

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK TANISI OLAN ÇOCUKLARDA İLAÇ KULLANIM ÖRÜNTÜSÜ

H. Tuna ULAY*, S. Ebru ÇENGEL KÜLTÜR**

ÖZET

Amaç: Yaygın gelişimsel bozuklukların (YGB) etiolojisine özgü ilaç tedavisi bilinmemektedir. Bununla birlikte YGB'lerde sosyal çekilme, aşırı hareketlilik, zarar verici davranışlar, yineleyici davranışlar gibi yakınmaların eşlik ettiği durumlarda ve YGB belirtilerinin tedavisinde %25-50 oranında ilaç tedavisi uygulandığı bilinmektedir. Bu çalışmada, bir çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğinde YGB tanısı konan çocuklarda ilaç kullanım örüntüsünün incelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** 2004-2005 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı Anabilim Dalı'nda YGB tanısı konarak değerlendirilen çocukların (s=97) dosyaları ilaç kullanım bilgileri açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. **Sonuçlar:** YGB olan çocukların %41,2'sine (s=40) ilaç tedavisi önerildiği belirlenmiştir. İlaç kullanan çocuklarda en sık eşlik eden psikiyatrik belirtinin %28,9 (s=28) oranıyla aşırı hareketlilik olduğu görülmüştür. YGB olan çocuklarda kullanılan psikotrop ilaçlar arasında en sık (s=33; %34,0) atipik antipsikotiklerin olduğu belirlenmiştir. İlaç kullanan çocukların yaş ortalamasının ilaç kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (t= 2,573, sd= 71,33; p < 0,05). **Tartışma:** Bu çalışmada yazından belirtilen uygulamalardan farklı olarak, YGB olan çocuklarda eşlik eden psikiyatrik belirtilerin tedavisinde antidepressan gruptan ilaçların kullanımının yaygın olmadığı görülmüştür. Bu durumun çalışma grubuna YGB tanılı yetişkin hastaların dahil olmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Gelecekte YGB'lere eşlik eden psikiyatrik belirtiler ve tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: yaygın gelişimsel bozukluk, ilaç, tedavi

SUMMARY: MEDICATION PATTERNS IN CHILDREN WITH PERSISTENT DEVELOPMENTAL DISORDERS

Objective: Although there is no specific treatment for the core features of pervasive developmental disorders (PDD), some of the behavioral symptoms may be treated pharmacologically. Pharmacotherapy is used in the treatment of 25-50% PDD children with symptoms such as social withdrawal, hyperactivity, aggression, and stereotypies. The aim of this study is to determine the profiles of psychotropic medication use in children with PDDs. **Method:** Children with PDD who were referred to Hacettepe University Department of Child and Adolescent Psychiatry Clinic between 2004-2005 (n=97) were reviewed retrospectively. **Results:** Psychotropic medication was used in 41, 2% (n=40) of the children. Hyperactivity was the most common (28,9%, n=28) complaint accompanying PDD symptoms who were taking psychotropic medication. Atypical antipsychotics (34,0%, n=33) were the most preferred drugs. Patients taking psychotropic medication were older than the children who were not taking psychotropic medication (t= 2,573, df= 71,33; p < 0,05). **Discussion:** Different from the literature, antidepressants were found not to be frequently preferred in the treatment of PDDs. This may be a result of the study group did not included adults with PDD. The results of this study highlight the need for more research on specific psychotropic medication for specific symptoms in children with PDDs.

Key Words: pervasive developmental disorders, medication, pharmacotherapy

GİRİŞ

Yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve gelişimin değişik alanlarında aksama ve gecikmelerle kendini gösteren geniş bir klinik örüntüye sahip bir ruhsal bozukluk grubudur. Bu örüntü içinde ortak klinik özellikler göstermesine karşın farklı etyolojileri ve prognozları olan pek çok hasta ile karşılaşmaktadır. YGB'nin tedavisinde halen etiyojijye

dayalı özgün bir tedavi geliştirilememiştir. YGB olan çocuklar psikoeğitim, davranışçı yaklaşımlar, konuşma tedavisi, fizik tedavi, uğraşı tedavisi ve psikofarmakolojik yaklaşımlar gibi çoklu yöntemlerle tedavi edilmektedir. Psikoeğitim ve davranışçı yaklaşımlar en öncelikli tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve etkinliği bilinmektedir. Bu güne kadar YGB'nin ana belirtilerinden olan bozulmuş sosyal ilişki, iletişim ve davranışların düzeltilmesini hedefleyen çeşitli tedaviler denenmiştir. Bu tedaviler opiyat sisteminde aktivite artması ile sosyal bağlanmanın engellenmesi ve otistik belirtilerin oluşumuna katkıda

