

# YENİ YAYINLARDAN ÖZETLER

## **Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan Çocuk ve Gençlerin Evlat Edinen ve Biyolojik Aileleri**

*Sprich S, Biederman J, Harding M ve ark. (2000) Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 39(11): 1432-1437*

Bu çalışmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) kalıtsal özellikler araştırılmıştır. Bir yaş içinde evlat edinilmiş ve DEHB tanısı ile izlenmekte olan 25 çocuk ve gencin birinci derece yakınlarında (n=62, 50 anne baba ve 12 kardeş) DEHB ve ilişkili bozuklukların sıklığına bakılmıştır. Bu sonuçlar evlat edinilmemiş ve DEHB tanısı ile izlenen 101 çocuk ve gencin birinci derece biyolojik akrabalarının (n=310, 198 anne ve baba ve 112 kardeş) ve DEHB tanısı almayan ve biyolojik anne babalarıyla yaşamakta olan 50 çocuk ve gencin birinci derecede yakınlarının (n=153, 99 anne baba ve 54 kardeş) sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Evlat edinilmiş olan DEHB olgularının anne babalarının %6'sında, kardeşlerinin %8'inde; evlat edinilmemiş olan DEHB olgularının biyolojik anne babalarının %18'inde, kardeşlerinin %31'inde ve DEHB olmayan kontrol grubunun anne babalarının %3'ünde, kardeşlerinin %6'sında DEHB olduğu bulunmuştur. DEHB olan olguların biyolojik anne babalarında major depresyon ve anksiyete bozukluğu evlat edinilen grubun ve kontrol grubunun anne babalarına göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Sonuçlar DEHB'nda genetik geçişin önemini destekler niteliktedir.

*Dr. Özlem ERMAN*

## **Karşı Gelme Bozukluğu Olan Çocuklarda Artmış Adrenal Androjen İşlevleri: Psikiyatrik ve Normal Kontrollerle Karşılaştırma**

*Van Goozen SM, van den Ban E, Matthys W ve ark. (2000) Increased adrenal androgen functioning in children with oppositional defiant disorder: A comparison with psychiatric and normal controls. J Am*

*Acad Child Adolesc Psychiatry, 39(11): 1446-1451*

Bu çalışmada karşı gelme bozukluğu ya da davranım bozukluğu olgularında saldırganlığın adrenal androjenlerle ilişkisi araştırılmıştır. Bir çocuk ruh sağlığı bölümünde yatarak tedavi edilmekte olan karşı gelme bozukluğu ve/veya davranım bozukluğu olgularında (n=24) dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar psikiyatrik kontrol grubu (n=42) ve normal kontrol grubu (n=30) ile karşılaştırılmıştır. Psikiyatrik kontrol grubu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (n=20), başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (n=10), duygudurum ve anksiyete bozuklukları (n=12) tanıları almış olan çocuklardan oluşmuştur. Karşı gelme bozukluğu olgularındaki DHEAS düzeyleri diğer psikiyatrik olgulardan ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek iken iki kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Olguların DHEAS düzeylerine bakılarak karşı gelme bozukluğu grubuna girip girmeyeceği belirlenebilmiştir. Sonuçlar karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğunda adrenal androjen işlevlerinin artmış olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç genetik nedenlerle ya da erken dönemlerdeki strese bağlı olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal döngüsündeki denge bozulmasıyla bağlantılı olabilir.

