

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUKLARDA PSİKOFARMAKOLOJİ: SON ON YILIN YAZIN BİLGİLERİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Özlem YILDIZ ÖÇ*, Işık KARAKAYA*, Şahika GÜLEN ŞİŞMANLAR*

ÖZET

Amaç: Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) ve eşlik eden belirtilerin etyolojisinde rol oynadığı düşünülen nörokimyasal sistemler ve bu sistemler üzerinden etkili farmakolojik tedavi yaklaşımları ile ilgili yazın bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Pubmed arama motoru kullanılarak YGB'da farmakoterapi ile ilgili son on yıldaki randomize, çift kör ya da açık, plasebo ya da başka bir farmakolojik ajan ile karşılaştırmanın yapıldığı, deneklerin alt tip tanılarının iyi tanımlandığı, farmakoterapiye yanıtın en az bir standardize ölçüm yöntemiyle değerlendirildiği, İngilizce olarak yayınlanmış 49 klinik araştırmanın sonuçları incelenmiştir. **Sonuçlar:** Etkinlik ve tolerabilitenin değerlendirildiği ilaç grupları atipik antipsikotikler, antidepressanlar, psikostimülanlar ve atomoksetin, antiepileptikler, nonkompetatif Glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistleri ve alfa-adrenerjik agonistler olarak saptanmıştır. **Tartışma:** Tüm çalışmaların sonucunda halen otizmin ana belirtilerini ortadan kaldıran bir ilaç tedavisinin olmadığı, tedavide hedef belirtilere odaklanılması gerektiği söylenebilir. YGB'de farmakolojik tedavi sırasında YGB olmayan çocuklara göre daha düşük tedavi yanıtı alınabileceği ve yan etkilerin daha sık ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gelecekte YGB'ye özgü birden çok standarde ölçek kullanılarak YGB'nin tüm alt gruplarının değerlendirildiği, geniş örneklem sayısı ile yapılacak uzun dönemli plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Otizm, yaygın gelişimsel bozukluk, farmakoterapi.

SUMMARY: PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS: A REVIEW OF THE PAST TEN YEARS

Objective: The purpose of this paper was to investigate the literature about the probable neurochemical systems in the etiology of PDD and associated symptoms, and the effects of pharmacological agents on these systems. **Method:** The entire PubMed database was searched for English language and 49 papers about the results of PDD pharmacotherapy in the past ten years were found. **Results:** Atypical antipsychotics, antidepressants, psychostimulants and atomoxetine, antiepileptics, NMDA and alpha-adrenergic agonists were the agents which had been evaluated for their effects and tolerability. **Discussion:** It is accepted that there was no drug that is effective for resolving the core symptoms of autism. The whole treatments aimed relieving the target symptoms of PDD with minimal side effects. It should be kept in mind that treatment efficacy was less and more side effects were seen in children with PDD compared to children without PDD. Placebo controlled, long-term follow up studies which use standardized assessment methods involving all PDD subgroups with large patient populations are needed.

Key words: Autism, pervasive developmental disorder, pharmacotherapy.

GİRİŞ

Otizm, ana belirtileri sosyal etkileşimde yetersizlik, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozukluk, sınırlı, tekrarlayıcı ve stereotipik özellikli davranış, ilgi ve aktiviteler şeklinde tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur (Volkmar ve ark. 2007).

Bu ana belirtilere ek olarak dikkat eksikliği, hiperaktivite, obsesif-kompulsif ritüeller, anksiyete ya da korkular, irritabilite, ajitasyon, uygunsuz duygulanım, uyku sorunları ve kendine zarar verici davranışlar sıklıkla bozuk-

luğa eşlik etmektedir. Eşlik eden bu belirtiler farklı yaşlarda farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir. Erken çocuklukta hiperaktivite, stereotipik davranışlar, irritabilite ön plandayken tik benzeri davranışlar, sinirlilik ve kendini yaralama davranışları geç çocukluk döneminde daha sık görülmektedir. Özellikle yüksek işlevli otistik ergen ve erişkinlerde ise duygudurum değişiklikleri ve obsesif-kompulsif davranışlar gelişebilmektedir (Volkmar ve ark. 2007).

Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) günümüzde nörobiyolojik bir bozukluk olarak kabul edilse de halen etyolojiye yönelik özgün bir belirteç tanımlanmamıştır. Bu nedenle etyolojiye yönelik

*Yrd. Doç. Dr., Kocaeli Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli.

bir tedavi stratejisi de geliştirilememiştir. Psikoeğitim, davranışçı yaklaşımlar, konuşma tedavisi, fizik tedavi, uğraşı tedavisi ve psikofarmakolojik yaklaşımlar gibi çoklu yöntemler tedavide kullanılmaktadır. YGB'de nörobiyolojik ve nörokimyasal faktörlerin rol oynadığını bildiren araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda farmakoterapinin de özellikle eşlik eden belirtiler üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Tsai 1999, Aman ve ark. 1995). Yazın bilgilerine göre hangi ilaçların hangi belirtiler üzerine daha etkili olduğu ve YGB yelpazesinde hangi alt grupların hangi ilaçtan daha çok faydalandığı belirlenebilmiş değildir. Yapılan kapsamlı gözden geçirme çalışmalarında YGB tanısıyla izlenen çocuklarda %25-50 arasında değişen, azımsanamayacak oranlarda ilaç kullanımını gerektiren farklı klinik durumlarla karşılaştığı belirtilmektedir (Aman ve ark. 1995, Aman ve ark. 2003, Langworthy-Lam ve ark. 2002).

Bu yazıda otizm başta olmak üzere YGB ve eşlik eden belirtilerin etyolojisinde rol oynadığı düşünülen nörokimyasal sistemler ve bu sistemler üzerinden etkili farmakolojik tedavi yaklaşımları ile ilgili son on yıla ait yazın bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

YGB'de farmakoterapi ile ilgili son on yıldaki klinik araştırmalar PubMed arama motoru kullanılarak değerlendirilmeye alınmıştır. Rando-mize, çift kör ya da açık, plasebo ya da başka bir farmakolojik ajan ile karşılaştırmanın yapıldığı, YGB alt tip tanılarının tanımlandığı, farmakoterapiye yanıtın en az bir standardize ölçüm yöntemiyle değerlendirildiği, İngilizce olarak yayınlanmış çalışmaların sonuçları incelenmiştir. Olgu sunumları ya da olgu serileri bu gözden geçirme yazısında ele alınmamıştır.

SONUÇLAR

Tanımlanan özelliklere uyan 49 klinik araştırmanın sonuçları değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan araştırmalarda etkinlik ve tolerabilitenin değerlendirildiği ilaç grupları atipik antipsikotikler, antidepressanlar, psikostimülanlar ve atomoksetin, anti epileptikler, yarışmasız Glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) antago-

nistleri ve alfa-adrenerjik agonistler olarak saptanmıştır.

YGB'de Sorumlu Tutulan Nörokimyasal Sistemler

Dopamin işlevi: Dopaminerjik sistemin nöroendokrin regülasyon yanında bilişsel ve motor işlevler üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir (Lam ve ark. 2006). Otistik bireylerde anti-psikotik tedavi ile özellikle stereotipik davranışlar ve agresyonun azaldığının gözlenmesi sonucunda otizmde dopaminerjik sistemin etkilerinin incelendiği çalışmalara ilgi artmıştır. Ek olarak hayvan araştırmalarında dopaminerjik işlev artışı ile stereotipik davranışlar ve hiperaktivite-tede artış arasındaki bağlantının gösterilmesiyle otizmde dopaminerjik sistemin aşırı aktivitesi olduğu yönünde hipotezler gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda periferik dopaminerjik sistem aktivitesinde otistik bireylerle kontrol grubu arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (Narayan ve ark. 1992). Ancak santral sinir sisteminde dopaminerjik aktivitenin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Otistik bireylerin BOS homovalinik asit (HVA) düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını bildiren çalışmaların yanı sıra (Ross ve ark. 1985, Narayan ve ark. 1992), otistik bireylerde stereotipik davranışlar ve aşırı hareketlilik ile BOS-HVA düzeyi arasında pozitif bir bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Gillberg ve Svennerholm 1987, Gillberg ve ark. 1983).

