

# Metilfenidat Ekleme Tedavisi Sırasında Gelişen Manik Hecme

Ömer Yanartaş<sup>1</sup>, Zeynep Şenkal<sup>1</sup>, Anıl Gündüz<sup>1</sup>, Kemal Sayar<sup>1</sup>

## ÖZET:

Metilfenidat ekleme tedavisi sırasında gelişen manik hecme

Metilfenidat depresyon, narkolepsi, travmatik beyin hasarı, kanser ağrısı, HIV ile ilişkili bilişsel yıkımın yanısıra çocuklarda ve yetişkinlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (DEHAB) kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda psikostimulan kullanımının manik ve psikotik belirtileri artırdığı bilinmektedir. Bu vaka sunumunda depresyon tanısı nedeniyle venlafaksin kullanılmaktayken tedavisine uzun salımlı metilfenidat eklenmesi ile manik belirti geliştiren olguyu sunmayı amaçladık. Olgumuz 25 yaşında erkek hasta dini aktivite artışı, Tanrının ona bir şey yaptığını söylemesi, iştah artışı, çok konuşma, mezarlıkla selamlaşmak gibi davranışlar sergileme ve uykuda azalma şikayetleri ile yakınları tarafından getirildi. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede psikomotor aktivitesi artmış, konuşması basınçlı, işitsel hallüsinasyonu mevcut, grandiyöz, referans ve kontrol edilme hezeyanları mevcuttu ve içgörüsü yoktu. Olgumuz son üç aydır depresif yakınması nedeniyle venlafaksin tedavisi almaktaydı ve son iki aydır da 225 mg/gün kullanılmaktaydı. Metilfenidat 36 mg/gün tedavisi de son iki aydır mevcut tedavisine eklenmişti. Hastamızın belirtileri metilfenidat tedavisi 54 mg/gün dozuna arttırılınca ortaya çıktı. Bizim olgumuza koyduğumuz teşhis psikotik özellikli manik hecmeydi. Metilfenidatın potansiyel olumsuz etkilerinden biri manik belirtilerin alevlenmesidir. DEHAB ve ikuçlu mizaç bozukluğu birlikteliği %40'lara kadar ulaşabilmektedir. Fakat bizim olgumuzda DEHAB ekhastalığı yoktu. Biz metilfenidat kullanımı ile manik hecme birlikteliğini; belirtilerin gelişiminin venlafaksin kullanımının dördüncü ayında ve özellikle de metilfenidat dozunun artırılmasından sonra dramatik biçimde ortaya çıkması ile ilişkilendirdik.

**Anahtar sözcükler:** metilfenidat, psikoz, mani, venlafaksin

**Journal of Mood Disorders 2013;3(4):179-81**

## ABSTRACT:

Manic episode during methylphenidate augmentation treatment

Methylphenidate is used in treating patients with depression, narcolepsy, traumatic brain injury, cancer pains and HIV related cognitive impairment as well as treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD) in adults and children. It is known that usage of psychostimulants in high dosages may exacerbate manic and psychotic symptoms. This is a case presenting with manic symptoms after long acting methylphenidate is added to venlafaxine treatment for depression. 25 year old male, brought with complaints of increased religious activity, saying God is making him do things, increase of appetite, being talkative, greeting cemeteries and decreased sleep. In psychiatric assessment, his psychomotor activity was high, speech was pressured, had auditory hallucinations; had delusions of reference, grandeur and control, had no insight. He had been on venlafaxine treatment for depression for the last three months, 225mg/day for the last two. Methylphenidate 36mg/day was added to treatment 2 months before. His presenting symptoms started after it was increased to 54mg/day. Our diagnosis was manic episode (with psychotic features). One of the potential adverse effects of methylphenidate is exacerbation of manic symptoms. ADHD and Bipolar Disorder comorbidity may reach to 40%. However, our case did not have a comorbid ADHD. We associated manic symptoms with use of methylphenidate since the symptoms have started at the fourth month of venlafaxine treatment and after the increase of dosages of methylphenidate dosage.

**Key words:** methylphenidate, psychosis, mania, venlafaxine

**Journal of Mood Disorders 2013;3(4):179-81**

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Ömer Yanartaş, Marmara Üniversitesi Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-420-7872

Elektronik posta adresi / E-mail address: omeryanartas@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 26 Eylül 2013 / September 26, 2013

## Bağıntı beyanı:

Ö.Y., Z.Ş., A.G., K.S.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Declaration of interest:

Ö.Y., Z.Ş., A.G., K.S.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

Metilfenidat, hem yetişkinlerde hem de çocuklarda görülen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) merkezi sinir sistemi uyarıcı olarak öncelikli ter-

cih edilmesinin yanısıra depresyon, narkolepsi, travmatik beyin hasarı, kanser ağrısı ve HIV ile ilişkili kognitif hastalıkları olan hastalarda kullanılabilir (1). Çoğu çocuk ve yetişkin bu ajanın terapötik etkilerinden fayda görmekle birlikte insomnia, iştahsızlık ve baş ağrısı gibi

yan etkiler de metilfenidat kullanan olgularda gözlemlenmektedir (2,3). Psikostimulan kullanımının yüksek dozlarda manik ve psikotik belirtileri alevlendirebildiği ve ayrıca bu tablonun iki uçlu mizaç bozukluğu ve şizofreniye oldukça benzer bir görünüm oluşturduğu bilinmektedir (4,5). Bu belirtilerin ilaç kesildikten sonra 2-6 gün içinde bile gözlemlendiği vaka sunumlarında gösterilmiştir (5). Literatürü taradığımızda manik hecme benzeri belirtileri olan bir yetişkin olguya rastladık (6) diğer mani benzeri olgular ise DEHB tedavisi altındaki çocuk olgular (7,8).

