

DİKKAT EKSİKLİĞİ HIPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU TEDAVİSİNDE YENİ BİR YAKLAŞIM: GUANFASİN

Rasim Somer Diler *, Ayşe Avcı**

ÖZET :

Psikostimulanlar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan önemli araçlardır, ancak bazı sınırlamaları vardır. α -2 noradrenerjik agonist olan klonidinin DEHB olan aşırı aktif, karşıt olma ve agresyon gösteren hastalarda etkin olduğu bildirilmiştir. Guanfasin α -2 noradrenerjik bir agonisttir ve klonidine göre çok önemli üstünlükleri vardır. Guanfasin klonidine göre daha seçici olarak reseptörlere bağlanır ve daha uzun yarı ömrü vardır; daha az sedatif ve hipotansiftir. Bu yazıda Guanfasinin bilmiş ve aktivite üzerindeki etkileri gözden geçirilmiştir. Çok hafif bir sedasyon yapmasına karşın, davranış üzerindeki sakinleştirici ve engellenme eşliğini yükseltici etkisiyle guanfasin; en çok aşırı uyarılmış, huzursuz ve hiperaktif çocuklarda etkili gibi görünmektedir. **Anahtar Sözcükler :** Çocuk, psikofarmakoloji, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu.

SUMMARY : A NEW APPROACH IN THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: GUANFACINE

The psychostimulants are used in the treatment of ADHD, but have some limitations. Clonidine which is an α -2 noradrenergic agonist has been reported to be effective in the treatment of highly active, oppositional and aggressive patients with ADHD. Guanfacine is an α -2 noradrenergic agonist and has several significant advantages over clonidine. Guanfacine has a more selective reseptor-binding profile, has a longer excretion half life and is less sedating and less hypotensive than clonidine. In this paper the effect of guanfacine in cognition and activity is reviewed. The behavioral effects of calming and improved frustration tolerance with guanfacine-occurring at the expense of the slight sedation-appear most beneficial in highly aroused, irritable, hyperactive children. **Key words :** Child, Psychopharmacology, attention deficit hyperactivity disorder.

GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), temel özellik olarak kalıcı ve sürekli dikkatsizlik örüntüsünün ve/ya da benzer gelişim düzeylerindeki bireylere göre daha şiddetli hiperaktivite-impulsivitenin olduğu bir bozukluktur. Yedi yaşından önce başlayan belirtilerle çevreyle iletişimde ve etkileşimde bozulmaya yol açmaktadır (APA 1993). DEHB öğrenme bozuklukları ile birlikte çok sık görülürken, davranım bozukluğu ile % 30-50 ve Tourette bozukluğu ile %21-54 oranında binişiklik gösterir. DEHB olan çocuklarda hafif zeka geriliği normalden 3-4 kat sık görülür. Depresyon, anksiyete, irritabilite, madde bağımlılığı ve antisosyal davranışların görülme sıklığının da arttığı gösterilmiştir. (Hunt ve ark. 1995, Turgay 1994, Wilens ve Biederman 1993). Amerika'da ergenlik öncesi % 3 oranında görülürken (aktaran Hunt ark. 1995), ülkemizde yapılan çalışmalarda Çocuk Psikiyatrisi'ne yapılan başvurularda,

HÜTF'de 1979'da % 0.8, 1983'te % 1.16 oranında (Öktem 1983), AÜTF'de ise 1991 yılında % 5.5 oranında DEHB belirlenmiştir (Avcı 1992). Erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (Aysev-Soykan 1991). Yaşamda düzensizliğin ve öğrenme becerilerinde azalmanın süreklilik göstermesi ile olguların yaklaşık yarısında sorunlar ergenlik ve erişkinlikte de sürmektedir (Hunt ve ark. 1995).