*Dr. Özlem ERMAN*

## **Psikotropolar ve Çocuklar**

*Moqill-Lewis J (2000) Psychotropics and kids. Drug Topics 144(13): 35-42.*

Metilfenidat (MPH) DEHB tedavisinde en sık reçete edilen ve en çok çalışma yapılan psikotropdur. MPH kısa süreli (1 yıldan az) kullanımında hem güvenilir hem de etkili olduğu gösterilmiştir. MPH'm, DEHB'nda yetersiz olan intrakortikal inhibisyonu düzenleyerek işlev gördüğü varsayılmaktadır. MPH'm ana sorunlarından biri kısa yarı ömürlü olması ve sıklıkla günde 2-3

*Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 7(3) 2000*

doz gerektirmesidir. Çoğu çocuk bu nedenle okulda da ilaç almak zorunda kalmaktadır. Bu durum çocuğun etiketlenmesine yol açabilmektedir. Birkaç kez alım sorununa çözüm olarak Novartis firması sürekli salınan MPH formu "Ritalin SR'ı" (sustained-release) piyasaya sürmüştür. Bu formun etkisi yaklaşık olarak 8 saat sürmektedir. Aynı üretici firma ayrıca, tek-günlük MPH tableti "Ritalin QD" (quotidian dose) üzerinde çalışmaktadır. "Ritalin QD", şu anda Faz III denemesindedir. 2001'de piyasaya sunulması beklenmektedir. Novartis ile Noven ilaç sanayi birlikte transdermal uygulanan 24 saat etki gösteren "MPH Patch" (MethyPatch) üretmiştir. Bu yama formu, ağızdan alınan MPH'ın gösterdiği bazı yan etkileri göstermemektedir (sindirim sistemi problemleri gibi). Tek doz uygulanmakta, okulda ilaç alımı gerektirmemekte, ayrıca kötüye kullanımında caydırıcı rolü olmaktadır. Ancak, yama formunun çocuk tarafından kolayca ciltten sökülebilmeye sakıncası söz konusudur. Faz II klinik denemesi mart 2000'de bitmiştir. Faz III denemesini takiben, 2001 de onaylanacağı beklenmektedir.

DEHB ilaç pazarını paylaşan diğer bir firma Mallinckrodt firması etkin madde üreticilerinden biri olup, kendi ürünü MPH'ı (Methylin) piyasaya sürmüştür. Ritalin ile piyasayı paylaşacaklardır. Ayrıca bu firma Smithkleine Beecham ile birlikte dextroamfetamin (Dexedrine) pazarlamaktadır. Yakın zamanda firma uzamış salınlı MPH olan "Methylin ER" in (extended-release) FDA'dan onayını almıştır.

MPH için diğer bir uzamış salınlı form "Concerta" dır. ALZA ve McNell firmaları tarafından üretilmiştir. Bu ilacın tabletlerinde ozmotik kontrollü-salınma teknolojisi (OROS) kullanılıyor. İlaç, yalnızca sabah alınıyor. 12 saati aşan 3 fazda ilaç salınıyor. Concerta ile ilgili çalışma sonuçları, günde 3 kez alınan MPH kadar etkili olduğuna işaret etmektedir. Yan etkileri MPH ile benzerdir.

Shine ilaç sanayi şimdilerde DEHB ilaç pazarının yaklaşık %30'una sahiptir. Dextroamfetamin sülfat ve sakkarat ile levoamfetamin sülfat ve aspartat kombinasyonu olan "Adderall" yeni bir

ürün olup, satışları gittikçe artmaktadır. MPH ile eşit hatta daha etkin olduğuna ilişkin yayımlar mevcuttur. Adderall'ın DEHB tedavisinde ilk tercih ilaç olduğu ileri sürülmektedir.

Shine firması DEHB tedavisine yönelik bir çift ilaç üzerinde çalışmaya devam etmektedir. Bunlardan birisi "SPD 420" dır. AMPAKINE CX 516 grubu yeni sınıf ilaçlardan biridir. Bunlar AMP-glutamat reseptörlerinde glutamat bağlanma etkinliğini artırır. Bellek işlevi ve dikkati iyileştirdiği belirtilmektedir. SPD 420 Faz II çalışmasındadır. Aynı firmanın Faz I denemesine devam ettiği "SPD 503" ve Faz II denemesi tamamlanan "SLI 381" olarak adlandırılan ilaçları mevcuttur.