*Arş. Gör. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

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

bulunacağı düşüncesine dayandırılmıştır (Deutsch 1986, Pankseep 1979). Bu kapsamda nöropeptid Org 2766 (Buitelaar 1996) ve Naltrexon (Willensen-Swinkels ve ark. 1999) gibi endojen opiyat sistemini hedef alan bazı ajanlar çalışılmıştır. Bu çalışmalarda kısa süreli etkiler açısından olumlu sonuçlar elde edilirken plasebo kontrollü çalışmalar ya da izlem çalışmalarında sosyal ilişki ve iletişim davranışları üzerinde iyileştirici etkinlikleri gösterilememiştir.

Son yıllarda gelişime daha açık bir alan olan psikofarmakolojik tedavi yaklaşımlarına olan ilgi artmaktadır. Bununla birlikte YGB'de dil gelişimi ve sosyal biliş gibi temel belirtiler ve eşlik eden psikiyatrik belirti ve problemler için kullanılan ilaçların türleri de günden güne artmaktadır. YGB'nin tedavisinde tipik ve atipik antipsikotikler, yeni ve eski antidepresanlar, psikostimulanlar, presinaptik noradrenerjik inhibe edici ajanlar, anksiyolitikler, duygudurum düzenleyiciler gibi hemen tüm psikotrop sınıftan ilaçlar kullanılmıştır. Bu ilaçların saldırgan davranışlar, hiperaktivite, dürtüsel davranışlar, huzursuzluk, anksiyete, stereotipik davranışlar, öfke nöbetleri gibi çeşitli sorunlarda etkili olması sonucunda, genel olarak işlevsellikte artış sağladıkları görülmüştür. Bu tedavilerin YGB'nin ana belirtileri üzerindeki etkisi ya dolaylı bir etki ya da sınırlı etki gücünde olarak görünmektedir. YGB'lerde ilaç tedavisi planlanırken temel alınan ilke ilaç tedavisini hastanın ihtiyacına göre planlamak ve tedavide belli belirtilerin hedeflenmesi olarak kabul edilmektedir (Aman 2005). YGB'lerde ilaç tedavisinde potansiyel hedefler motor hareketlilik, dikkat eksikliği, tekrarlayıcı davranışlar, saldırganlık, kendine ve çevreye zarar verme, bozulmuş sosyal ilgi olarak gruplanabilir. Otizme özgü sayılan sosyal çekilme ve tekrarlayıcı davranışlar belirti grubunun ve yıkıcı davranışların tedavisinde en çok üstünde durulan ilaç grubu atipik antipsikotikler olmuştur (Masi ve ark. 2001, Malone ve ark. 2002). YGB'lerde yıkıcı davranışlar için kullanılan diğer ilaç grupları antiepileptikler, alfa-adrenerjik ajanlar ve β -blokerlerdir. YGB ile birlikte görülen anksiyetenin ve tekrarlayıcı davranışların tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), buspiron ve alfa-adrenerjik ajanlar; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirtileri tedavisinde ise psikostimulanlar, alfa-adrenerjik ve antipsikotik ajanlar kullanılmaktadır (Aman ve ark. 2003). Yazındaki tüm bilgi birikimine rağmen 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 karşılaşıldığı belirtilmiştir (Aman ve ark. 1995, Aman ve ark. 2003, Langworthy-Lam ve ark. 2002). YGB tedavisinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanımında 1993 yılından (%30,5) 2001 yılına (%45,2) kadar %48 oranında bir artış olduğu saptanmıştır. YGB'lerin tedavisinde ilaç gruplarının kullanım sıklığına bakıldığında, 1993 yılında antipsikotikler (tipikler ağırlıklı olarak) %12,2 ile ilk sırada yer alırken, 2001 yılında antidepresanların (yeni antidepresanlar ağırlıklı olarak) %21,4 ile ilk sırada yer aldığı belirlenmiştir. 2001 yılında antipsikotik ilaç kullanımının ise atipik antipsikotik lehine artarak %16,5'e yükseldiği gözlenmiştir (Aman ve ark., 2005). Bu çalışmada YGB tanısı konan çocuklarda psikotrop ilaç kullanım özellikleri ve örüntüsünün incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca psikotrop ilaç kullanımını ile ilişkili demografik ve klinik değişkenler değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Örneklem