SAĞALTIM

Metilfenidat (MPH) gibi psikostimulanlar DEHB tedavisinde kullanılan en önemli araçlardır, ancak bazı önemli yan etkileri ve sınırlamaları vardır (Hunt ve ark. 1995). Psikostimulanlar epilepsi sıklığını arttırmaktadır, hipertiroidi ve hipertansiyonun bulunduğu durumlarda ise kullanılamamaktadır. Çocukların % 1 ile % 4'ü yan etkilerin şiddeti nedeniyle ilacı bırakmaktadırlar. Uyku bozuklukları, iştah azalması, kilo kaybı, baş ağrısı, öfkelenme ve ağlamalar bilinen psikostimulan yan etkilerindedir (Schatzberg ve Cole 1988, Turgay 1994). Psikostimulan-

* Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı, Adana.

** Doç. Dr., Çukurova Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psik.,atri-si Bilim Dalı, Adana.

ların büyüme hormonunu baskıladığı bilinirken, kullanımındaki düzenlemelerle çocuğun ana-babanın boyuna göre hesaplanan büyüme hızına ulaşmasını engellemediği düşünülmektedir (Greenhill 1993). Çok az sayıdaki yayınlarda tiklerin psikostimulan tedavi ile düzeldiği ya da kötüleşmediği bildirilirken, psikostimulanların genelde var olan tikleri arttıracığı ya da tik oluşumuna neden olacağı düşünülmektedir. (Greenhill 1993, Turgay 1994, Wilens ve Biederman 1993). Psikostimulanlar dikkati arttırmada etkili ilaç olmalarına karşın, çok yüksek derecedeki aktivite ve agresyonu azaltmada daha az etkin olmaktadır (Hunt ve ark. 1995, Schatzberg ve Cole 1988). Sonuçta tüm olumlu klinik etkilerine karşın psikostimulan tedaviye uyum da oldukça düşük düzeyde olmaktadır (Hunt ve ark. 1995).

Trisiklik antidepresanlardan (TCA) imipramin ve desipramin DEHB tedavisinde psikostimulan ilaçlardan sonra en sık kullanılan ilaçlardır (Taylor 1994). Olumlu etkiler bir kaç günde görülebilir ve antidepresan olarak etki oldukları dozdanda çok daha düşük dozlarda olumlu etki gösterebilirler (Taylor 1994, Turgay 1994). DEHB'da TCA'ler psikostimulanlara göre daha az etkindirler. Hiperaktiviteyi azaltabilirler, fakat dikkat üzerinde etkileri o kadar iyi değildir (Turgay 1994). TCA ile bilişsel testlerde düzelme olmuştur, ayrıca çocuklar için psikostimulanlardan daha fazla riskli oldukları düşünülmektedir (Greenhill 1993). Psikostimulan kullanımında kilo ve boy artışında azalma gibi yan etkiler olduğunda ya da depresyon, anksiyete, panik ya da entürezis gibi ek ruhsal belirtilerin varlığında tedavide TCA'lar öncelikle düşünülmemelidir (Biederman ve ark. 1989, Plizska 1989, Turgay 1994).

Antipsikotikler ise DEHB tedavisinde diğer ilaçlar denendikten sonra başvurulacak ilaç olarak görülmektedir (Göksan ve Söhmen 1991, Turgay 1994). Hiperaktiviteyi azaltırken, dikkat üzerinde etkileri yoktur (Greenhill 1990, Yüksel ve Köroğlu 1991).

α -2 AGONİSTLER

Bir çok çalışmada bozukluğun erken yaşta başladığı DEHB olgularında, saldırganlık ve davranış bozuklukları da tabloya eklenmişse, bir α -2 adrenerjik agonist olan klonidinle oldukça iyi yanıtlar alındığı gösterilmiştir (Turgay 1994). Hafif zeka geriliği olanların psikostimulan tedar-