Serotonin işlevi: Serotonin immatür beynin hem maturasyon hem de proliferasyonunda rol oynayan önemli bir büyüme faktörüdür (Whitaker-Azmitia 1993). Otizmin patofizyolojisine yönelik serotonerjik sistemin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Schain ve Freedman (Schain ve Freedman 1961) otistik çocuklarda 5-hidroksitriptofan (5-HT) kan düzeyinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada hiperserotonemisi olan ve olmayan otistik çocuklar arasında klinik açıdan belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Otistik çocukların yaklaşık 1/3'ünde hiperserotonemi olduğunu bildiren benzer çalışmalara da rastlanmaktadır (Anderson 1987, McBride 1998, Leboyer 1999). Hiperserotoneminin nedenlerini araştıran çalışmalarda 5-HT sentezinde otistik ve normal çocuklar arasında fark olmadığı

bildirilmektedir (Minderaa ve ark. 1987). Sonuç olarak otistik deneklerde hiperserotoneminin nedeni henüz tam olarak bilinmemekte, heterojen genetik bir yüklülük olabileceği öne sürülmektedir (Piven ve ark. 1991).

Epinefrin ve noradrenalin çalışmaları: Lake ve arkadaşları (1997) otistik çocuklarda plazma noradrenalin düzeyinin yüksek olduğunu bildirirken bir başka çalışmada ise adrenalin, noradrenalin ve vanilmandelikasit düzeylerinde bir farklılık bulunmamıştır (Minderaa ve ark. 1994). Otistik çocukların idrar noradrenalin ve metaboliti 3-metoksi-4-hidroksifenil glikol (MHPG) düzeyleri ile ilgili tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir (Martineau ve ark. 1992, Minderaa ve ark. 1994). Gillberg ve Svennerholm (1987) otistik deneklerin beyin omurilik sıvılarında homovalelinik asit/MHPG oranlarını anlamlı oranda yüksek bulmuş ve bu çocuklarda dopaminerjik ve noradrenerjik sistem arasında bir dengesizlik olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Glutamaterjik sistem işlevi: Glutamat beyindeki birincil eksitator nörotransmitterdir ve nöronal gelişimin yanında kortikal işlevlerde de rol oynamaktadır. Glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin öğrenme ve bellek işlevlerinde etkili olan sinaptik plastisitede fizyolojik bir role sahip olduğu düşünülmektedir (Collingridge ve Singer 1990). Postmortem beyin korteks çalışmalarında otistik çocuklarda glutamik asit dekarboksilaz düzeylerinde düşüklük, Rett bozukluğu olan deneklerde NMDA reseptörlerinde yükseklik bulunması üzerine YGB'de NMDA antagonistlerinin kullanımı gündeme gelmiştir (Fatemi ve ark. 2002, Blue ve ark. 1999).

Diğer monoamin çalışmaları: Martineau ve arkadaşlarının (1992) çalışmasında dopamin ve HVA, 3-4dihidroksifenilasetik asit (DDPAC), adrenalin, noradrenalin, 5-HT ve metabolitlerinin otistik çocuklarda yaşla birlikte azalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuç otizmde monoaminerjik sistemde bir maturasyon defekti olduğunu düşündürmüştür.

YGB'de Antipsikotik Kullanımı

Üzerinde en çok araştırma yapılan ve otizm tedavisinde tek FDA onayı olan atipik antipsikotik risperidonur (Food and Drug Adminis-

tration 2006). Son on yılın yazın bilgileri gözden geçirildiğinde 15 risperidon, 2 olanzapin, 2 ketiapin, bir ziprasidon ve bir aripiprazol çalışmasına rastlanmıştır.

Risperidon: Risperidonun otizm tanılı çocuk ve ergenlerde etkinlik ve güvenilirliğine yönelik en kapsamlı çalışma Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network çalışmasıdır (RUPP 2002). Bu çalışmada yaş ortalamaları 8.8 yıl (5-17 yaş) olan, Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behaviour Checklist, ABC) irritabilite puanı 18 ve üzerinde olan, otizm tanılı toplam 101 çocuk 8 haftalık çift-kör, randomize, plasebo kontrollü risperidon tedavisine alınmıştır (doz aralığı 0.5-2.5 mg/gün). Sekiz haftanın sonunda ABC-irritabilite puanı risperidon grubunda %57 oranında azalırken, plasebo grubunda bu oran %14 olarak bulunmuştur. Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne (KGİ-İ) göre risperidon grubunda tedaviye yanıt oranı %69, plasebo grubunda %12 saptanmıştır. En önemli yan etki kilo artışı olarak bildirilmiş, risperidon grubunda 8 haftanın sonunda ortalama kilo artışı 2.7 ± 2.9 kg, plasebo grubunda ise 0.8 ± 2.2 kg olarak saptanmıştır. Ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (RUPP 2002).

Aynı çalışmanın ikinci fazında risperidonun uzun dönem etkilerinin araştırılması amaçlanmış ve 8 haftanın sonunda tedaviye yanıt veren hastalar (n=63) 4 ay süren açık uçlu risperidon tedavisine alınmıştır (RUPP 2005). Dördüncü ayın sonunda randomize olarak ya risperidon tedavisine devam edilmiş ya da plaseboya geçilmiş ve ilacın kesilme belirtileri ile relaps oranına bakılmıştır. 16 haftanın sonunda KGİ-İ'ye göre tedaviye yanıtın %82 oranında devam ettiği, deneklerin %7.9'unun belirtilerinde tedaviyle kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda görülen en yaygın yan etki iştah artışı, yorgunluk ve uyuşukluk olarak bildirilmiş, risperidon grubunda 5.1 ± 3.6 kg kilo artışı saptanmıştır. Plaseboya geçen hastalarda relaps oranı %62.5 olarak bulunmuştur (RUPP 2005a).

RUPP çalışmasından sonra risperidonun YGB tanılı çocuk ve ergenlerde etki ve güvenilirliğinin değerlendirildiği geniş kapsamlı bir diğer çalışma Shea ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada 5-12 yaşları arasında 80 çocuk 8 haftalık rando-

mize, çift-kör, plasebo kontrollü risperidon tedavisine (0.02-0.04 mg/kg/gün) alınmış, KGİ-İ'ye göre 8 haftanın sonunda risperidon grubunda tedaviye yanıt oranı %64, plasebo grubunda %30.7 bulunmuştur. Bildirilen en sık yan etki somnolans ve iştah artışı olmuş, EPS yan etkileri risperidon grubunda %27.5, plasebo grubunda %12.8 oranında ortaya çıkmıştır. Nabız, sistolik kan basıncı ve kilo artışı risperidon grubunda plaseboya göre istatistiksel ve klinik olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Shea ve ark. 2004).

Otizm tanılı 20 çocukta (3-10 yaş, ortalama 6.0 ± 2.4 yıl) risperidon tedavisine (0.25-2 mg/gün, ortalama doz 1.3 ± 0.4 mg/gün) yanıt ile plazma risperidon ve aktif metabolit 9-OH-risperidon düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı 24 haftalık açık çalışmada klinik değerlendirme ölçümlerinde başlangıca göre anlamlı oranda düzelme olduğu, belirgin bir EPS yan etkisinin ortaya çıkmadığı, plazma risperidon ve aktif metabolit 9-OH-risperidon düzeyi ile ölçek puanları arasında bağıntı olmadığı, en sık bildirilen yan etkilerin kilo ve iştah artışı, sedasyon, enürezis, konstipasyon olduğu, prolaktin düzeyinin 12. haftada başlangıca göre anlamlı oranda arttığı ancak hiperprolaktineminin klinik belirtilerinin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (Gagliano ve ark. 2004).

Okul öncesi dönemde (3 yaş-6 yaş 11ay, yaş ortalaması $4.6 \pm 8ay$), YGB tanılı 24 çocukta risperidon tedavisinin (doz aralığı 0.25-0.75 mg/gün, ortalama doz 0.49 mg) etki ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 16 haftalık açık uçlu bir çalışma bulunmaktadır (Masi ve ark. 2001). Davranışsal sonuçların değerlendirilmesinde 16 haftanın sonunda tüm ölçeklerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. En yaygın yan etki iştah artışı, ajitasyon ve diürenal enürezis olarak bildirilmiştir (Masi ve ark. 2001).