Bu çalışmada 2004-2005 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne ilk kez başvuran ve klinikte çalışan tüm psikolog ve psikiyatristlerin katıldığı ortak değerlendirme konseyinde incelenerek yaygın gelişimsel bozukluk tanısı konan 97 çocuk geriye dönük olarak incelenmiştir. Değerlendirmede sosyodemografik verilerin yanı sıra çocukların gelişim öyküsü ve YGB ile ilişkili klinik veriler göz önüne alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada veri toplama aracı olarak psikiyatrik bilgileri içeren bölüm ve hastane dosyaları kullanılmıştır. Bu dosyalardan çocukların sosyodemografik bilgileri, ailenin ve hastanın yakınmaları, sorunların ilk fark edilme zamanı, ilaç başlanması için potansiyel hedef olan motor hareketlilik, huzursuzluk, ağlama krizleri, içe kapanma, tekrarlayıcı davranışlar, saldırganlık, kendine ve çevreye zarar verme gibi eşlik eden psikiyatrik belirtiler, ilaç kullanım öyküsü, hastaların tıbbi özgeçmişleri, ailede kronik fiziksel hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü gibi değişkenler kaydedilmiştir. İlaç kullanım öyküsü alınırken antiepileptikler psikotrop olarak kullanım durumunda duygudurum düzenleyicisi olarak epilepsi tedavisinde kullanımlarında antiepileptik olarak gruplandırılmıştır.

Antihistaminikler, benzodiazepinler anksiyolitikler olarak gruplandırılmıştır.□

İşlem

Araştırma amacı ile 2004-2005 yıllarında HÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümüne başvurmuş ve YGB tanısı konan çocukların dosyaları taranmıştır. Tarama sonucunda 104 dosyaya ulaşılmıştır. Dosya kayıtlarına göre çalışmaya verileri tam olan 97 YGB olan çocuk (%93,3) araştırmaya dahil edilmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizi bilgisayarda SPSS paket programı (Statistical Package for Social Sciences, For Windows Release 10.0.1, SPSS Inc.,1999) kullanılarak yapılmıştır. İşlemlerde, sayımla belirtilen verilerin değerlendirilmesinde ki-kare (x2) testi ve gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testi yapılmıştır. Ölçümle belirtilen verilerin değerlendirmesinde parametrik test varsayımları karşılandığında t-testi (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) uygulanmıştır. Bütün istatistiksel testlerde en düşük anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik Özellikler:

2004-2005 yıllarında HÜTF- Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde YGB yakınmaları nedeniyle başvurmuş 97 çocuğun ortalama yaşı $51,5 \pm 29,7$ ay (yaş aralığı 19 - 156 ay), cinsiyet dağılımları %13,4 kız (s=13) ve %86,6 erkek (s=84) olarak bulunmuştur. Tanı konulan ortalama yaş $40,1 \pm 17,1$ ay (yaş aralığı: 11 - 102 ay) olarak saptanmıştır. Cinsiyet ile tanı yaş ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çocukların çoğunun Ankara dışından başvurdukları (%55,7; s=54) ve orta sosyoekonomik düzeyde çekirdek ailelerden geldikleri belirlenmiştir (Tablo1). Ailenin sosyoekonomik düzeyini (SED) belirlemek için CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History, Andreasen 1992'den Türkçeye çevrilerek) kullanılmıştır. Ailenin SED'i belirlenirken anne ya da babadan en yüksek düzeyde olanın durumu esas alınmıştır. Bu sınıflamaya göre ailelerin çoğunluğunun (%43,3; s=42) üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda ve (%23,7; s=23) orta öğrenim mezunu küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu ebeveynlerden oluştuğu görülmüştür. Değerlendiren çocukların %12,3'ü (s=12) okul çağında olmasına karşın hiç birinin normal okula devam etmediği yalnızca özel eğitim aldıkları belirlenmiştir.

Tablo-1: Sosyodemografik Özellikler.

