



# Valproat ve Lamotrijinin Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Kullanımı ve Yan Etki Profili

## The Use and Side Effect Profile of Valproate and Lamotrigine in Child and Adolescent Psychiatry

© Yeşim SAĞLAM, © Kübra TURAN, © Şükret ALEV, © Gül KARAÇETİN

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Depresif ve bipolar bozukluklar, çocuklar ve ergenlerde giderek daha fazla tanınan psikiyatrik bozukluklardır. Bu hastaların semptomlarını yönetmede farmakoterapi önemli bir rol oynamaktadır. Bu araştırmanın amacı, çocuk ve ergenlerde lamotrijin ve valproat gibi ilaçların kullanımını, etkilerini ve tedavi yan etki profillerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, üçüncü basamak psikiyatri hastanesinde tedavi almış toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, davranış bozukluğu, erken başlangıçlı şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu tanıları konmuştur. Hastaların demografik özellikleri, tanıları ve tedavi süreleri kaydedilmiştir. Tedavi yanıtı, semptom şiddet ölçekleri kullanılarak değerlendirilmiştir. İlaç kullanımının başlamasından sonraki yan etkiler kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Lamotrijin ve valproat tedavisi, çocuk ve ergenlerde duygudurum bozuklukları ve iritabilite semptomlarının tedavisinde etkili bulunmuştur. Sedasyon (n=29) ve kolay yorulma (n=33) gibi semptomlar daha sık görülmüştür. Döküntü (n=2) ve polikistik over sendromu (n=1) gibi daha nadir görülen yan etkiler tespit edilmiştir. Tremor ve polikistik over sendromu valproat kullanan hastalarda daha sık görülürken, kaşıntı ve döküntü lamotrijin kullananlarda tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Bu araştırmanın bulguları, lamotrijin ve valproat tedavilerinin çocukluk ve ergenlik döneminde duygudurum bozuklukları ve iritabilite semptomlarının tedavisinde iyi tolere edilebildiğini göstermektedir. Valproat ve lamotrijin tedavileri, çocuk ve ergenlerde tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir. Tedavi uyumunu olumsuz etkileyebilecek ciddi yan etkiler nadiren gözlemlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Lamotrijin, valproat, çocuk ve ergen, iritabilite

### ABSTRACT

**Aim:** Depressive and bipolar disorder are increasingly recognized psychiatric disorders in children and adolescents. Pharmacotherapy plays a significant role in managing symptoms in these patients. The research aims to investigate the effects and treatment side effect profiles of drugs such as lamotrigine and valproate commonly used in youth.

**Materials and Methods:** A total of 80 patients who had received treatment at a tertiary care psychiatric hospital were included in the study. These patients were diagnosed with major depressive disorders, bipolar disorder, conduct disorder, early-onset schizophrenia, and autism spectrum disorder. Demographic characteristics, diagnoses, and treatment durations of the patients were recorded. Treatment response was evaluated using symptom severity scales. Side effects after the start of medication were recorded.

**Results:** Lamotrigine and valproate treatment has been found to be effective in treating mood disorders and irritability symptoms in children and adolescents. Mild side effects such as sedation (n=29) and easy fatigue (n=33) were more frequent in patients receiving lamotrigine and valproate treatment. Rash (n=2) and polycystic ovary syndrome (n=1) were seen much less frequently. Tremor and polycystic ovary syndrome were more frequent in patients receiving valproate treatment, while itching and rash were reported in those receiving lamotrigine.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Yeşim SAĞLAM, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** ysm.saglam.663@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9492-8584

**Geliş Tarihi/Received:** 09.10.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 06.03.2025

**Atıf/Cite this article as:** Sağlam Y, Turan K, Alev Ş, Karaçetin G. The use and side effect profile of valproate and lamotrigine in child and adolescent psychiatry. Nam Kem Med J. 2025;13(1):62-68



**Conclusion:** The findings of the investigation suggest that lamotrigine and valproate are easily tolerated in the treatment of mood disorders and irritability symptoms during child and adolescence. The use of valproate and lamotrigine treatments should be considered for children and adolescents where appropriate. Side effects that could significantly impact treatment adherence are rarely observed.

