

# MENTAL RETARDASYONU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Mehmet KARADAĞ\*, Cem GÖKÇEN\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Mental retardasyonda (zeka geriliği) psikotrop ilaç kullanımı günümüzün önemli sorunlarından biridir. Mental retarde çocuk ve ergenlerin, ilaçların rutin etki ve yan etki profillerini göstermemesi de klinikte kullanımlarını zorlaştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, klinisyenlerin mental retardasyonda psikotrop ilaç kullanımları ile ilgili yayınlanmış kanıta dayalı tıbbi veriler hakkında kapsamlı bir bilgi vererek, tedavi yönetimlerine katkı sağlamaktır. **Yöntem:** Çalışma kapsamında Türkçe ve İngilizce veri tabanlarında “mental retardasyon tedavisi”, “psikofarmakoloji”, “davranış problemleri”, “hiperaktivite” anahtar sözcükleri kullanılarak ulaşılabilen çalışmalar gözden geçirilmiştir. **Sonuçlar:** Mental retardasyonun tedavisinde varsa alta yatan durumların tedavisi ve özel eğitim temel olmasına rağmen, bu çocuklarda psikotrop ilaç kullanım sıklığı oldukça fazladır. Özellikle agresyon, kendine zarar verme, dikkat ve hiperaktivite problemleri, depresyon ve anksiyete gibi problemler mental retardasyon olan çocuklar ve ergenlerde çok sık bulunmaktadır. Psikotrop ilaçların, mental retardasyonu olan çocukların, normal gelişim gösteren çocuklara göre daha az etki gösterdiği, daha fazla yan etki ortaya çıkardığı görülmüştür. Mental retardasyon olan bireylerde en sık kullanılan ilaç grubu antipsikotiklerdir. Bu makalede, mental retardasyon olan çocuklarda sıklıkla kullanılan ilaç grupları olan antipsikotikler, stimulanlar ve diğer dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ilaçları, duygudurum düzenleyiciler ve diğer antiepileptik ilaçlar, antidepresanlar, anksiyolitikler, endokrinolojik ajanlar, vitaminler ve diğer ajanlarla ilgili yayımları gözden geçirdik. **Tartışma:** Mental retardasyon olan çocuklarda ilaç seçimi konusunda yapılmış klinik çalışma sayısı çok azdır. Yapılan öneriler daha çok ampirik verilere ve klinik deneyimlere dayalıdır. Bu sebeple daha büyük örneklem gruplarıyla yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Mental retardasyon, psikofarmakoloji, çocuk, gözden geçirme

## SUMMARY: PHARMACOLOGICAL AGENTS USED IN THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MENTAL RETARDATION

**Objective:** Psychotropic drug use in intellectually disabled children is among the most challenging problems in current treatment modalities. The fact that many psychotropic agents fail to exhibit their expected routine action mechanisms, as well as present with unusual and rare side effects in this specific population, turns psychopharmacological intervention into a much more difficult process. With this study, we have aimed to contribute to existing literature involving pharmacological interventions with psychotropic drug use in children and adolescents, diagnosed with intellectual disability, through a thorough review of evidence-based research in relevant literature, that has been published so far. **Method:** By using following terms of mental retardation treatment', 'psychopharmacology' 'behavioral problem' 'hyperactivity', as keywords to search for research both in Turkish and English databases, related studies were found. **Results:** Although commonly suggested type of intervention of children and adolescents with intellectual disability is special education and to treat the cause of disability, if determined or specified, psychotropic drug use among this specific population is not scarce. These agents are especially used much more commonly among children and adolescents that present with symptoms such as aggression, self harm behaviour and self-mutilation, attention deficit and hyperactivity problems, or symptoms that might be suggestive of depression or anxiety. We are now better aware of the fact that psychotropic drugs tend to be less efficient and present with more side-effects in this specific population, compared to those in children with normal development. Antipsychotics are the most commonly used drugs in children with intellectual disabilities. In this article, we have aimed to review relevant research that involve antipsychotics, psychostimulants and other type of pharmacological agents used in the treatment of attention deficit and hyperactivity disorder, mood stabilizers and other antiepileptic drugs, antidepressants, anxiolytics, endocrinologic agents, vitamins and other drugs. **Discussion:** Limited number of clinical studies regarding psychotropic drug options in children with intellectual disability exist in literature. Recommendations so far have been mostly based on empirical data and prior clinical experience. Thus, further novel studies conducted with larger sample sizes are warranted.

**Key Words:** Mental retardation, psychopharmacology, child, review

## GİRİŞ

Zeka, insanın düşünme, akıl yürütme, nesnel gerçekleri algılama, kavrama, yargılama ve sonuç çıkarma yeteneklerinin tümüne verilen isimdir. Mental retardasyon (zeka geriliği) ise

\*Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Şahinbey/Gaziantep; mehmetkaradag1988@gmail.com

\*\*Doç. Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Şahinbey/Gaziantep; drcem78@hotmail.com

günlük yaşama uyum sağlamada ve bilişsel işlevlerde 18 yaşından önce başlayan ve etkileri ömür boyu süren gerilik olarak tanımlanmaktadır (Erman ve Anlar 2008). Amerika Zihinsel Engelliler Derneği (AZED), mental retardasyonu, 2002 yılında kavramsal, sosyal, adaptif becerilerle ifade edilen entelektüel fonksiyon ve adaptif davranışların belirgin bir şekilde kısıtlanması ile karakterize sakatlık olarak tanımlamıştır.

Mental retardasyonun tanımlanmasında dikkate alınan iki kriter vardır. Bunlardan ilki zeka katsayısı olarak adlandırılan, zeka bölümünün (intelligence quotient, IQ) 70 in altında olması ile ifade edilir. İkincisi uyuma yönelik işlevler olup, tanımı bireyin özbakım, sosyal ilişkiler, inisiyatif alabilme, iletişim, toplumsal imkanların kullanımı, eğitim-öğretim, iş-boş zamanlarını değerlendirebilme, güvenlik ve sağlık alanındaki becerilerden en az ikisinde eksiklik bulunmasıdır. Yapılan çalışmalarda mental retardasyon sıklığının %1 ile % 3 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Erkeklerde görülme olasılığı kız çocuklara göre daha fazladır. Düşük sosyoekonomik düzeyde daha sık görülür. Fiziksel bir nedene bağlı olan mental retardasyonlarda sınıfsal bir fark görülmemektedir (Häfler ve ark. 2011). Mental retardasyon çeşitleri arasındaki dağılım; hafif %85, orta %10, ağır %4, çok ağır %2 şeklindedir (King ve ark. 2009).

