-MPH in the treatment of behavioral symptoms in Turkish children with ADHD. These results demonstrated that both drugs were effective and well tolerated in the treatment of Turkish children with ADHD. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2010; 11:44-50)

Key words: attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD, OROS-methylphenidate, OROS-MPH, immediate-release methylphenidate, IR-MPH

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukların %5-10'unda görülen, tüm dünyada oldukça yüksek yaygınlığa sahip bir bozukluktur.¹ Uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmadığında çocuğun hem ev, hem de okul ortamındaki davranışlarını ve performansını etkileyerek aile, öğretmen ve arkadaş ilişkilerinin bozulmasına, akademik başarılarının düşmesine neden olmaktadır.²

Bir psikostimülan olan metilfenidat, DEHB'nin farmakolojik tedavisinde uzun yıllardır ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.³ Etki düzeneği tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle prefrontal korteks ve striatuma dopamin geri alımını engelleyerek ve presinaptik alanda dopamin düzeyini artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir.⁴

Kısa etkili metilfenidat (IR-MPH), üzerinde en çok çalışma yapılan ve DEHB tedavisinde etkinliği kabul edilen bir ilaç olmasına karşın, etkisinin kısa sürmesi ve bölünmüş dozlarda uygulanması nedeniyle çeşitli kullanım zorlukları ortaya çıkmaktadır. Ağızdan alındıktan sonra hızla kan dolaşımına geçmekte, etki 30 dakika içinde ortaya çıkmakta ve dört saat içinde sonlanmaktadır.⁵ Bölünmüş doz uygulamasında ikinci dozun okulda verilmesi gerekebilmekte ve tedaviye uyum aksayabilmektedir. Bu nedenle uzun etkili psikostimülanlar günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.³ Uzun etkili, yavaş salınımlı bir metilfenidat preparatı olan OROS-metilfenidat (OROS-MPH) ozmotik basıncı kullanarak gün içinde kontrollü bir hızla metilfenidat salınımını sağlayan farmakokinetik profile sahiptir.⁶ Kısa etkili MPH'nin gün içinde 2-3 dozda kullanılmasından kaynaklanan plazma düzeyindeki dalgalanmalar OROS-MPH kullanımı sırasında en düşük düzeye inmekte ve etki süresi günde tek doz kullanımda 12 saat sürmektedir.⁷

Son yıllarda OROS-MPH'nin etkinlik ve yan etki düzeylerinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Steele ve arkadaşları⁸ 6-12 yaşlarında 147 DEHB'li çocukta OROS-MPH ve IR-MPH tedavisinin sekiz haftalık etki ve yan etkilerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada DEHB'nin 18 belirti-

sinin sayısında ve şiddetindeki azalma OROS-MPH tedavisinde anlamlı olarak üstün bulunmuş ($p=0.0002$, χ^2 ; $p=0.004$, $F=8.4$), iki ilacın da iyi tolere edildiği, yan etki profillerinin de benzer olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada 171 ergende OROS-MPH'nin faydalı olduğu ve 72 mg/gün dozunda da iyi tolere edildiği, en sık baş ağrısı, iştahsızlık ve uykusuzluk yan etkilerinin ortaya çıktığı saptanmıştır.⁹ Pelham ve arkadaşları, 6-12 yaşları arasında 67 DEHB'li çocukta 18-54 mg/gün OROS-MPH ve 10-60 mg/gün IR-MPH kullanılmış; OROS-MPH'nin hem laboratuvar ortamında, hem de ev ve okul gibi doğal ortamlarda etki ve yan etkileri plasebo ve IR-metilfenidat ile karşılaştırmıştır.¹⁰ Bu çalışmada OROS-MPH'nin etkisinin gün boyu sürdüğü ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Türkiye'de son yıllarda kullanılmaya başlanan OROS-MPH'nin Türk çocuklarındaki etki ve yan etki profili ile ilgili bir çalışma yoktur. Bu çalışmada DEHB tanılı Türk çocuklarında OROS-MPH'nin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi, etkinlik ve yan etkiler açısından IR-MPH tedavisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem ve işlem

Hasta grubu 01.01.2006-01.01.2007 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği'nde Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskısına (DSM-IV)¹¹ dayalı klinik görüşmeler sonunda DEHB tanısı konarak ayaktan izlenen ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan çocuklar arasından 90 hasta rasgele seçilip, yine rasgele yöntemle ilaç gruplarına dağıtılmıştır.