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	84	86,6
Kız	13	13,4
Tanı Yaşı		40,1± 17,1 ay
Aile Yapısı		
Çekirdek	83	85,6
Geniş	13	13,4
Parçalanmış	1	1,0
Evlât edinilme	3	3,1
Doğum Sırası		
İlk Çocuk	60	61,9
İkinci	28	28,9
Üçüncü ve sonraki	9	9,3
Kardeş		
Yok	43	44,3
Var	54	55,7
İkiz eşi	12	12,4
Baba		
Yaşı		37,0 ± 7,6 yıl
Eğitim Süresi		12,0 ± 3,5 yıl
Meslek		
Memur	56	57,7
Serbest	25	25,8
İşçi-Çiftçi	11	11,4
Emekli	4	4,1
İşsiz	1	1,0
Anne		
Yaşı		32,0 ± 6,7 yıl
Eğitim Süresi		10,3 ± 3,9 yıl
Meslek		
Ev Hanımı	65	67,0
Çalışıyor	30	30,9
Emekli	2	2,1
SED		
"Varlıklı, eğitimli toplumsal katmanda"	7	7,2
"üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda"	42	43,3
"küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu"	23	23,7
"Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitimli"	13	13,4
"Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilk okul düzeyinde eğitimli"	12	12,4

YGB Tanıları ve Eşlik Eden Tıbbi Hastalıklar:

YGB yelpazesinde hastaların dosyaları DSM-IV ölçütlerine göre değerlendirildiğinde %55,6'sına (s=54) otistik bozukluk, %41,2'sine (s=40) YGB-başka türlü adlandırılmayan (atipik otizm), %1,0'ine (s=1) Rett bozukluğu, %1,0'ine (s=1) Asperger bozukluğu ve %1,0'ine (s=1) ise dezintegratif psikoz tanılarının bulunduğu görülmüştür. Hastaların %7,2'sinin (s=7) HÜTF Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümüne başvuruları öncesinde tanı konduğu ve psikiyatrik tedavi aldığı anlaşılmıştır.

Hastaların %25,8'inde (s=25) YGB'ye eşlik eden tıbbi bir sorun belirlenmiştir. En sık eşlik eden tıbbi sorunlar epilepsi (%9,2; s=9) başta olmak üzere, febril konvulziyon (%2,0; s=2), neonatal lupus, fenilketonuri, diastometamiyeli, işitme kaybı, hidrosel, metil malonik asidemi ve tortikollistir (%1; s=1). Gelişim öykülerinde çocukların %72,2'sinin konuşmasının olmadığı (s=70), %28,9'unun da en az 2 kelimelik cümle

kurabildiği (s=28) görülmüştür. Ailede tıbbi hastalık öyküsüne bakıldığında, anne babalarda en fazla (%6,1; s=6) tiroid hastalıkları olmak üzere, %13,4 (s=13) oranında tıbbi hastalıkların olduğu (sistemik lupus eritematozis, migren, osteoporoz, talasemi, kardiyak ritim bozukluğu, koroner arter hastalığı; her biri %1,0; s=1 ve hipertansiyon; %2,1; s=2) saptanmıştır. Anne babalarda ruhsal hastalık öyküsü %4,1 (s=4) oranında mevcut olup en sık depresyon (%3,1; s=3), bir ebeveynde ise şizofreni (%1,0) öyküsü alınmıştır. Ailede yaygın gelişimsel bozukluk olarak bir ikiz eşinde (%1,0) otizm tanısı belirlenmiştir.

Başvuru Yakınmaları:

YGB olan çocukların en sık konuşmama (s=83; %85,6) nedeni ile başvurdukları görülmüştür. Bu çocukların konuşamamasına eşlik eden diğer yakınmaların dağılımına bakıldığında; hiperaktivite %28,9 (s=28), huzursuzluk, saldırgan davranışlar ve kendine zarar verme %8,2 (s=8), stereotipik davranışlar % 18,6 (s=18), ağlama krizleri, içe kapanma, kendi kendine gülme ve mastürbasyon %3,0 (s=3) oranlarında eşlik etmektedir. Hastaların sayılan yakınmalar açısından %37,5'inde (s=15) birden çok yakınmanın (birinde üç yakınma diğerlerinde iki yakınma) olduğu saptanmıştır.