viye daha az yanıt verdikleri ve yan etkilere daha duyarlı oldukları belirlenmiştir. (Wilens ve Biederman 1993). DEHB olan ve zihinsel özür, duygusal küntlük gösteren çocuklarda klonidinin tercih edilebileceği bildirilmiştir (Greenhill 1993). Reseptör düzeyinde zıt etkileri olmasından dolayı trisiklik antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez (Yüksel ve Söhmen 1991). MPH ile klonidin birlikte verildiğinde ise yine, aktivite, agresyon ve zıtlama ile birlikte tüm yan etkilerde de azalma olmaktadır (Hunt ve ark. 1995). Birlikte kullanıldığında MPH % 40 daha az dozda verilebilmektedir. MPH dikkati artırarak, klonidin ise engellenme eşliğini yükselterek ve aşırı uyarılmayı azaltarak olumlu etkilerini göstermektedirler. Tourette bozukluğu olan hastaların % 75'inde klonidinin etkindir ve DEHB ile binşiklik olduğunda klonidi seçilecek en iyi ilaç gibi durmaktadır (Göksan ve Söhmen 1991, Greenhill 1990, Turgay 1994). Son yayınlarda post travmatik stres bozukluğundaki kullanımı bildirilmektedir (Harmen ve Riggs 1996). MPH ile ilk bir yıldan sonra tolerans geliştiği düşünülürken, klonidin ile tolerans gelişmemekte ve uzun süreli tedavilerde dozu arttırmak gerekmemektedir, ancak olumlu etkilerin görülmesi için üç hafta kadar ya da daha uzun bir süre geçebilmektedir (Cohen ve ark. 1993). Klonidinin en önemli istenmeyen yan etkisi sedasyonu iken, ağız kuruluğu, sersemlik, sıvı retansiyonu, ilacın ani kesilmesi ile hipertansif kriz gelişebilmektedir. % 5 oranında depresyon görülmektedir. Sedatif ve hipotansif yan etkisi ile göreceli kısa yarı ömrü (2.5 saat) klonidinin yararlılığı ve kullanımını sınırlamaktadır (Jacob 1992, Turgay 1994, Hunt ve ark. 1995).

GUANFASİN

Yine bir α noradrenerjik agonist olan guanfasin, son 20 yıldır ABD'de hipotansif ilaç olarak kullanılmaktadır. Aynı grupta yer alan, etki ve yan etkilerinin oldukça benzerlik gösterdiği klonidine göre, çok önemli olumlu özellikleri vardır: Erişkinde 18 saat gibi uzun bir eliminasyon yarı ömrü, sedatif ve hipotansif etkisinin daha az olması, ilaç kesilmesine bağlı rebound hipertansiyonun daha seyrek görülmesi bu özellikler arasındadır (Ballidin ve ark. 1993, Hunt ve ark. 1995, Kayaalp 1990).

Klonidine göre daha seçici reseptör bağlanma profili vardır ve klonidinden farklı olarak α -1 ya da imidazolin reseptörlerine bağlanmaz (Insa ve ark. 1987, Hunt ve ark. 1995). α -2 adre-

noreseptörlere klonidine göre daha seçici olarak bağlanır (Balldin ve ark. 1993, Eriksson ve ark. 1988, Wilckens ve ark. 1992) Bazı yayınlarda guanfasinin saf bir agonist olmasına karşın, klonidinin hem agonist hem antogonist olduğu bildirilmektedir (Eriksson ve ark. 1988). Klonidin α_2a , α_2b , α_2c alt tip reseptörlere eşit olarak bağlanırken, guanfasin α_2a 'ya seçici olarak bağlanmaktadır (Hunt ve ark. 1995).