Çalışmaya alma ölçütleri: Çalışmaya, 7-14 yaşları arasında, DSM-IV'e dayalı klinik görüşmelerle DEHB tanısı konan ve psikostimülan tedavisinin başlanması uygun görülen, çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından hasta ve anne-babasından yazılı onam formu alınan çocuk ve ergenler alınmıştır.

Çalışmadan dışlama ölçütleri: Daha önce psikostimülan tedavisine yanıt vermeyen, özellikle psikotrop ilaçlara karşı ilaç duyarlılığının olduğu bilinen, diğer yıkıcı davranış bozuklukları ve özgül öğrenme güçlüğü (ÖÖG) dışında komorbid bir psikiyatrik tanısı olan, çocuk hastalıkları polikliniğinde yapılan fizik muayene sonucunda ciddi gastrointestinal, kardiovasküler ve hematolojik sistem hastalığı olan, epilepsi ve ciddi kafa travması öyküsü olan, WISC-R testine göre zeka katsayısı 80'in altında olan çocuk ve ergenler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 90 çocuk ve ergen alınmıştır (OROS-MPH grubunda 50, IR-MPH grubunda 40 çocuk).

Veri toplama araçları

Çocuk ve Ergen Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği: Turgay¹² tarafından DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak geliştirilen, yıkıcı davranış bozukluklarını tarayan bir ölçektir. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları¹³ tarafından yapılmıştır. Dokuzu dikkat eksikliği, dokuzu hiperaktivite ve dürtüsellik, sekizi karşıt olma karşı gelme bozukluğunu ve on beşi davranım bozukluğunu sorgulayan 41 sorudan oluşmaktadır. Her madde 0: hiç yok, 1: biraz, 2: oldukça fazla, 3: çok fazla biçiminde puanlanmaktadır.

Klinik Global İzlem (KGI): Guy¹⁴ tarafından her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak gidişini değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. KGI, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Bu çalışmada global iyileşmenin değerlendirildiği KGI-GI kullanılmıştır. KGI-GI toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Kişinin çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1-7 puan arasında değerlendirilir; 1: çok fazla iyileşti, 2: oldukça iyileşti, 3: minimal iyileşme, 4: değişiklik yok, 5: minimal kötüleşme, 6: oldukça kötüleşti, 7: çok fazla kötüleşti.

Uyarıcı İlaçlar için Yan Etkileri Tarama Ölçeği: Turgay¹⁵ tarafından geliştirilen, psikostimülan kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek 16 yan etkiyi sorgulayan bir ölçektir. Anne-babalar tarafından doldurulan ölçekte her yan etki, dörtlü Likert skalasına göre puanlanmaktadır (0: hiç, 1: nadiren, 2: orta, 3: şiddetli).