"Tomoxetine" (Lilly firması) DEHB tedavisine özgün olarak tasarlanmış bir ilaçtır. Noradrenerjik geri alım inhibitörü olan tomoxetine farklı yolla sorun üzerine etki etmektedir. Çalışma sonuçları norepinefrin düzeyini artırarak DEHB belirtilerini azalttığını göstermiştir. Bileşik Faz III denemesindedir.

Orijinalinde narkolepsi için onaylanmış olan "Modafinil (Provigil)" yetişkin DEHB olan hastalarda dekstroamfetamin ile karşılaştırılmalı çalışılmış, eşit etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Modafinil'in düşük bağımlılık potansiyeli vardır. Bu nedenle DEHB için uygun bir tedavi seçeneği ve olası ilk tercih ilaçlardan olacağı ileri sürülmektedir. Cephalon firması modafinil için çocuklarda faz denemesi yapmaya hazırlanmaktadır.

Celltech Medeva firması "MPH MR" racernate adlı ilaçla Faz III, "MPH MR" chiral adlı ilaçla Faz II denemelerine devam etmektedir.

Not: Faz I denemeleri: Bu dönem denemesi gönüllü insanlarda yapılır. Hayvan deney sonuçlarına göre, vücut ağırlığı farkı alınarak, öngörülen doz saptanır. Gönüllü insana öngörülen dozun %1-2'si verilerek insandaki farmakokinetik özellikleri belirlenir. Ayrıca verilecek doz düzeyi ve yan etkiler belirlenir. Çoğu kez 10-15 gönüllü ile yapılır.

Faz II denemeleri: Kısıtlı sayıda hastada ilacın belirli miktarlarının terapötik veya profilaktik değeri olup olmadığı araştırılır. Doz etkinliğinin değerlendirilmesi için plasebo ve standart bir ilaçla karşılaştırılması yapılır.

Faz III denemeleri: Çok sayıda hastada yapılır. İlacın etkinliğini ve yarar/zarar oranının saptanmasına yöneliktir.

Dr. Tümer Türkbay

## Saç Kökü Analizlerini Kullanarak Mental Retarde Erkeklerde Frajil X Sendromunun Taranması:

Tunçbilek E, Alikışifoğlu M, Aktaş D ve ark. (2000) / Screening for the fragile x syndrome among mentally retarded males by hair root analysis. *Am J Med Genetics*, 95: 105-107

Özel eğitim okullarında erkek Frajil X hastalarını belirlemek için saç köklerindeki FMRP (frajil x mental retardasyon proteini) eksikliğine dayanan noninvaziv bir antikor testi kullanılmıştır. Özel eğitim okullarına devam eden 300 sebebi bilinmeyen mental retardasyonlu erkek hasta üzerinde çalışılmıştır.

Hastalar, bir Frajil X kontrol listesindeki puanlara dayanarak iki gruba bölünmüştür. (Grup 1  $\leq$  9 puan ve Grup 2  $\geq$  10 puan). 2. Grup 51 erkekte oluşmuş ve bunlardan sadece 5'inin saç köklerinde FMRP tespit edilememiştir. Bu vakalardaki Frajil X tanısı DNA analizleri ile doğrulanmıştır. Kontrol listesinde 10'dan fazla puan alan erkeklerin hiçbirisinde DNA analizi kullanarak Frajil X sendromu tanısı pozitif bulunmamıştır. Saç köklerine uygulanan antikor testi ile 1. Grupta Frajil X tanısı saptanmamıştır. Saç köklerine uygulanan FMRP antikor testi özel eğitim okullarına devam eden mental retarde erkeklerde Frajil X sendromu tarama programı olarak kullanılmaya uygundur.

Frajil X sendromu erkeklerdeki kalıtsal mental retardasyonunun bir formudur. Erkeklerde yaklaşık olarak 1/4000, kızlarda 1/6000 oranında görülmektedir. Premutasyon taşıyıcısı kızlarda görülme oranı ise 1/259 gibi yüksek bir orandır. Hastalık FMR1 genindeki trinükleotid tekrarlarının (CGG) dinamik bir mutasyonu sonucu oluşur. FMR1 promotorunun genişlemesi ve hipermetilasyona uğraması FMRP adı verilen FMR1 geni ürününün eksik kalmasına yol açar ve bu da mental retarde kişilerde gözlenen Frajil X sendromundan sorumludur. Frajil X sendromluların davranışları ve fiziksel bulguları bir Frajil X kontrol listesi ile puanlanabilir.

Şu anki çalışmanın amacı özel eğitim okullarına devam eden mental retarde çocuklarda erkek

Frajil X sendromu hastalarını saç kökü analizleri kullanarak tespit etmektir. 300 mental retarde erkeğin kulak arkası saçlı bölgesinden yaklaşık olarak 10-20 saç kökü toplanmıştır. Fixasyon ve yıkamalardan sonra fareden elde edilen ve FMRP'ye karşı olan monoklonal antikorlarla inkübe edilmiştir. Ag-Ab kompleksleri indirekt alkaline fosfataz tekniği ile görülebilir hale getirilmiştir. Son olarak 70x li bir mikroskopta incelenmiştir.

Saç kökleri FMRP varlığına göre puanlandırılmıştır. DNA tanı metodlarıyla önceden Frajil X sendromu tanısı almış 3 hasta pozitif kontrol (hiç FMRP saptanmamış) olarak, normal bireylerin saç kökleri de (FMRP içeren) negatif kontrol olarak seçilmiştir. 13±4 yaşlarında 3000 mental retarde erkek incelenmiştir. Erkekler kontrol listesi puanlarına göre iki gruba ayrılmıştır. (Grup 1  $\leq$  9 puan ve Grup 2  $\geq$  10 puan) 5'i hariç tüm erkeklerde FMRP saptanmıştır. Diğer 295 erkekte normal FMRP bulunmuştur. Bu 5 erkek de kontrol listesinde 10'un üstünde puan almıştır. Normal bireyler ve Frajil X sendromu olmayan mental retarde erkekler arasında FMRP ekspresyonu yüzdesi bakımından hiçbir fark bulunmamıştır. 5 erkeğin Frajil X olduğu southern blot ile doğrulanmıştır. 10'un üzerinde puan alan diğer hiçbir mental retarde erkekte DNA tanı metodlarıyla Frajil X saptanmamıştır.

Saç kökü analizlerini kullanan bu tarama programının noninvaziv olduğunu, DNA tanı metodlarına göre de daha ucuz ve daha kolay uygulanabilir olduğunu düşünürsek bu testin Frajil X hastalarını tanımlamada kullanılmaya uygun olduğunu görmekteyiz.

İnt. Dr. Özgür TÜRK

## Anne-Bebek İlişkisinin Kalitesini Arttırmada Erken Müdahalenin Rolü

Wendland-Carro J, Piccinini CA, Millar WS (1999). The role of an intervention on enhancing the quality of mother-infant interaction. *Child Development*, 70(3): 713-721.

Bu çalışmada anneye; yenidoğanın ilişki kurabil-

me yeterliliği, yenidoğana karşı sevecen yaklaşımın devamı ve bebek ile ilişki kurabilme hakkında bilgi verilerek bebeğe karşı anne tepkisinin düzenlenmesi incelenmiştir. 38 tane primipar anne ve onların yenidoğan çocukları bu çalışmaya katılmış ve iki gruba ayrılmıştır. 1) anne-çocuk ilişkisinin arttırılmasına yönelik müdahale programını kabul eden grup, 2) çocuğa yönelik temel bakım kuralları öğretilen kontrol grubu

Teori ve gözlemlere dayanılarak bağlılık gelişiminde erken anne-çocuk ilişkisinin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir. Güvenli bir bağlanmanın oluşumunda annenin tepkilerindeki duyarlılığın önemli rolü olduğu ve kendini güven içinde hisseden çocukların annelerinin beslenme ve oyun etkinliklerinde daha duyarlı ve işbirlikçi olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada ilk gruba çocuğun erken algısal kapasitesi, teselli edilebilme, kucaklama, çocuğun uyanıklık durumu ve çocuğun rahatsız edici uyaran ve olaylara karşı savunma yanıtı hakkında bilgi veren video izlettirilmiştir. Daha sonra annelere bu konular hakkında tartışma olanağı sağlanmıştır.

Kontrol grubuna ise beslenme sırasındaki hijyen, derideki döküntü ve bezlerin düzeltilmesi, ateşi çıktığında yapılması gerekenler, ağız hijyeni ve aşı yapılması hakkında bilgi veren video izlettirilmiştir.

Bir ay sonunda evde sadece anne ve çocuğun bulunduğu bir anda, oyun oynama ve çocuğa banyo yaptırma gibi yoğun anne-çocuk ilişkisinin beklendiği iki doğal ortam seçilmiştir. Bu sırada anne ve çocuk arasında uyumlu olan ve olmayan etkileşimler, bir kodlama sistemi ile değerlendirilmiştir.

Müdahalenin sonuçları incelendiğinde, çocuğun sözel ve görsel iletişiminin, annenin kendine olan güveninin arttığı, böylece anne-çocuk iletişiminin kalitesinin arttırılmasının güvenli bağlanma gelişiminde önemli rolü olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak video ya da tartışma şeklindeki müdahalenin ilk defa anne olmuş ve modern çocuk eğitimine ulaşamayacak kadınlar açısından

uygun olduğu görülmüştür.

*İnt. Dr. Fatih Güzelbulut  
İnt. Dr. Mehmet Gülşen*

### **Erken Başlangıçlı Psikotik Bozuklukların Seyri ve Sonuçları**

*McClellan J, Mc Curry C, Snell J ve ark. (1999). Early onset psychotic disorders: Course and outcome over a 2 year period. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38 (11): 1380-1388.*

Bu çalışmada erken başlangıçlı psikotik bozuklukların 1-2 yıl içindeki seyri ve sonuçları incelenmiştir. İyi prognostik etkenler olarak kız cinsiyet, iyi premorbid uyum, pozitif belirtilerin daha baskın olması, yüksek zeka düzeyi gösterilmiş. Erişkin başlangıçlı şizofreniyle karşılaştırılırsa, çocukluk çağı başlangıçlı şizofreninin daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüş. Kötü prognoz etkenleri olarak 12 yaş altında olmak, premorbid işlev bozukluğu ve düşük bilişsel işlevler gösterilmiş.

Bu amaçla 55 vaka değerlendirilmiş. 18 tanesi şizofreni, 15 tanesi bipolar bozukluk, 6 tanesi şizofreni-afektif bozukluk, 15 tanesi sınıflandırılmayan psikoz vakalarıymış. 41 tanesi 1 yıl boyunca, 30 tanesi 2 yıl boyunca takip edilebilmiş. İlk 1-2 yılda yapılan çalışmalar göstermiş ki şizofrenik hastalarda kronikleşme oranı daha fazla iken bipolar bozukluğu olan hastalarda episodlar halinde seyretme daha fazla görülmüş. Sınıflandırılmayan psikotik hasta grubunun da ilk 1 yılda %44 kadarı kronikleşmiş. İlk 1 yıl içerisinde hiçbir psikotik bozukluk göstermeyen grup ise 14 şizofrenik hastanın %7 si, 12 tane bipolar bozukluğu olan hastanın %25'i olarak bulunmuş. Sınıflandırılmayan hasta grubunun ise ilk 1 yılda 11 hastanın %56 sında hiçbir psikotik bozukluk görülmemiş.

Sonuç olarak bu çalışmada bipolar bozukluğun birincil olarak düzelme dönemleri ile giden inişli çıkışlı bir seyri olduğu, buna karşın şizofreninin kronikleşmeye daha meyilli olduğu görülmüş.

*İnt. Dr. Gülen Hasçelik*