

Antiepileptik Barbeksaklon (Maliasin®) Bağımlılığı Olan İki Olgu

Esra Sezgin¹, Cüneyt Evren²,
Özgül Gülömür Çınar¹,
Suat Küçüköncü¹,
Müberra Kılıç Bayram¹

¹Asist. Dr., ²Doç.Dr., Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, AMATEM, İstanbul

ÖZET

Antiepileptik barbeksaklon (maliasin®) bağımlılığı olan iki olgu

Barbeksaklon (Maliasin®), antiepileptik olarak değerlendirilen ve epilepsi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Bununla beraber, kliniğimize barbeksaklon kötüye kullanımı tanısı ile yatarak tedavi başvurusunda bulunan olguların sayıları da giderek artmaktadır. Bu yazıda, bir bağımlılık merkezinde yatarak tedavi olan ve barbeksaklon bağımlılığı tanısı alan iki olgu sunulmuştur. Ayrıca bu olgular doğrultusunda, reçeteli ilaçların endikasyon dışı kullanımları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Antiepileptik, barbeksaklon, bağımlılık, reçeteli ilaç

ABSTRACT

Two cases with antiepileptic barboxclone (maliasin®) addiction

Barboxclone (Maliasin®) is an antiepileptic drug, which has been found to be effective in the treatment of epilepsy. Inpatient treatment seeking cases with the diagnosis of barboxclone abuse accumulate. In this report, we presented 2 inpatient cases in an addiction treatment center with barboxclone dependence. Also we discussed the non-medical use of prescribed drugs according to these cases.

Key words: Antiepileptic, barboxclone, dependence, prescribed drug

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Cüneyt Evren, İcadiye Cad. Menteş
Sok. Selçuk Apt. 1/17 Kuzguncuk 34674 Üsküdar,
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-341-0609

Faks / Fax: +90-212-660-0026

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

Kabul tarihi / Date of acceptance:
06 Nisan 2010 / April 06, 2010

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi üzerine etki eden ilaçların kötüye kullanımı, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından da önemli bir toplum sorunu olarak görülmekte ve önlemler alınmaya çalışılmaktadır (1). Kötüye kullanılabilen ilaçlar psikotrop ilaçlar olabileceği gibi, bunlar dışındaki ilaçlar da olabilir. Örneğin, normal reçete ile alınabilen ve bir antidepresan olan tianeptin (2,3) ile bir antipsikotik olan ketiapin (4), psikiyatrik tedavi için reçete edilen, ancak kötüye kullanılabilen ilaçlara örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca, psikiyatri rutin tedavisinde yer almayan ve normal reçete ile alınabilen efedrin/psödoefedrin (metkatinon) (5) ya da antihistaminik bir ajan olan feniramin (6) gibi maddeleri içeren ilaçları kötüye kullanan olgu bildirimleri bulunmaktadır.

Reçeteli ilaçların kötüye kullanımının farklı nedenleri olabilir. Örneğin, kendini tedavi etmek ya da heyecan, eğlence arama amaçları bu nedenler arasında sayılabilir. Bir çalışmada, reçeteli ilaçları tıp dışı kullananların yaklaşık %13'ü eğlence, %39'u kendini tedavi alt grubu ve %48'i ise karışık alt grup olarak değerlendirilmiştir. Kendini tedavi alt grubunda, diğer alt grupla-

ra göre madde kullanımı ya da kötüye kullanımı olasılığı daha düşükken, diğer alt grupların yaklaşık yarısında madde kötüye kullanımı saptanmıştır (7).

Epilepsi tedavisinde kullanılan barbiturat ve benzodiazepinlerin bağımlılık riski potansiyelleri bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılmış tek çalışmada, barbiturat ve benzodiazepinlerin epilepsi hastalarında madde bağımlılığı açısından önemli bir sorun yaratmadığı şeklinde bir sonuca varılmıştır (8). Bu çalışmada, bağımlılığın fizyolojik değişkenleri (tolerans ve yoksunluk sendromu) örneklemin yaklaşık yarısında saptanmış, ancak psikolojik değişkenler (aşırma ve kontrol kaybı) %10'dan azında saptanmıştır. Hastaların %45'i anti-konvulsan etkiye toleransı fark etmiş, %48'i ise fiziksel yoksunluk bulgusu bildirmişlerdir (8).