İşlem

Bu çalışma açık etiketli, kontrolsüz ve tek

merkezli olarak planlandı. Tarama vizitinde çalışmaya alınan hastalar çalışma boyunca toplam dört kez değerlendirildi: Tarama değerlendirmesi (0. gün), birinci ziyaret (ilacın başlandığı 3. gün), ikinci ziyaret (30. gün), üçüncü ziyaret (60. gün). Hastaların tümü tarama değerlendirmesinde ayrıntılı psikiyatrik değerlendirmeden geçirildi ve DSM-IV ölçütlerine göre DEHB tanısına uygunlukları, eş tanı durumları ve DEHB alt tipleri saptanıp sosyodemografik bilgileri kaydedildi. Birinci ziyarette çalışmaya alma ölçütlerini karşılayan hastalara kısa etkili MPH 10mg/gün veya OROS-MPH 18mg/gün başlandı. İlaç dozlarında ilk dört hafta değişiklik yapılmadı. Dördüncü haftanın sonunda yapılan ikinci değerlendirmede ailelerden alınan geribildirimler ve klinisyenin gözlemine göre en düşük etkin dozda tedavinin sürmesi sağlandı. Dördüncü hafta değerlendirmesine gelmeyen yedi hasta çalışmadan çıkarılarak toplam 83 hasta ile çalışma tamamlandı. Tedaviyi tamamlayan 83 çocuğun 16'sı 10 mg/gün, 20'si 20 mg/gün kısa etkili MPH; 22'si 18mg/gün ve 25'i 36 mg/gün OROS-MPH kullandı. İlaç kullanımı toplam sekiz hafta sürdürüldü ve sekizinci haftada yapılan son değerlendirme ile çalışma tamamlandı. Çalışmanın sonunda tedaviyi sürdürmek isteyen hastaların poliklinikten izlenmeleri sağlandı. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı alındı.

Psikostimülanların etkinliğini değerlendirmek amacıyla temel olarak Çocuk ve Ergen Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ile Klinik Global İzlem-Global İyileşme Ölçeği (KGI-GI) kullanıldı. 'Çocuk ve Ergen Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği' birincil bakım veren anne-baba tarafından, tarama değerlendirmesi ve son değerlendirme dolduruldu.

Dördüncü ve sekizinci haftalarda yan etkileri saptamak amacıyla hasta ve anne-babalarının bildirimlerine dayanan 'Uyarıcı İlaçlar için Yan Etkileri Tarama Ölçeği' dolduruldu. Kullanılan yan etki formunda bulunmayan bir yan etki bildirimi olduğunda klinisyen tarafından kaydedildi. Yan etkilerin şiddeti, girişim gerekip gerekmediği bu formlarla incelendi.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler için 'SPSS for Windows version 13.0' paket programı kullanıldı. İlaç grupları arasında ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen grupların değerlendirme-

sinde Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

Anatolian Journal of Psychiatry 2010; 11:44-50

Yıldız Öç ve ark. 47

İlaç gruplarının zaman içindeki ortalamaların değişimi için Repeated Measures Define ANOVA kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmayı 7-15 yaş arasında toplam 83 çocuk tamamlamış olup yaş ortalaması 9.7 ± 1.8 'dir. Çalışmanın başlangıcında 40 çocuğa kısa etkili MPH, 50 çocuğa OROS-MPH başlanmışken, dördüncü haftada yapılan üçüncü değerlendirilmede IR-MPH grubundan dört, OROS-MPH grubundan üç çocuk randevularına gelmediğinden çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma dışı bira-

kılan bu hastalarla bağlantı kurulamadığından, gelmeme nedenleri hakkında bilgi alınamamıştır.

Grupların sosyodemografik ve DEHB ile ilgili özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, WISC-R toplam puan, DEHB alt tip dağılımı ve ÖÖG eş tanı sıklığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 1). Çalışma dışı kalan çocukların demografik bilgileri değerlendirildiğinde yedi çocuğun da erkek olduğu ve DEHB kombine tip tanısının bulunduğu, yaş ve WISC-R puanı açısından gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler

	Kısa etkili-MPH (s=36)	OROS-MPH (s=47)	t	p
Yaş, ortalama $\pm$ SD	9.3 $\pm$ 1.3	10.0 $\pm$ 2.1	-1.73	0.08
WISC-R-toplam IQ	99.9 $\pm$ 14.2	99.5 $\pm$ 10.9	0.14	0.89
Cinsiyet			χ^2	p
Kız % (n)	22.2 (8)	12.8 (6)	1.3	0.25
Erkek % (n)	77.8 (28)	87.2 (41)		
DEHB-alt tip tanıları				
DEHB, Kombine tip % (n)	75.0 (27)	80.9 (38)	0.41	0.52
DEHB, Dikkat eksikliği önde alt tip % (n)	25.0 (9)	19.1 (9)		
ÖÖG eş tanısı % (n)	22.2 (8)	23.4 (11)	0.01	0.80