**Keywords:** Lamotrigine, valproate, children and adolescents, irritability

## GİRİŞ

Bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluğu (MDB) içeren duygudurum bozuklukları ergenlerde oldukça sık görülmekte olup, ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkilidir<sup>1</sup>. Lamotrijin ve valproat gibi duygudurum düzenleyici antikonvülsan ilaçlar, duygudurum bozukluklarının ve iritabilitenin tedavisinde etkinlik göstermiştir. Bununla birlikte, bu yaş grubunda bu ilaçların kullanımları ve yan etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır<sup>2</sup>. Amerikan Psikiyatri Derneği'nin kılavuzları, lamotrijini depresyon atakları ve bipolar bozuklukta idame tedavisi için birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olarak önermeye başlamıştır<sup>3</sup>. Sekiz çift kör, randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, tedaviye dirençli unipolar depresyonu olan hastalarda lamotrijinin tedaviye eklenmesi bir seçenek olarak önerilmiştir<sup>4</sup>.

Lamotrijinin pediatrik duygudurum bozukluklarında hem destekleyici bir ajan hem de monoterapi olarak etkinliğini destekleyen orta düzeyde kanıtlar bulunmaktadır<sup>5</sup>. Etkinlik, tolere edilebilirlik ve güvenlik, genellikle uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren duygudurum bozuklukları için farmakoterapiyi optimize etmede önemli hususlardır. Lamotrijin kullanımında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, uykusuzluk ve döküntüdür. Diğer yan etkiler arasında mide bulantısı, baş dönmesi, enfeksiyon, ağız kuruluğu, ataksi ve tremor yer almaktadır<sup>6</sup>. Lamotrijin kullanımı ile ortaya çıkan döküntüler tipik olarak morbilliform, makülopapüler ve sıklıkla kaşıntılıdır ve görülme sıklığı %1-36 arasında değişmektedir<sup>7-12</sup>. Lamotrijin tedavisi alan yetişkinlerde döküntüye bağlı hastaneye yatış oranı %0,3 iken, çocuk hastalarda %1,0'dır. Stevens-Johnson sendromu sıklığı yetişkinlerde %0,1 ve çocuk hastalarda %0,5'tir<sup>13</sup>. Lamotrijinin bipolar bozuklukta kullanılan diğer ilaçlara kıyasla tercih edilen bir yan etkisi kilo kaybıdır<sup>14</sup>.

Bipolar bozukluk tanısı olan ve yakın zamanda manik ya da hipomanik epizot geçirmiş hastalarda lamotrijin ve lityum ile idame tedavisini değerlendiren, plasebo kontrollü 18 aylık bir çalışmada, hem lamotrijin hem de lityumun herhangi bir duygudurum epizotu için müdahale süresini uzattığı bulunmuş, ayrıca lamotrijinin depresif epizotlara kadar geçen süreyi uzatmada plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Lamotrijinin güvenliği ve tolere edilebilirliği, bipolar bozukluğu olan hastaları içeren sekiz plasebo kontrollü klinik çalışmada kanıtlanmıştır. Üç ila 76 hafta boyunca yürütülen bu çalışmalar, 50 ila 500 mg arasında değişen dozlarda lamotrijin dozları içermekte, dört çalışma idame tedavisine, diğer dört çalışma

ise duygudurum ataklarının akut tedavisine odaklanmıştır. Bu klinik çalışmalardan elde edilen veriler, lamotrijinin güvenliğiyle ilgili önemli bilgiler sunmaktadır<sup>16</sup>.

Bipolar depresyonu olan yetişkinlerde lamotrijin tedavisini değerlendiren beş randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği skoru >24 olan bireylerde lamotrijinin plasebodan daha üstün olduğu bulunmuştur<sup>17</sup>. Fluoksetin tedavisi alan ve tedaviye dirençli MDB'li hastalarda lamotrijinin destekleyici tedavi olarak değerlendirildiği çalışmada, lamotrijinin Klinik Global İzlenim skorları üzerine etkisi hem MDB'de hem de bipolar bozuklukta anlamlı olduğu gösterilmiştir<sup>18</sup>. Manik ataklar için kullanılan ajanları içeren bir meta-analizinde ise lamotrijinin plasebodan üstün olmadığı bulunmuştur<sup>19</sup>. Lamotrijinin vücut ağırlığı üzerinde önemli bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir<sup>20</sup>.

