

Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda İlaç Seçimi

Kağan Gürkan¹, Ayla Soykan-Aysev², Melda Akçakin³

ÖZET:

Yaygın gelişimsel bozukluklarda ilaç seçimi

Amaç: Bu çalışmada Yaygın Gelişimsel Bozukluğu (YGB) olan çocuklarda, ilaç alan ve almayan olgular arasındaki farklılıklar değerlendirilerek YGB olan olgularda ilaç kullanımını yordayan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne 2000-2002 yılları arasında başvuruda bulunan ve herhangi bir YGB tanısı alan 256 çocuğa ait bilgiler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Sosyodemografik veriler, çocuklarda bulunan YGB belirtileri, kullanılan ilaçlar, eşlik eden tıbbi ve psikiyatrik durumlarla ilgili veriler yarı yapılandırılmış bir görüşme ile elde edilmiştir.

Bulgular: Olguların %37.5'inde (n=96) psikiyatrik belirtiler nedeniyle ilaç tedavisi kullanıldığı görüldüğü, %62.5'inde (n=160) ilaç kullanılmamıştır. En çok tercih edilen ilaçların atipik antipsikotikler olduğu görülmüştür. Hiperaktivite, dikkat eksikliği, kendine zarar verici davranış, yeme sorunu ve perseverasyon belirtilerinin ilaç kullanımının yordayıcıları olduğu bulunmuştur. Ek olarak ilaç kullanan grupta eşlik eden tıbbi hastalığı, EEG anormalliği ve nöbet geçirme öyküsü olan çocukların oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: YGB olan olgularda ilaç kullanımında daha çok davranış bozukluklarının belirleyici olduğu görülmüştür. Söz konusu belirtilere sahip olan ve eşlik eden tıbbi hastalığı bulunan YGB olan çocuklar ilaç kullanımı açısından daha dikkatli ele alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: yaygın gelişimsel bozukluk, belirtiler, farmakoterapi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:53-59

ABSTRACT:

Pharmacological management of pervasive developmental disorders

Objective: The aim of this study was to determine the predictors of psychotropic medication use in children with pervasive developmental disorders (PDD) by evaluating the differences between children under treatment and or not.

Method: Two hundred and fifty six children with PDD who were referred to Ankara University School of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry Clinic between 2000-2002 were reviewed retrospectively. Sociodemographic data, PDD symptoms of children, drugs, and comorbidity were obtained by a semi-structured form.

Results: Psychotropic medication was used in the 37.5% (n=96) of the patients. Atypical antipsychotics were the most preferred drugs. Hyperactivity, attention deficit, self-mutilation, eating problem, and perseveration symptoms were detected as significant predictors for drug usage. In addition, the rates of children with comorbid medical disorder, EEG abnormality and past seizure history were significantly higher in the medication using group.

Conclusion: Behavioral problems were the most important factor in drug use. Children who have these symptoms and comorbid medical conditions with PDD should be evaluated thoroughly for drug treatment in clinical practice.

Key words: pervasive developmental disorders, symptomatology, pharmacotherapy

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:53-59

GİRİŞ

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) erken yaşlarda başlayan ve karşılıklı sosyal etkileşimde nitel bozulma, ilgi ve etkinliklerde sınırlılık, dil alanında gelişimsel gecikme ve sapmalarla kendini gösteren bir bozukluk grubudur (1). Son araştırmalarda hastalığın yaygınlığının bilinenden çok daha fazla olduğunun ortaya çıkmasına ve giderek daha iyi tanınmasına karşın, YGB temel belirtileri üzerinde etkili, kesin tedavi sağlayan ilaçlar henüz bulunmamıştır. Dil gelişimi ve sosyal biliş üzerine etkili bir ilaç tedavisi yoktur,

ancak eşlik eden belirtiler ve problemler için kullanılan ilaçların türleri günden güne artmaktadır (2).