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, ÖÖG: Özgül Öğrenme Güçlüğü

Tablo 2. Sekizinci haftada T-DSM-IV ve KGI-Gİ puanları ve tedaviye yanıt oranı

	Kısa etkili-MPH	OROS-MPH	Repeated Measures ANOVA F _(1,81)	p
T-DSM-IV dikkat eksikliği puan ortalaması				
Tarama viziti	17.5 $\pm$ 4.0	16.31 $\pm$ 5.20	0.77	0.381
Sekizinci hafta	-2.91 $\pm$ 4.48	-5.59 $\pm$ 5.44		
T-DSM-IV hiperaktivite/dürtüsellik puan ortalaması				
Tarama viziti	12.19 $\pm$ 6.60	13.65 $\pm$ 6.16	0.46	0.498
Sekizinci hafta	-4.36 $\pm$ 5.83	-5.27 $\pm$ 6.24		
T-DSM-IV karşıt olma bozukluğu puan ortalaması				
Tarama viziti	9.41 $\pm$ 5.06	10.42 $\pm$ 5.35	0.42	0.521
Sekizinci hafta	-2.63 $\pm$ 5.12	-3.42 $\pm$ 5.77		
T-DSM-IV davranım bozukluğu puan ortalaması				
Tarama viziti	2.91 $\pm$ 4.48	3.14 $\pm$ 3.75	0.005	0.944
Sekizinci hafta	-1.75 $\pm$ 4.03	-1.80 $\pm$ 3.56		
T-DSM-IV toplam puan ortalaması				
Tarama viziti	39.25 $\pm$ 18.62	43.12 $\pm$ 2.64	0.60	0.440
Sekizinci hafta	-12.69 $\pm$ 17.48	-15.70 $\pm$ 17.50		
KGI-Gİ (8. hf. puan ort.)	2.14 $\pm$ 0.77	2.05 $\pm$ 0.82	t=-0.53	0.60
KGI-Gİ (tedaviye yanıt)	%66.6	%75	$\chi^2=0.79$	0.524

Tablo 3. Yan etki sıklığı

Yan etkiler	Kısa etkili-MPH (n=36)		OROS-MPH (n=47)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
İştah azalması	15	41.7	27	57.4	2.03	0.154
Sinirlilik	12	33.3	16	34.0	0.005	0.946
Baş ağrısı	8	22.2	8	17.0	0.35	0.552
Uykuya dalma zorluğu	7	19.4	15	31.9	1.63	0.202
Kilo alamama	5	13.9	16	34.0	4.38	0.036
Kilo kaybı	1	2.8	12	25.5	7.99	0.005
Emosyonel labilite	5	13.9	12	25.5	1.70	0.193
Mide bulantısı	4	11.1	9	12.8	0.005	0.945
Karın ağrısı	2	5.6	6	10.8	1.22	0.270
Depresif belirti	2	5.6	4	8.5	0.26	0.606
Baş dönmesi	2	5.6	2	4.3	0.08	0.784
İçme kapanma	2	5.6	5	10.6	0.68	0.409
Tik	0		1	2.1	0.78	0.379

Çocukların tarama değerlendirmesinde anne-babaların doldurduğu Çocuk ve Ergen Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeğinin puan ortalamalarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. İki ilaçta da, tarama değerlendirmesine göre sekizinci haftada ölçek toplam puan ortalamasında anlamlı düşüş olmuştur. Ölçeğin toplam puan ortalamalarında tedavi ile ortaya çıkan azalmada gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (IR-MPH: -12.69 ± 17.48 ; OROS-MPH: -15.70 ± 17.50 ; $p=0.44$). Aynı şekilde alt ölçek puanlarındaki düşüşler tek tek değerlendirildiğinde de gruplar arasında benzer oranlarda azalma saptanmıştır (Tablo 2). İstatistiksel anlamlılık olmamasına karşın, tüm alt puanlardaki düşüş OROS-MPH grubunda daha belirgindir.