Bipolar bozukluk ve depresif epizotları olan ergenler, lamotrijin tedavisine hem genel klinik izlenim hem de depresyon skorları açısından iyi bir yanıt göstermiş ve lamotrijin iyi tolere edilmiştir. İlaçla ilgili olduğu düşünülen veya ilacın kesilmesini gerektiren herhangi bir döküntü gözlenmemiştir<sup>21</sup>.

Birkaç pilot çalışma hem gençlerde hem de yetişkinlerde tedaviye dirençli duygudurum bozukluklarında, özellikle depresif semptomlar açısından lamotrijin için umut verici sonuçlar ortaya koymuştur<sup>8,22</sup>. Tedaviye dirençli duygudurum bozuklukları üzerine yapılan bir pilot çalışma, lamotrijinin etkili ve iyi tolere edildiğini göstermiştir<sup>8</sup>. Ergen bipolar depresyon hastaları ile yapılan prospektif bir çalışmada, çoğu hasta lamotrijine yanıt vermiş ve kilo alımı veya döküntü gözlenmemiştir<sup>21</sup>. Ergenlerde depresif atakların tedavisinde lamotrijinin etkinliğini ve güvenliğini araştıran bir çalışmada, 37 ergen hastada ortalama 65,4±37,5 mg/gün doz kullanılmıştır. Lamotrijin bu çalışmada iyi tolere edilmiş ve en sık görülen yan etki, ilacın kesilmesinden sonra kendiliğinden düzelen deri döküntüsü olmuştur (n=5, %13,5)<sup>12</sup>.

Valproat, öncelikle bipolar bozukluğun psikiyatrik tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca şizofreni ve borderline kişilik bozukluğunda da kullanılmıştır<sup>23</sup>. B kümesi kişilik bozukluğu olan hastalarda, valproatın hem agresyon skorları açısından hem de tedavi amaçları açısından fayda sağladığı gözlemlenmiştir<sup>24</sup>. Bipolar depresyonu olan 25 ve 18 hastayı içeren iki küçük randomize kontrollü çalışmada, bipolar depresyonda valproat ile plasebo karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da olumlu sonuçlar bildirilmiştir<sup>25,26</sup>.

Valproatın gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır (bulantı, kusma, dispepsi, ishal, kabızlık)<sup>27</sup>. Bununla birlikte, en sık görülen ve doza bağlı yan etki postüral tremordur<sup>28</sup>. Valproat ayrıca geri dönüşümlü saç dökülmesine ve saç yapısında değişikliklere neden olabilir<sup>29</sup>. Baş ağrısı, nistagmus, baş dönmesi ve bulanık görme gibi yan etkiler de ortaya çıkabilir. Kilo alımı, valproatın uzun süreli kullanımın bir etkisidir<sup>30</sup>. Valproik asidin neden olduğu kilo alımı, hiperinsülinizm ve polikistik over sendromu ile ilişkilendirilmiştir<sup>31,32</sup>. Valproat kullanan bazı hastalarda trombositopeni, trombosit disfonksiyonu ve koagülasyon bozuklukları bildirilmiştir<sup>33</sup>. Ayrıca iki önemli kendine özgü reaksiyona yol açabilir: akut pankreatit ve karaciğer yetmezliği<sup>34,35</sup>.