Barbeksaklon (Maliasin®), fenobarbital ve propilheksedrinin tuz bileşimidir. Fenobarbital kadar etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği bildirilen barbeksaklonun kullanıma sunulması 1983 yılında olmuştur. Barbeksaklon'un 100 mg'ı, fenobarbitalın 60 mg'ına eşdeğer olarak görülmektedir. Fenobarbital kullanıma sürüldükten sonra bağımlılık yapıcı potansiyeli sorun yaratmıştır (9). Vazokonstriksiyon etkisi nedeniyle, propilheksedrin içeren inhaler 1949'da kullanı-

ma sunulması sonrası propilheksedrin kötüye kullanımı (amfetaminin MSS uyarıcı etkisinin %8'i) bildirilmiş, izleyen yıllarda, seyrek de olsa kötüye kullanımı bildirilmeye devam etmiştir (10).

OLGULAR

Bu yazıda, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki Alkol, Madde Araştırma, Tedavi ve Eğitim Merkezi'nin (AMATEM) madde arındırılma servisinde, barbensaklon bağımlılığı tanısı ile yatarak tedavi gören iki olguyu sunmak ve bu olgular üzerinden reçete ile satılan ilaçların endikasyon dışı kullanımının tartışılması amaçlanmıştır. Olgulara, servise yatışları sırasında, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan Michigan Alkolizm Tarama Testi (11,12), Beck Depresyon Envanteri (13,14) ve Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri (15) uygulanmıştır. Uygulanan ölçekler ve yapılan değerlendirmelere göre olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

OLGU 1

Y.D. 28 yaşında, bekar, erkek hastaydı. Son 1.5 aya kadar, babasının yanında doğalgaz işinde çalışıyormuş. Ailesinin dilekçesi üzerine, yaşadığı ilçenin kaymakamlığının "Madde bağımlısı olduğu ve zaman zaman çevreye zarar verdiği" ifade edilen yazısı ile polis ve ambulans eşliğinde AMATEM polikliniğine getirilen hasta, barbensaklon kötüye kullanımı ön tanısı ile Temmuz 2009 tarihinde yatırıldı. Hasta, son olarak polikliniğimize başvurmadan üç hafta önce yaklaşık 10 tablet barbensaklon aldığını bildirdi.

Hasta, 2005 yılında askerliği sırasında emirlere itaatsizlik nedeniyle 2.5 yıl cezaevinde kalmıştı. Bu dönemde hastaya, cezaevinde doktor tarafından 'kas gevşetici' olarak barbensaklon başlanmıştı. Sonraki 4 yıl boyunca hasta, haftada 1-2 kez 10 tb/gün barbensaklon (25 mg) kullanmaya devam etmişti. Maddenin etkisini, "Rahatlattığını düşünüyorum, başkalarıyla tartıştığımda öfkemi yatıştırıyor." şeklinde ifade ediyordu. Hasta, AMATEM'e ilk başvurusunu 2008 Temmuz ayında yapmış; çabuk sinirlendiğini, öfkesini yatıştır-

mak ve boşluğa düştüğü zamanlarda da bu duygudan kurtulmak için barbensaklon kullandığını belirtmiştir. 2009'da AMATEM'e yatırıldığında hasta, üç yıldır sigara kullandığını, nadiren alkol aldığını bildirmiştir. Birimize getirilmesinden 6 ay önce, başka bir hastanede, yine aynı nedenle 2 gün yatarak tedavi girişiminde bulunmuştur.

Hastanın soygeçmişinde, ablasında kokain kullanımı, amcasının oğlunda alkol ve klonazepam (Rivotril®) kötüye kullanımı mevcuttu. Her iki akrabası da tedavi amacıyla AMATEM'e başvuruda bulunmuşlardı.

Psikiyatrik muayenesinde özellik saptanmadı. Nörolojik muayene ve rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içindeydi. Tedavisi, diazepam 40 mg/gün, mirtazapin 15 mg/gün, risperidon 1 mg/gün şeklinde düzenlendi. Takipte, yoksunluk bulgusu gözlenmedi ve diazepam dozu azaltılarak kesildi. Hasta, yatışının onuncu gününde, çalışması gerektiğini mazeret göstererek, kendi isteği üzerine taburcu oldu. Poliklinik kontrollerine gelmeyen hastaya telefonla ulaşılamadı.