Yazında otizm tanılı çocuklarda risperidon ile haloperidolün etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı çift-kör, randomize kontrollü bir çalışma bulunmaktadır (Miral ve ark. 2008). Bu çalışmada yaş ortalaması 10.0 ± 2.8 (5-17 yaş) olan 30 çocuk 12 haftalık randomize olarak risperidon (ortalama doz 2.6 ± 1.3 mg/gün) ve haloperidol (ortalama doz 2.6 ± 0.8 mg/gün) tedavisine alınmıştır. Vital bulgular, laboratuvar

testleri, EKG ve EEG değerlendirmelerinin yanında davranışsal sonuçlar ve yan etkiler incelenmiştir. Otizm Davranış Kontrol Listesi, Turgay-DSM-IV-YGB Değerlendirme Ölçeği toplam puanları ve Ritvo-Freeman Real Life Rating Scale (RF-RLRS)'in dil ve duysal-motor alt ölçek puanlarında risperidon grubunda haloperidol grubuna göre anlamlı oranda düzelme saptanmıştır. EPS yan etkilerinin değerlendirildiği ölçek puanları haloperidol grubunda belirgin olarak yükselirken, prolaktin düzeyindeki artış risperidon grubunda daha fazla olmuştur. Sonuç olarak her iki ilacın otizmin davranışsal belirtileri üzerine etkili olduğu, ancak bu düzelme oranının ölçek puanları değerlendirildiğinde risperidon grubunda daha belirgin olduğu, risperidon ile EPS belirtilerinin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (Miral ve ark. 2008).

Bu çalışmanın ikinci fazında uzun dönem etkilerin araştırılması amaçlanmış ve 12 haftanın sonunda tüm hastalar 12 hafta süren açık uçlu takip çalışmasına alınmıştır (Gencer ve ark. 2008). 24 haftalık tedavi sonucunda risperidonun haloperidole göre klinik belirtilerde daha belirgin düzelme sağladığı, EPS yan etkileri açısından daha güvenilir olduğu, deneklerin zeka düzeylerinin değerlendirilmemiş olmasının önemli bir sınırlılık olduğu bildirilmiştir (Gencer ve ark. 2008). Diğer risperidon çalışmaları Tablo-1'de özetlenmiştir.

Olanzapin: YGB tanılı çocuk ve ergenlerde olanzapin ile yapılan prospektif, açık uçlu 2 çalışma saptanmıştır. İlk çalışmada YGB tanılı 12 çocukta (yaş ortalaması 11.2 yaş) olanzapin (ortalama doz 7.9 mg/gün) ile haloperidolün (ortalama doz 1.4 mg/gün) etkinlik ve güvenilirliği 6 haftanın sonunda değerlendirilmiştir (Malone ve ark. 2001). KGİ-İ'ye göre tedaviye yanıt oranı olanzapin grubunda %83, haloperidol grubunda %50 olarak saptanmış, kilo artışı olanzapin grubunda haloperidol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (olanzapin grubunda ortalama kilo artışı 4.1kg, haloperidol grubunda 1.5kg). Haloperidol kullanan bir çocukta rijidite ortaya çıkarken, olanzapin kullanan çocukların hiçbirinde EPS yan etkisi gözlenmemiştir (Malone ve ark. 2001).

İkinci çalışmada YGB tanılı 25 çocuk (ortalama yaş 11.2) 12 haftalık olanzapin tedavisine (ortala-

ma doz 10.7 mg/gün) alınmıştır (Kemner ve ark. 2002). Diğer çalışmanın tersine olanzapine yanıt oldukça düşük bulunmuştur (KGİ-İ'ye göre yanıt oranı %12, n=3). Bu sonuç çalışmaya alınan deneklerin başlangıç Otizm Davranış Kontrol Listesi-irritabilite ölçek puanının diğer çalışmalara göre düşük olmasına ve sadece yüksek işlevli otistik çocukların (IQ düzeyleri 55-144) çalışmaya alınmasına bağlanmıştır (Kemner ve ark. 2002).

Ketiapin: Ketiapinin YGB'de etki ve güvenilirliğinin araştırıldığı 2 açık çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmada 6-15 yaşları arasında YGB tanılı 6 çocuk 16 haftalık ketiapin (ortalama doz 225 mg/gün) tedavisine alınmıştır (Martin ve ark. 1999). Altı çocuktan sadece ikisinin çalışmanın sonunda KGİ-İ'ye göre ilaca yanıt verdiği, diğer 4 çocuktan 3'ünün sedasyon, birinin epileptik nöbet nedeniyle çalışmadan erken ayrıldıkları bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ketiapinin YGB popülasyonunda iyi tolere edilemediği ve belirtiler üzerinde etkili olmadığı öne sürülmüştür (Martin ve ark 1999).

İkinci çalışmada otizm tanılı 9 çocuk ve ergen (yaş aralığı 10-17 yıl, ortalama yaş 14.6 ± 2.3) 12 haftalık açık ketiapin tedavisine (ortalama doz 291.7 mg/gün) alınmıştır (Findling ve ark. 2004). İki çocuk sedasyon ve ajitasyon nedeniyle çalışmadan erken ayrılmış, 12 haftanın sonunda KGİ-İ'ye göre tedaviye yanıt oranı %22 (n=2) bulunmuştur. EPS yan etkileri saptanmazken, en sık bildirilen yan etkiler sedasyon, ajitasyon, agresyon ve kilo artışı olmuştur. Bu çalışmada da ketiapinin YGB belirtileri üzerinde etkili olmadığı ve iyi tolere edilemediği bildirilmiştir (Findling ve ark. 2004).

Ziprasidon: Ziprasidonun YGB tanılı çocuk ve ergenler üzerinde etki ve güvenilirliğinin incelendiği bir açık çalışma bulunmaktadır (Malone ve ark. 2007). Bu çalışmada yaş ortalaması 11.6 olan 12 çocuk ve ergen 6 haftalık açık ziprasidon tedavisine (doz aralığı 40-160 mg/gün, ortalama doz 98.3 ± 40.4mg/gün) alınmıştır. Tedavinin sonunda KGİ-İ'ye göre yanıt oranı %75 (n=9) olarak saptanmıştır. Otizm Davranış Kontrol Listesi-irritabilite ve hiperaktivite ölçek puanlarında, Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (CEDÖ)'in otistik belirtiler ve konuşma alanındaki puanlarında başlangıca göre anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Deneklerin

hiçbirinde 6 haftanın sonunda kardiyovasküler sisteme ait bir bozulma saptanmamıştır. 2 denekte akut distoni gelişmiş, birinde doz azaltıldığında, birinde de antikolinerjik tedavi ile akut distoninin düzeldiği bildirilmiştir. Vücut kitle indeksinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. Çalışmanın sonunda ziprasidonun YGB belirtilerine etkili olduğu, iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Malone ve ark. 2007).

Aripiprazol: Aripiprazol en yeni atipik antipsikotiklerden biridir. YGB tanılı çocuk ve ergenlerde etki ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir açık çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada Asperger bozukluğu ve BTA-YGB tanılı 13 çocuk (yaş ortalaması 8.9 yaş) 14 haftalık açık aripiprazol tedavisine (doz aralığı 2.5-15 mg/gün, ortalama doz 7.5mg/gün) alınmıştır. KGİ-İ ve Otizm Davranış Kontrol Listesi puanlarına göre tedaviye yanıt oranı %92.3 (n=12) olarak saptanmıştır. Ortalama kilo artışı 1.2 kg olmuş ve belirgin bir yan etkinin gözlenmediği bildirilmiştir (Stigler 2006).

YGB'de Antidepresan kullanımı

YGB'de serotonin metabolizmasında saptanan değişiklikler ve obsesif kompulsif bozukluk belirtilerine benzer dar ilgi alanları ile tekrarlayıcı davranışların varlığı tedavide serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanımını gündeme getirmiştir. Yazın gözden geçirildiğinde YGB tanılı çocuk ve ergenlerde 6 SSRI, bir tianeptin ve bir mirtazapin çalışmasına rastlanmıştır.