Lamotrijin ve valproatın yan etki profilleri incelenmiş olmasına rağmen, bu ilaçların pediatrik popülasyonda kullanımları hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Özellikle, tedaviye dirençli depresyon ve bipolar bozukluk olgularında, ergenlerde ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu makale, bu ilaçların

ergenlerdeki kullanım endikasyonlarını ve yan etki profillerini değerlendirmeyi ve uygun doz ile aşırı risk oluşturmadıklarını göstermeyi amaçlamaktadır. Amaç, gerekli durumlarda pediatrik popülasyonlarda kullanımlarını kolaylaştırmaktır. Ergenlik, psikiyatrik bozuklukların yaygınlığının arttığı kritik bir dönemdir ve etkili tedavi seçeneklerinin önemi bu dönemde daha da belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle, bu çalışma lamotrijin ve valproatın ergenlerde kullanımına odaklanmakta ve ergenlerde klinik uygulamaları hakkında değerli bilgiler sunmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesinin çocuk ve ergen psikiyatri servisinde tedavi gören toplam 80 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, DSM-5 kriterlerine göre, Okul Çağı Çocuklarında Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdiki ve Yaşam Boyu Versiyonu temel alınarak MDB (n=30), bipolar bozukluk (n=23), davranım bozukluğu (n=14), erken başlangıçlı şizofreni (n=11) ve otizm spektrum bozukluğu (n=2) tanıları ile değerlendirilmiştir (Tablo 1)<sup>36,37</sup>. Dokuz hastada eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, yedi hastada hafif zihinsel yetersizlik ve beş hastada madde kullanım bozukluğu tespit edilmiştir. Hastalarımız monoterapi ile tedavi edilmemiş; eş zamanlı olarak antipsikotik tedavi kullanmaktadırlar. Her antipsikotik dozu klorpromazin eşdeğerlerine (mg/gün) dönüştürülmüştür<sup>38</sup> Tablo 2'de sunulmuştur. Ek olarak, lamotrijin kullanan hastalardan 14'ü essitalopram ve beşi sertraline ile tedavi edilmiştir. Hastalığın

**Tablo 1. Hastaların tanıları**

| Tanı                        | n=80 |
|-----------------------------|------|
| Majör depresif bozukluk     | 30   |
| Bipolar bozukluk            | 23   |
| Davranım bozukluğu          | 14   |
| Erken başlangıçlı şizofreni | 11   |
| Otizm spektrum bozukluğu    | 2    |

**Tablo 2. Hastaların sosyodemografik verileri**

| Değişken                                              | Valproat (n=49) | Lamotrijin (n=31) | p-değeri |
|-------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|----------|
| Cinsiyet, kadın, n (%)                                | 15 (30,6)       | 24 (77,4)         | <0,001   |
| Yaş, y, Ort ± SS                                      | 16,2±1,5        | 16,0±1,5          | 0,526    |
| Eğitim yılı, y, Ort ± SS                              | 8,7±2,6         | 10,1±1,2          | 0,006    |
| Kilo, giriş, kg, Ort ± SS                             | 71,3±18,9       | 70,4±14,9         | 0,828    |
| Kilo, çıkış, kg Ort ± SS                              | 73,7±18,7       | 72,7±14,1         | 0,803    |
| Kilo farkı, kg, Ort ± SS                              | 2,4±4,2         | 2,3±3,4           | 0,910    |
| Hastanede kalış süresi, gün, Ort ± SS                 | 171,4±123,1     | 108,4±101,3       | 0,016    |
| KGI-S, giriş, Ort ± SS                                | 4,9±0,9         | 3,9±0,9           | <0,001   |
| KGI-S, çıkış, Ort ± SS                                | 2,6±0,7         | 2,1±0,3           | <0,001   |
| Lamotrijin Ort ± SS                                   | -               | 99,1±62,1         |          |
| Valproat, Ort ± SS                                    | 1166,6±429,9    | -                 |          |
| Duygudurum dengeleyici kullanım süresi, gün, Ort ± SS | 171,4±123,1     | 108,4±101,3       | 0,020    |
| Ortalama klorpromazin eşdeğer dozu, Ort ± SS          | 808,7±386,6     | 551,6±273,4       | 0,002    |
| İntihar girişimi, n (%)                               | 9 (8,4)         | 22 (71,0)         | <0,001   |
| KZVD, n (%)                                           | 19 (38,8)       | 29 (93,5)         | <0,001   |
| Sigara, n (%)                                         | 25 (51,0)       | 20 (64,5)         | 0,236    |
| Alkol, n (%)                                          | 16 (33,3)       | 14 (45,2)         | 0,290    |
| Madde, n (%)                                          | 10 (20,4)       | 4 (12,9)          | 0,389    |