İlaç Kullanımı:

Tüm grupta psikotrop ilaç kullanma oranı %41,2 (s=40) olarak belirlenmiştir. İlaç başlanması ile sosyoekonomik durum, cinsiyet, ikizlik durumu, kardeşin olması, kelime kullanması, eşlik eden tıbbi bir hastalığın olması, ailede tıbbi ya da ruhsal hastalık olması arasında anlamlı bir ilişkili olmadığı, bununla birlikte ilaç kullanılan grubun yaş ortalamasının ($60,9 \pm 32,6$ ay) ilaç kullanmayan gruba ($45,0 \pm 25,8$ ay) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($t = 2,573$, $df = 71,33$; $p < 0,05$). Analizler okul öncesi yaş grubunu ayırarak yapıldığında, okul döneminde (%66,7) okul öncesi döneme (%35,4) göre anlamlı düzeyde daha fazla ilaç tedavisine başlandığı bulunmuştur ($\chi^2 = 5,898$; $p < 0,05$).

Hastaların %39,2'sinde (s=38) antipsikotik (risperidon, olanzapin ve ketiapin) kullanıldığı, bunlar dışında ise anksiyolitik (hidroksizin) (%1,0; s=1) ve merkezi sinir sistemi stimülanı (modafinil) (%1,0; s=1) kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 2). İlaç kullanımı olan 40 hastanın 9'unda (%22,5) birden çok psikotrop kullanımı olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların %77,8'inde (s=7) ilaca olumlu yanıt olmaması nedeniyle ilaç değiştirmenin yapıldığı görülmüştür. Yüzde 22,2'sinde (s=2) ise ilaçların yan etkileri (poliüri, sersemlik, burun kanaması) nedeniyle ilaçlara devam edilmediği ya da başka bir ilaca geçildiği belirlenmiştir.

Süreç içinde birden çok ilaç kullanımına bakıldığında, ilaç kullanan grubun %5'inde (s=2) en az 2 farklı psikotrop ilaç (haloperidol, risperidon, metilfenidat) kullanımının olduğu anlaşılmıştır. Bir hastada ise eski ilaç kullanımına ilişkin ilaç grubu bilgisi edinilememiştir. Daha önce kullanılmış ilaçlar (s=11) arasında ilk sırayı risperidonun aldığı (%36,4; s=4), bunu metilfenidat (%27,3; s=3), haloperidol (%18,2; s=2) ve tiyridazinin (%9,1; s=1) takip ettiği görülmüştür. Hastaların %10,3'ünde (s=10) antiepileptik ilaç kullanımının olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların 4'ünde antiepileptik kullanımının psikotrop kullanımına eşlik ettiği (psikotrop ilaç kullananların %10,0'u, tüm grubun %4,1'i) antiepileptik tedavi de dikkate alındığında tüm grubun %47,4'ünün (s=46) ilaç tedavisi almakta olduğu anlaşılmıştır. Hastaların antiepileptik kullanımı dışında çoklu ilaç tedavisi almadıkları belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Yazında YGB'si olan hastalarda ilaç kullanım örüntüsünü inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Türkiye'de bu konuda yapılan tek çalışmada (Gürkan ve ark.2005) 2000-2002 yılları arasında YGB tanısı alan çocuklarda belirtilerin dağılımı ve ilaç kullanımı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Tablo-2: İlaç Kullanımı ve Dağılımı.

	n	%
İlaç Kullanmayan	57	58,8
İlaç Kullanan	40	41,2
Antipsikotik	38	39,2
Tipik Antipsikotik	5	5,2
Atipik Antipsikotik	33	34,0
Anksiyolitik (Hidroksizin)	1	1,0
Psikostimulan	1	1,0