Psikostimulan kullanımı ile manik hecme ilişkisini destekleyen kanıtlardan biri de glutamatın protein kinaz C üzerinden etkisi olmuştur. Yapılan çalışmalarda psikostimulan ajan olan amfetaminin membran protein kinaz C aktivitesini anlamlı olarak arttırdığı ve bunun da sonuçta hiperhedonizm, aşırı motor aktivite, risk alma davranışında artış gibi mani benzeri belirtileri alevlendirdiği iddia edilmiştir (9,10).

Bu vaka sunumunda depresif belirtileri nedeniyle venlafaksin tedavisi altındayken tedavisine güçlendirme amaçlı uzun salınımlı metilfenidat eklendiğinde manik hecme belirtileri gözlemlenen ve uygulanan tedaviye verilen yanıtı sunmayı amaçladık.

## OLGU

25 yaşında erkek hasta üniversite öğrencisi. Hasta, başvurusunda kendisine göre herhangi bir yakınmasının olmadığını, ailesinin davranışlarında değişiklik olduğunu söylemeleri nedeniyle geldiğini ifade ediyor. Aileden alınan öyküye göre son dönemde hastanın dini düşüncelerinde ve yaptığı ibadetlerde artış olduğu, Allah'ın ona bazı hareketler yaptırıldığını söylediği, etrafa ilgisinin ve iştahının arttığı, çok konuştuğu, yolda yürürken tüm mezarlıklara selam verme gibi davranış değişikliği gözlemlendiği, uykusunda azalma olduğu öğrenildi. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede; yaşında gösteriyordu, psikomotor aktivitesi artmış, öz bakımı azalmıştı, işbirliği içindeydi, konuşma miktarı artmıştı, mizaç irritabl idi, işitsel hallüsinasyon mevcuttu, soyut düşünce yetisi bozulmuştu, referans, büyüklenme ve kontrol edilme hezeyanları mevcuttu, yargılaması bozuktu ve içgörüsü yoktu. Hastanın hikayesinde herhangi bir tıbbi hastalığının olmadığı, depresif şikayetleri için 3 aydır venlafaksin kullandığı ve son 2 aydır kullanım dozunun 225 mg/gün olduğu öğrenildi. Hastaya tedavi sürecinde 2 ay kadar önce metilfenidat

tedavisinin eklemeye tedavisi amacıyla 36 mg/gün başlandığı, metilfenidat 54 mg/gün dozuna yükseltildiğinde doz arttırmından 3 gün sonra başlayan hareketlerinde ve dini uğraşlarında artış, uykusunda azalma, konuşma miktarında artma, yeni projeler üretmeye başlama, çevreye ilgisinde artma ve davranış değişikliği şeklinde şikayetlerinin olduğu belirlendi. Hastanın artmış psikomotor aktivitesi ve diğer bulgularıyla manik hecme (psikotik özellikleri olan) olarak değerlendirildi. Belirtilerin süreçte şiddetlenmesi nedeniyle metilfenidat tedavinin 8. gününde ve venlafaksin tedavisi de azaltılarak kesildi ve yatışı yapıldı. Tedaviye psikotik belirtileri nedeniyle olanzapin 20 mg/gün, lityum 900 mg/gün olarak devam edildi. Hastanın metilfenidat tedavisi kesildikten 3 hafta sonra, psikomotor aktivitesi ve konuşma miktarı doğal haline döndü, duygulanımı ötimikti, hezeyanları ortadan kalktı ve hasta klinik salah halinde önerilerle yatışının üçüncü haftasında taburcu edildi.

Özgeçmişinde madde, alkol kötüye kullanımı manik hipomanik hecme saptanmadı. Aile öyküsünde psikiyatrik bir özellik yoktu.

## TARTIŞMA

Metilfenidatın potansiyel istenmeyen etkilerinden biri manik hecmeyi tetikleyebilme ihtimalinin varlığıdır (11,12). Mizaç bozukluğu hastalarının uyku bozukluğuna karşı hassasiyet gösterdiği bilinmektedir. Bizim vakamızda da uykusuzluk şikayeti ile beraber manik hecmenin varlığı bu bilgiyle uyumaktadır. Literatürde iki uçlu mizaç bozukluk (İUMB) tanısı ile beraber DEHB tanısı alan olgularda manik hecme gelişme sıklığının %40'lara kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (13,14). Bizim vakamızda DEHB ekhastalığı yoktu ve bu durum bizim vakamızın diğer vakalardan farklılığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, literatürde rastladığımız vakada ilacın kesilmesi belirtilerin gerilediğinin gözlenmiş olması vakamızdan bir diğer farklılığı oluşturmaktadır. Biz olgumuzda psikomotor aktivite artışı, psikotik belirtiler ve mizacın irritabl olması nedeniyle manik hecme tedavisi uygulamak durumunda kaldık. Yine ek tedavi uygulama gerekliliği ile vakamız diğer vakalardan ayrılmaktadır.