Fluoksetin: Hollander ve arkadaşları (2005) YGB tanılı 39 çocuk ve ergeni (yaş aralığı 5-16, ortalama yaş 8.2 ± 3.04) fluoksetinin (ortalama doz 9.9 mg/gün; doz aralığı 2.4-20 mg/gün) etki ve güvenilirliğini değerlendirdikleri 20 haftalık plasebo kontrollü çalışmaya almışlardır. Çalışmanın sonunda Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği'ne (CYBOCS) göre tekrarlayıcı davranışlarda fluoksetin grubunda plaseboya göre anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır. KGİ-İ'ye göre otistik belirtilerde düzelme oranı %56 olmuş, yan etki açısından gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (Hollander ve ark. 2005).

Fluoksetin ile yapılan ortalama 21 aylık açık çalışmada ise otizm tanılı 37 çocukta (2-7 yaş)

davranışsal, bilişsel, afektif ve sosyal alanlarda gelişme görüldüğü (n=22) ancak yan etki nedeniyle tedaviyi kesme oranının da yüksek olduğu bildirilmektedir (DeLong ve ark. 1998). Bu çalışmada 0.2-1.4 mg/kg/gün dozunda kullanılan fluoksetin tedavisi sırasında ajitasyon, agresyon ve hiperaktivite artışı en fazla bildirilen yan etkiler olmuştur (DeLong ve ark. 1998).

Fluvoksamin: Fluvoksaminin YGB tanılı 18 çocuk ve ergende (yaş aralığı 7-18, ortalama yaş 11.3 ± 3.6) etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı açık uçlu çalışmada 10 hafta boyunca ortalama 66.7 ± 31.7 mg/gün (doz aralığı 37.5-175mg/gün) fluvoksamin tedavisi uygulanmıştır. Etkinlik düzeyi KGI-İ, CY-BOCS ve Çocukluk Çağı Kaygı Bozuklukları Ölçeği (SCARED) ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda her üç ölçekte başlangıç puanlarına göre anlamlı bir düzelme olmadığı saptanmıştır. SCARED ya da CY-BOCS puanlarında %25 azalmaya ek olarak KGI-İ puanları 1 ve 2 olan deneklerin tedaviye yanıt verdiği kabul edildiğinde tedaviye yanıt oranı %17 (n=3) bulunmuştur. Ajitasyon/davranışsal aktivasyon, uyku sorunları, iştahta azalma, baş ağrısı bildirilen en sık yan etkiler olmuştur. Yan etkiler hafif düzeydeyken YGB belirtilerinde belirgin bir düzelmeye olmadığı bildirilmiştir (Martin ve ark. 2003).

Sitalopram: Sitalopramın YGB belirtileri üzerine etkinlik ve güvenilirliğinin araştırıldığı iki retrospektif çalışma bulunmaktadır (Couturier ve Nicholson 2002, Namerow ve ark 2003). İlk çalışmada 17 YGB tanılı çocuk ve ergenin (yaş aralığı 4-15) ortalama 7.4 ay süren sitalopram tedavisine (ortalama doz 19.7mg/gün) yanıtları değerlendirilmiş ve KGI-İ'ye göre tedaviye yanıt oranı %59 olarak bulunmuştur. Anksiyete ve agresyon düzeyinde belirgin düzelme saptanırken, sosyal ve iletişim alanındaki sorunlarda ve stereotipik davranışlarda oldukça düşük düzeyde gelişme olduğu görülmüştür. Uyku bozukluğu, ajitasyon ve tik şiddetinde artış olarak bildirilen yan etkiler hafif düzeyde ortaya çıkmıştır (Couturier ve Nicholson 2002).

İkinci çalışmada YGB tanılı 15 çocuk ve ergenin (yaş aralığı 6-16, ortalama yaş 11.2 ± 2.8) ortalama 218.8 ± 167.2 gün süren sitalopram tedavisine (doz aralığı 5-40 mg/gün, ortalama doz

16.9 ± 12.1) yanıtları KGI-İ ile değerlendirilmiştir (Namerow ve ark.2003). CGI-I'ya göre tedaviye yanıt oranı %73 olarak saptanmış, KGI-İ'ye göre belirti şiddetindeki azalma tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Klinik değerlendirme sonuçlarına göre tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlar, anksiyete ve duygudurum belirtileri, otizm temel belirtilerine göre sitalopram tedavisi ile daha belirgin olarak düzelmiştir. Yan etkiler hafif düzeyde olup en sık baş ağrısı, sedasyon, agresyon ve ajitasyon bildirilmiştir (Namerow ve ark. 2003).

Essitalopram: Essitalopramın YGB tanılı çocuk ve ergenlerde etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği açık çalışmada 28 denek (yaş aralığı 6-17, ortalama yaş 10.4) 10 haftalık essitalopram tedavisine (doz aralığı 2.5-20 mg/gün, ortalama doz 11.1 mg/gün) alınmıştır (Owley ve ark 2005). Otizm Davranış Kontrol Listesi-irritabilite puanlarında başlangıca göre %50 azalma gösteren deneklerin tedaviye yanıt verdiği kabul edilmiş ve tedaviye yanıt oranı %61 olarak bulunmuştur. Deneklerin %36'sının (n=10) 10 mg/gün essitalopramı tolere edemediği, bazı deneklerin en düşük doz olan 2.5 mg/güne yanıt verdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak doz-yanıt-yaş ilişkisinin daha iyi anlaşılması için çift-kör, plasebo kontrollü, uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Owley ve ark. 2005).

Mirtazapin: Mirtazapin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörleri üzerindeki antagonist etkisiyle anksiyolitik ve hipnotik özellikleri de olan bir antidepresandır. YGB tanılı çocuk ve ergenlerdeki etki ve güvenilirliği ile ilgili bir açık çalışma bulunmaktadır (Posey ve ark. 2001). Bu çalışmada 25 denek (yaş aralığı 3-23 yaş, ortalama 10.1 ± 4.8 yaş) 5 ay süren mirtazapin tedavisine (doz aralığı 7.5-45 mg/gün) alınmış, etkinlik KGI ve Otizm Davranış Kontrol Listesi ölçekleri ile değerlendirilmiştir. KGI-İ'ye göre tedaviye yanıt oranı %34.6 (n=9) olarak saptanmış, KGI ölçeğine göre belirti şiddeti çalışmanın sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmıştır. Otizm Davranış Kontrol Listesi toplam ve alt ölçek puanlarında ise tedavi sonunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Yan etkilerin hafif düzeyde ve geçici olduğu, iştah artışı, irritabilite ve sedasyonun en sık bildirilen yan etkiler olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak mirtazapinin YGB belirtileri üzerinde orta

düzeyde etkili olduğu, uzun süreli bir çalışma olsa da plasebo kontrollü ve laboratuvar testlerinin takiplerde değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (Posey ve ark. 2001).

Tianeptin: Serotonerjik aktivite üzerine etkili bir antidepresan olan tianeptinin fluoksetin ile birlikte uzun dönem kullanımında dopamin reseptörleri üzerinde de etkili olduğunun saptanması üzerine (Dziedzicka ve ark. 2002) YGB tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma bulunmaktadır (Niederhofer ve ark. 2003). Otizm tanılı 12 çocuğun (yaş aralığı 5-11 yaş, ortalama 7.3 ± 3.3 yıl) 12 haftalık plasebo kontrollü tianeptin tedavisine (37.5 mg/gün) alındığı bu çalışmada klinisyenlerin değerlendirdiği KGI ve CEDÖ ölçek puanlarındaki düzelmeye gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, ebeveynlerin değerlendirdiği Otizm Davranış Kontrol Listesi toplam ve alt ölçek puanlarında tianeptin grubunda plaseboya göre anlamlı düzelmeye olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda tianeptinin otizm belirtileri üzerinde orta derecede etkili olduğu, iyi tolere edildiği belirtilmiştir (Niederhofer ve ark. 2003).