Sekizinci haftadaki son değerlendirmeye göre KGI-Gİ puan ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (OROS-MPH grubunda 2.05 ± 0.82 , IR-MPH grubunda 2.14 ± 0.77 ; $t=-0.53$, $p=0.60$). Son değerlendirmede KGI-Gİ puanlarında 1 ve 2 puan alanlar tedaviye yanıt vermiş olarak kabul edildiğinde, OROS-MPH grubundaki çocukların %75.0'nun, kısa etkili MPH grubundaki çocukların %66.6'sının belirtilerinin belirgin olarak düzeldiği saptanmıştır ($\chi^2=0.79$, $p=0.374$) (Tablo 2).

ÖÖG eş tanı varlığının son değerlendirmedeki KGI-Gİ puanlarına etkisi incelendiğinde, iki ilaç grubunda tedaviye yanıt oranında fark olmadığı

görülmüştür. ÖÖG varlığında OROS-MPH grubunun %87.5'i, IR-MPH grubunun %72.7'si KGI-Gİ puanlarına göre belirgin olarak düzelmiş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=0.61$, $p=0.435$). ÖÖG eş tanısı olmayan çocuklarda OROS-MPH grubunun %71.0'ında, IR-MPH grubunun %63.9'unda KGI-Gİ puanlarına göre belirgin olarak düzelme saptanmıştır ($\chi^2=0.41$, $p=0.524$).

Yan etkiler

İki grupta da en sık bildirilen yan etki iştahsızlık olarak saptanmıştır. OROS-MPH kullanan çocuklarda kilo alamama ve kilo kaybı bildirilme sıklığı IR-MPH kullanan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İki yan etkinin de doz artışına bağlı olarak ortaya çıktığı, düşük doz OROS-MPH (18 mg) ve düşük doz IR-MPH (10 mg) kullanımlarında kilo kaybı ve kilo alamama sıklığı açısından gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır. Diğer yan etki sıklıkları Tablo 3'te gösterilmiştir. Doza bağlı yan etki değişiklikleri değerlendirildiğinde, IR-MPH kullanımında doza bağlı olarak yan etki sıklığında herhangi bir değişiklik olmaz-ken, OROS-MPH kullanan çocuklardan 36 mg/ gün kullanan çocuklarda 18 mg/gün kullananlara göre daha fazla kilo alamama bildirilmiştir ($\chi^2=4.63$, $p=0.031$).

TARTIŞMA

Bu çalışma DEHB'li Türk çocuklarında OROS-MPH tedavisinin etkilerinin değerlendirildiği ilk açık uçlu çalışmadır. Çalışmamız, OROS-MPH'nın DEHB tanılı Türk çocuklarında dikkat,

Anatolian Journal of Psychiatry 2010; 11:44-50

hiperaktivite/ dürtüsellik, karşıt olma ve davranım bozukluğu belirtilerini anlamlı oranda azalttığını göstermektedir.

Yıldız Öç ve ark. 49

Günümüzde DEHB tedavi algoritmalarında psikostimülanlar ilk seçenek olarak yerini korumaktadır.^{16,17} Son yıllarda uzun etkili metilfenidat tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili Kuzey Amerika ve Avrupa kaynaklı birçok çalışma vardır.^{8-10,18} Çalışmalardan elde edilen sonuçlar uzun etkili metilfenidat tedavisinin en az kısa etkili form kadar etkin ve güvenilir olduğu yönündedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da önceki çalışmaları desteklemektedir.

Tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılan KGI-Gİ ve T-DSM-IV ölçeklerinde iki ilaç grubunda da istatistiksel bir fark çıkmamasına karşın, OROS-MPH tedavisi ile ölçek puanlarındaki düzelmenin daha belirgin olduğu görülmektedir. Özellikle karşıt olma ve davranım bozukluğu belirtilerindeki düzelmenin OROS-MPH'nın etki süresinin akşam saatlerine kadar sürmesi ve tedaviye yanıtın anne-babalar tarafından da gözlenmesinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. DEHB'nin akademik zorluklar yanında aile ve arkadaş ilişkilerinde yarattığı sosyal zorluklar da göz önünde bulundurulduğunda, uzun etkili metilfenidat tedavisinin kısa etkili forma göre daha etkin bir tedavi seçeneği olabileceği söylenebilir. Son tedavi algoritmaları gözden geçirildiğinde de OROS-MPH tedavisi DEHB tedavisinde ilk seçenek olarak bildirilmektedir.^{16,17}

Çalışmamızda dikkat çeken özelliklerden biri, OROS-MPH dozunun diğer çalışmalara göre daha düşük tutulmasına karşın, DEHB tanılı Türk çocuklarında etkili olduğunun görülmesidir. OROS-MPH kullanan deneklerin yaklaşık yarısı 18 mg/gün ile çalışmayı tamamlamış, deneklerin hiçbirinde 54 mg/gün'e titrasyon gereksinmesi duyulmamıştır. Literatür gözden geçirildiğinde psikostimülan tedavisinde optimal dozu belirleyen bir belirteç olmadığı, belirtilerde belirgin azalma olana, ya da önemli bir yan etki çıkana kadar doz artışı yapılabileceği bildirilmektedir.¹⁹ Benzer çalışmalarda ise deneklerin %80-90'ında OROS-MPH dozu dört hafta içinde 36-54 mg/güne titre edilmiştir.^{8,20} Lee ve arkadaşları²¹ ise, Koreli çocuklarda OROS-MPH'nın diğer çalışmalara göre daha düşük dozlarda (18-36 mg/gün) etkin ve güvenilir olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızın sonuçları DEHB tanılı Türk çocuklarında OROS-MPH'nın düşük-orta dozlarda tedavide etkili olduğunu göstermektedir. Farmakogenetik çalışmaların sonuçları da DEHB'li çocuklarda biyolojik farklılıkların metilfenidata yanıtta etkili

olduğunu öne sürmektedir.^{22,23} Psikostimülanların etnik farklılıklarda gereksinme duyulan dozdan doğrudan karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmasına karşın, etnik farklılıkların etkin dozu etkileyebileceği düşünülebilir. Bu sonuçlardan yola çıkarak doza bağlı tedavi yanıtı ilişkisinde etnik, genetik ve çevresel etkenlerin araştırılacağı kapsamlı çalışmalara gereksinme duyulduğu söylenebilir.

Çalışmamızda OROS-MPH kullanımı sırasında en sık karşılaşılan yan etki iştahsızlık olmuş, deneklerin hiçbirinde yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılması gerekmemiştir. OROS-MPH'nın etkinlik ve tolerabilitesini değerlendiren plasebo kontrollü çalışmalarda da iştahsızlık yan etkisinin ortaya çıktığı bildirilmektedir.^{8,9,18} Ancak bu çalışmalarda iştahsızlık görülme oranı %10-25 arasındayken, bizim çalışmamızda bu oran %57 olarak saptanmıştır. Stimülan tedavisinde ortaya çıkan yan etkilerin doza bağlı olarak arttığı kabul edilmektedir.²⁴ Diğer psikotropik tedavilerde etnik gruplar arasındaki biyolojik farklılıkların ilaç yan etkileri açısından duyarlılığı artırabildiği bilinmesine karşın, psikostimülan yan etkilerinde etnik farklılıkların araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Türk çocuklarında OROS-MPH'nın yan etkilerinin doz artışı ile daha sık ortaya çıktığı görüşünün genellenebilmesi için çift kör, plasebo kontrollü, daha geniş örneklem grubuyla yapılacak çalışmalara gereksinme vardır.