Kronik lityum kullanımı ile protein kinaz C aktivitesinin azalttığını gösteren yayınların olması (15) olgumuzda da lityum tedavisine yanıt alınması nedeniyle biz, uzun etkili metilfenidatın protein kinaz C üzerinden etki meka-

nizması ile ilişkili olarak manik hecmeyi tetiklediğini düşündük.

Tek uçlu depresyon ile iki uçlu depresyon ayırımında patognomonik özellikler olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda ilk depresif hecmenin 25 yaşından önce başlaması, hiperfaji, mizaç dalgalanmaları, psikotik özellikler, patolojik suçluluk duygularının varlığının iki uçlu depresyon vakalarında daha sık olduğu öne sürülmüştür (16) ve bu bulgular olgumuzda da bulunmaktaydı. Ayrıca olgumuzda manik hecme geçirme açısından risk etkeni oluşturan diğer bir etken de venlafaksin kullanımı olabilir. Yapılan bir çalışmada iki uçlu depresyon vakalarında mizaç düzenleyici tedavisi alan vakalara antidepresan olarak venlafaksin ve paroksetin eklenmesi karşılaştırılmış, her iki ajan da etkili ve güvenli bulunmuş olmakla birlikte venlafaksin kullanımının az miktarda mani ve hipomani için risk oluşturduğu kanaatine varılmıştır (17).

Biz venlafaksin kullanımının 4. ayında belirtilerin başlamasının yanı sıra uzun etkili metilfenidat dozunun 54 mg/gün dozuna arttırılmasıyla belirtilerin dramatik artışı nedeniyle mevcut belirtilerin metilfenidat kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündük.

Sonuç olarak bizim vakamızda gelişen bu tablonun venlafaksin ve metilfenidat eşzamanlı kullanımı ile meydana gelen bir etkileşim sonucu olabileceği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca depresif belirtilerin çeşitliliğinin de manik hecmeyi predikte ettiği düşünülebilir. Manik belirtilerin uzun etkili metilfenidat kullanımı ile eş zamanlı ortaya çıkmasının bu ajanın yatkinliği olan bireylerde manik hecmeyi tetikleyebileceğini düşündürmüştür. Ek olarak, bu durumlarda ilacın kesilmesi ve sonrasında lityum ile tedaviye yanıt alınmasının da maninin uzun etkili metilfenidat ile ilişkisinde glutamatın protein kinaz C üzerinden etki etmesi ile ilişkilendirdiğini düşündürmektedir.

## Kaynaklar:

- Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: it's pharmacology and uses. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:711–721.
- Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effect. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2:159-164.
- Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(suppl 7):4–16.
- Snyder SH. Amphetamine psychosis: a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry.* 1973; 130:61–7.
- Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 1973; 29:35–40.
- Lahti T, Leppämäki S, Tani P, Partonen T. Actigraphic recording of manic symptoms induced by methylphenidate. *Case Rep Med.* 2009;2009:286430.
- Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1149-52.
- Chakraborty K, Grover S. Methylphenidate-induced mania-like symptoms. *Indian J Pharmacol.* 2011;43:80-1.
- Chen G, Masana MI, Manji HK. Lithium regulates PKC-mediated intracellular cross-talk and gene expression in the CNS in vivo. *Bipolar Disord.* 2000;2:217-36.
- Szabo ST, Machado-Vieira R, Yuan P, Wang Y, Wei Y, Falke C, Cirelli C, Tononi G, Manji HK, Du J. Glutamate receptors as targets of protein kinase C in the pathophysiology and treatment of animal models of mania. *Neuropharmacology.* 2009;56:47-55.
- Wehr TA, Sack D, Rosenthal N, Duncan W, Gillin JC. Circadian rhythm disturbances in manic-depressive illness. *Federation Proceedings.* 1983;42:2809–14.
- Katz G, Knobler HY, Laibel Z, Strauss Z, Durst R. Time zone change and major psychiatric morbidity: the results of a 6-year study in Jerusalem. *Comprehensive Psychiatry.* 2000; 43: 37–40.
- Frangos E, Athanassenas G, Tsitourides S. Seasonality of the episodes of recurrent affective psychoses: possible prophylactic interventions. *Journal of Affective Disorders.* 1980; 2:239–47.
- Roennebergand T, Merrow M. Circadian clocks—the fall and rise of physiology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2005;6:965–71.
- LenoxRH, WatsonDG, PatelJ, EllisJ. Chronic lithium administration alters a prominent PKC substrate in rat hippocampus. *Brain Res.* 1992;570:333-40.
- Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *BipolarDisord.* 2008;10:144-52.
- Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:508-12.