Mental retardasyon tanısı, anamnez, standardize zeka testleriyle zeka bölümünün belirlenmesi ve uyum becerilerinin değerlendirilmesi ile konur. Mental retardasyonun tedavisinde varsa altta yatan durumların tedavisi ve özel eğitim temel olmasına rağmen, bu çocuklarda psikotrop ilaç kullanım sıklığı oldukça fazladır. Özellikle agresyon, kendine zarar verme, dikkat ve hiperaktivite problemleri, depresyon ve anksiyete gibi problemler mental retardasyon olan çocuklar ve ergenlerde çok sık bulunmaktadır. Eşlik eden bu problemler mental retardasyon olan bireyin sosyal uyumunu azaltmakta, intihar düşüncelerini ve girişimlerini arttırmaktadır. Ayrıca mental retardasyon olan bireyler ilaç

yan etkileri açısından daha hassastırlar. Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda klinisyen farmakoterapi başlamayı düşündüğünde kanıtı dayalı son tedavi modellerini bilmeli ve kar/zarar oranını dikkate almalıdır.

Mental retardasyon olan çocuklarda ilaç seçimi konusunda yapılmış klinik çalışma sayısı çok azdır. Yapılan öneriler daha çok ampirik verilere ve klinik deneyimlere dayalıdır (Sturmey 2012). Mental retardasyon olan çocuklarda kullanılan ilaç grupları sıklıkla; antipsikotikler, stimulanlar ve diğer dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ilaçları, duygudurum düzenleyiciler ve diğer antiepileptik ilaçlar, antidepresanlar, anksiyolitikler, endokrinolojik ajanlar, vitaminler ve diğer ajanlardır.

### ANTİPSİKOTİKLER

Mental retardasyon olan bireylerde en sık kullanılan ilaç grubu antipsikotiklerdir (Doan ve ark. 2014). Mental retardasyonda antipsikotik kullanımının sıklıkla temel hedefi psikotik belirtileri sınırlamak değil, agresyon, kendine zarar verme, ciddi stereotipiler, hiperaktivite ve öfke krizleri gibi davranış problemlerini azaltmaktır (Matson ve ark. 2012).

Dört yüz yetmiş iki çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, çocukların %15.3'ünün antipsikotik kullandığı, antipsikotiklerden de en sık risperidon kullandığı bildirilmiştir (Scheifes ve ark. 2013). Antipsikotik ilaçlar mental retarde çocuklarda davranış problemlerini azaltmakla birlikte metabolik ve ekstrapiramidal (EPS) yan etkilere sıklıkla sebep olabilmektedir. Bu nedenle dikkatli bir şekilde kullanılmalıdırlar. 2015 yılında yapılan bir metaanalizde 912 katılımcılı 14 çalışma gözden geçirilmiş, antipsikotiklerin kısa dönemde davranış problemlerini azalttığı gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler ise prolaktin artışı ve kilo alımı olmuştur (McQuire ve ark. 2015).

Risperidon, antipsikotikler arasında en sık kullanılan ajandır. Türkiye'de çocuk ve ergenlerde kullanımı Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan

ilk atipik antipsikotik olan risperidon, çalışmalarda ülkemizde de en fazla reçete edilen atipik antipsikotik ajandır (Alan ve Kültür 2014).

Risperidon 5 yaş ve üstünde otizm ile ilişkili agresyon tedavisinde Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onayı almıştır. Ayrıca DSM-IV kriterlerine göre mental retardasyon tanısını karşılayan ve farmakolojik tedavi gerektirecek kadar ciddi agresyon veya diğer yıkıcı davranışları olan 5 yaş ve üstündekilere Avrupa İlaç ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından kullanım onayı verilmiştir. İrritabilitede önerilen başlangıç dozu 20 kilogramdan düşük çocuklarda 0,25 mg/gün olup, hedef doz 0,5 mg/gündür. Etketif doz aralığı 0,5-3 mg/gün şeklindedir. Yirmi kilogramdan büyük çocuklarda ise başlangıç doz 0,5 mg/gün olup, hedef doz 1 mg/gündür. Etketif doz aralığı 0,5-3 mg/gündür (Gerlach ve ark. 2014).

Üç yüz yirmi beş katılımcının olduğu 5 çalışmada risperidonun etkinliği plasebo ile karşılaştırılmış, karşı gelme davranışlarını azaltmakla plaseboya üstün olduğu bulunmuştur (Aman ve ark. 2002, Busner ve Targum 2007, Mianel ve Singh 1985, Shea ve ark. 2004, Snyder ve ark. 2002). Cohen ve arkadaşları (1988) risperidonun agresyonu ve kendine zarar vermeleri olan hastalarda önemli düzeltmeler yaptığını bildirmişlerdir. Aman ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada risperidonun tedavinin ilk haftasından başlamak üzere davranışsal sorunlarda düzeltmeler sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada risperidon, ortalama 1.16 mg/gün olarak kullanılmıştır. Sıklıkla bildirilen yan etkiler uyku hali, baş ağrısı, iştah artışı, kilo alımı, prolaktin artışı ve ekstrapiramidal yan etkileridir (Aman ve ark. 2002). Çocuk ve ergenlerde kilo alımına yol açması nedeniyle tedavi başlangıcında hemoglobin A1C (HbA1c), glukoz ve lipid profiline bakılması, daha sonra da periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir (Stahl 2014).