YGB olan çocuklarda en çok kullanılan ilaçlar antipsikotiklerdir (3,4). Antipsikotikler arasında en fazla çalışma yapılan ve çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla etkinliği gösterilmiş ilaç klasik bir antipsikotik olan haloperidoldür (5,6). Ancak klasik antipsikotiklerin kullanımındaki temel kaygı bu ilaçların uzun dönemdeki diskinezi yapıcı etkileridir (7). Bu yüzden onların yerine atipik antipsikotiklerin kullanımının artmakta olduğu görülmektedir (8). Risperidon (9), olanzapin (10), ziprasidon (11) gibi atipik antipsikotik ilaçlarla çalışılmış ve etkili

¹Uzm. Dr., ²Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Cebeci Ankara-Turkey

³Psk. Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Olistik Çocuklar Tanı Tedavi Ve Araştırma Merkezi, Çocuk Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Cebeci Ankara-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Kağan Gürkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Çocuk Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Cebeci Ankara-Turkey

Telefon / Phone: +90-312-362-3030/6619

Elektronik posta adresi / E-mail address: gurkagan@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 5 Mayıs 2005 / May 5, 2005

bulunmuşlardır. Atipikler arasında en fazla çalışılan ilaç olan risperidonun yıkıcı davranışlar üzerindeki etkinliğinin yanı sıra otizme özgü sosyal çekilme ve stereotipik davranışlar gibi bazı davranışları da azalttığı, böylece eğitsel ve davranışçı tedavilerden faydalanmayı artırdığı bildirilmiştir (12). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da risperidonun etkinliği gösterilmiştir (13,14,15).

YGB'lerde saldırganlık davranışı için kullanılan diğer ilaç grupları antiepileptikler, α -adrenerjik ajanlar ve β -blokerlerdir. Otistik bozuklukta birlikte görülen anksiyetenin tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), buspiron ve α -adrenerjik ajanlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde stimulanlar, α -adrenerjik ajanlar ve dopamin geri alınımını bloke edici ajanlar kullanılmaktadır. Uyku sorunları için mirtazapin, antiepileptikler ve atipik antipsikotiklerin kullanılabilceği, stereotipler ve perseverasyon için ise atipik antipsikotikler yanında SSGI grubu ilaçların yararlı olacağı bildirilmektedir (2). Diyet, B6 vitamini, magnezyum, sekretin ve naltrekson tedavilerinin etkinlikleri önemli bulunmamıştır (16,17,18). Son yıllardaki yayınlar hiperaktivite belirtisi olan YGB olgularında, YGB olmayan Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan çocuklara göre daha fazla yan etki olmasına rağmen stimulanların olumlu sonuç verdiğini bildirmektedirler (19).

Kullanılan ilaçlar YGB'lere özgü ilaçlar değildir. Belirtinin biyolojik mekanizmasını hedef alan ve diğer psikiyatrik bozukluklarda önceden kullanılarak belirti üzerinde etkili olduğu bilinen ilaçlardır (2). Bununla beraber hangi ilaçların hangi belirtiler üzerine daha etkili olduğu ve bozukluğun hangi alt gruplarının hangi ilaçtan daha çok faydalandığı iyi belirlenmiş değildir. Bir başka deyişle belirtiler ya da tanısız alt gruba bakarak hangi ilaca daha iyi yanıt alınacağına ait literatürde bilgi bulunmamaktadır. YGB olan çocukların belirtilerini inceleyerek verilen ilaçları gözden geçirmek bu konuda fikir sahibi olmamızı sağlayacaktır. Literatürdeki çalışmalar genellikle ilaçların hangi belirtiler üzerinde etkili olduğunu ele almaktadırlar. YGB olan çocuklarda ilaç kullanımının yaygınlığını ve ilaç kullanımını yordayan değişkenleri araştıran az sayıda çalışma vardır (20,21,22). Bu çalışmalarda bozukluğun ağırlığı yordayıcı bir değişken olarak bildirilmesine karşın, belirti düzeyinde nelerin ilaç kullanımında belirleyici olduğuna değinilmemektedir.

Bu çalışmada YGB tanısı alan çocuklarda görülen

belirtilerin dağılımı incelenmiş ve çocuk ruh sağlığı hekimlerinin ilaç tercihinde belirleyici olan değişkenlerin ortaya konması amaçlanmıştır. İlaç kullanan ve kullanmayan çocuklar yaş, cinsiyet, eşlik eden tıbbi durumlar ve belirtiler açısından karşılaştırılarak ilaç kullanan olguları ayırt eden özellikler belirlenmeye çalışılmıştır.