OLGU 2

Y.D. 26 yaşında, bekar, Açıköğretim Fakültesi İşletme Bölümü 3. sınıf öğrencisi erkek hastaydı. Anne, baba ve bir erkek kardeşi ile yaşıyordu. Barbensaklonu bırakma isteği ile AMATEM polikliniğine başvuran hastanın, Aralık 2009'da servise yatışı yapıldı. Altı ay önce askerden gelen hasta, sivil ortama ayak uyduramadığı, psikolojik sorunları olması ve sık sık kız arkadaşıyla tartıştığı için rahatlama amacıyla barbensaklon kullanmaya başladığını ifade etti. İlacın böyle bir etkisi olduğunu bir arkadaşından öğrenmiş. Hasta, barbensaklonu başlangıçta günde 5-10 tablet alırken, son zamanlarda 40-50 tablete kadar arttırmıştı. Polikliniğimize başvurmadan bir gün önce, yaklaşık 30 tablet barbensaklon (100 mg) almıştı. Maddenin etkisini, "Rahatlattığı, sıkıntılarımı unutturuyor, hareketlendiriyor, kolay neşelendiriyor." şeklinde ifade ediyordu.

Birimize başvurmadan 2 ay önce başka bir hastanede aynı nedenle 15 gün yatarak tedavi görmüş. Çıktığında 1.5 ay kadar barbensaklon kullanmamış, kız arkadaşıyla sorunlar yaşadığı ve moralinin çok bozuk olduğu bir gün yeniden başlamış.

Tablo 1: Ölçekler ve değerlendirmelere göre olguların özellikleri

Ölçekler ve Değerlendirmeler	Olgu 1	Olgu 2	Ölçeğin Kesme noktası
Michigan Alkolizm Tarama Testi	12	28	5/9
Beck Depresyon Envanteri	22	15	17
Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri-Durumluk	29	27	44
Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri-Sürekli	42	41	44
Kendini bağımlı olarak tanımlama	+	+	
Tolerans	+	+	
Yoksunluk	Tanımlıyor, gözlenmedi	-	
Kontrol kaybı	+	+	
Aşerme	+	-	

Üniversite sınavına girdiği yıl, dört yıldır birlikte olduğu kız arkadaşından ayrıldığı için zor bir dönem geçirdiğini ifade eden hasta, o yıl üniversiteye girmek için tercih yapmamış. O dönemde arkadaşlarının ısrarıyla “acıısından kurtulmak için” esrar kullanmış ve 6 ay kadar kullanmaya devam etmiş. Sonrasında, herhangi bir tedavi yardımı almadan bırakmış. Birkaç kez eksta-zi denemiş, fakat devam etmemiş. Hasta, ayrıca 15 yıldır sigara kullandığı ve nadiren alkol aldığını bildirdi. Ailede ve yakın akrabalarında alkol ya da madde kötüye kullanım öyküsü tariflemiyordu.

Psikiyatrik muayenesinde bir özellik yoktu. Her iki yöne nistagmus, dizartrik konuşma, solda daha fazla olmak üzere parmak - burun testinde zorlanma, disdiakokinezi ve ataksik yürüyüş mevcuttu. Yapılan nöroloji konsültasyonu sonucunda, hastanın bulguları barbensaklon intoksikasyonuna bağlandı. Laboratuvar tetkikleri normal sınırlar içindeydi.

Hastaya epileptik nöbet riski ve fenobarbital yoksunluk belirtileri göz önünde bulundurularak diazepam 10 mg/gün başlandı. Fenobarbitürat yoksunluk bulguları gözlenmedi. Maliasin®’in kesilmesinin 3. günü hasta ilaçsız olarak izlenmeye başlandı. Detoksifikasyon programını tamamlayan ve tedavisinin 21. gününde nörolojik muayenesi doğal olan hasta, ayaktan terapi programına katılmak üzere taburcu oldu.

TARTIŞMA

Madde bağımlılığı, DSM-IV-TR’de “Maddeyi önerilen dozlardan yüksek kullanmak, kullanımı kesmek için başarısız girişimler, yoksunluk belirtileri olması ve tolerans gelişimi” olarak tanımlanmaktadır (16). Olgularımız DSM-IV madde bağımlılığı tanı kriterleri-

ni, toleransın gelişmiş olması, yüksek doz kullanıyor olma, daha önce yatarak tedavi ile başarısız bırakma girişimleri ve kontrol kaybı bulguları ile karşılamaktadırlar. Dahası, aşerme yaşanması ve hastaneye yatırma gerekliliği de bu tanıyı desteklemektedir. Ayrıca ilacın hem sedatif hem de uyarıcı etkisi kullanım miktarının azaltılmamasına neden olarak gösterilebilir.