Maymunlarda yapılan çalışmalarda guanfasinle aktif bellek ve farklılığa dikkat etme işlevlerinde bilişsel gelişme belirlenmiştir (Arnsten ve Goldman-Rakic 1990, Hunt ve ark. 1995). Ayrıca yaşlı ve genç deney hayvanlarında su labirenti düzeneğinde performansı arttırdığı bildirilmiştir. Yaşlı maymunlarda guanfasinle yakın bellek fonksiyonunda artış olurken, bu etki klonidinle gösterilememiştir (Sirviö ve ark. 1991). Model olarak aktiviteleri artırılmış deney hayvanlarında klonidin ve guanfasinle hiperaktivitenin azaldığı gösterilmiş, bu etkinin α_2a reseptörü ile ilişkili olduğu tartışılmıştır (Wilckens ve ark. 1992). Bilişsel fonksiyonları artırıcı etki α_2b ve α_2c alt tipler ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Hunt ve ark. 1995). α_2 noradrenerjik agonistleri özellikle prefrontal kortekse ilişkin bellek ve dikkati yansıtan fonksiyonlarda artış yapmaktadır. Bu şekilde klonidin ve guanfasin aktif bellek performansını arttırmakta ve dikkat dağınıklığını azaltmaktadır; ancak temporal bölge ile ilgili tanıma ve referans bellek yeteneklerini etkilemezler. Guanfasinin hayvan çalışmalarında belirlenen engellenme eşliğini yükseltici ve sakinleştirici etkisi; lokus seruleustaki nöronal aktiviteyi, sinyal-gürültü ayırımı yapabilmeyi düzeltmesiyle ve prefrontal korteksin dikkat ve davranışı uygun olarak düzenleme yeteneğini arttırmasıyla oluşmaktadır. Guanfasin uyarıcı işlenmesinde sinyal-gürültü oranını arttırabilir. Aynı zamanda dikkatin sürdürülmesini engelleyen uygunsuz uyarının ya da düşüncenin; aktif ve istemli olarak inhibisyonunu kolaylaştırır. Hayvanlardan alınan bu sonuçlar guanfasinin DEHB olan çocuklarda da benzer etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir (Hunt ve ark. 1995).

İnsanlar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, yaşlılığa bağlı bellek fonksiyonlarındaki azalmada etkisi olmadığı ancak bunun kullanılan düşük dozla ilişkili olabileceği bildirilerek, guanfasinin orta derecede duygudurum artırıcı etkisinin görüldüğü eklenmiştir (McEneaney ve ark. 1991).

Guanfasin, klonidin gibi opioid yoksunluğunda da kullanılmakta, aşırı ve labil otonomik aktiviteyi dengeleyerek etkili olduğu düşünülmektedir (Insa ve ark. 1987, Kayaalp 1990). Klonidinle sistolik ve diyastolik kan basıncı azalırken, guanfasinle yalnız sistolik kan basıncı azalmaktadır (Balldin ve ark. 1993).

Guanfasin ve klonidinin büyüme hormonu salgılanmasını arttırdığı, α_2 adrenoreseptör duyarlılığı için klonidin/büyüme hormonu testi yerine guanfasin/büyüme hormonu testinin yapılabileceği bildirilmiştir (Balldin ve ark. 1993). Psikostimulanların büyüme hormonunu baskılamaları yanında bu bulgular önemli olarak değerlendirilebilir.

Guanfasinin klonidinden daha uzun ömürlü ve daha az sedatif-hipotansif olması (Balldin ve ark. 1993, Sirviö ve ark. 1991) nedeniyle DEHB'da bir seçenek olarak düşünülmüştür. (Hunt ve ark. 1995). DEHB tanısı alan 13 çocukta guanfasinle yapılan bir çalışmada (ortalama 3.2 mg/gün, 1 ay) Conner ölçeğine göre aileler çocukların davranışlarında ve fonksiyonlarında, ilaçsız döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmeye bildirmişlerdir. Guanfasinin en önemli yararlı etkileri, aşırı uyanılma ve hiperaktif davranışlar ile inhibisyon ve seçici dikkat gibi bilişsel görünümeler üzerinedir. Guanfasin hiperaktiviteyi azaltmakta, engellenme eşliğini yükseltmekte ve duygulanımı düzenlemektedir. Farklılığa dikkat edebilmeyi ve istemli bilişsel etkinliklerdeki seçici süreçleri kolaylaştırıyor gibi görünmektedir. Çocuklarda uyuklama, sedasyon, baş dönmesi gibi yan etkiler guanfasin kullanan erişkinlere oranla çok daha az görülmüş ve belirtilerin çoğu geçici olmuştur. Çocuklar, ağız kuruluğu, kabızlık gibi α_2 adrenerjik agonistlerin kolinerjik transmisyonu engellemelelerinden de daha az etkilenmişlerdir (Hunt ve ark. 1995).