YÖNTEM

Örnekleme:

Bu çalışmada 2000–2002 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine YGB belirtileriyle başvurmuş ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre herhangi bir YGB tanısı konmuş olan olgular geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. 35'i kız, 221'i erkek olmak üzere 256 çocuk ve ergen yaş sınırlaması konulmadan çalışmaya alınmıştır.

Araçlar:

Hasta dosyalarında bulunan otizm görüşme formu, gelişim ve zeka testleri ile izlem notları taranmıştır. Otizm görüşme formu yapılandırılmış bir görüşme formu olup tüm hastalara uygulanmıştır (23,24). Bu form ebeveynlere ve çocuklara ait sosyodemografik veriler, DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütleri ve bazı ek belirtiler, EEG bulguları, nöbet geçirme öyküsü, epilepsi veya diğer tıbbi hastalıklar, kullanılan ilaçlar, ilaç değişimine ihtiyaç duyulup duyulmadığı, çoklu ilaç kullanılıp kullanılmadığına yönelik bilgileri kapsamaktadır. İlaçlar değerlendirilirken epileptik çocukların epilepsi tedavileri için çocuk nörolojisi klinikleri tarafından verilen tedavileri değerlendirmeye alınmamıştır. Tıbbi hastalıkların tanıları ilgili çocuk hastalıkları veya çocuk nörolojisi klinikleri uzman hekimlerince konulmuştur.

Olguların gelişimsel ve zihinsel durum değerlendirmeleri için Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), Stanford-Binet L-M (S-B) Zeka Ölçeği veya Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) kullanılmıştır. AGTE'ye göre her bir alanda (dil-bilişsel, ince ve kaba motor, sosyal beceri-özbakım) gelişim düzeyi çocuğun kendi yaş düzeyinin %20 veya %30 gerisinde ise gelişim geriliği olarak tanımlanmıştır. Envanterin geçerli ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (25). S-B zekâ ölçeğinin üçüncü gözden geçirilmiş şeklinin (26) Türkçeye çevrilmiş formu kullanılmıştır. WISC-R testinin Türkçe standardizasyonu yapılmıştır (27). Bu testlere göre zeka bölümü (IQ)

70'in altında olan olgular zeka geriliği olarak tanımlanmıştır. Test sonuçları da göz önünde bulundurularak klinik değerlendirmeler yapılmış ve DSM-IV ölçütlerine göre zeka geriliği tanısı konmuştur.

Olguların tanısız değerlendirme ve tedavilerinde çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları alanında çalışan ikisi psikolog dördü hekim olmak üzere altı öğretim üyesi ve bir uzman hekim rol almıştır. İlaç tedavileri ise dört öğretim üyesi ve bir uzman hekim tarafından yapılmıştır. Asistan doktorların hasta tedavi ve takibine katılmaları öğretim üyesi denetimi altında gerçekleşmiştir. İlaç başlama ve ilaç tedavisindeki değişikliklerle ilgili kararlar sözü geçen öğretim üyeleri ya da uzman tarafından verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirmeler ilaç kullanan ve kullanmayan olgular karşılaştırılarak yapılmıştır. Veriler "SPSS 10.0 for Windows" programı ile değerlendirilmiştir. Kategorik veriler ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. Devamlı verilerin karşılaştırmaları t testi ile yapılmıştır. Belirtilerle ilaç verilme arasındaki ilişki öncelikle ki kare testi ile her bir belirti için ayrı olarak incelenmiştir. Daha sonra ilaç verilen grupta anlamlı olarak fazla bulunan belirtilerin ilaç kullanımını ne ölçüde belirlediği lojistik regresyon analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Modelde ilaç verilip verilmemesi bağımlı değişken, YGB olan çocukların belirtileri ise yordayıcılar olarak alınmıştır. Model hiyerarşisi korunarak modele anlamlı katkısı olmayan değişkenler ayıklanmıştır. Testler iki yönlü olarak uygulanmış, anlamlılık derecesi <0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan çocukların yaş ortalaması 4.3 yıl [SD:2.3, aralık: 1.6-16.0 (ay olarak ort:52.03, SD: 27.34, aralık: 19-193)] olarak hesaplanmıştır. Kız ve erkek olguların yaş ortalamaları arasında istatistik açıdan anlamlı bir fark bulunmazken ($t=0.122$, $p=0.90$), ilaç verilen çocukların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($t=-4.70$, $p<0.001$).