KGI-S: Klinik Global İzlenim-Semptom, ort: Ortalama, KZVD: Kendine zarar verme davranışı, SS: Standart sapma

şiddeti, hastaneye yatış ve taburcu olma sırasında Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. UKU Yan Etki Derecelendirme Ölçeği, psikotrop ilaç yan etkileri hakkında kapsamlı bilgi toplamak için kullanılmıştır<sup>39</sup>. Merkezimizde lamotrijin veya valproat ile tedavi edilen ve takip altında olan 80 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik ve tanısal özellikleri, tedavileri ve dosyalarındaki UKU ve Klinik Global İzlenim-Semptom (KGI-S)<sup>40</sup> ölçek sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Lamotrijin dozu her 3 günde bir 25 mg/gün olarak arttırılmış ve valproat dozu ise haftada 500 mg arttırılarak kan seviyesi 80-100 arasında tutulacak şekilde titre edilmiştir. Ortalama ilaç kullanım süresi 45 gün olarak belirlenmiştir. Hastalar Ocak 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesinde takip edilmiştir. Çalışma protokolü, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (karar no: 2023/59, tarih: 23.01.2023). Çalışmaya dahil edilen hasta ve ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Dışlama kriterleri kafa travması, epilepsi veya diğer nörolojik veya kronik tıbbi durumları (karaciğer, böbrek ve pankreas hastalıkları, vb.) olan hastaları içermektedir. Ciddi duyuşal bozukluğu olan veya değerlendirmeler sırasında iş birliği yapamayan hastalar da hariç tutulmuştur. Dışlanan hasta sayısının belirlenmesi, ilacın yaygın kullanım noktasını vurgulamak için önemlidir. Epilepsi tanısı olan ve lamotrijin kullanan bir hasta ve elektrokonvülsif tedavi sonrası valproat kullanan başka bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Hastalara ait verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için çarpıklık ve basıklık değerleri incelenmiştir. Hastaların sosyodemografik verileri ile ilgili normal dağılım gösteren sürekli değişkenleri analiz etmek için bağımsız t-testi uygulanmıştır. Bu değişkenler tabloda ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. Hastalar arasında ilaç yan etkilerine ilişkin verileri sunmak için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır ve bu veriler yüzde (%) olarak sunulmuştur. Ek olarak, tanı ve ilaç kullanımı için tanımlayıcı istatistikler tabloya dahil edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 26 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizler için 0,05 anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Lamotrijin ve valproat ile tedavi edilen 80 ergen (13-18 yaş, ortalama yaş 16,1 $\pm$ 1,4) değerlendirilmiştir. 49 hasta valproat ve 31 hasta lamotrijin kullanmaktaydı. Hasta verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Tanılar arasında 30 hasta unipolar depresyon, 23 hasta bipolar bozukluk, 14 hasta davranım bozukluğu, on bir hasta erken başlangıçlı şizofreni ve iki hasta da otizm spektrum bozukluğu tanısına sahipti. Lamotrijin ve valproat kullanımının

endikasyonları Tablo 3'te gösterilmiştir. Örneklemenin %48,8'i (n=39) kadındı. Günlük ortalama lamotrijin dozu 99,1 $\pm$ 62,1 mg ve günlük ortalama valproat dozu 1166,6 $\pm$ 429,9 mg şeklindeydi. Lamotrijin tedavisinin ortalama kullanım süresi 108,4 $\pm$ 101,3 gün, valproat tedavisinin ortalama kullanım süresi 171,4 $\pm$ 123,1 gündü. Ortalama KGI-S skoru, başlangıçta 4,5 $\pm$ 1,0 iken, taburculuk sırasında 2,4 $\pm$ 0,6'ya düşmüştür.