Çok hafif bir sedasyon yanında, davranış üzerindeki sakinleştirici ve engellenme eşliğini yükseltici etkisiyle guanfasin, en çok aşırı uyanılmış, huzursuz ve hiperaktif çocuklarda etkili gibi görünmektedir. DEHB'nun geniş spektrumunda, karşı gelme davranışının olduğu hastalar guanfasine olumlu yanıt verebilirler (Hunt ve ark. 1995, Cantwell 1996).

DEHB tik bozukluğu ile birlikte olduğunda psikostimulanların kullanımı tartışmalıdır (Greenhill 1993). Bu durumda etkin olduğu bilinen klonidin yerine, daha az hipotansif ve sedatif olan guanfasin kullanılabilir. 8-16 yaşları arasında, Tourette bozukluğu ve DEHB tanıları

almış 10 çocukla yapılan açık bir çalışmada, 4-20 hafta kadar günde 1.5 mg/kg guanfasin ile sağaltım uygulanmıştır. DEHB bulgularında belirgin azalmayla birlikte hem motor tiklerde hem de vokal tiklerde anlamlı azalmalar olduğu belirtilmiştir (Chappel ve ark. 1995). Tourette bozukluğu olan 6 yaşında bir çocukta guanfasin kullanımı ile ilgili bir yazıda, günde 0.5 mg olarak başlanan dozun 4 mg'a çıkarıldığı ve hareket bozukluğunun tümüyle kontrol altına alındığı bildirilmiştir.

Vokal tiklerin günde 2.5 mg gibi, daha düşük dozlarda kontrol altına alınabildiği; sağaltım boyunca yan etkilerin çok hafif ve geçici olduğu belirtilmiştir (Fras 1996). Son yayınlarda klonidin gibi guanfasinin de post travmatik stres bozukluğunda denenmekte olduğu aktarılmaktadır (Horigan 1996).

SONUÇ

Hiperaktivite, düşük engellenme eşiği ve yüksek anksiyete belirtileri ile birlikte olan DEHB'nda guanfasin, MPH ile karşılaştırıldığında, daha etkin bir seçenek gibi görünmektedir. DEHB olan hastalar, guanfasin MPH birlikte kullanımına, yalnız MPH kullanımına kıyasla daha iyi yanıt verebilirler. Tortu DEHB belirtileri olan erişkinlerde, tik ve Tourette bozukluğunda, post travmatik stres bozukluğunda guanfasinle yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Türkiye'de psikostimulanlardan, yalnızca MPH Sağlık Bakanlığı denetiminde, Ankara'da tek merkezden elde edinilebilmektedir. Klonidin "Catapress" adıyla, guanfasin ise "Estulic" adıyla Türkiye'de daha önceleri bulunabilirken, bir kaç yıl önce piyasadan çekilmişlerdir. Bu bağlamda DEHB olgusu ile karşılaşan doktorun tedavi seçenekleri sınırlanmakta, bu durumdan en çok etkilenenler de farmakoterapiye çok iyi yanıt veren çocuklar olmaktadır.

KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (1993) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Draft*, APA Press. Washington DC.
- Arnsten AFT, Goldman-Rakic PS (1990) Analysis of alpha-2 adrenergic agonist effects on the delayed non-match-to-sample performance of aged rhesus monkeys. *Neurobiology of Aging* 11: 583-590.
- Avcı A (1992) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Kliniğine Başvuran Hastaların Belirli Dağılımı ve Sosyodemografik Özellikleri. Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi; AÜTF Psikiyatri ABD, Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı, Ankara.

Aysev-Soykan A (1991) Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Ruhsal ve Organik Yönden Araştırılması. Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi; AÜTF Psikiyatri ABD, Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı, Ankara.

Balldin J, Berggren V, Eriksson E ve ark. (1993) Guanfacine as an alpha 2-agonist inducer of growth hormone secretion—a comparison with clonidine. *Psychoneuroendocrinology* 18: 45-55.