Reçeteli ilaçların kötüye kullanılma potansiyelleri bilinmektedir ve kırmızı ile yeşil reçete uygulaması bu durumu engellemek amacı ile ortaya çıkmıştır. Meperidin (17) ve benzodiazepinler (18), kırmızı ya da yeşil reçete kapsamındaki ilaçlara örneklerdir. Reçeteli olup tıbbi nedenler dışı kullanılan ilaçlar sedatif, hipnotik, anksiyolitik ve opioid ya da kafein içeren analjeziklerdir (19).

Reçeteli ilaçların kötüye kullanımının kimlerde gelişebileceğini tanımlayabilmek önemlidir. Özgeçmişlerinde madde kötüye kullanımı öyküsü olan bireylerin, özellikle merkezi sinir sistemi üzerine etkili olan ilaçları kötüye kullanmaya yatkın oldukları fark edilmiştir. Oysa ki, geçmişte madde kötüye kullanımı olmayan bireylerin risk durumu hakkında çok az şey bilinmektedir (20). Örneğin, ketiapin (4) kötüye kullanımı daha çok madde kullanım bozukluğu öyküsü olanlarda gözlenirken, efedrin kötüye kullanımı başka madde kötüye kullanım öyküsü olmayan bir olguda bildirilmiştir (5). Tianeptin kötüye kullanımı, hem geçmişinde madde kullanım bozukluğu tanısı alan bir olguda (2) hem de geçmişinde herhangi bir madde kullanım bozukluğu tanısı olmayan olguda ortaya çıkmıştır (3). Bahsettiğimiz birinci olgunun soygeçmişinde, diğer olgunun ise özgeçmişinde madde kullanımı bulunmaktaydı. Bu, barbensaklon kötüye kullanma riskini belirlemede sadece özgeçmiş değil, soygeçmiş değerlendir-

mesinin de önemli olabileceğini göstermektedir.

Fenobarbital (21), karbamazepin, lamotrijin, topiramet, gabapentin ya da valproik asit gibi birçok antikonvülsan ilaç alkol/madde bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır (22). Madde bağımlılarının kendilerini rahatlatan ketiapin gibi ilaçları kötüye kullanma ihtimalleri bulunmaktadır (4). Olgular kendilerini bağımlı olarak tanımlamışlar ve zaman içerisinde ilacın etkisine karşı tolerans geliştirmişlerdir. Ayrıca her iki olguda da, bağımlılığın psikolojik değişkenleri olan kontrol kaybı ve aşırma saptanmıştır. Ancak, olguların takipleri sırasında yoksunluk belirtileri gözlenmemiştir. Bunun nedeni, nöbet riski nedeniyle olgulara benzodiazepin tedavisinin hemen başlanması olabilir.

Barbeksaklonun tıbbi endikasyon dışı kullanımına yol açan motivasyonun “yükselme” amaçlı olmaktan ziyade, sedatif ya da anksiyolitik (sakinleştirme) etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Eğer yüksek dozlarda, alkol ya da diğer sedatif ilaçlarla birlikte alınırsa bu etki daha belirgin olabilir. Fenobarbitalin sedasyon etkisi sık rastlanan bir yan etkidir. Antikonvülsan preparatı olan barbeksaklonunda, propilheksedrinin levo izomeri fenobarbital ile bağlanarak sedatif etkinin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır (10). Propilheksedrin, uyarıcı madde kötüye kullananlar arasında az tercih edilen bir MSS uyarıcısıdır. Sözü geçen olgularımızdan sadece ikincisi, ilacı kullanma motivasyonları arasında “rahatlatıcı” etkisine ek olarak “hareketlendirici” ve “neşelen-dirici” etkisini belirtmiştir.