Çalışmamızda lamotrijin kullanan hastaların %74,2'sinde (n=23), valproat kullanan hastaların %75,5'inde (n=37) yan etki gözlenmiştir. Lamotrijin ve valproat ilaç tedavisinden sonra en sık bildirilen yan etkiler sedasyon ve kolay yorulma olmuştur. Valproat alan hastalarda kolay yorulma oranı (%44,9) lamotrijin alan hastalardan (%35,5) daha yüksek bulunmuştur. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,405). Valproat ve lamotrijin tedavisi sırasında sedasyon oranları benzerdi (sırasıyla %34,7 ve %38,7) ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,716). Valproat kullanımı sonrasında hastaların %20,4'ünde (n=10) tremor ortaya çıkmış ve bir hastada polikistik over sendromu gelişmiştir. Lamotrijin kullanımı sonrasında hastaların %22,6'sında (n=7) kaşıntı, %6,5'inde (n=2) döküntü görülmüştür. Döküntü, lamotrijin tedavisinin ilk haftasında ortaya çıkmış ve ilacın kesilmesinden sonra düzelmiştir. Yan etkilere ilişkin veriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

### TARTIŞMA

Bu çalışma, MDB ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere duygudurum bozuklukları olan veya ergenlik döneminde irritabilite gibi yaygın semptomları olan çocuk ve ergenlerde lamotrijin ve valproatın endikasyonları ve yan etki profillerini değerlendirmektedir. Bu ilaçların çocuk ve ergenler üzerindeki etkileri hakkında sınırlı literatür bulunmaktadır. Çalışmanın sonuçları, bu ilaçların genç popülasyonda etkili olabileceğini ve iyi tolere edilebileceğini göstermektedir.

Lamotrijin ve valproatın klinik global izlenim skorları üzerindeki etkileri, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bazı çalışmalarda anlamlı bulunmuşken<sup>18,21</sup> diğer bazı çalışmalarda anlamlı bulunmamıştır<sup>19,41</sup>. Bu tutarsızlık, hasta gruplarının içinde bulunduğu farklı duygudurum dönemleri ile açıklanabilir. Bu durum, lamotrijinin depresif epizod yaşayan hastalarda özellikle faydalı olabileceğini desteklemektedir.

Hasta grubumuzda lamotrijin veya valproat ile ciddi bir yan etki gözlenmemiş olup ve en sık görülen yan etkiler sedasyon

**Tablo 3. İlaç kullanımı için endikasyonlar**

| Endikasyonları, n (%)               | Valproat (n=49) | Lamotrijin (n=31) |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|
| İrritabilite                        | 30 (61,2)       | 1 (3,2)           |
| Tedaviye dirençli depresif bozukluk | 2 (4,1)         | 25 (80,6)         |
| Bipolar bozukluk, manik dönem       | 17 (34,7)       | 2 (6,5)           |
| Bipolar bozukluk, depresif dönem    | -               | 3 (9,7)           |

**Tablo 4. Duygudurum dengeleyicilerin yan etkileri**

| Yan etkileri                    | Valproat (n=49) | Lamotrijin (n=31) | p-değeri     |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|--------------|
| Konsantrasyon güçlüğü, n (%)    | 2 (4,0)         | 5 (16,1)          | 0,051        |
| Yorulma, n (%)                  | 22 (44,9)       | 11 (35,5)         | 0,405        |
| Sedasyon, n (%)                 | 17 (34,7)       | 12 (38,7)         | 0,716        |
| Unutkanlık, n (%)               | 4 (8,2)         | 0 (0,0)           | 0,103        |
| İç huzursuzluk, n (%)           | 6 (12,2)        | 0 (0,0)           | 0,128        |
| Artan uyku süresi, n (%)        | 9 (18,4)        | 8 (25,8)          | 0,428        |
| Azalmış uyku süresi, n (%)      | 2 (4,1)         | 0 (0,0)           | 0,523        |
| Tremor, n (%)                   | 10 (20,4)       | 2 (6,5)           | 0,089        |
| Mide bulantısı n (%)            | 9 (18,4)        | 6 (19,4)          | 0,912        |
| İshal, n (%)                    | 7 (14,3)        | 3 (9,7)           | 0,544        |
| Döküntü, n (%)                  | 0 (0,0)         | 2 (6,5)           | 0,072        |
| Işığa hassasiyet, n (%)         | 1 (2,0)         | 1 (3,2)           | 0,741        |
| Kaşıntı, n (%)                  | 1 (2,0)         | 7 (22,6)          | <b>0,003</b> |
| Pigmentasyon, n (%)             | 0 (0,0)         | 1 (3,2)           | 0,206        |
| Kilo alımı, n (%)               | 8 (16,3)        | 9 (29,0)          | 0,176        |
| Amenore, n (%)                  | 2 (4,1)         | 1 (3,2)           | 0,844        |
| Baş ağrısı, n (%)               | 13 (26,5)       | 8 (25,8)          | 0,943        |
| Polikistik over sendromu, n (%) | 1 (2,0)         | 0 (0,0)           | 0,875        |