YGB'lere ait temel belirtiler olguların büyük çoğunluğunda bulunmakta iken, eşlik eden belirtilerin daha düşük oranda olduğu görülmüştür (Kısıtlı ilgi alanı %93, jest yoksunluğu %78.1, dil yoksunluğu %82, affektif ya-

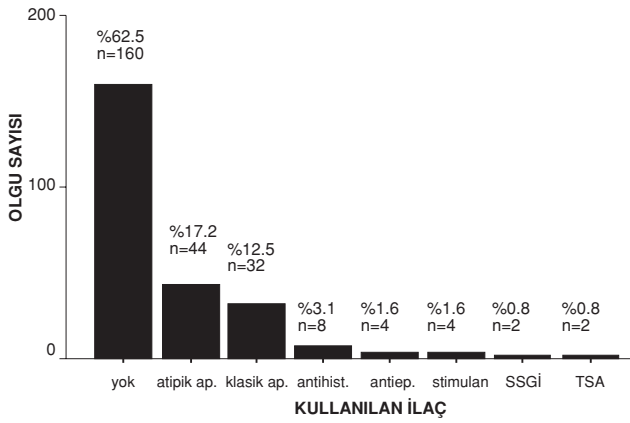
nıtsızlık %93, sosyal etkileşimsizlik %96.5, taklit yokluğu %87.9, göz temasının olmaması % 85.5, ilgisizlik %52.5, stereotipiler %69.1 oranında mevcut iken, hiperaktivite %54.3, dikkat eksikliği %46.5, saldırganlık %23, irritabilite %41.8, kendine zarar verici davranış %25.8, uyku sorunları %46.1, yeme sorunları %34.8,perseverasyon %29.7, kompulsiyonlar %48, çabuk öfkelenme %55.5, ağlama krizleri %22.1 oranında bulunmuştur).

Çocukların %71.5'inde eş tanı olarak zeka geriliği bulunmuştur. 10 hastaya WISC-R uygulanmış ve bunlardan ikisinde hafif, birinde orta derecede zeka geriliği saptanmıştır. 32 hastaya S-B testi uygulanmış, yedisinde hafif, dokuzunda orta derecede zeka geriliği saptanmıştır. Geriliği olan bazı olgulara bu testlerin uygulanması eğitsel tedaviler sonucu süreç içinde mümkün olmuştur. Geri kalan olgular sınır zeka, normal ve normal üstü zeka düzeyine sahiptirler. AGTE bütün olgulara uygulanmış olup ilk başvuruda olguların %85.9'unda ($n=220$) gelişimsel gerilik saptanmıştır.

Olguların %15.6'sında eşlik eden tıbbi bir hastalık (epilepsi, tuberoskleroz, serebral palsi, doğumsal metabolik hastalıklar) bulunduğu saptanmıştır. Çocukların %12.5'inde EEG anormalliyi varken, %6.6'sı epilepsi tanısı almıştır. Epilepsi tanısı almış olan çocukların tamamı çocuk nörolojisi klinikleri tarafından verilen antiepileptik tedavileri almaktaydılar.