Depresif belirtiler açısından, 1. olgu kesme noktası-

nı geçmiş, 2. olgu ise kesme noktasına yakın bir puan almıştır. Benzer bir sonuç, sürekli kaygı düzeyleri için de, her iki olguda geçerlidir. Epileptik hastalarda anti-epileptiklere bağımlılık gelişmemesinin nedeni, ilaç ile ilgili beklentilerin psikotropik etkiden ziyade antikonvülsan etkiyle ilişkili olmasından kaynaklandığı bildirilmektedir (8). Her iki olgu da, yaşam sorunlarıyla baş etmek ya da ruhsal sorunlarının rahatlaması amacıyla, yani kendi kendini tedavi çabasıyla barbeksaklon kullanmaya başlamış ve kullanımı sürdürmüş olabilir (23). Ancak olguların kullandıkları ilaç nedeniyle ailevi, mesleki ve sosyal yaşamda olduğu gibi sağlık alanında da sorun yaşadıkları anlaşılmaktadır. Bu sorunlar kişideki olumsuz duyguları arttırmakta, kişi de bu duyguları rahatlatmak amacıyla maddeyi tekrar kullanmaktadır. Bu durum, zaman içerisinde bir kısır döngü oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, normal reçete ile ulaşılabilen merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine etkili ilaçların hastalar tarafından kötüye kullanılabilmesi unutulmamalıdır. Bir antiepileptik olan barbeksaklon da MSS üzerine etkili ve kötüye kullanımı olabilecek ilaçlardandır. Bu tür ilaçların reçete edilmesi sırasında hastaların özgeçmiş ve/veya soygeçmişlerinde madde kötüye kullanımı öyküsünün sorgulanması ve anksiyete ya da depresyon gibi olumsuz afektin değerlendirilmesi önemli görünmektedir. Bu özelliklerden birisi mevcut ise, hekimlerin farklı tedavi alternatiflerini düşünmesi ya da hastalarının ilaç kullanım özelliklerini yakın takip etmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Johanson CE, Balster RL, Henningfield JE, Schuster CR, Anthony JC, Barthwell AG, Coleman JJ, Dart RC, Gorodetzky CW, O’Keeffe C, Sellers EM, Vocci F, Walsh SL. Risk management and post-marketing surveillance for the abuse of medications acting on the central nervous system: expert panel report. *Drug Alcohol Depend* 2009;105 (Suppl. 1):65-71.
- Saatçioğlu Ö, Erim R, Çakmak D. Tiyanepin Kötüye Kullanımı: Bir Olgu Sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006; 17:72-75.
- Kisa C, Bulbul DO, Aydemir C, Goka E. Is it possible to be dependent to Tianepine, an antidepressant? A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:776-778.
- Evren C, Karatepe HT, Aydın A, Dalbudak E, Çakmak D. Alkol/madde bağımlılarında ketiapinin etkisi ve kötüye kullanımı: Olgu serisi ve gözden geçirme Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009; 19:148-154.
- Yıldırım EA, Eşizoğlu A, Köksal A, Doğu B, Baybaş S, Gökalp P. Metkatinon (Efedron) Kötüye Kullanımına Bağlı Kronik Manganez Entoksikasyonu: Bir Olgu Sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20:294-298.
- Saatçioğlu O, Evren C. A case of pheniramine dependence. *Subst Abuse* 2005; 26:45-47.
- McCabe SE, Boyd CJ, Teter CJ. Subtypes of nonmedical prescription drug misuse. *Drug Alcohol Depend* 2009; 102:63-70.
- Uhlmann C, Fröscher W. Low risk of development of substance dependence for barbiturates and clobazam prescribed as antiepileptic drugs: results from a questionnaire study. *CNS Neurosci Ther* 2009; 15:24-31.

9. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; 1:329-343.
10. Wesson DR. "Propylhexdrine". *Drug Alcohol Depend* 1986; 17:273-278.
11. Gibbs LE. Validity and reliability of the Michigan Alcoholism Screening Test: A review. *Drug Alcohol Depend* 1985; 12:279-285.
12. Coskunol H, Bagdiken I, Sorias S, Saygili R. Michigan Alkolizm Tarama Testinin geçerliliği. *Ege Tıp Dergisi* 1995; 34:15-18.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
14. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1989; 7:3-13.
15. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologist Press. Palo Alto, CA; 1970.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
17. Evren EC, Ögel K, Çakmak D. Esrar ve meperidin (Petidin) kullanım bozukluğu nedeni ile yatarak tedavi gören hastaların özelliklerinin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002; 3:20-27.
18. Bourin M. Can one avoid the dependence to benzodiazepine? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:78-81.
19. Otto C, Crackau B, Löhrmann I, Zahradnik A, Bischof G, John U, Rumpf HJ. Brief intervention in general hospital for problematic prescription drug use: 12-month outcome. *Drug Alcohol Depend* 2009; 105:221-226.
20. Compton WM, Volkow ND. Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend* 2006;83 (Suppl. 1):4-7.
21. Mariani JJ, Rosenthal RN, Tross S, Singh P, Anand OP. A randomized, open-label, controlled trial of gabapentin and phenobarbital in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Addict* 2006; 15:76-84.
22. Book SW, Myrick H. Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:371-376.
23. Khantzian EJ. *Treating addiction as a human process*. Northvale, NJ: Jason Aronson, 1999.