Psikostimülanlar ve Atomoksetinin YGB'de Kullanımı

YGB ana belirtilerine hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat eksikliği belirtilerinin sıklıkla eşlik etmesi psikostimülan tedavisinin YGB tanılı çocuk ve ergenlerde kullanımını gündeme getirmiştir. Psikostimülanlarla ilgili son on yılda yayınlanan bir retrospektif, bir açık, iki plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır (Handen ve ark. 2000, RUPP 2005b, Stigler ve ark. 2004, DiMartino ve ark. 2004).

Metilfenidat: Çift-kör, plasebo kontrollü ilk çalışmada YGB tanılı 13 çocuk (yaş aralığı 5-12) 7 gün süre ile metilfenidat/plasebo tedavisine alınmış. Connors Öğretmen Değerlendirme Ölçeği-hiperaktivite alt ölçek puanında %50'den fazla azalma gösteren 8 çocuğun (%60) tedaviye yanıt verdiği kabul edilmiştir. Yan etkilerin 0.6 mg/kg/gün kullanımında 0.3 mg/kg/gün'e göre daha fazla ortaya çıktığı, iritabilite ve sosyal geri çekilmenin en sık bildirilen yan etkiler olduğu saptanmıştır (Handen ve ark. 2000).

Plasebo kontrollü ikinci çalışmada YGB tanılı 66

çocuk ve ergen (5-14 yaş) 12 haftalık metilfenidat tedavisine alınmıştır (ilk 4 hafta plasebo kontrollü faz, 8 hafta tedavisi devam eden deneklerin izlenme fazı) (RUPP 2005b). Dört haftanın sonunda Otizm Davranış Kontrol Listesi ve KGI-İ'ye göre tedaviye yanıt oranı metilfenidat grubunda %76 bulunmuştur. 8 haftalık takip fazında ise tedaviye yanıt oranında düşük ve yüksek doz metilfenidat tedavisi ile plasebo arasında fark olmazken orta doz metilfenidat kullanan çocuklarda tedaviye yanıtın devam ettiği görülmüştür. 8 hafta boyunca yüksek doz metilfenidat kullanan çocuklarda Otizm Davranış Kontrol Listesi-sosyal geri çekilme ölçeğinde plaseboya göre daha fazla kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda metilfenidatın YGB'deki hiperaktivite belirtilerine etkili olduğu ancak bu etkinin tipik dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı hastalarda alınan yanıtta düşük olduğu, tedaviyi sonlandıracak düzeyde yan etkilerin düşük dozlarda da çıkabileceği vurgulanmıştır (RUPP 2005b).

Stigler ve arkadaşları (2004) psikostimülan tedavisi uygulanan YGB tanılı 2-19 yaşları arasında 195 çocuk ve ergenin tedaviye yanıt ve yan etki durumunu retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada tedaviye yanıt oranı %24.6 olarak bulunmuştur. Antipsikotik gibi ek ilaç kullanımında ve YGB alt tiplerinden Asperger Bozukluğu tanısı alan çocuklarda tedaviye yanıtın daha fazla olduğu saptanmıştır. Psikostimülan kullanımı esnasında en sık ajitasyon, disfori, iritabilite ve kilo kaybı yan etkilerinin ortaya çıktığı, tedavi gören çocukların yaklaşık yarısında en az bir yan etkinin görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda psikostimülanların YGB'de etkili olmadığı, iyi tolere edilmediği, tedavinin kesilmesine neden olan yan etkilerin ortaya çıktığı belirtilmiştir (Stigler ve ark. 2004).

Psikostimülanların YGB'de kullanımı ile ilgili tek açık çalışmada 8 çocuk 12 haftalık metilfenidat (0.2-0.7mg/kg/gün) tedavisine alınmıştır. Çalışmanın sonunda 8 çocuğun 6'sının KGI-İ'ye göre tedaviye yanıt verdiği, klinik olarak anlamlı bir yan etkinin görülmediği bildirilmiştir (DiMartino ve ark. 2004).

Atomoksetin: Atomoksetin özellikle prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzey-

lerini arttırarak etki göstermektedir (Zhou 2004). Son yıllarda DEHB tedavisinde psikostimülanlara alternatif olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. Yazında YGB'ye eşlik eden DEHB belirtileri üzerine atomoksetinin etki ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir plasebo kontrollü, bir retrospektif, 2 açık çalışmaya rastlanmıştır (Arnold ve ark. 2006, Jou ve ark. 2005, Posey ve ark. 2006, Troost ve ark. 2006).

Arnold ve arkadaşlarının (2006) dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri olan 16 YGB tanılı çocuk ve ergende (yaş aralığı 5-16 yaş) atomoksetinin (doz aralığı 20-100 mg/gün) etki ve güvenilirliğini plasebo ile karşılaştırdıkları 6 haftalık çalışmada Otizm Davranış Kontrol Listesi-Hiperaktivite ölçeği ve KGİ'ye göre tedaviye yanıt oranı %57 olarak bulunmuştur. Atomoksetin grubunda bulantı, kusma, yorgunluk ve kalp atım hızında artış gibi yan etkiler plaseboya göre anlamlı oranda sık bildirilmiştir. Sonuç olarak atomoksetinin YGB popülasyonunda dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri üzerinde en az metilfenidat kadar etkili olduğu, iyi tolere edildiği öne sürülmüştür (Arnold ve ark. 2006).

YGB tanılı 20 çocuk ve ergende (yaş aralığı 6-19, yaş ortalaması 11.5 ± 3.5 ortalama 19.5 ± 10.5 hafta uygulanan atomoksetin tedavisinin (ortalama doz 43.3 ± 18.1) retrospektif değerlendirmesinde KGİ'ye göre tedaviye yanıt oranı %60 (n=12) bulunmuştur. Sadece bir hastada duygudurum bozukluğu nedeniyle tedavi kesilmiş, yan etki olarak en sık konstipasyon, iştah azalması ve sedasyon bildirilmiştir (Jou ve ark. 2005).

Atomoksetin tedavisinin (1.2 ± 0.3 mg/kg/gün) YGB tanılı 16 çocuk ve ergende (yaş aralığı 6-14 yaş) etki ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 8 haftalık prospektif açık çalışmada KGİ'ye göre tedaviye yanıt oranı %75 olarak bildirilmiştir (Posey ve ark. 2006). KGİ'ye göre belirti şiddeti, Otizm Davranış Kontrol Listesi-hiperaktivite ölçek puanı ve Swanson Nolan Pelham ölçek (SNAP-IV) toplam puanı 8 haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmıştır. Atomoksetin DEHB belirtileri üzerine etkili olurken otizmin ana belirtilerinde belirgin bir düzelme sağlamamıştır. 2 çocuk irritabilite nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır (Posey 2006). Diğer açık çalışmada da benzer yaş grubundaki

12 çocuk ve ergen 10 haftalık atomoksetin tedavisine (ortalama doz 1.2 ± 0.4 mg/kg/gün) alınmış, yan etki nedeniyle çalışmadan ayrılan çocuk sayısının 5 (%42) olduğu, çalışmayı tamamlayan 8 hastanın KGİ'ye göre tedaviye yanıt verdiği (yanıt oranı %60) bildirilmiştir. İştahsızlık, irritabilite ve uyku problemleri en sık bildirilen yan etkiler olmuş, kalp hızında tedavi sonunda başlangıca göre anlamlı artış olduğu saptanmıştır (Troost ve ark. 2006).

Antiepileptiklerin YGB'de Kullanımı

Yetişkin bipolar afektif bozukluk ve mental retardasyon tanılı hastalarda saldırganlık, kendine zarar verici davranışlar ve duygudurum düzensizliklerinde antiepileptiklerin etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Lindenmayer ve Kotsaftis 2005). Yazın gözden geçirildiğinde YGB tanılı çocuk ve ergenlerde iki valproik asit, iki levetirasetam ve bir lamotrijin çalışmasına rastlanmıştır.

Valproik Asit: YGB tanılı çocuk ve ergenlerde de sık görülen duygudurum değişiklikleri, öfke patlamaları, kendine zarar verici davranışlar üzerinde valproik asitin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği az sayıda yazın bilgisine rastlanmıştır. YGB tanılı 14 çocuk ve ergende ortalama 768 mg/gün valproik asit tedavisinin uygulandığı açık çalışmada agresyon, irritabilite ve duygusal düzensizliklerde belirgin düzelme olduğu bildirilmiş, KGİ'ye göre tedaviye yanıt oranı %71olarak saptanmıştır (Hellings ve ark. 2005).