Biederman J (1987) Clonazepam in the treatment of prepubertal children with panic-like symptoms. *J Clin Psychiatry* 48: 38-41.

Cantwell PD (1996) Attention Deficit Disorder: A Review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 978-987.

Chappel PB, Riddle MA, Schadill L ve ark. (1995) Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and tourette's syndrome: preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 1140-6.

Cohen DJ, Riddle MA, Leckman JF (1993) Tourette Sendromu ve ilgili bozuklukların Farmakoterapisi. *Pediyatrik Psikofarmakoloji içinde*, D Schaffer (Ed.) Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul, s: 141-156.

Eriksson E, Balldin J, Lindsted G ve ark. (1988) Growth hormone responses to the alpha-2 adrenoceptor agonist guanfacine and to the growth hormone releasing hormone in depressed patients and controls. *Psychiatry Research* 26: 59-67.

Fras I (1996) Guanfacine for Tourette's disorder—A Letter. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 3-4.

Gökcan K, Söhmen MT (1991) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2: 205-210.

Greenhill LL (1993) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Farmakolojik Tedavisi. *Pediyatrik Psikofarmakoloji içinde*, D Schaffer (Ed.) Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul, s: 1-34.

Greenhill LL (1990) Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents içinde*, BD Garfinkel (Ed.) W.B. Saunders Company, USA, s: 149-170.

Harmon JR, Riggs PD (1996) Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1247-1249.

Hunt Rd, Arnsten AFT, Asbel MD (1995) An open trial of guanfacine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 50-54.

Horigan PJ (1996) Guanfacine for PTSD Nightmares. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 975-976.

Jacob LS (1992) Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi. *NMS Farmakoloji*, 1. Baskı, S Koşay (Ed.) Saray Tıp Kitabevleri, İzmir s: 117.

İrşan PAS, Villar JB, Theohar C ve ark. (1987) Treatment of heroin withdrawal with guanfacine: an open clinical investigation. *Can J Psychiatry* 32: 679-682.

Kayaalp SO (1990) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 5. Baskı, Toraman ve Ulucan Matbaası, Ankara s: 1104-1105.

McEntee WS, Crook TH, Jenkyn LR ve ark. (1991) Treatment of age-associated memory impairment with guanfacine. *Psychopharmacology Bulletin* 27 : 41-46.

Öktem F (1983) Çocuklarda Beyin Hasarının Varlığı ve Yerinin Noropsikolojik Testlerle Araştırılması. Doktora Tezi; HÜSBF, Ankara.

Pliszka S (1989) Effect of anxiety on cognition, behaviour and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 54 : 52-63.

Schatzberg AF, Cole JO (1988) Pratik Klinik Psikofarmakoloji. R Saygılı (çeviri ed.) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları-no 32, İzmir.

Sirviö J, Riekkinen P, Vajanto I ve ark. (1991) The Effects of Guanfacine, α -2 agonist, on the performance of young and aged rats in spatial navigation task. *Behavioral and Neurol Biology* 56 : 101-107.

Taylor E (1994) Physical Treatments. *Child and Adolescent Psychiatry-third ed. M Rutter (Ed.) Blackwell Science Ltd. USA, s: 880-899.*

Turgay A (1994) Çocuk ve Gençlerde Dikkat Azlığı ve Hiperaktivite Bozukluğunun İlaç Tedavisinde Son Yenilikler. *Psikiyatride ilaç Tedavisi içinde, Medikomat BSY, Ankara, s: 289-315.*

Wilckens T, Schweiger U, Pürke KM (1992) Activation of adrenoceptors suppresses excessive wheel running in the semistarvation induced hyperactive rat. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 43 : 733-738.

Wilens TE, Biederman J (1993) Stimulanlar. *Pediyatrik Psikofarmakoloji içinde, D Shaffer (Ed.) Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul, s: 247-287.*

Yüksel N, Köroğlu E (1991) Klinik Uygulamalı Psikofarmakoloji. Hekimler Yayın Birliği, Ankara.