(n=29) ve kolay yorulma (n=33) olmuştur. Bu ilaçların tolere edilebilirliği önceki araştırmalarda gösterilmiştir<sup>5,8,12,16,21</sup>. Literatürde lamotrijin ve valproat için yorgunluk bulgularımıza göre daha az sıklıkla bildirilmiştir; bu durum eş zamanlı antipsikotik kullanımına bağlı olabilir<sup>42,43</sup>.

Valproatın yaygın ve doza bağlı yan etkisi bu çalışmada hastalarımızın %20,4'ünde görülen postüral tremordur<sup>44</sup>. Lamotrijin ile hafif kaşıntı ve döküntü gözlenmiş, bu da ilacı bıraktıktan sonra düzelmiştir. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda olduğu gibi Stevens-Johnson sendromu gibi ciddi bir yan etki gözlenmemiştir<sup>7-9,11,12</sup>. Çalışmamıza benzer şekilde, Carandang ve ark.<sup>8</sup> tarafından demografik olarak benzer katılımcılarla yapılan bir çalışmada, lamotrijin kullanan duygudurum bozukluğu olan toplam 9 ergenden (%11) birinde benign döküntü gelişmiştir. Valproat ve lamotrijin ile ilişkili ciddi bir yan etkilere hastalarımızda rastlanmamıştır. Lamotrijin tedavisinin başlangıcında iki hastada döküntü meydana geldi ve önlem olarak ilaç kesilmiştir. Ciddi yan etkilerin olmaması muhtemelen kademeli doz artışına (her üç günde bir 25 mg/gün artırılarak) ve yakın takibe bağlı olabilir. Potansiyel yan etkiler açısından ilaçların yakın izlem altında başlanması önemli bir seçenektir. Çalışmamızda ciddi yan etkilerin olmaması, valproat ve lamotrijinin klinik uygulamalardaki güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini vurgulayan literatürle uyumludur<sup>8,13,16,45</sup>. Valproat ile tedavi edilen hastaların %10-70'inde kilo alımı bildirilmiştir<sup>46-50</sup>. Çalışmamızda valproat kullanan hastaların %16,3'ünde kilo

artışı görülmüştür. Literatürdeki bulguların aksine lamotrijin kullananların %29'u kilo artışı göstermiştir<sup>20</sup>. Bu durum dikkat çekicidir, çünkü lamotrijin genellikle daha düşük kilo alma olasılığı veya kilo almama olasılığı ile ilişkilendirilir<sup>14</sup>. Bu bulgu, hastalarda eş zamanlı antipsikotik kullanımına bağlanabilir. Valproat alan bir hastada polikistik over sendromu gözlenmiş, ancak tedaviye devam edilmiştir. Bununla birlikte, yan etkilerin varlığı ve tedaviye bireysel yanıt kişiden kişiye değişebileceği için, ilaç kullanımı öncesinde hastaların özelliklerinin ve yan etki risklerinin değerlendirilmesi önemlidir.

### Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmanın, farklı ilaçların kombinasyon halinde kullanımı ve küçük bir örneklem büyüklüğü gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Metodolojik konular arasında oldukça değişken tedavi süreleri ve türleri, heterojen örneklem ve eşlik eden durumların belirsiz etkisi yer almaktadır. Yan etkilerin lamotrijin, plasebo etkisi veya eş zamanlı kullanılan ilaçlardan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek zordur. Bu karmaşık unsurlar, sonuçların geçerliliğini ve güvenilirliğini sınırlamaktadır.

### SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmanın bulguları, lamotrijin ve valproatın ergenlik döneminde duygudurum bozukluklarını ve iritabilitenin yönetiminde uygulanabilir seçenekler olabileceğini önermektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların uzun vadeli etkilerini belirlemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu araştırma, lamotrijin ve



valproatın ergenlerdeki duygudurum bozuklukları için güvenli ve etkili tedavi seçenekleri olma potansiyelini vurgulamaktadır; ancak bu bulguların doğrulaması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma protokolü, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (karar no: 2023/59, tarih: 23.01.2023).

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil edilen hasta ve ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Dipnot

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.S., Dizayn: Y.S., Veri Toplama veya İşleme: K.T., Ş.A., Analiz veya Yorumlama: G.K., Literatür Arama: K.T., Ş.A., G.K., Yazan: Y.S., G.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:980-9.
- Yee CS, Hawken ER, Baldessarini RJ, Vázquez GH. Maintenance pharmacological treatment of juvenile bipolar disorder: review and meta-analyses. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22:531-40.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159:1-50.
- Goh KK, Chen CH, Chiu YH, Lu ML. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. *J Psychopharmacol*. 2019;33:700-13.
- Kumar R, Garzon J, Yuruk D, Hassett LC, Saliba M, Ozger C, et al. Efficacy and safety of lamotrigine in pediatric mood disorders: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;147:248-56.
- Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;23:149-55.
- Biederman J, Joshi G, Mick E, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, et al. A prospective open-label trial of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:91-102.
- Carandang C, Robbins D, Mullany E, Yazbek M, Minot S. Lamotrigine in adolescent mood disorders: a retrospective chart review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16:1-8.
- Adjunctive maintenance lamotrigine for pediatric bipolar i disorder: a placebo-controlled, randomized withdrawal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54:1020-31.
- Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40:985-91.
- Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Effectiveness of lamotrigine in maintaining symptom control in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:75-82.
- Shon SH, Joo Y, Lee JS, Kim HW. Lamotrigine treatment of adolescents with unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:285-7.
- Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:S14-8.
- Benazzi F. Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2007;21:727-40.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:392-400.
- Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf*. 2004;27:173-84.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194:4-9.
- Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:403-7.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1306-15.
- Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, Nickel MK. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2005;19:287-91.
- Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:298-304.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:607-14.
- Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5:539-51.
- Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1186-97.
- Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1840-4.
- Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2005;85:259-66.
- Wagner PG, Welton SR, Hammond CM. Gastrointestinal adverse effects with divalproex sodium and valproic acid. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:302-3.
- Rahman M, Haider N. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome from addition of lamotrigine to divalproex. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1021.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16:695-714.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2001;15:701-18.
- Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia*. 2001;42:295-304.
- Isojärvi JI, Taubøll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rättäjä J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med*. 2001;111:290-6.

33. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:62-5.
34. Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology.* 1996;46:465-9.
35. Asconape JJ, Penry JK, Dreifuss FE, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia.* 1993;34:177-83.
36. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016 -Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği [Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2019;30:42-50.
37. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:980-8.
38. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016;42 Suppl 1:S90-4.
39. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1-100.
40. Usta, H., Ünal, G.G., and Gica, Ş. Turkish validity reliability of udvalg for kliniske undersøgelser side effect rating scale in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychiatric Investigation.*2020;58: 7-10.
41. Sherr JD, Kelly DL. Substitution of immediate-release valproic acid for divalproex sodium for adult psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 1998;49:1355-7.
42. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:881-90.
43. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:291-5.
44. Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, Seppi K, Wissel J, Trinka E, et al. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia.* 2005;46:320-3.
45. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry.* 2020;19:214-32.
46. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2003;28:126-9.
47. Kanemura H, Sano F, Maeda Y, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure.* 2012;21:496-500.
48. Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003;54:189-99.
49. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology.* 2001;56:172-7.
50. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev.* 2011;12:e32-43.