Bir atipik antipsikotik olan aripiprazol, D2 re-

septörlerinin parsiyel agonistidir. Bu özelliği nedeniyle 3. kuşak antipsikotik olarak da adlandırılır (Güler ve Yazgan 2008). Altı yaş ve üstünde otizmle ilişkili agresyon tedavisinde FDA onayı almıştır (Vitiello 2012). Bu yüzden yapılan çalışmaların çoğunda daha çok otizm spektrum bozukluğu (OSB) ile birlikte olan mental retarde çocuklar dahil edilmiştir. Başlangıç doz 2 mg/gün olup, önerilerin doz 5-10 mg/gün, maksimum doz 15 mg/gün şeklindedir (Gerlach ve ark. 2014).

Aripiprazolün etkinliğini değerlendirmek amacıyla 2014'te yapılan bir gözden geçirmeye dahil edilen 20 çalışmada aripiprazolün mental retardasyon, gelişim geriliği ve/veya otizm spektrum bozukluğu olan hastalarda davranış problemlerini azalttığı gösterilmiştir; ancak bu çalışmaların etki gücü zayıf olduğundan daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Deb ve ark. 2014). Aripiprazolün OSB olan çocuklarda irritabiliteyi azalttığı büyük bir randomize plasebo kontrollü çalışma ile desteklenmiştir (Findling ve ark. 2014).

Fragil-X Sendromu gelişim geriliğine sebep olan en yaygın genetik sendromlardan biridir. Erickson ve arkadaşları agresyon, kendine zarar verme ve ciddi öfke nöbetleri olan 12 Fragil-X Sendromlu hastayı aripiprazol (ortalama doz 9.8 mg/gün) kullanarak prospektif olarak 12 hafta takip etmişlerdir. Takip sonucunda hastalardan 10 tanesi (%87) tedaviye olumlu cevap vermiş. 2 hasta da yan etkiler sebebiyle tedaviye devam edememiştir. Çalışmada aripiprazolün Fragil-X Sendromlu hastalardaki irritabilite davranışlarında güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (Erickson ve ark. 2011).

Otizm spektrum bozukluğundaki irritabilitede aripiprazol ve risperidonun kafa kafaya karşılaştırıldığı bir randomize çift kör çalışmada, her iki ilaç da iki ay sonra Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC) skorlarında düşme sağlamıştır. Yan etkiler ve etkinlik açısından aripiprazol (ort doz 5.5 mg/gün) ile risperidon (ort doz 1.1 mg/

gün) arasında klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sebeple bu iki ilaçtan biri kullanılacaksa hastanın ve kliniğin durumuna göre seçim yapılmalıdır (Ghanizadeh ve ark. 2014).

Aripiprazol, dopamin reseptörleri dışında diğer tüm atipik antipsikotik ajanlar gibi 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine de bağlanır ve bu özelliği sayesinde kullanımı sırasında EPS yan etkileri görülme riski düşüktür. Kullanımı sırasında diğer antipsikotiklerin yaptığı hiperprolaktinemiye de nadiren rastlanmaktadır. M<sub>1</sub> muskarinik, kolinerjik ve H<sub>1</sub>-histaminik antagonistik özelliklerden yoksun olduğu için genellikle sedatize edici değildir. Kilo aldırıcı etkisi çok az veya yok denilebilir; ancak çocuklarda kilo aldırıcı etkisi erişkinlere oranla daha çok görülmektedir (Stahl 2014). Çocuk ve ergenlerde en sık bildirilen yan etkiler duygu durumunda değişkenlik ve saldırganlık (%35), mide bulantısı ve kusma, titreme, kilo alımı ve uykuya meyildir. Akatizi görülme oranı (%9) erişkinlerden daha düşük bulunmuştur. Bu popülasyonda plasebo kontrollü bir çalışmada EPS yan etkileri görülme oranı aripiprazol ile %25, plasebo ile %7 olarak bulunmuştur (Dogangün ve ark. 2008).

Olanzapin pek çok nörotransmitter bağlanma bölgesine afinitesi ile geniş bir reseptör profiline sahiptir (Stahl 2014). Klozapine benzer olarak serotonin ile ilişkili davranışsal aktivasyonu dopamin aracılı etkinliğinden fazladır. Klozapine göre D<sub>2</sub> afinitesi yüksektir ve nikotinik reseptörlere bağlanmaz; bu fark daha düşük dozlarda antipsikotik etkinin görülmesi ve nikotinik reseptörlerle ilgili yan etkilerin ortaya çıkmamasını açıklayabilir. Olanzapin ayrıca antikolinergik aktiviteye de sahiptir (Correll 2011). 2011 yılında yapılan bir çalışmada, 24 hafta birinci kuşak antipsikotik kullanan 62 hastada, olanzapin ve risperidona geçilmiştir. Yapılan izlemlerde olanzapin ve risperidonun agresyon davranışını birinci kuşak antipsikotiklere oranla daha iyi azalttığı gösterilmiştir (Amore ve ark. 2011). Olanzapin kullanılan vakaların tarandığı bir retrospektif çalışmada 20 yetişkin hasta ile ilgili veriler toplan-

mıştır. Agresyon, kendine zarar verme ve yıkıcı davranışları olan hastalarda ortalama 9,1 mg/gün (2,5-22,5 mg/gün) olanzapin kullanılmıştır. Hastalarda zamanla bu hedef semptomlarda gerileme saptanmıştır (Janowsky ve ark. 2003).

Davranış problemlerinde etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen olanzapin çocuk ve ergenlerde aşırı kilo alımına yol açması nedeniyle ilk seçenek olarak tedavide önerilmemektedir. Tedavi başlangıcında HgA<sub>1C</sub>, glukoz ve lipid profiline bakılması, daha da periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir (Pringsheim ve ark. 2011). Yüksek dozlarında bile EPS'nin görülmediği bir antipsikotiktir. Klozapin gibi aşırı sedasyon etkisi olmasa da H<sub>1</sub>,  $\alpha$ -1 adrenergik, M<sub>1</sub> antagonistik özellikleri nedeniyle bir miktar sedasyon görülebilir. Prolaktin düzeylerini pek yükseltmez (Güler ve Yazgan 2008, Stahl 2014, Vitiello 2012).

Ketiypinin klozapine benzer bir kimyasal yapısı var olup, oral farklı formlarda ve farklı dozlarda farklı etkilere sahiptir (Stahl 2014). Connor ve McLaughlin (2008) ortalama altı zeka seviyesindeki davranış bozukluğu olan 19 çocukta ketiypinin etkilerini araştırmıştır. 200 mg/gün ile 600 mg/gün doz aralığında kullanılarak 7 hafta sonra yapılan değerlendirmede davranış problemlerinde azalma bildirilmiştir. En sık karşılaşılan yan etkileri; baş ağrısı, postural hipotansiyon, taşikardi, kabızlık, sedasyon, kilo ve geçici ALT yüksekliğidir. Çocuk ve ergenlerde hipertansiyona yol açması nedeniyle tedavi başlangıcında ve daha sonra kan basıncının periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda ketiypin kullanan hastalarda akut EPS görülme oranı, plasebo kullanan hastalardan farklı bulunmamıştır (Correll 2011, Güler ve Yazgan 2008, Stahl 2014).

Haloperidol, birinci kuşak antipsikotiktir. Yüksek potentli bir D<sub>2</sub> agonisti olan haloperidol mental retardasyonu olan bireylerde, davranış problemlerinde sık kullanılan bir ajandır. Son dönemlerde EPS yan etkileri sebebiyle kullanım sıklığında azalma mevcuttur. Çocuklardaki baş-

langıç dozu 0.5 mg/gün şeklindedir. Lüzumu halinde 5-7 günde bir 0.5 mg/gün şeklinde doz artırımı yapılabilir (Correll 2011). Haloperidolle yapılan iki randomize plasebo kontrollü çalışmada (RPKÇ) mental retardasyonu olanlarda davranış problemlerini azalttığı bildirilmiştir. Ama bu çalışmalarda da EPS yan etkisi sıklıkla görülen yan etkilerdir (Aman ve ark. 1989, Burk ve Menolascino 1968).

2008 yılında Lancet'te yayımlanan bir makalede, 86 psikotik olmayan hastaya haloperidol, risperidon ve plasebo verilmiştir. Yapılan ilk sonuç değerlendirmesinde diğer çalışmaların aksine plasebo verilen hastalarda agresif davranışlarda belirgin düzelme gözlenmiştir: plasebo %79, risperidon %58, haloperidol %65. Bu çalışma sonucunda mental retardasyonu olan hastalarda antipsikotik tedavinin rutin tedavi olmaması gerektiği vurgulanmıştır (Tyrer ve ark. 2008).

Son yıllarda yapılan RPKÇ'lerde, ziklopentiksolün mental retarde çocuk ve ergenlerde davranış problemlerini azalttığı yönünde sonuçlar ortaya çıkmıştır (Hässlér ve ark. 2011). 2014 yılında yapılan bir çalışmada 39 hasta incelenmiş, 4 ile 20 mg/gün arasında verilen ziklopentiksol hedef semptom olan agresyonu azaltmakta plaseboya üstün bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler, uyku hali, yorgunluk ve EPS yan etkisidir (Hässlér ve ark. 2014).

### **STİMLANLAR VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HIPERAKTİVİTE SEMPTOMLARI İÇİN KULANILAN DİĞER İLAÇLAR**

Mental retardasyonu olan çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) sıklığının arttığı bilinmektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda mental retardasyon dışlanma kriteri olduğundan dolayı, bu grupta ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Aman ve ark. 2003).

Metilfenidat ile yapılan RPKÇ'lerin çoğunda,

metilfenidatın mental retardasyon olan bireylerde hiperaktiviteyi azalttığı bildirilmiştir. Fakat mental retardasyonu olan bireylerdeki cevap oranı (%40-60) tipik gelişim gösteren bireylere (%70-80) göre daha düşük orandadır (Greenhill ve ark. 2001, Jensen 1999). Mental retardasyonu olan çocuk ve ergenler uyku bozukluğu ve iştah azalması gibi yan etkilere daha duyarlıdır. Daha önceki çalışmaların aksine son zamanlarda yapılan büyük bir RPKÇ'de IQ'nun mental retardasyonu olanlarda tedavi etkinliğini etkilemediği bulunmuştur. Metilfenidatla plasebonun karşılaştırıldığı bu çalışmada, başlangıçta 0,5 mg/kg/gün şeklinde titre edilen ilaç, doz artırımı en az bir hafta aralıklı olmak üzere 1,5 mg/kg/güne kadar çıkılmıştır. 16 hafta sonra değerlendirilen sonuçlarda, metilfenidatın DEHB belirtilerini ebeveyn ve öğretmen bildirim ölçeklerinde azalttığı gösterilmiştir (Etki Boyutu: 0,39-0,52) (Simonoff ve ark. 2013).

Fetal alkol sendromu olan dört çocukta yapılan bir çalışmada, metilfenidatın DEHB semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Oesterheld ve ark. 1998). Velokardiyofasiyal sendromlu çocuklarda yapılan bir çalışmada metilfenidatın DEHB semptomlarını düzelterebileceği söylenmiştir (Green ve ark. 2011). Frajil X sendromu olan erkek çocuklarda yapılan bir çalışmada, metilfenidat, dekstroamfetamin ve plasebo karşılaştırılmış, metilfenidatın dekstroamfetamininden daha etkili olabileceği bildirilmiştir (Hagerman ve Murphy 1988). Bunun yanında bir başka çalışmada hafif düzeyde mental retardasyonu olan çocuklardaki DEHB semptomlarını azaltmada dekstroamfetaminin plaseboya göre üstün olduğu bildirilmiştir (Payton ve ark. 1989). Metilfenidat kullanımı ile ilgili sık bildirilen yan etkiler; karın ağrısı, mide bulantısı, baş ağrısı, uykusuzluk, iştah azalması ve sinirliliktir (Brown ve ark. 2005).

Atomoksetin, DEHB tedavisinde kullanılan diğer ajandır. Son RPKÇ'lerde atomoksetinin OSB'lilerde mental retardasyon olsa da olmasa da DEHB semptomlarını azalttığı bildiril-

mektedir (Harfterkamp ve Loo-Neus 2012). Bir RPKÇ'de 1,2 mg/kg/gün olarak kullanılan atomoksetinin sonuçları 8 hafta sonra plasebo ile karşılaştırılmış, DEHB semptomlarını orta derecede düzelttiği ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir (Harfterkamp ve Loo-Neus 2012). Uyku hali, yorgunluk, anoreksiya, bulantı ve iritabilite sık görülen yan etkilerdir.

Küçük bir çalışmada çocuklara klonidin iki haftada bir doz artırılarak 4 mcg/kg/gün, 6 mcg/kg/gün, 8 mcg/kg/gün şeklinde verilmiş; 6 hafta sonra sonuçlar plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada klonidinin mental retardasyonu olan DEHB'lilerde hem dikkatsizliği hem de hiperaktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Uyku hali, ağız kuruluğu ve iştahsızlık sık görülen yan etkilerdir. Bu yan etkilerin çoğu 2-4. haftalarda kaybolduğu için, hastalarda klonidin iyi tolere edilmiştir (Agarwal ve ark. 2001).

Gelişimsel geriliği olan çocuklarda yapılan küçük bir RPKÇ'de guanfazinin hiperaktiviteyi ve global işlevselliği düzelttiği gösterilmiştir (Handen ve ark. 2008). OSB'li çocuklarda yapılan büyük bir RPKÇ'de (olguların %63'ünde IQ<70) uzun salınlı guanfazin, ortalama 3 mg/kg/gün kullanılarak 8 hafta sonunda plasebo ile karşılaştırılmıştır. Guanfazinin hiperaktivite/impulsivite ve dikkatsizliği azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Etki Boyutu 1,67). Uyku hali, yorgunluk, duygusal kırılganlık ve iritabilite sık görülen yan etkilerdir. Bu yan etkiler zamanla azalmış, hastalar tarafından ilaç iyi tolere edilmiştir (Scahill ve ark. 2015).

### **DUYGUDURUM DÜZENLEYİCİLER VE DİĞER ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR**

Mental retardasyonu olan hastalarda duygudurum düzenleyiciler çok sık kullanılmasına rağmen, lityum dışında diğer ilaçlarla ilgili kanıta dayalı veriler çok kısıtlıdır. Bazı RPCT'lerde lityumun davranış problemlerini özellikle de agresyonu azalttığı gösterilmiştir. Craft ve arkadaşları (1987) tarafından yapılan bir RPKÇ'de

plazma lityum seviyesi 0,7 ile 1,2 mmol/l olacak şekilde 4 ay kullanılmıştır. Agresyonun hedef semptom olarak belirlendiği bu çalışmada lityum semptomların azalmasında %73 etkili iken, plasebo %30 kadar etkili bulunmuştur. Bulantı, diyare, baş ağrısı, poliüri, susama hissi ve tremor sık görülen yan etkilerdir (Craft ve ark. 1987). Başka bir lityum çalışmasında plazma lityum seviyesi 0,5 ile 0,8 mmol/l olarak tutulmuştur. Dört ay izlenen hastaların %56'sında agresyonda azalma gözlenmiş, %44'ünde ise bir değişiklik gözlenmemiştir (Tyrrer ve ark. 1993).

Sodyum valproat ile yapılan çalışmaların da sonuçları karışıktır. Bazı çalışmalarda etkili olduğu gösterilirken, bazılarında plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir (Hellings ve ark. 2005, Hollander ve ark. 2006). Yapılan bir çalışmada mental retardasyonu olan OSB'li hastalarda sodyum valproat iritabiliteyi azaltmada etkili bulunmuştur. Bu çalışmada semptomların düzelme oranı sodyum valproatın kan düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Kan düzeyi 87-110 mcg/ml olan grupta cevap oranı %100 olarak bulunmuştur (Hollander ve ark. 2010).

Karbamazepinle yapılan küçük bir çalışmada, karbamazepinin mental retardasyonu olan hastalarda davranış problemlerini azaltabileceği gösterilmiştir (Reid ve ark. 1981).

Janowsky ve arkadaşları tarafından topiramamat (ortalama 202 mg/gün, 150-350 mg/gün aralığında) kullanılarak yapılan bir çalışmada, agresyon, kendine zarar verme ve davranış problemleri olan mental retarde hastalarda 3 ve 6 aylarda yapılan değerlendirmelerde istatistik olarak anlamlı düzelmeler görülmüştür. Çalışmada 22 hastadan sadece 4'ü yan etkiler sebebiyle devam edememiştir. Bu yüzden topiramamat bu tür davranış problemlerinde tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (Janowsky ve ark. 2003).

### **ANTİDEPRESANLAR**

Mental retardasyonu olan kişilerde antidepre-

sanların kullanımına yönelik kanıtlar, yanıt oranının düşük olmasına ve yan etkilerin sık görülmesine bağlı olarak ümit verici değildir. İlaçların etkili olduğu gösterilen alanlar, kendine zarar verme davranışları ve tekrarlayıcı/kompulsif davranışlardır. Eğer arka planda depresyon ya da anksiyete bozukluğu varsa antidepresanlar söz konusu davranışları beklendiği gibi daha iyi düzeltmektedir.

Fluoksetin ile yapılan bir çalışmada günlük 20-80 mg arasında dozlar kullanılmıştır. Yanıt oranı %11-60 arasındadır. Bu çalışmada uykusuzluk, hiperaktivite, ajitasyon gibi yan etkiler sebebiyle tedaviyi bırakma oranı yüksek bulunmuştur (Cook ve ark. 1992). Bodfish ve Madison (1993) kompulsif davranışları, kendine zarar verme ve agresyonu hedefleyerek yaptıkları çalışmada fluoksetin kullanmışlardır. Dört aylık izlem sonucunda hastaların sadece %44 ü tedaviye yanıt vermiştir (Bodfish ve Madison 1993).

Sertralin ile yapılan bir çalışmada, kendine zarar vermesi ve ajitasyonu olan mental retarde çocuklar değerlendirilmiştir. 25 mg/gün-150 mg/gün aralığında kullanılan dozları, 1 hasta dışında diğer 8 hasta iyi tolere etmiştir. Dört hafta sonra yapılan değerlendirmede semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (Hellings ve ark. 1996).

Paroksetin, kendine zarar verme ve agresyonu olan mental retardelerde yapılan bir çalışma ile test edilmiştir. İlk ay agresyon şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, sonra yapılan değerlendirmede bu fark kalmamıştır. Açık uçlu bir çalışma olduğu için, sınırlılıkları bulunan bu çalışmada paroksetinin etkinliği tam olarak değerlendirilememiş olup, daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Davanzo ve ark. 1997). Depresyonu olan mental retarde ergenlerde paroksetin (20-40 mg/gün) kullanılarak yapılan bir çalışmada, Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) total skorlarında önemli azalma görülmüştür (%41) (Masi ve ark. 1997).

Duygulanım, motivasyon, motor aktivite ve vital

bulgularda değişikliklerle karakterize depresif bozukluk tanılı mental retarde 20 hasta ile yapılan bir çalışmada sitalopram kullanılmıştır. 20 mg/günle tedaviye başlanmış, maksimum 60 mg/güne kadar çıkmıştır. İyi tolere edilen ilaçla bir yıl sonra yapılan değerlendirmede, depresif semptomlarda azalma saptanmıştır (Verhoeven ve ark. 2001)

Bir vaka bildiriminde essitalopram kullanılan hastada agresif, kendine zarar verici davranışlar azalmış, yan etki görülmemiştir (Kalapatapu 2009).

## ANKSİYOLİTİKLER

Anksiyolitikler de diğer ilaçlar gibi mental retardasyonu olan çocuk ve ergenlerde davranış problemlerini azaltmada sık kullanılan ilaçlar olmalarına rağmen, kanıta dayalı veriler sınırlıdır. Benzodiyazepinler davranış problemleri olan mental retardelerde durumu bazen kötüleştirildiği gibi uzun dönem kullanımları tolerans ve çekilme semptomlarında artışa sebep olabilir (Puustinen ve ark. 2012). Bir gözden geçirmede benzodiyazepin (klonazepam, lorazepam, diya-zepam) kullanan 446 hastada davranışsal yan etkiler %13 olarak saptanmıştır. (Kalachnik ve ark. 2002).

Buspironun davranış problemleri üzerine etkileri konusunda da tam bir görüş birliği yoktur. King ve Davanzo (1996) tarafından yapılan bir çalışmada buspiron 25-60 mg/gün (ortalama 52 mg/gün) olarak kullanılmış, kendine zarar verme ve davranış problemlerinde herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir. Bu sonuçların tersini belirten başka bir çalışmada mental retardasyonu olan hastalara davranış problemleri sebebiyle buspiron verilmiş; 20-50 mg/gün aralığında kullanılan buspironla, davranış problemlerinde azalma, sosyalleşmede iyileşme görülmüştür (Verhoeven ve Tuinier 1996).

Açık uçlu çalışmalar beta blokerlerin mental retardasyonu olan hastalarda kendine zarar verme

davranışlarını ve agresyonu azaltabileceğini belirtmektedir (Kuperman ve Stewart 1987). IQ'su 50'den düşük olan 19 hastada agresyon sebebiyle başlanan propranolol hastaların 12'sinde belirgin şekilde düzelme, 4'ünde orta derecede düzelme gerçekleştirmiş, 3'ünde herhangi bir değişiklik yapmamıştır. Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine çok yüksek dozlar (ortalama 520 mg/gün) kullanılmamış, ortalama 120 mg/gün kullanılmıştır (Ratey ve ark. 1986).

### ENDOKRİNOLOJİK AJANLAR

Prader-Willi sendromu, başta mental retardasyon, duygulanım bozukluğu (duygusal dengelessizlik), kaslarda güç kaybı ve hipotonus (kas gevşekliği), kısa boyla beraber iştah bozukluğuna bağlı morbid obezitenin gözlemlendiği nadir bir genetik hastalıktır. Bu hastalarda yapılan bazı RPKÇ'lerde büyüme hormonu uygulamasının bilişsel ve davranışsal sorunları düzeltebileceği gösterilmiştir (Myers ve ark. 2007, Whitman ve ark. 2002). Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, büyüme hormonunun kısa vadede bazı bilişsel bozulmaları engellediği, 4 yıllık tedavi sonunda da soyut mantık yürütme ve görsel uzamsal becerilerde gelişmeler sağladığı gösterilmiştir (Siemensma 2012).

Mental retardasyonu olan kişilerde yapılan RPKÇ'lerde melatoninin uyku problemlerini azalttığı ve ilaç yan etkilerine oldukça açık olan bu kişilerde iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Wirojanan ve ark. 2009).

### VİTAMİNLER VE DİĞER AJANLAR

Folik asit ve betain ile yapılan iki RPKÇ'de Rett ve Angelman Sendromlu hastalar 12 ay boyunca izlenmiştir. İzlem sonunda davranışsal ve gelişimsel ölçümlerde plasebodan istatistiksel olarak anlamlı farklı sonuçlar çıkmamıştır (Glaze ve ark. 2009, Peters ve ark.2010)

Bird ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan bir RPKÇ'de Angelman Sendromlu mental retarde

hastalara vitamin B12, betain, kreatin ve metafolin verilmiştir. Bu çalışmada da benzer şekilde plasebodan farklı bir sonuç elde edilememiştir (Bird ve ark. 2011). Günümüzde çok sık kullanılan antioksidanlar (A, E, C vitamini, selenyum ve çinko) ve folik asitle yapılan bir çalışmada Down sendromlu hastalar 18 ay boyunca izlenmiştir. Psikomotor ve dil gelişimlerinde plasebodan anlamlı farklılık gösterilememiştir (Ellis ve ark. 2008).

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Mental retardasyonu olan bireylerde psikotrop ilaçlar sık kullanılmasına rağmen kanıta dayalı bilgiler oldukça sınırlıdır. Özellikle risperidon olmak üzere, antipsikotiklerin mental retarde çocuk ve ergenlerde davranış problemlerini azalttığı gösterilmiştir. Ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve uzun dönem antipsikotik kullanımına bağlı metabolik sorunlar endişe vericidir. Bu yüzden işlevselliği ciddi derecede bozan durumlarda kullanılmalıdır.

Metilfenidatin mental retardasyonu olanlarda DEHB semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Etki düzeyi normal gelişen bireylere göre daha azdır. İrritabilite, iştah azalması ve uyku bozuklukları en sık görülen yan etkileridir. Atomoksetinin de etkin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle uzun salımlı guanfazin olmak üzere  $\alpha$ -agonistler, mental retardasyonu olan bireylerde ümit verici olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Lityum ve diğer duygudurum düzenleyiciler, mental retardasyonu olan bireylerde davranış problemlerini azaltmakta etkili olabilir ama yapılan çalışmaların çoğu eski ve metodolojik olarak sorunlu olduğu için yeni çalışmalar gereklidir. Antidepresanlar mental retardasyonu olan bireylerde az tolere edildiği için kullanımları oldukça sınırlıdır. Tekrarlayıcı/stereotipik davranışlar veya diğer davranış problemlerinde kullanımlarını destekleyici kanıtlar da zayıftır. Anksiyolitiklerin davranış problemleri, anksiyete ve duygudurum semptomlarında kullanımlarını destekleyici kanıtlar



sınırlıdır. Beta blokerlerin kendine zarar verme ve agresyon davranışlarını azaltabileceği bildirilmektedir. Büyüme hormonunun bilişsel ve davranışsal sorunları azaltabileceği birkaç RPCT ile desteklenmiştir. Melatonin uyku problemlerini azaltarak, davranış problemlerinin azalmasına dolaylı olarak katkı sağlayabilir. Diyet ve vitamin destekleyicileri bilişsel fonksiyonlara ek katkı sağlamamaktadır. Son olarak mental retardasyonu olan bireylerde daha geniş ve metodolojik olarak daha iyi çalışmalar yapılarak klinisyenler kanıtı dayalı veriler ışığında yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Agarwal V, Sitholey P, Kumar S ve ark. (2001) Double-blind, placebo-controlled trial of clonidine in hyperactive children with mental retardation. *Ment Retard* 39:259–267.
- Alan BE, Kültür EÇ (2014) Ergenlik öncesi risperidon kullanımı: Meta-analitik değerlendirme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 57:78- 86.
- Aman MG, Buican B, Arnold LE (2003) Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: Analysis of three aggregated studies. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 13:29–40.
- Aman MG, De Smedt G, Derivan A ve ark. (2002) Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiat* 159:1337–1346.
- Aman M, Teehan C, White A ve ark. (1989) Haloperidol treatment with chronically medicated residents: dose effects on clinical behavior and reinforcement contingencies. *Am J Ment Retard* 93: 452–460.
- Amore M, Bertelli M, Villani D ve ark. (2011) Olanzapine vs. risperidone in treating aggressive behaviours in adults with intellectual disability: a single blind study. *Journal of Intellectual Disability Research* 55:210-218.
- Bird L, Tan W, Bacino C ve ark. (2011) A therapeutic trial of pro-methylation dietary supplements in Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 155:2956–2963.
- Bodfish JW, Madison JT (1993) Diagnosis and fluoxetine treatment of compulsive behavior disorder of adults with mental retardation. *Am J Ment Retard* 98:360-367.
- Brown RT, Amler RW, Freeman WS ve ark. (2005) Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Overview of the evidence. *Pediatrics* 115:749–757.
- Burk H, Menolascino F, Cullari S (1968) Haloperidol in emotionally disturbed mentally retarded individuals. *Am J Psychiatry* 124:1589–1591.
- Busner J, Targum SD (2007) The Clinical Global Impressions Scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiat* 4:28–37.
- Cohen SA, Igrih K, Lott RS ve ark. (1998) Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *Journal of autism and developmental disorders* 28:229-233.
- Connor DF, McLaughlin TJ, Jeffers-Terry M (2008) Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 18:140-156.
- Cook E, Rowlett R, Jaselskis C ve ark. (1992) Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 31:739–745.
- Correll CU (2011) Antipsychotic Agents: Traditional and Atypical. Martin A., Scahill L., Kratochvil C.J. ed, *Pediatric Psychopharmacology Principles and Practice*. 2nd ed. New York: Oxford University Press: s:312-338.
- Craft M, Ismail I, Krishnamurti D ve ark. (1987) Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial. *J Ment Sci* 150:685–689.
- Davanzo PA, Belin TR, Widawski MH ve ark. (1997) Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *American Journal on Mental Retardation* 102:427-437.
- Deb S, Farmah BK, Arshad E ve ark. (2014) The effectiveness of aripiprazole in the management of problem behaviour in people with intellectual disabilities, developmental

## KARADAĞ VE GÖKÇEN

disabilities and/or autistic spectrum disorder—A systematic review *Research in developmental disabilities* 35:711-725.

Doan T, Ware R, McPherson L ve ark. (2014) Psychotropic medication use in adolescents with intellectual disability living in the community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23:69-76.

Dogangün B, Karaçetin G, Kayaalp L (2008) Çocuk ve Ergenlerde Aripiprazole Kullanımıyla İlgili Bir Gözden Geçirme. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 15:163-175.

Ellis J, Tan H, Gilbert R ve ark. (2008) Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 336:594-597.

Erickson CA, Stigler KA, Wink LK ve ark. (2011) A prospective open-label study of aripiprazole in fragile X syndrome. *Psychopharmacology* 216:85-90.

Erman H, Anlar B (2008) Zihinsel Gelişim (Zeka) Gerilikleri, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı içinde. Çetin FÇ, Coşkun A, İşeri E, Motavallı N, Pehlivanlı B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F (eds) Ankara: Hekim Yayın Birliği. s:187-188.

Findling RL, Mankoski R, Timko K ve ark. (2014) A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 75:22-30.

Manfred G, Warnke A, Greenhill G (2014) *Psychiatric Drugs in Children and Adolescents*: Wien: Springer-Verlag.

Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M (2014) A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 45:185-192.

Glaze D, Percy A, Motil K ve ark. (2009) A study of the treatment of Rett syndrome with folate and betaine. *J Child Neurol* 24:551-556.

Green T, Weinberger R, Diamond A ve ark. (2011) The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21:589-595.

Greenhill L, Swanson J, Vitiello B ve ark. (2001) Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:180-187.

Güler AS, Yazgan MY (2008) Antipsikotikler. Çuhadaroğlu Çetin F. ve ark. (ed) *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. 1. baskı. Ankara: Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, s:617-630.

Hagerman R, Murphy M, Wittenberger M (1988) A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 30:377-392.

Handen B, Sahl R, Hardan A (2008) Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 29:303-308.

Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa R ve ark. (2012) A randomized doubleblind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51:733-741.

Häßler F, Glaser T, Reis O (2011) Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behavior in adults with mental retardation—a 2-year follow-up on a withdrawal study. *Pharmacopsychiatry* 44:339-343.

Hässler F, Dück A, Jung M ve ark. (2014) Treatment of Aggressive Behavior Problems in Boys with Intellectual Disabilities Using Zuclopenthixol. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24:579-581.

Hellings JA, Kelley LA, Gabrielli WF ve ark. (1996) Sertraline Response in Adults with Mental Retardation and Autistic Disorder. *J Clin Psychiatry* 57:333-336.

Hellings J, Weckbaugh M, Nickel E ve ark. (2005) A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 15:682-692.

Hollander E, Chaplin W, Soorya L ve ark. (2010) Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 35:990-998.

Hollander E, Soorya L, Wasserman S ve ark. (2006) Di-

- valproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. Int J Neuropsychopharmacol* 9:209–213.
- Janowsky DS, John MD (2003) Olanzapine for self-injurious, aggressive, and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *J Clin Psychiatry* 64:1258-1265.
- Janowsky DS, Kraus JE, Barnhill J ve ark. (2003) Effects of topiramate on aggressive, self-injurious, and disruptive/destructive behaviors in the intellectually disabled: an open-label retrospective study. *J Clin Psychopharmacol* 23:500-504.
- Jensen PS (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry* 56:1073.
- MTA Cooperative Group (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 56:1073-1086.
- Kalachnik J, Hanzel T, Sevenich R ve ark. (2002) Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *Am J Ment Retard* 107:376–410.
- Kalapatapu RK (2009) Escitalopram treatment of stereotypic movement disorder in an adolescent with mitochondrial disorder and mental retardation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19:313-316.
- King B, Davanzo P (1996) Buspirone treatment of aggression and self-injury in autistic and nonautistic persons with severe mental retardation. *Dev Brain Dysfunction* 90:22–31.
- King BH, Toth KE, Hodapp RM ve ark. (2009) Intellectual disability. *Comprehensive textbook of psychiatry* (9th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, s:3444–3474.
- Kuperman S, Stewart M (1987) Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. *Psychosomatics* 28:215–320.
- Masi G, Marcheschi M, Pfanner P (1997) Paroxetine in depressed adolescents with intellectual disability: an open label study. *J Intellect Disabil Res* 41:268–272.
- Matson JL, Mahan S (2010) Antipsychotic drug side effects for persons with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 31:1570-1576.
- Matson J, Tureck K, Rieske R (2012) The questions about behavioral function (QABF): current status as a method of functional assessment. *Res Dev Disabil* 33:630-634.
- McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, ve ark. (2015) Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 15:303.
- Aman MG, Singh NN, Stewart AW ve ark. (1985) Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic* 89:485-491.
- Myers S, Whitman B, Carrel A ve ark. (2007) Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet* 143:443–448.
- Oesterheld J, Kofoed L, Tervo R ve ark. (1998) Effectiveness of methylphenidate in native American children with fetal alcohol syndrome and attention deficit/ hyperactivity disorder: a controlled pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 8:39–48.
- Payton J, Burkhart J, Hersen M ve ark. (1989) Treatment of ADDH in mentally retarded children: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:761–767.
- Peters S, Bird L, Kimonis V ve ark. (2010) Double-blind therapeutic trial in Angelman syndrome using betaine and folic acid. *Am J Med Genet* 152:1994– 2001.
- Pringsheim T, Doja A, Belenger S ve ark. (2011) Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatrics & Child Health* 16:590-598.
- Puustinen J, Nurminen J, Vahlberg T ve ark. (2012) CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2:57–68.
- Ratey J, Mikkelsen E, Smith G ve ark. (1986) Beta-blockers

## KARADAĞ VE GÖKÇEN

in the severely and profoundly mentally retarded. *J Clin Psychopharmacol* 6:103–107.

Reid A, Naylor G, Kay D (1981) A double-blind, placebo controlled, crossover trial of carbamazepine in overactive, severely mentally handicapped patients. *Psychol Med* 11:109–113.

Scahill L, McCracken J, King B ve ark. (2015) Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 172:1197–1206.

Scheifes A, de Jong D, Stokler JJ ve ark. (2013) Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability. *Res Dev Disabil*. 34:3159–3167.

Shea S, Turgay A, Carroll A ve ark. (2004) Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114: e634–41.

Siemensma E, Tummars-de Lind van Wijngaarden R, Festen D ve ark. (2012) Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2307–2314.

Simonoff E, Taylor E, Baird G ve ark. (2013) Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 54:527–535.

Snyder R, Turgay A, Aman M ve ark. (2002) Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1026–1036.

Stahl SM (2014) *Essential Psychopharmacology, Prescriber's*

*Guide*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press.

Sturme P (2012) Treatment of psychopathology in people with intellectual and other disabilities. *Can J Psychiatry* 57:593–600.

Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z ve ark. (2008) Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet* 371:57–63.

Tyrer S, Aronson M, Lauder J (1993) Effect of lithium on behavioural factors in aggressive mentally handicapped subjects. In: Birch NJ, Padgham C, Hughes MS, editors. *Lithium in Medicine and Biology*. Carnforth: Marius Press, s:119–126.

Verhoeven W, Tuinier S (1996) The effect of buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study. *J Intellect Disabil Res* 40:502–508.

Verhoeven W, Veendrik-Meekes M, Jacobs G ve ark. (2001) Citalopram in mentally retarded patients with depression: a long-term clinical investigation. *Eur Psychiatry* 16:104–108.

Vitiello B (2012) Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In: Rey JM (ed) *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. Whitman B, Myers S, Carrel A, Allen D (2002) The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics* 109: e35.

Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R ve ark. (2009) The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 5: 145–150.