Bu araştırmada bir üniversite kliniğinde 2004-2005 yıllarında YGB tanısı konan çocuklarda herhangi bir psikotrop ilaç kullanım sıklığı %41,2 olarak belirlenmiştir. Bu oran hem yurt dışı (1999'da %45,6 ve 2001'de %45,2) (Langworthy-Lam ve ark. 2002, Aman ve ark. 2003) hem de ülkemiz sonuçları (2000-2002 arasında %37,5) (Gürkan ve ark. 2005) ile uyumludur; İlaç kullanımını belirleyen en önemli değişken yaş olarak saptanmıştır. Bu araştırmada da ilaç kullanan grubun yaş ortalaması kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,05$). Aman ve arkadaşları (2005) ilaç kullanımı ve yaş arasındaki ilişkiyi antipsikotikler, antidepresanlar ve duyudurum düzenleyiciler için yaşla doğru orantılı olarak tanımlamışlardır. İlaç kullanım sıklığının yaşla doğru orantılı olarak artması, ilaç ihtiyacına sebep olan belirtilerin yaşla birlikte klinik görünümde daha ön plana çıkmasına bağlanabilir. Yaşla beraber ilaç kullanım ihtiyacını artıran belirtiler içinde en sık görüleni motor hareketlilik olarak saptanmıştır (Aman ve ark. 2005). Bizim grubumuzda da en sık eşlik eden belirti aşırı hareketlilik olarak saptanmıştır. Aşırı hareketlilik için öncelikle stimulanlar önerilmektedir (Buitelaar 2003). Ancak okul dönemi yaş grubunda yapılan bir çalışma (Witwer ve Lecavalier 2005) dışında stimulanlar en sık kullanılan ilaçlar arasında saptanmamıştır. İlaç kullanım örüntüleri yazındaki değişimlere paralel olarak zaman içinde değişimler göstermiştir (Aman 2005). Çalışmamızda %39,2 oranı ile en sık kullanılan ilaç grubu atipik antipsikotiklerdir. Gürkan ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında da daha düşük oranda (%29,7) olmakla birlikte antipsikotikler ilk sırada kullanılan ilaçlardır. Bu örüntü antipsikotiklerin ilk sıra ilaç olması açısından Aman ve arkadaşlarının (1995) 1993 yılında yaptıkları araştırmanın sonuçları ile benzerdir. Bununla birlikte 1999 ve 2001 yıllarındaki ilaç kullanım örüntüsünde ilaç kullanımının %48 oranında arttığı ve bu artışın antidepresanlar lehinde olduğu görülmüştür (Aman ve ark. 2005). Antidepresan kullanımı 1993 yılında %6,1 iken 1999 ve 2001 yıllarında sırasıyla %21,6 ve %21,4'e çıkmış ve antidepresanlar YGB'lerde en sık kullanılan ilaç grubu olarak belirlemiştir. Aynı merkezde yapılan 1993 ve 2001 yılları dökümlerinde antidepresanlar dışında stimulan kullanımlarında da artış olduğu (sırasıyla %6,6 ve %13,8) görülmüştür. Antidepresanlar antipsikotikler gibi birden çok belirtinin tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır. YGB'de antidepresan kullanımı belirti şiddeti ya da zihinsel engellilik düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır. YGB'de

antidepresan kullanımını belirleyen en önemli değişkenin artan yaş olduğu saptanmıştır (Aman 2005). Antidepresan kullanımındaki artış hem antidepresan seçeneklerinin artması hem de tekrar eden davranışlar, saldırganlık gibi belirti alanlarında antidepresanların etkinliğinin gösterilmesi ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda hem antidepresanların hem de stimulanların kullanımının sadece 3 çocukta olduğu görülmüştür. Bu dağılım Gürkan ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer (stimulan ya da antidepresan kullanım oranı herbiri için %1,6) şeklindedir. Yurtdışı çalışmalar ergen ve erişkin yaş grubu hastaların araştırma grubuna dahil edildiği çalışmalardır. Bizim yaş grubumuzun daha küçük yaşta hastalardan oluşması ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile düşük ve yavaş doz artışlarında bile ajitasyon görülebilme olasılığı antidepresan kullanımını kısıtlayan nedenler olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin YGB'lerde eşlik eden tekrarlayan davranışların tedavisinde etkili olduğu kabul görmektedir (McDougle ve ark. 2000). Antidepresanların çocuklarda kullanımına, uygun doz ayarlamasına izin veren sıvı formlarının üretilmesi ve son yıllarda küçük yaş grubunda plasebo kontrollü çalışmalarda tekrarlayan hareketler, uyum bozucu davranışlar ve saldırganlık belirtilerinde etkin olduğunun bildirilmesi (Hollander ve ark. 2005) nedeniyle kullanımlarının artacağı beklenebilir. □

YGB'lerde stimulan kullanımının yaşla ilişkisine işaret eden grafikte, okul öncesi dönemde düşük kullanım, okul çağında kullanımda artış ve yetişkinlikte tekrar azalış gösteren bir çan eğrisi şeklinde tanımlama yapılmıştır. Bununla birlikte stimulan kullanımı zihinsel engellilik ile ters orantılı olarak bulunmuştur (Aman ve ark. 2005). Çalışmamızda stimulan kullanımının yazına göre düşük oranda olması çalışma grubunun küçük yaşta olmasına bağlanabilir. Yazında stimulanların YGB olan çocuklarda stereotipi, disfori, huzursuzluk, sosyal çekilme, ağlama, uyku sorunları, iştah kaybı, saldırganlık, tik ve ajitasyon gibi istenmeyen etkilere neden olabildiği bildirilmiştir. Yaygın inanış ve veriler stimulanlara ilişkin olumsuzdur. Tüm bu nedenler poliklinik uygulamalarında stimulanların aşırı hareketlilik belirtisi için ilk tercih haline gelmesini engellemektedir. Bununla birlikte metilfenidat RUPP'un (2005) randomize kontrollü çalışmasında YGB'lere eşlik eden aşırı hareketlilik belirtisinin tedavisinde etkin (metilfenidata cevaplılık %49) olarak bildirilmiştir. Atomoksetin benzer durumlarda metilfenidat kadar etkin bulunurken yan etki

açısından daha tolere edilebilir bulunmuştur (Arnold ve ark. 2006). Bu sonuçlar okul çağında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu benzeri belirtileri olan YGB tanılı çocuklarda stimulan ve atomoksetin gibi ilaçların kullanımının yaygınlaşabileceğini düşündürmektedir.

Antipsikotik kullanımı sıralamada ikinci sıraya yerleşse de yıllar içinde antipsikotik kullanım oranlarında büyük bir değişme bildirilmemiştir (1993'de %12,2; 1999'da %14,9; 2001'de %16,5). Bizim ve Gürkan ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında belirlenen antipsikotik kullanım oranları (sırasıyla %39,2 ve %29,7) olup yurt dışı yayımlara göre daha yüksektir. Antipsikotiklerin, özellikle de risperidonun YGB'de kullanımının yüksek olması son yıllarda plasebo kontrollü çalışmalardan edinilen olumlu sonuçlara (Shea ve ark. 2004, McCracken ve ark. 2002) bağlanabilir. Geç diskinezi gibi yan etkilerin daha nadir olması (Marder ve Meibach 1994, Chouinard ve ark. 1993) nedeniyle atipik antipsikotiklerin ve bunlar arasında da küçük yaş grubunda kullanımının olanaklı ve en çok çalışılan ilaç olması nedenleriyle risperidonun ön plana çıktığı tüm çalışmaların ortak bulgusu olarak görülmüştür. Hem risperidon ile hem de tipik antipsikotiklerden haloperidolle yapılmış çift kör plasebo kontrollü çalışmalar bu ilaçların öfke nöbetleri, kendine zarar verici davranış ve saldırganlık belirtilerinde etkili olduğunu göstermiştir (Campbell ve ark. 1982, Anderson ve ark. 1989, Perry ve ark. 1989, Malone ve ark. 2002, McDougale ve ark. 2005). Çalışma deseninin geriye dönük olması ve örneklemin küçüklüğü nedeniyle YGB alt tanı gruplarının ayrı ayrı ele alınamaması ve ilaç kullanımı ile ilişkili daha fazla klinik değişkenin (aynı zamanda psikososyal-eğitsel-davranışçı tedavilerin) kontrol edilememesi, ek olarak ya da tek başına alternatif tedavileri uygulayıp uygulanmadığının ele alınamamış olması çalışmanın temel sınırlılıklarıdır. YGB alt gruplarının ayrılarak hedeflenen her bir belirti için tedavinin ayrı değerlendirildiği çalışmalarla daha özgün sonuçlara ulaşılabilir. Ayrıca çalışmanın bir üniversite hastanesi kliniğinde yapılması nedeniyle sonuçları YGB grubuna ve genel olarak psikiyatri kliniklerinin uygulamalarına genellenemez. Tartışmada kullanılan çalışma sonuçlarını karşılaştırmak yöntem farklılıklarından dolayı sınırlılıklar içermektedir. Varolan çalışmalarda antipsikotik kullanımının zihinsel engellilik düzeyi ile doğru orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada zeka düzeylerine ilişkin bilginin her hasta için edinilmemiş olması antipsikotik kullanımı ve

zihinsel engellilik düzeyi arasındaki ilişkinin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu sınırlılıklarla birlikte tüm çalışmalarda YGB'lerde yaşla birlikte ilaç kullanımının arttığı saptanmıştır. Yaşla birlikte çalışmaların sonuçları YGB'ye yönelik sağlık uygulamalarını planlarken önem kazanabilir.

Yazındaki önemli bulgulardan biri YGB'lerde ilaç kullanımının zaman içinde belirgin olarak artmasıdır. Son yıllarda YGB'lerde hedef belirtilerin tedavisinde ilaç etkinliğini araştıran plasebo kontrollü çalışmalar da artmaktadır. Bununla birlikte psikososyal-eğitsel-davranışçı tedavilerin etkinliğine yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. Tüm bunlar YGB'lerin tedavisinde akılcı tedavi planlarının yapılmasında veri ihtiyacımız olduğu bilgisini desteklemektedir. Yapılan çalışmaların sonuçlarının kliniğe yansımalarını gözlemek ve zaman içinde ilaç kullanım örüntüsünü takip etmenin tedavi yaklaşımlarına katkısı olacağı beklenebilir. İyi planlanmış çalışmalarla ileride klinisyenler hangi YGB hastasının ilaç tedavisine ya/ ya da diğer yaklaşımlara ihtiyaç duyduğunu daha uygun belirleyebilecektir.

KAYNAKLAR

- Aman MG (2005) Treatment planning for patients with autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 66 (Suppl 10): 38-45.
- Aman MG, Lam KSL, Van Bourgondien ME (2005) Medication patterns inpatients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15: 116-126.
- 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: 1672-1681.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Anderson LT, Campbell M, Adams P ve ark. (1989) The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J Autism Dev Disord* 19: 227-239.
- Andreasen NC, Flaum M, Arndt S (1992) The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 49: 615-623.

ULAY VE KÜLTÜR

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: 1196-1205.

Buitelaar JK, Dekker M, Van Ree JM ve ark. (1996) A controlled trial with ORG 2766, an ACTH - (4-9) analog, in 50 relatively able children with autism. *Eur Neuropsychopharmacol* 6: 13-19.

Buitelaar JK (2003) Why have drug treatments been so disappointing. *Autism: Neuronal Basis and Treatment Possibilities* içinde, G Bock ve J Goode (ed), John Wiley&Sons, UK, s: 235-245.

Campbell M, Anderson LT, Small AM ve ark. (1982) The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children. *J Autism Dev Disord* 12: 167-175.

Chouinard G, Jones B, Remington G ve ark. (1993) A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 13: 25-40.

Deutsch SI (1986) Rationale for the administration of opiate antagonists in treating infantile autism. *Am J Ment Defic* 90: 631-635.

Gürkan K, Soykan-Aysev A, Akçakın M (2005) Yaygın gelişimsel bozukluklarda ilaç seçimi. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 15: 53-59.

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. *Neuropsychopharmacology* 30: 582-589.

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.

Malone RP, Maislin 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.

Marder SR, Meibach RC (1994) Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 825-835.

Masi G, Cosenza A, Mucci M ve ark. (2001) Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 1206-1214.

McCracken JT, McGough J, Shah B ve ark. (2002) Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347: 314-321

McDougle CJ, Kresch LE, Posey DJ (2000) Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: treatment with serotonin reuptake inhibitors. *J Autism Dev Disord* 30: 427-435.

McDougle CJ, Scahill L, Aman MG ve ark. (2005) Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 162: 1142-1148.

Pankseep J (1979) A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci* 2: 174-177.

Perry R, Campbell M, Adams P ve ark. (1989) Long-term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous drug administration. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28: 87-92.

Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) (2005) Autism network randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1266-1274.

Shea S, Turgay A, Carroll A ve ark. (2004) Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114: 634-641.

Willemsen-Swinkels SHN, Buitelaar JK, Van Berckelaer-Onnes IA ve ark. (1999) Brief report. Six months continuation treatment of naltrexone-responsive children with autism: an open label case control design. *J Autism Dev Disord* 29:167-169.

Witwer A, Lecavalier L (2005) Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 15: 671-681.