Valproik asit ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada ise YGB tanılı 13 çocuk tekrarlayıcı davranışlarda düzelme açısından 8 hafta izlenmiştir (Hollander ve ark 2006). CY-BOCS puanlarında valproik asit grubunda plaseboya göre anlamlı oranda azalma olduğu bildirilmiştir (Hollander ve ark 2006).

Levetirasetam: Levetirasetam etki mekanizması henüz tam olarak bilinmeyen, parsiyel nöbeti olan çocukların tedavisinde kullanılan yeni bir antiepileptik ilaçtır (Kaufman 2004). Epilepsi tanılı çocuklarda bilişsel işlevler üzerinde pirasetama benzer şekilde nootropik özelliklerinin olduğu da bildirilmektedir (Cramer ve ark. 2000). Yazında YGB tanılı çocuk ve ergenlerde levetirasetam kullanımı ile ilgi bir açık, bir

plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır (Rugno ve Samsock 2002, Wasserman ve ark. 2006). YGB tanılı 4-10 yaş arasında 12 çocuğun 4 haftalık levitirasetam tedavisine (ortalama doz 937.5 mg/gün) alındığı açık çalışmada özellikle hiperaktivite ve impulsivite belirtilerinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (Rugino ve Samsock 2002).

Wasserman ve arkadaşlarının (2006) YGB tanılı 20 çocuk ve ergende (yaş ortalaması 8.72, yaş aralığı 5-17) levitirasetamın (ortalama doz 862.50 ±279.19) etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çift-kör, plasebo kontrollü 10 hafta süren çalışmada kullanılan ölçeklerin hiçbirinde plaseboya göre anlamlı bir fark ortaya çıkmadığı bildirilmiştir.

Lamotrijin: Lamotrijin glutamat gibi eksitator aminoasitlerin presinaptik salınımını düzenleyen, sodyum kanalları üzerinde inhibitör etkisi olan antiepileptik bir ilaçtır (Coulter 1997). Otizm tanılı çocuklarda etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada 3-11 yaş aralığında otizm tanılı 35 çocuk 18 haftalık lamotrijin/plasebo tedavisine alınmış, değerlendirme ölçeklerinin hiçbirinde lamotrijin ile plasebo kullanımı arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadığı bildirilmiştir. En sık ortaya çıkan yan etki uyku bozuklukları ve hiperaktivite olmuş, deneklerin hiçbirisi deri döküntüsü nedeniyle çalışmadan ayrılmamıştır (Belsito ve ark. 2001).

NMDA Antagonistlerinin YGB'de Kullanımı

Amantadin: Amantadin influenza, herpes zoster ve parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir NMDA antagonistidir (Kornhuber ve ark. 1994). Amantadinin YGB tanılı çocuk ve ergenlerde kullanımı ile ilgili çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma bulunmaktadır (King ve ark. 2001). Bu çalışmada YGB tanılı 39 çocuk ve ergen (yaş aralığı 5-19) 5 haftalık amantadin/plasebo tedavisine (ortalama doz 5mg/kg/gün) alınmıştır. Çalışmanın sonunda tedaviye yanıt oranı Otizm Davranış Kontrol Listesi-irritabilite-hiperaktivite ölçek puanlarına göre %47, KGİ'ye göre %53 olarak bildirilmiştir. Gelişen en sık yan etki uykusuzluktur (King ve ark. 2001).

Memantin: Memantin YGB'de kullanımı ile ilgili yazında bir retrospektif bir de açık çalışma bulunmaktadır (Chez ve ark. 2004, Erickson ve ark. 2007). Chez ve arkadaşları (2004) yaş ortalaması 8.9 olan 30 YGB tanılı çocukta ortalama 40 hafta 8.1 mg/gün dozunda memantin tedavisi uygulamışlar, hastaların %53'ünde belirgin, %16'sında orta düzeyde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Düzelme daha çok göz teması, dil işlevleri ve tekrarlayıcı davranışlar alanında olmuş, belirgin bir yan etkiye rastlanmamıştır (Chez ve ark. 2004).

Retrospektif çalışmada YGB tanılı 18 çocuğun ortalama 19.3 haftalık memantin tedavisinin (ortalama doz 10.1 mg/gün) sonuçları değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt oranı KGİ'ye göre %61 olarak saptanmış, en sık bildirilen yan etkiler irritabilite, deri döküntüsü, sedasyon ve bulantı olmuştur (Erickson ve ark. 2007).

Pirasetam: Pirasetam etki mekanizması henüz tam olarak bilinmeyen, NMDA resaptörleri üzerinden etki ettiği düşünülen, demans tedavisinde kullanılan nootropik bir ilaçtır (Gouliay ve Senning 1994). YGB tanılı çocuk ve ergenlerde pirasetamın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü bir çalışma bulunmaktadır (Akhondzadeh ve ark. 2007). Bu çalışmada 3-11 yaş arasındaki 40 çocuğa eş zamanlı randomize olarak risperidon ve pirasetam ya da risperidon ve plasebo tedavisi başlanmış, 10 haftalık takip sonunda pirasetam kullanan çocuklarda Otizm Davranış Kontrol Listesine göre anlamlı düzelme olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda pirasetamın otistik çocukların davranışsal problemlerinin tedavisinde atipik antipsikotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etkiden yararlanılabileceği öne sürülmüştür (Akhondzadeh 2007).

Alfa-2 Adrenerjik Agonistlerin YGB'de Kullanımı

Guanfasin ve klonidin DEHB ve Tourette sendromunun tedavisinde etkili olduğu bildirilen alfa-2 adrenerjik agonistlerdir (Hunt ve ark. 1985, Leckman ve ark. 1991). Son on yılın yazın bilgileri gözden geçirildiğinde YGB'de sık görülen hiperaktivite, dikkat eksikliği, agresyon gibi belirtiler üzerine etkilerinin değerlendirildiği guanfasin ile ilgili bir çalışma bulunurken klonidin ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Guanfasin: Guanfasinin YGB'li 80 çocuk ve ergende ortalama 334 ± 374 gün (ortalama doz 2.6 ± 1.7 mg/gün) kullanımının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada KGİ'ye göre tedaviye yanıt oranı %23.8 bulunmuştur. Asperger bozukluğu ve BTA-YGB tanılı çocukların otistik çocuklara göre, mental retardasyonu olmayanların da mental retarde olanlara göre tedaviye daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir. Tik, uyku bozukluğu, hiperaktivite ve dikkat eksikliği en çok düzelme gösteren belirtiler olmuştur. En sık bildirilen yan etkiler sedasyon, irritabilite, konstipasyon, baş ağrısı ve enürezisdir (Posey ve ark. 2004).

TARTIŞMA

Son on yılın yazın bilgileri gözden geçirildiğinde yapılan çalışmalarda etkinlik ve güvenilirliğin değerlendirildiği ilaçların altı ana grupta toplandığı görülmektedir: 1) atipik antipsikotikler 2) antidepressanlar 3) psikostimülanlar ve atomoksetin 4) antiepileptikler 5) nonkompetatif NMDA antagonistleri 6) alfa adrenerjik agonistler.