Bu çalışmanın açık etiketli ve tek merkezli olması nedeniyle bulguların tüm Türk çocukları için genellenmesi olası değildir.

İlaç etkinliğinin uygun ölçeklerle öğretmenler tarafından değerlendirilmemiş olması da önemli bir kısıtlılık olarak görülebilir. Öğretmenlere gönderilen ölçeklere ulaşmanın zor olacağı ve bu nedenle çalışmaya katılan hasta sayımızı azaltacağı düşünüldükten bu çalışmada öğretmen değerlendirilmesi yapılamamıştır. Gelecekteki çalışmalarda hem anne-baba, hem de öğretmen değerlendirmelerinin ele alınması ilaç etkinliğinin izlenmesinde daha duyarlı olunmasını sağlayacaktır.

İleriki çalışmalarda denek sayısının artırılması, çok merkezli çalışmaların yapılması, tedavi etkinliği ve yan etki değerlendirmesinde daha kapsamlı ölçeklerin kullanılması, sonuçların genellenmesini kolaylaştıracaktır.

Bu çalışmanın Türk çocuklarında OROS-MPH kullanımının DEHB belirtileri üzerinde etkin ve güvenilir olduğunu bildiren ilk açık uçlu çalışma olması açısından anlamlı olduğu düşünülmektedir. Gelecekteki çalışmalarda psikostimülan

kullanımında kültürel farklılığın etkilerini de anlamak için daha kapsamlı farmakogenetik, psiko-sosyal ve çevresel etkilerin değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anadolu Psikiyatri Dergisi 2010; 11:44-50

50 DEHB tanılı Türk çocuklarında OROS-metilfenidatın etkinlik ve...

KAYNAKLAR

1. Farone SV, Sergeant J, Biederman J. The world-wide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003; 2:104-113.
2. AAP. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105:1158-1170.
3. AACAP. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(Supl.2):26-48.
4. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:457-470.
5. Pelham WE, Gnagy EM, Chronis AM, Burrows-MacLean L, Fabiano GA, Onyango AN, et al. 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.
6. Swanson JM, Gupta S, Williams L, Agler D, Lerner M, Wigal S. Efficacy of a new pattern of delivery of methylphenidate for the treatment of ADHD: Effects on activity level in classroom and on the playground. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1306-1314.
7. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:204-211.
8. 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.
9. McGough JJ, McBurnett K, Bukstein O, Wilens TE, Greenhill L, Lerner M, et al. Once-daily OROS-Methylphenidate is safe and tolerated in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:351-356.
10. Pelham WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, et al. Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural setting. *Pediatrics* 2001; 107:105-120.
11. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, dördüncü basım (DSM-IV), E Köroğlu (Çev. Ed.), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.
12. Turgay A. Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği. Integrative Therapy Institute Toronto, Kanada, 1995.
13. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çikoğlu S. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2001; 8:132-142.
14. Guy E. Assessment manual for psychopharmacology. Rockville, National Institute of Mental Health, 1976.
15. Turgay A. ADHD Symptoms and Stimulant Medication Side Effects Screening and Rating Scale. West Blomfield (Michigan), Integrative Therapy Institute Publication, 1994.
16. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45:642-657.
17. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Practice Guidelines - CADDRA 2006. www.caddra.ca/english/psys_guide.html
18. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of OROS-MPH once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108:883-892.
19. Denney C, Rapport MD. Predicting methylphenidate response in children with ADHD: theoretical, empirical, and conceptual models. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:391-401.
20. Swanson J, Greenhill L, Pelham W, Wilens T, Wolraich M, Abikoff H, et al. Dose-ranging initiation of Concerta (OROS methylphenidate HCL) qd in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Res* 2000; 3:59-76.
21. Lee SI, Hong SD, Kim SY, Kim EJ, Kim JH, Park MK, et al. Efficacy and tolerability of OROS methylphenidate in Korean children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:210-216.
22. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity