

# OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI OLGULARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE VARLIĞINDA METİLFENİDAT KULLANIMI

Ülkü AKYOL ARDIÇ\*, Eyüp Sabri ERCAN\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları içinde önemli bir yer tutan dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) oldukça sık olarak bir arada görülebilen psikiyatrik bozukluklardır. YGB güncel DSM-5 ölçütlerine göre otizm spektrum bozuklukları (OSB) başlığı altında incelenmektedir. DSM-IV'te OSB tanısı DEHB tanısı için bir dışlama ölçütüyken DSM-5'te OSB olan olgularda DEHB tanısı konabilmesine olanak verilmiştir. Çok sık olarak görülen OSB olan olgularda DEHB'nin tedavisi de üzerinde araştırmaların hala sürdüğü bir alandır. Metilfenidat (MPH), DEHB'nin tedavisinde en çok araştırılmış olan ajandır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda MPH'nin oldukça iyi bir etkinlik ve güvenilirlik profiline sahip olduğu gösterilmiş olsa da, DEHB ile eşzamanlı olarak OSB bulunan olgularda MPH tedavisi hakkında yapılan çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar alınmıştır. Bu gözden geçirmenin amacı yazında DEHB ve OSB belirtileri eşzamanlı olarak bulunan olguların tedavisi hakkında yapılan çalışmaların özetlenmesi ve bu klinik başlık altında yer alan hastaların tedavilerine yön gösterebilecek bir durum tespiti yapmaktır. **Yöntem:** Bu gözden geçirmenin amacına yönelik olarak güncel yazın taraması gerçekleştirilmiş ve konu hakkında altısı plasebo kontrollü, beşi de kontrollü olmayan klinik araştırma tespit edilmiştir. Bu araştırmalarda 193'ü kontrollü, 567'si kontrollü olmayan çalışmalarda yer almak üzere toplam 760 hastaya ait sonuçlar değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Toplam 11 çalışmada yer alan hastaların 640'ı erkek (%84.2), 120'si kız (%15.8) idi ve hastalar 0-21 yaşları arasında yer alıyordu. Elde edilen bulgulara göre DEHB+OSB olan olgularda MPH tedavisi ile 10 çalışmada olumlu sonuçlar elde edilebilmiştir. Bu çalışmalarda dikkatsizlik, hiperaktivite, impulsivite, karşıt gelme gibi DEHB belirtilerinde iyileşmeler kaydedilmiştir. Çalışmaların bazılarında ise yan etkilerde artıştan bahsedilmiştir. Bunların dışında kalan bir çalışmada ise stimülanların OSB olan olgularda zayıf tolere edildiği ve elde edilen yanlıların OSB alt tiplerine göre fark gösterdiği bildirilmiştir. **Sonuçlar:** DEHB ile eşzamanlı olarak bulunan OSB olgularında psikostimülanların kullanımı genellikle olumlu sonuçlar alınabileceğine işaret etse de, yan etkilerde izlenen artışlar gibi olumsuz bulgular bu hastaların tedavilerine yönelik daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmaların gerektiğini göstermiştir.

**Anahtar sözcükler:** DEHB, metilfenidat, otizm.

## SUMMARY: METHYLPHENIDATE USE IN THE PRESENCE OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY IN CASES WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER: A REVIEW

**Objective:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and pervasive developmental disorders (PDD) are psychiatric disorders that constitute a substantial area in neurodevelopmental disorders of childhood, and have high rates of being comorbid with each other. PDDs are classified under the headline of Autism Spectrum Disorders (ASD) regarding current DSM-5 criteria. While having the diagnosis of ASD was among exclusion criteria for ADHD diagnosis in DSM-IV, DSM-5 has given the possibility of diagnosing ASD cases with ADHD. Research on treatment of ADHD in ASD cases that are a commonly encountered clinical situation, is ongoing. Methylphenidate (MPH) is the most studied agent in the treatment of ADHD. Although studies so far have shown that MPH has favourable efficiency and safety profile, conflicting results have been obtained in studies about MPH treatment in ASD cases with ADHD comorbidity. Aim of this review was to summarize the current data in the literature regarding treatment of cases that have concurrent symptoms of ADHD and ASD while maintaining a possible directory for the management and treatment of these cases and their treatment that are classified under this headline, in the future. **Method:** A literature search was performed within the context of the aim of this and 6 placebo-controlled and 5 non-controlled clinical studies were found. These studies included the results from a total of 760 patients, where 193 were from controlled, and 567 from uncontrolled studies. **Results:** Among the total number of 11 studies, 640 patients were boys (84.2%), and 120 were girls (15.8%), and they were between 0 to 21 years of age. According to the findings, favourable response to MPH was obtained in cases diagnosed with ASD+ADHD from 10 studies. In these studies, improvements in ADHD symptoms such as attention deficiency, hyperactivity, impulsivity and oppositional defiant behaviour. However, some studies reported an increase in adverse effects. One remaining study reported that stimulants were tolerated poorly in patients with ASD, and this response was also varied among ASD subtypes. **Conclusion:** Even though psychostimulant therapy generally yields to positive outcomes in the treatment of ASD patients with ADHD comorbidity, reported increases in adverse effects suggest that more comprehensive randomized controlled studies about the treatment would be required in these patients.

**Key words:** ADHD, methylphenidate, autism

## GİRİŞ

Yaygın gelişimsel bozukluklar; erken çocukluk döneminde başlayan sosyal beceri, dil gelişimi

ve davranış alanında uygun gelişmeme veya kaybin olduğu bir grup psikiyatrik bozukluktur. Genel olarak bu bozukluklar gelişimin birçok

\* Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Denizli.

\*\* Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD., İzmir.

Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 23 (2) 2016

alanını etkilerler ve süreğen işlev kayıplarına yol açarlar. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından yayınlanan DSM-IV ölçütlerine göre bu başlık altında Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve başka türlü sınıflanamayan yaygın gelişimsel bozukluk yer alır (APA 1994). APA tarafından yakın zamanda duyurulan DSM-5 ölçütlerine göre ise bu alt gruplar tek başlık altında toplanarak, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olarak birleştirilmiştir (APA 2014, Young ve ark. 2013). (Okuyucu açısından karışıklığa yol açmaması için yazıda OSB terimi kullanılmıştır)

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocukluk çağında başlayan, kişinin yaşına uygun olmayan dikkatsizlik, hiperaktivite ve impulsivite ile karakterize nöropsikiyatrik bir bozukluktur (Ercan 2008, APA 1994). İlkokul çağındaki çocuklarda en sık görülen nörodavranışsal bozukluk olan DEHB (Biederman ve ark 2005), normal gelişimi, akademik ve sosyal alanlardaki işlevselliği olumsuz etkilemektedir (Spetie ve ark. 2007). Son yıllarda yapılan oldukça kapsamlı bir meta analiz çalışmasında DEHB'nin tüm dünyadaki ortalama prevalansının %5.29 olduğu ve erkeklerde kızlardan daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (Cantwell ve ark. 1985).

DSM-IV ölçütlerine göre OSB, DEHB tanısı için bir dışlama ölçütü olmakla birlikte gerek günlük klinik uygulamalarda gerekse bilimsel yazında OSB olan olguların neredeyse %50 kadarında DEHB görüldüğü belirtilmektedir (Gadow ve ark. 2006). Grzadzinski ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada OSB olan bireylerde DEHB belirtileri görülme sıklığı, genel toplum taramalarında %13-50 arasındayken, bu oran klinik örneklemde %20-85 arasında değişmektedir (Grzadzinski ve ark. 2011). Lee ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ise OSB olan olgularda %78'e kadar çıkan yüksek DEHB komorbiditesi olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark. 2006). Yapılan diğer çalışmalarda da Goldstein ve arkadaşları %60, Frazier ve arkadaşları ise

%83 gibi yüksek bir oran bulmuşlardır (Frazier ve ark. 2001, Goldstein ve ark. 2004). OSB ve DEHB'nin birlikte sık olarak görüldüğüne ilişkin yazında görüş birliği bulunduğundan DSM-5 tanı ölçütleri kapsamında DEHB için OSB tanısı alma dışlama ölçütü olmaktan çıkarılmıştır (APA 2014). DEHB ve OSB klinik olarak birbirinden farklı iki bozukluk olmalarına karşın genetik, bilişsel ve nörobiyolojik etkilenmeler/kayıplar birtakım kesişme notaları olduğunu göstermektedir:

- a) DEHB'de ana semptomlardan biri olan dürtüsellikten kaynaklanan sosyal sorunlara çok sık rastlanmaktadır. Sosyal sorunlar aynı zamanda OSB'nin çekirdek belirtilerinden biri olma özelliğindedir. Yine DEHB'de sıkça görülen sosyal iletişimde ani reaksiyon gösterme ve sosyal ipuçlarını yanlış yorumlama OSB'de de görülmektedir. Ayrıca Ayaz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada DEHB tanılı bireylerde duygusal yüz ifadelerini okumada zorluk gibi otistik özelliklerin olduğu bulunmuştur (Ayaz ve ark. 2013).
- b) Altta yatan mekanizma farklı olmakla birlikte amaca yönelik davranışlar ve planlamayla ilgili yürütücü işlevlerdeki bozukluklar hem DEHB hem de OSB'de görülmektedir.
- c) Hem OSB hem DEHB olan olgularda kromozom 16p13 bölgesinin sorumlu genler arasında olması ortak genetik bağlantı olduğunu göstermektedir. (Smalley ve ark 2002).

### *Metilfenidat Tedavisi*

DEHB sık olarak çeşitli psikiyatrik hastalıklarla bir arada görüldüğünden DEHB'nin tedavisinde en sık araştırılmış ilaç olan MPH, DEHB'ye eşlik eden çok sayıda psikiyatrik bozukluğun bulunduğu durumda da araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda DEHB ve OSB bir arada olan olguların MPH tedavisini iyi tolere ettikleri öne sürülmekle birlikte, diğer bir kısım araştırmalar ve pediatrik psikofarmakoloji kitapları DEHB ve OSB'nin

bir arada görüldüğü durumlarda MPH'in iyi tolere edilemediği konusunda yoğunlaşmaktadır. OSB olan DEHB belirtileri olan olguların MPH'i neden daha kötü tolere ettikleri ise açıklığa kavuşmamıştır. DEHB olan olgularda MPH oldukça iyi tolere edilebilirken DEHB ve OSB'nin bir arada görüldüğü olgularda MPH'in tolere edilmediğine ilişkin çelişkili görüşler bulunmaktadır. Ancak pek çok klinisyen, OSB olan hastalarda MPH ve deksamfetamin gibi stimülan ilaçların etkin olmadıkları veya stereotipileri kötüleştirdikleri yönündeki deneyimler nedeniyle bu ilaçları OSB olan olgulara reçete etmekten kaçınmaktadırlar (Barkley ve ark. 1990).

Yazın gözden geçirildiğinde OSB ve eşlik eden DEHB olan olgularda MPH kullanımı ile ilgili yapılmış 11 çalışmaya rastlanmaktadır. Bunlardan 6 tanesi plasebo kontrollü çalışma iken 5 tanesi kontrollü olmayan çalışmalardır. Bu çalışmaların sonuçları genelde benzerlik göstermekle birlikte birtakım farklılıklar da bulunmaktadır.

## YÖNTEM

Bu gözden geçirmenin amacına yönelik olarak PubMed-MEDLINE, Science Citation Index Expanded, Social Sciences Citation Index ve Google akademik, PDD (Pervasive Developmental Disorder), MPH, ASD, ADHD, stimülan, YGB, DEHB ve OSB vb anahtar kelimelerle güncel yazın taraması gerçekleştirilmiş ve konu hakkında altısı plasebo kontrollü, beşi de kontrollü olmayan klinik araştırma tespit edilmiştir. Bu araştırmalarda 193'ü kontrollü, 567'si kontrollü olmayan çalışmalarda yer almak üzere toplam 760 hastaya ait sonuçlar değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

### *Kontrol Grubu Olan Çalışmalar*

Quintana ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen plasebo kontrollü çift kör çapraz geçişli bir çalışmaya OSB için DSM-III-R tanısı olan 7-11 yaş arası 10 çocuk dahil edilmiş ve hastalara

plasebo ve iki farklı dozda MPH (10 mg ve 20 mg BID) uygulanmıştır. Çalışmada MPH'in hiperaktivite semptomlarının kontrolünde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme sağladığı tespit edilmiş ve belirgin yan etkiler oluşturmadığı gözlenmiştir (Quintana ve ark. 1995).

Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network grubu tarafından yapılan ve DSM-4 kriterlerine göre OSB tanısı alan 5-13 yaş aralığında 72 kişiyi kapsayan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada hastalara 1 haftalık test dozu süresini takiben 4 hafta boyunca 3 farklı doz MPH (0.125, 0.250, 0.500 mg/kg, günde 3 kez) verilmiş, bu süreden sonra da her hasta için en iyi cevap alınan dozda devam edilerek hastalar 8 hafta kadar sürdürüm tedavisi ile izlenmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında uygulanan 3 farklı MPH dozu da plaseboya göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Bu çalışmada olguların MPH'a verdikleri yanıt otizmi olmayan DEHB olan olguların MPH'a verdiği yanıtın daha düşük olarak bulunmuştur. Tedavi süresince en çok saptanan yan etkilerin ise DEHB olan olgulara kıyasla daha fazla oranda görülen iştah kaybı, uykuya dalmakta güçlük, gastrointestinal yakınmalar, huzursuzluk ve ani duygusal tepkiler olduğu tespit edilmiştir (RUPP 2005) RUPP çalışmasının ikinci değerlendirmesi olarak yapılan diğer bir çalışmada ise Posey ve arkadaşları yaş grubu, IQ ve OSB alt tipinin etkisi olmadan MPH'ı plaseboya göre belirgin olarak üstün bulmuşlardır (Posey ve ark. 2007).

On üç otizm tanısı alan vakanın (5-11 yaş) yer aldığı çift kör plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada ise MPH kullanımında (0.3 ve 0.6 mg/kg dozunda) 8 vakada Connors Hiperaktivite İndeksinde %50 azalma görüldüğü, yan etkilerin ise en fazla 0.6 mg/kg dozunda görülen sosyal içine kapanıklık ve iritabilite olduğu gösterilmiştir (Handen ve ark 2000). Yirmi dört hastayla yapılan plasebo kontrollü bir diğer çalışmada ise MPH DEHB semptomlarını iyileştirmede plaseboya üstün bulunmuştur (Pearson ve ark. 2013).

Yazında okul öncesi (3-6 yaş) çocuklarla yapılan tek çalışma Ghuman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Çalışmaya OB, AB, YGB-BTA ve Hafif MR olan 17 çocuk alınarak 4 hafta süreyle günde iki kez 1.25 mg MPH verilerek gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 1'i yan etkilerden dolayı, 1'i ilaç yutmada zorluk yaşadığından dolayı, 1'i randevularına gelmediğinden dolayı çalışmadan ayrılmıştır. Sonuç olarak kalan 14 hastada (5 OB, 7 YGB-BTA, 2 Hafif MR) MPH plaseboya üstün bulunmuş ancak hastaların yaklaşık olarak yarısında stereotiplerde artış, gastrointestinal şikayetler ve irritabilite gibi yan etkiler olduğu bildirilmiştir (Ghuman ve ark. 2009).

Bu başlık altında incelen çalışmalar ve temel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

#### *Kontrol Grubu Olmayan Çalışmalar*

DSM-IV ölçütlerine göre OSB tanısı alan DEHB olan 124 olgu ile yapılan bir diğer çalışmada bu olguların 65'inin MPH kullandığı ortaya konmuş ve bu sonuçlara göre OSB olan çocuklarda MPH'in sıkça reçete edildiği ve hiperaktivite, impulsivite, disinhibisyon ve dikkatsizlik gibi hedef semptomları düzeltildiği görülmüştür. Stimülan tedavisi alanların %66'sında yan etkiler ortaya çıkmıştır. Ancak bu yan etkiler psikostimülanların bilinen yan etkileri ile uyumludur ve aralarında tikler, uyku bozuklukları, irritabilite ve anksiyete, gastrointestinal şikayetler, iştah değişiklikleri ve baş ağrıları yer almaktadır (Nickels ve ark. 2008). Birmaher ve arkadaşlarının (1988) OB tanısı olan 9 çocukta 2 haftalık çalışmalarında MPH'in (10-50 mg/gün) Connors Öğretmen Anketinde belirgin iyileşme sağladığını bulmuşlardır. Ancak yan etkilere vurgu yapılmamıştır (Birmaher ve ark. 1988).

OSB tanısı alan ve aynı zamanda hiperaktivite/impulsivite olan 13 olguyla (7 olgu OB, 3 olgu AB, 3 olgu YGB-BTA) yapılan bir çalışmada tek doz MPH (0,4 mg/kg) uygulamasından 1 saat sonra 5 vakada stereotipi, hiperaktivite, disfori veya motor tiklerde artış izlenmiş ve AB

veya YGB-BTA olanlar MPH tedavisini otistik bozukluğu olanlara göre daha iyi tolere etmişlerdir. Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından biri IQ'nun 48'nin altında olmasının klinik yanıt ve tolere edilebilirlik açısından önemli bir faktör olduğu hipotezine varılmıştır (Di Martino ve ark. 2004). Buna karşın OSB olan ve stimülanlarla tedavi edilen 104 OB, 57 YGB-BTA ve 93 eşlik eden mental retardasyon tanısı alan 195 hastanın tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği bir diğer çalışmada; OSB olan hastaların büyük kısmında stimülanların etkisiz veya zayıf tolere edilebilir olduğu ve yanıtların OSB alt tipine göre değişebildiği görülmüştür. AB olanlar stimülan denemesine belirgin olarak daha fazla yanıt verirken, OB veya YGB-BTA olanlarda aynı yanıt alınamamıştır. AB tanılı olguların eşlik eden mental retardasyon tanısı almamaları veya yüksek işlevsellik düzeyleri nedeniyle artmış yanıt verdikleri öne sürülmüştür. Yine de bu çalışmada OSB alt tipleri arasında yanıt açısından mental retardasyon anlamı ilişkili bulunmamıştır (Stigler ve ark. 2004). Bir diğer çalışmada ise "hiperaktivite", "impulsivite", "dikkatsizlik", "karşı koyma", "agresiflik" ve "tekrarlayıcı öfke patlamaları" konularında belirgin düzelme izlenirken artmış disfori ve obsesyonların kötüleşmesi yönünde bir eğilim olduğu bildirilmiş, ancak OSB alt tipleriyle ilgili herhangi bir vurgu yapılmamıştır (Santosh ve ark. 2006).

OSB ve DEHB semptomları olan hastalarda stimülanların kullanımı hakkında yapılmış kontrollü olmayan çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

#### **TARTIŞMA**

Çocukluk çağının en sık görülen bozukluklarından birisi olan DEHB tıpta en çok araştırılmış olan nöropsikiyatrik bozukluklardan birisidir (Pliszka ve ark. 2007). DEHB tedavisi ise DEHB'nin en çok araştırılmış alanlarından (Spencer ve ark. 1996). DEHB etiolojisinde çevresel etkenlere oranla biyolojik etkenlerin çok daha önemli bir yere sahip olduğu bilindiğinden

Tablo 1. Stimülan Kullanımı Olan Kontrollü Çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı (E/K)	Hastaların yaş grubu Ort (SS) [min-maks]	OSB tipi	Kullanılan stimülan	Stimülanın kullanım dozu	Çalışmada elde edilen sonuç
[Quintana et al., 1995] Use of Methylphenidate in the Treatment of Children with Autistic Disorder	10 (6/4)	8,5 (1,3) [7-11]	OB	MPH-HS	10-20 mg b.i.d.	Hiperaktivite semptomlarında iyileşme
[RUPP, 2000] Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity	66 (59/7)	7,5 (2,2) [5-13,7]	OB:47; AB:5; YGB-BTA:14	MPH-HS	0,125-0,250-0,500 mg/kg t.i.d.	Hiperaktivite semptomlarında iyileşme, yan etkilerde artış
[Posey et al., 2007] Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures	66 (59/7)	[5-13,7]	OB:47; AB:5; YGB-BTA:14	MPH-HS	0,125-0,250-0,500 mg/kg b.i.d. + saat 16:00'da yarım doz	Hiperaktivite, impulsivite ve dikkatsizlik semptomlarında iyileşme
[Handen et al., 2000] Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder	13 (10/3)	7,4 (1,7) [5,6-11,2]	OB:9; YGB-BTA:4	MPH-HS	0,3 mg/kg vc 0,6 mg/kg şeklinde iki farklı doz b.i.d. veya t.i.d.	Hiperaktivite semptomlarında iyileşme, yan etkilerde artış
[Ghanan et al] Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders	14 (13/1)	4,8 (1,0) [3-5,9]	OB:5; YGB-BTA:7; Haflır MR:2	MPH-HS	2,5-10 mg/kg b.i.d.	Hiperaktivite semptomlarında iyileşme, yan etkilerde artış
[Pearson et al] Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms	24 (19/5)	8,8 (1,7)	OB:24	MPH-YS		Hiperaktivite, impulsivite, dikkatsizlik ve karşı gelme semptomlarında iyileşme, sosyal becerilerde düzelmeye

Tablo 2. Stimülan Kullanımı Olan Kontrollü Olmayan Çalışmalar

Çalışma	Çalışma tipi	Hasta sayısı (E/K)	Hastaların yaş grubu Ort (SS) [min-maks]	OSB tipi	Kullanılan stimülan	Stimülanın kullanım dozu	Çalışmada elde edilen sonuç
[Santosh et al] Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study	Retrospektif	174 (141/33)	OSB:13,1 (3,2); DEHB:12,4 (3,0)	OB+DEHB:7; AB+DEHB:13; YGB-BTA+DEHB:41; pür DEHB:113 OSB+DEHB:27; pür DEHB:25	MPH, deksamfetamin	MPH:10-50 mg/gün; Deksamfetamin:5-30 mg/gün	DEHB semptomlarında iyileşme
[Nicksels et al] Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study	Prospektif	52(44/8)	OSB:13,1 (3,2); DEHB:12,4 (3,0)	OB	MPH	30 mg/gün	DEHB semptomlarında iyileşme
[DiMartino et al] Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study	Retrospektif	124 (95/29)	[0-21]	OB	MPH, deksamfetamin, mikst amfetamin tuzları, pemoline, metamfetamin	Günlük ortalama 23,4 ünite MPH eşdeğer doz	DEHB semptomlarında iyileşme
[Stigler et al] A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders	Açık etiketli	13 (12/1)	7,9 (2,1) [5-17]	OB:7;AB:3; YGB-BTA:3	MPH-HS	0,5-0,7 mg/kg/gün	Hiperaktivite ve impulsivite semptomlarında iyileşme
[Birmaher et al] Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	Retrospektif	195 (174/21)	7,26 (3,45) [2-19]	OB:104; AB:34; YGB-BTA:57	MPH, deksamfetamin, pemoline, amfetamin	Ortalama dozlar (mg/gün): MPH:12,9; amfetamin:10,4; deksamfetamin: 5,8; pemoline: 33,3	Stimülanlar YGB'da zayıf tolere edilmiyor, yanıt oranları YGB tipine göre fark gösteriyor
	Açık etiketli	9 (8/1)	7,4 (1,7) [4-16]	OB:9	MPH-HS	10-50 mg/gün (günlük iki doza bölünmüş şekilde)	Semptomlarda iyileşme

bu araştırmaların çok önemli bir kısmı farmakoterapi alanındadır.

OSB ve eşzamanlı DEHB semptomları bir arada olan olguların hem sınıflanmasında hem de tedavisinde kesinleşmiş kriterler bulunmamakla birlikte, APA tarafından yayımlanan DSM-5 ölçütlerine göre OSB artık tek başlık altında incelenmekte ve bir olguda otizm belirtilerinin bulunması DEHB tanısı için bir dışlama ölçütü olmaktan çıkarılmaktadır (APA 2014). Günümüzde gelinen bu noktada tanısız ölçütler hakkında farklı görüşler bulunsa da DEHB ve OSB olan çocuklar, bu bozuklukların sadece birini yaşayan çocuklara nazaran günlük yaşantılarında daha fazla zorluk çekmektedirler (Goldstein ve ark. 2004). DEHB ve OSB eşzamanlı olarak bulunan olgularda ilave diğer psikopatolojilerin bulunabileceği ve bu hastaların sadece OSB olanlara göre yaşam kalitelerinin daha düşük, adaptif fonksiyonlarının daha zayıf olduğu da bildirilmektedir (Gadow ve ark. 2009, Guttman-Steinmetz ve ark. 2009).

MPH, DEHB tedavisinde en sık araştırılmış olan ve bugüne kadar yapılan çalışmalarda oldukça iyi bir etkinlik ve güvenilirlik profiline sahip olduğu gösterilmiş bir ajandır (Pliszka ve ark. 2007). MPH'ın iştahsızlık, iritabilite ve baş ağrısı gibi en sık görülen yan etkilerine oldukça kısa bir sürede tolerans geliştiği ortaya konmuştur. Yazın gözden geçirildiğinde DEHB+OSB olan olgularda MPH'a yanıt konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır (Cortese ve ark 2012). Klinik pratikte sıkça reçete edilmesine karşın gerek yapılan çalışmalar ve psikofarmakoloji kitapları gerekse de klinik kullanımımız sonrası edindiğimiz deneyimler MPH'ın OSB olan olgularda etkinlik ve yan etki profilinin otizmi olmayan DEHB olan olgulardan daha farklı olduğu ve OSB alt tipleri arasında da bu farklılığın devam ettiği yönündedir. Cortese ve arkadaşlarının yaptığı bir gözden geçirmede plasebo kontrollü sınırlı sayıda çalışma sonuçlarına göre MPH kullanımının OSB olan olgularda DEHB semptomlarında düzelmeye yol açtığı bildirilmektedir (Cortese ve

ark. 2012). Buna karşın, Mahajan ve arkadaşlarının aynı yıl DEHB ve OSB birlikteliği olan olgularda tedavi algoritmasını değerlendirdikleri bir gözden geçirmede MPH kullanımının yan etkileri arttırdığı ve yararlı olmadığı ortaya konmuştur. (Mahajan ve ark. 2012 )

Yazın gözden geçirildiğinde OSB alt grupları arasındaki yanıt ve tolerabilite farklılığının IQ düzeyiyle ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalara rastlanmaktadır ve bazı araştırmacılar otistik olgularda MPH intoleransının mental retardasyona bağlı olabileceğini öne sürmektedir. Yanıt ve tolerabilite açısından farklılığın mental retardasyonla ilişkilendirilmesinin nedeni IQ puanının otizmi olan olgulardan daha yüksek olduğu AB ve YFO olan olguların MPH'ı daha iyi tolere etmeleri ve yan etkilerin daha az olarak görülmesidir. Di Martino ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AB ve YGB-BTA olan olgular OB olan olgulara göre daha az yanıt vermiş ve daha fazla yan etki gözlenmiş bu farklılık ta IQ düzeyiyle ilişkilendirilmiştir (Di Martino ve ark. 2004). Buna karşın Stigler ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise AB olan olguların OB olan olgulara göre daha iyi yanıt vermesine karşın bu bulgunun IQ düzeyiyle anlamlı ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (Stigler ve ark. 2004)

Klinik pratikte, DEHB belirtileri, OSB olan hastalarda sık başvuru nedenidir. OSB olan ve DEHB belirtileri ile başvuran hastalarda sınıflandırma problemi devam etmekte olsa da bu hastaların tedavi edilmeleri gerekmektedir. OSB ve DEHB birlikteliğinde MPH kullanımının tolere edilemeyip daha fazla yan etkiye yol açtığı bilinmekle birlikte bazı olgularda yararlı olabileceği göz önünde bulundurularak MPH kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

Çocukluk çağı nörogelişimsel hastalıkları içinde önemli bir klinik alt başlığı oluşturan bu grupta etiyolojide rol oynayan farklı faktörleri ve bunlara yönelik olarak uygulanacak etkin tedavi stratejilerini tespit etmek için daha geniş kapsamlı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision*. Washington DC.
- American Psychiatric Association (2014) *Fifth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, Washington DC.
- Ayaz Ayşe Burcu, Ayaz Muhammed, YazganYankı (2013) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda sosyal cevaplılıkta görülen değişiklikler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 24(2):101-110
- Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K (1990) Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics* 86(2):184-192.
- Biederman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 366(9481):237-248.
- Birmaher B, Quintana H, Greenhill LL (1988) Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 27(2):248-251.
- Cantwell DP (1985) Hyperactive children have grown up. What have we learned about what happens to them? *Archives of General Psychiatry* 42(10):1026-1028.
- Cortese S, Castelnau P, Morcillo C, Roux S, Bonnet-Brilhault F (2012) Psychostimulants for ADHD-like symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Expert review of neurotherapeutics* 12(4):461-473.
- Di Martino A, Melis G, Cianchetti C, Zuddas A (2004) Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 14(2):207-218.
- Ercan E (2008) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: İzmir: Doğan Basım Yayın
- Frazier JA, Biederman J, Bellordre CA, Garfield SB, Geller DA, Coffey BJ ve ark. (2001) Should the diagnosis of Attention-Deficit/ Hyperactivity disorder be considered in children with Pervasive Developmental Disorder? *Journal of Attention Disorders* 4(4):203-211.
- Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J (2006) ADHD symptom subtypes in children with pervasive developmental disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 36(2):271-283.
- Gadow KD, DeVincent CJ, Schneider J (2009) Comparative study of children with ADHD only, autism spectrum disorder + ADHD, and chronic multiple tic disorder + ADHD. *J Atten Disord* 12(5):474-485.
- Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, Riddle MA, Gelenberg A, Wright R ve ark. (2009) Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19(4):329-339.
- Grzadzinski R, Di Martino A, Brady E, Mairena MA, O'Neale M, Petkova E ve ark. (2011) Examining autistic traits in children with ADHD: does the autism spectrum extend to ADHD? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 41(9):1178-1191.
- Goldstein S, Schwabach AJ (2004) The comorbidity of Pervasive Developmental Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: results of a retrospective chart review. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 34(3):329-339.
- Guttmann-Steinmetz S, Gadow KD, DeVincent CJ (2009) Oppositional defiant and conduct disorder behaviors in boys with autism spectrum disorder with and without attention-deficit hyperactivity disorder versus several comparison samples. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 39(7):976-985.
- Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. (2000) Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 30(3):245-255.
- Lee DO, Ousley OY (2006) Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 16(6):737-46.
- Mahajan Rajneesh, Bernal Maria Pilar, Panzer Rebecca, Whitaker Agnes ve ark. (2012) *Clinical practice pathways*

## ARDIÇ VE ERCAN

for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics* 130:S125.

Nickels K, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Barbaresi WJ. (2008) Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* :JDBP 29(2):75-81.

Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, et al. (2013) Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23(5):337-351.

Pliszka S, Issues AWGoQ (2007) Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46(7):894-921.

Posey DJ, Aman MG, McCracken JT, Scahill L, Tierney E, Arnold LE ve ark. (2007) Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biological Psychiatry* 61(4):538-544.

Quintana H, Birmaher B, Stedje D, Lennon S, Freed J, Bridge J ve ark. (1995) Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 25(3):283-294.

Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. (2005) Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry* 62(11):1266-1274.

Santosh PJ, Baird G, Pityaratstian N, Tavares E, Gringras P (2006) Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective and prospective effectiveness study. *Child: Care, Health and Development* 32(5):575-583.

Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ ve ark. (2002) Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *American journal of human genetics* 1(4):959-963.

Spetic L, Arnold E (2007) *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. 4 ed. Lewis M, editor. Baltimore: Lippincott, Williams&Wilkins.

Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ, Wiegand RE, McDougle CJ (2004) A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 14(1):49-56.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S (1996) Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35(4):409-432.

Young RL, Rodi ML (2013) Redefining Autism Spectrum Disorder Using DSM-5: The Implications of the Proposed DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 44(4):758-765.