Atipik antipsikotiklerin hem serotonerjik hem de dopaminerjik antagonist etkileri olduğundan yapılan çalışmalar otizm tedavisinde halen etkili ilaçlar olduklarını düşündürmektedir. Üzerinde en fazla araştırma yapılan ilaç risperidonur. Çalışmaların çoğunda risperidonun özellikle otizme eşlik eden kendine zarar verici davranışlar, agresyon ve hiperaktivitenin tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir (RUPP 2002, RUPP 2005a, Shea ve ark. 2004, Gagliano ve ark. 2004, Masi ve ark. 2001, Miral ve ark. 2008, Gencer ve ark. 2008, Pandina ve ark. 2007, Masi ve ark. 2003, Zuddas ve ark. 2000, Nicolson ve ark. 1998, Diler ve ark. 2002, Aman ve ark. 2005, Malone ve ark. 2002). Ancak risperidon ile yapılan çalışmaların post hoc analizinde somnolans gelişen ve gelişmeyen deneklerin Otizm Davranış Kontrol Listesi-irritabilite puanları karşılaştırıldığında ortaya çıkan düzelmelerin sadece sedasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Shea ve ark. 2004). Diğer atipik antipsikotiklerden olanzapin, ziprasidon ve aripiprazol ile yapılan açık çalışmalarda KGİ'ye göre tedaviye yanıt oranları benzer bulunmuş, etkinlik ve güvenilirliğin değerlendirileceği daha geniş örneklem grubuyla yapılacak plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (Malone ve ark. 2001,

Kemner ve ark. 2002, Malone ve ark. 2007, Stigler 2006). Ketiapinin YGB'de kullanımı ile ilgili iki açık çalışmada ise etkili olmadığı öne sürülmüştür (Martin ve ark. 1999, Findling ve ark. 2004).

Atipik antipsikotiklerin kullanımı sırasında belirgin kilo artışı ve hiperprolaktinemi önemli riskler oluşturmaktadır (Posey ve ark. 2006). Ziprasidon ve aripiprazol ile yapılan açık çalışmalarda klinik olarak anlamlı kilo artışı olmadığı bildirilmiştir (Malone ve ark. 2007, Stigler ve ark. 2006). Bu açıdan her iki ilacın risperidona alternatif tedavi seçeneği olabileceği düşünülebilir. Risperidon tedavisi ile hiperprolaktinemi ortaya çıksa da YGB'li çocuk ve ergenlerde galaktore, jinekomasti gibi belirtilerin gelişmediği bildirilmektedir (Posey ve ark. 2008). Bu nedenle risperidon ile tedavi edilen hastaların serum prolaktin düzeylerinin takip edilmesinin faydaları tartışılmaktadır. Gelecekteki çalışmalarda atipik antipsikotiklerin tedavi dozu ve süresinin metabolik ve endokrinolojik değişikliklere etkilerinin araştırılması gerekmektedir.

YGB'de antidepressanların kullanımı ile ilgili sadece fluoksetin ve tianeptin ile yapılmış plasebo kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (Hollander ve ark. 2005, Niederhofer ve ark. 2003). Diğer antidepressanların etki ve güvenilirlikleri açık ya da retrospektif çalışmalarla değerlendirilmiştir (DeLong ve ark. 1998, Martin ve ark. 2003, Couturier ve Nicholson 2002, Namerow ve ark. 2003, Owley ve ark. 2005, Posey ve ark. 2001). Çalışmaların sonuçlarında antidepressanların otizmin temel belirtileri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı ancak tekrarlayıcı davranışlar, anksiyete ve duygudurum belirtilerinin tedaviye daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir. Özellikle SSRI tedavisi uygulanacak YGB'li hastaların ajitasyon, irritabilite ve uyku düzensizliği açısından yakından takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Posey ve ark. 2006). Serotonerjik sistemin otizmin etyolojisinde rol oynadığı düşünülse de SSRI grubu antidepressanların serotonin reseptör blokajı yapan atipik antipsikotikler kadar etkili olmadıkları görülmektedir. Antidepressanlarla yapılan çalışmalarda daha çok tekrarlayıcı davranış gibi hedef belirtilerin değerlendirilmesi, YGB'nin temel belirtilerinin değerlendirildiği yapılandırılmış ölçeklerin kullanılmaması diğer belirtiler üzerine etkinliklerinin araştırılmasını kısıtlamış olabilir.

YGB'de metilfenidat ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinde düzelme olduğu ancak sosyal geri çekilmeye artış, ajitasyon, disfori ve irritabilite gibi yan etkilerin belirgin olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (Handen ve ark. 2000, RUPP 2005b, Stigler ve ark. 2004, DiMartino ve ark. 2004). Otizm tedavisinde birçok belirti üzerinde etkili olan antipsikotikler dopamin reseptör blokajı yaparken stimulanlar ise dopamin düzeyini artırarak etki göstermektedir. Metilfenidat kullanımı sırasında frontal ve prefrontal bölgelerdeki dopamin düzeyindeki artış otizmin temel belirtilerinde kötüleşmeye neden oluyor olabilir. Yine çalışmalar YGB'de metilfenidat tedavisine alınan yanıt oranının tipik DEHB'li hastalara göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Handen ve ark. 2000, RUPP 2005b, Stigler ve ark. 2004, DiMartino ve ark. 2004). DEHB tedavisinde mental retardasyonun eşlik ettiği durumlarda metilfenidata daha düşük yanıt alındığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Handen ve ark. 1995). YGB'de sıklıkla eşlik eden mental retardasyonun varlığı tedaviye yanıt oranındaki düşüklüğün önemli bir sebebi olabilir. Mental retardasyonun daha az görüldüğü Asperger bozukluğunda metilfenidat tedavisine daha fazla yanıt alındığının bildirildiği retrospektif çalışmanın sonuçları da bu görüşü desteklemektedir (Stigler ve ark. 2004). Gözden geçirilen çalışmaların ışığında gelecek çalışmalarda uzun etkili psikostimulanların YGB belirtileri üzerine etkileri ve YGB alt tiplerinin tedaviye yanıt farklarının araştırılması gerekmektedir.

Antiepileptiklerin mental retardasyon ve bipolar afektif bozukluk tanılı yetişkinlerde agresyon ve duygudurum düzensizliklerinde etkili olması YGB'li hastalarda da kullanımını gündeme getirmiştir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada levitirasetam ve lamotrijinin YGB'de etkili olmadığı, valproik asidin ise agresyon, tekrarlayıcı davranışlar ve duygudurum düzensizliklerini kısmen düzelttiği bildirilmektedir (Hellings ve ark. 2005, Hollander ve ark. 2006, Rugino ve Samsock 2002, Wasserman ve ark. 2006, Belsito ve ark. 2001). Ancak valproik asit tedavisi sırasında kan ilaç düzeyi, karaciğer enzimleri, trombosit sayımı ve kan amonyak düzeyinin takibinin yapılması kullanımını kısıtlamaktadır. Yakın takibin gerekmediği, yan etkilerin daha az görüldüğü yeni antiepileptik

ilaçların YGB'de etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

SONUÇ

Tüm çalışmaların sonucunda halen otizmin ana belirtilerini ortadan kaldıran bir ilaç tedavisinin olmadığı, çalışılan ilaçların otizme eşlik eden belirtilere farklı nörokimyasal yollarla etki ederek çeşitli düzeylerde yarar sağladıkları görülmektedir.

YGB'de farmakolojik tedavi planlanırken hedef belirtilere odaklanılması gerektiği, düşük doz ilaç kullanımı sırasında bile daha fazla yan etkinin ortaya çıkabileceği, YGB olmayan çocuklara göre daha düşük tedavi yanıtları alınabileceği unutulmamalıdır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda eşlik eden belirtilerin yanında YGB'nin temel belirtilerini de ölçen standardize ölçekler kullanılması, YGB'de otizm dışındaki diğer alt grup tanılı çocuk ve ergenlerin de ele alınması, tedavi dozu ve süresinin belirti ve yan etkiler üzerindeki etkilerinin uzun dönemli plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu gözden geçirme yazısında son on yılın verilerinin ele alınması, olgu bildirimlerinin değerlendirilmemesi, sadece İngiliz dilinde yayınlanan araştırmalara ulaşılmış olması çalışmanın önemli kısıtlılıklarıdır.

KAYNAKLAR

Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR ve ark. (2007) A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 39:237-45.

Aman MG, Arnold LE, Christopher J ve ark. (2005) Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:869-884.

Aman MG, Lam KL, Collier-Crespin A (2003) Prevalence and patterns of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord* 33: 527-534.

Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL ve ark. (1995) Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:1672-81.

- Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ ve ark. (1987) Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *Book Suppl J Child Psychol Psychiatr* 28:885-900.
- Arnold LE, Aman MG, Cook AM ve ark. (2006) Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1196-205.
- Belsito KM, Law PA, Kirk KS ve ark. (2001). Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 31(2):175-181.
- Blue ME, Naidu S, Johnston MV (1999) Development of amino acid receptors in frontal cortex from girls with Rett syndrome. *Ann Neurol* 45:541-545.
- Chez MG, Hung PC, Chin K ve ark. (2004). Memantine experience in children and adolescents with autistic spectrum disorders. *Ann Neurol* 56:C-10.
- Collingridge GL, Singer W (1990) Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 11(7):290-296.
- Coulter DA (1997) Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: where does lamotrigine fit in? *J Child Neurol* 12 (Suppl. 1), S2-9.
- Couturier JL, Nicholson R (2002) A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12:243-248.
- Cramer JA, Arrigo C, Van Hamme G ve ark. (2000) Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life: N132 Study Group. *Epilepsia* 41:868- 874.
- DeLong GR, Teague LA, McSwain Karman M (1998) Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 40:551-562.
- Diler RS, Firat S, Avci A (2002) An open-label trial of risperidone in children with autism. *Curr Ther Res Clin Exp* 63:91-102.
- Di Martino A, Melis G, Cianchetti C ve ark. (2004) Methylphenidate for pervasive developmental disorders: safety and efficacy of acute single dose test and ongoing therapy: an open-pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:207-218.
- Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz Z, Skuza G ve ark. (2002) Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on central dopamine D(2)/D(3) receptors. *Behav Pharmacol* 13: 127-138.
- Erickson CA, Posey DJ, Stigler KA ve ark. (2007) A retrospective study of memantine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology* 191:141-147.
- Fatemi SH, Halt AR, Stary JM ve ark (2002) Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in the autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* 52:805-810.
- Findling RL, McNamara NK, Gracious BL ve ark. (2004) Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:287-294.
- Food and Drug Administration (2006) FDA approves the first drug to treat irritability associated with autism, risperdal. *FDA News*.
- Gagliano A, Germanò E, Pustorino G ve ark. (2004) Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:39-47.
- Gencer O, Inal Emiroglu FN, Miral S ve ark. (2008) Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder: An open label maintenance study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17:217-125.
- Gillberg C, Svennerholm L (1987) CSF monoamines in autistic syndromes and other pervasive developmental disorders of early childhood. *Br J Psychiatry* 151:89-94.
- Gillberg C, Svennerholm L, Hamilton-Helberg C (1983) Childhood psychosis and monoamine metabolites in spinal fluid. *J Autism Dev Disord* 13: 383-396.
- Gouliavov AH, Senning A (1994) Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res Rev* 19:180-222.
- Handen BL, McAuliffe S, Janosky J ve ark. (1995) Methylphenidate in children with mental retardation and ADHD: Effects on independent play and academic functioning. *J Dev Phys Disabil* 7:91-103.
- Handen LB, Johnson CR, Lubetsky M (2000) Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 30: 245-255.
- Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ ve ark. (2005) A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:682-92.
- Hollander E, Phillips A, Chaplin W ve ark. (2005) A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacol* 30:582-589.
- Hollander E, Soorya L, Wasserman S ve ark. (2006) Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9:209-222.
- Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ (1985) Clonidine benefits children with attention-deficit disorder and hyperactivity: Report of a double-blind placebo crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Psychiatry* 24:617-629.

- Jou RJ, Handen BL, Hardan AY (2005) Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:325-330.
- Kaufman KR (2004). Monotherapy treatment of bipolar disorder with levetiracetam. *Epilepsy Behav* 5:1017-1020.
- Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M ve ark. (2002) Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22:455-460.
- King BH, Wright DM, Handen BL ve ark. (2001) Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:658-665.
- Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K ve ark. (1994) Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm Suppl* 14:91-104.
- Lake CR, Ziegler MG, Murphy DL (1997) Increased nor-epinephrine levels and decreased dopamine-beta-hydroxylase activity in primary autism. *Arch Gen Psychiatry* 34:553-556.
- Lam KS, Aman MG, Arnold LE (2006) Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 27:254-89.
- Langworthy-Lam KL, Aman MG, Van Bourgondien ME (2002) Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12: 311-332.
- Leboyer M, Philippe A, Bouvard M ve ark. (1999) Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 45:158-163.
- Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA ve ark. (1991) Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 48:324-328.
- Lindenmayer JP, Kotsaftis A (2000) Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: A critical review. *J Clin Psychiatry* 61:123-128.
- Malone RP, Cater J, Sheikh RM ve ark. (2001) Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:887-894.
- Malone RP, Deloney MA, Hyman SB ve ark. (2007) Ziprasidone in adolescents with Autism: An open-label pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:779-790.
- Malone RP, Mailsin G, Choudhury MS ve ark. (2002) Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:140-147.
- Martin A, Koenig K, Anderson G ve ark. (2003) Low dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord* 33:77-85.
- Martin A, Koenig K, Scahill L ve ark. (1999) Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9:99-107.
- Martineau J, Barthelemy C, Jouve J ve ark. (1992) Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age related changes and drug effects. *Dev Med Child Neurol* 34:593-603.
- Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P (2001) Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:1206-1214.
- Masi G, Cozenza A, Mucci M ve ark. (2003) A 3-year naturalistic study of 53 preschool children with pervasive developmental disorders treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 64:1039-1047.
- McBride PA, Anderson GM, Hertzog ME ve ark. (1998) Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:767-776.
- Minderaa RB, Anderson GM, Volkmar FR ve ark. (1994) Noradrenergic and adrenergic functioning in autism. *Biol Psychiatry* 36:237-241.
- Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN ve ark. (2008) Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: A randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17:1-8.
- Namerow LB, Thomas P, Bostic JQ ve ark. (2003) Use of citalopram in pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 24:104-108.
- Narayan M, Srinath S, Anderson GM ve ark. (1992) Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism. *Biol Psychiatry* 34: 630-635.
- Nicolson R, Award G, Slomon L (1998) An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:372-376.
- Niederhofer H, Staffen W, Mair A (2003) Tianeptine: a novel strategy of psychopharmacological treatment of children with autistic disorder. *Hum Psychopharmacol* 18: 389-393.
- Owley T, Walton L, Salt J ve ark. (2005) An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:343-348.

- Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E ve ark. (2007) Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 37:367-373.
- Piven J, Tsai GC, Nehme E ve ark. (1991). Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *J Autism Dev Disord* 21:51-9.
- Posey DJ, Erickson CA, Stigler KA ve ark. (2006) The use of selective serotonin reuptake inhibitors in autism and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:181-186.
- Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE ve ark. (2001) A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11:267-277.
- Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM ve ark. (2004) Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:233-241.
- Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA (2008) Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest* 118:6-14.
- Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J ve ark. (2006) Open-label atomoxetine for attention-deficit/ hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:599-610.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network (2005b). Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 1266-1274.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New Engl J Med* 347:314-321.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. (2005a). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 162:1361-1369.
- Ross DL, Klykylo WM, Anderson GM (1985). Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism. *Ann Neurol* 18:394-5.
- Rugino TA, Samscock TC (2002). Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr* 23:225-230.
- Schain RJ, Freedman DX (1961) Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 58:315-320.
- Stigler KA (2006) A prospective, open-label study of aripiprazole in youth with Asperger's disorder and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Neuropsychopharmacol* 31:S194.
- Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ ve ark. (2004) A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:49-56.
- Troost PW, Steenhuis MP, Tuynman-Qua HG ve ark. (2006) Atomoxetine for attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with pervasive developmental disorders: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:611-619.
- Tsai LY (1999) Neurobiological research. Autism: Identification, Education, and Treatment içinde. Berkell Zager DE (ed). 2nd ed. Mahweh (NJ): Lawrence Erlbaum. s: 63-95.
- Volkmar FR, Lord C, Klin A ve ark. (2007) Autism and the pervasive developmental disorders. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry içinde. Martin A, Volkmar FR (ed). Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. s:384-401.
- Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF (2006) Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 21:363-7.
- Whitaker-Azmitia PM (1993) The role of serotonin and serotonin receptors in development of the mammalian nervous system. Receptors in the developing nervous system. *Neurotransmitters Volume 2* içinde. I.S. Zagon and P.J. McLaughlin (ed). Chapman and Hall, London, United Kingdom. s:43-53.
- Zhou J (2004) Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future* 29:1235-1244.
- Zuddas A, Di Martino A, Muglia P ve ark. (2000) Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10:79-90.