Olguların %37.5'inde ($n=96$) psikiyatrik belirtiler nedeniyle ilaç tedavisi kullanıldığı görülürken, %62.5'inde ($n=160$) ilaç kullanılmamıştır. Antiepileptik tedaviler de orana katıldığında ilaç kullanımı %44.1'e ulaşmaktadır. %17.2 ($n=44$) olguda atipik antipsikotik, %12.5 ($n=32$) olguda klasik antipsikotik, %3.1($n=8$) inde antihistaminik, %1.6 ($n=4$) sinda antiepileptik, %1.6 ($n=4$) ünde stimulan, %0.8'inde ($n=2$) SSGİ, %0.8'inde ($n=2$) trisiklik antidepressan (TSA) kullanılmıştır. En çok kullanılan ilacın atipik antipsikotikler olduğu, atipikler içinde en çok tercih edilen ilacın ise risperidon olduğu görülmüştür. Kullanılan ilaçların türüne ait grafik şekil-1'de verilmiştir. Olguların %9.4 ($n=24$) ünde ilaç değişimi ihtiyacı olurken, %2'(n=5) sinde çoklu ilaç kullanımı olduğu görülmüştür. Erkek hastaların %40.7'si ilaç kullanmışken, kız hastaların %17.1 inde ilaç kullanılmış olup aradaki fark anlamlıdır ($p=0.007$).

Yaş gruplarına göre ilaç dağılımına baktığımızda en fazla ilaç kullanım oranının ergen yaş grubunda olduğu görülmektedir. SSGİ, TSA, stimulan ve antiepileptik-



Şekil 1. İlaçların kullanım oranları

Tablo 1: Yaş gruplarına göre ilaçların dağılımı

| Yaş grubu | ilaç almayan % (n) | ilaç alan % (n) | 1 % (n) | 2 % (n) | 3 % (n) | 4 % (n) | 5 % (n) | 6 % (n) | 7 % (n) |
|----------------|--------------------|-----------------|-----------|-----------|----------|---------|----------|----------|---------|
| 0-2 yaş | 72.7 (8) | 27.3 (3) | - | 9.18 (1) | 18.2 (2) | - | - | - | - |
| 3-4 yaş | 70.6(96) | 29.4 (40) | 14.7 (20) | 10.3 (14) | 3.7 (5) | 0.7 (1) | - | - | - |
| 5-8 yaş | 55.1 (54) | 44.9 (44) | 19.4 (19) | 17.3 (17) | 1.0 (1) | 3.1 (3) | 2.0 (2) | - | 2.0 (2) |
| 9-12 yaş | 20.0 (1) | 80.0 (4) | 60.0 (3) | - | - | - | 20.0 (1) | - | - |
| 13 yaş ve üstü | 16.7 (1) | 83.3 (5) | 33.3 (2) | - | - | - | 16.7(1) | 33.3 (2) | - |

1:atipik antipsikotik, 2:klasik antipsikotik, 3:antihistaminik, 4:antiepileptik, 5:stimulan, 6:SSGİ, 7:TSA

Tablo 2: İlaç verilen ve verilmeyen hastaların nöbet geçirme, EEG bozukluğu ve epilepsi oranları karşılaştırmaları

| | ilaç yok % (n) | ilaç var % (n) | X ² | p |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Nöbet öyküsü olanlar | 8.8(14) | 18.8(18) | 5.48 | 0.02 |
| EEG patolojisi olanlar | 10.0(16) | 18.8(18) | 15.20 | 0.001 |
| Epileptikler | 4.4(7) | 10.4(10) | 3.53 | 0.06 |

Ki kare testi

ler yaşça büyük çocuklarda kullanılmıştır. 4 yaş ve altı grupta düşük doz antipsikotik ve antihistaminik kullanılmıştır. Yaş gruplarında ilaç kullanım oranları Tablo 1'de verilmiştir.

İlaç verilen ve verilmeyen grup arasında eş tanı olarak zeka geriliği bulunması açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0.12$), ilaç verilen grupta eşlik eden tıbbi hastalığa sahip olma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). İlaç verilen grupta nöbet geçirme öyküsü olan hastaların oranı ve EEG bulgusunda bozukluk olan hastaların oranı ilaç verilmeyen gruba

göre anlamlı olarak yüksektir. Epilepsi tanısı almış olma açısından ise iki grup arasında fark anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

İlaç verilen ve verilmeyen grup arasında belirtiler karşılaştırıldığında, ilaç verilen gruptaki olgularda hiperaktivite, dikkat eksikliği, saldırganlık, iritabilite, kendine zarar verici davranış, stereotipik hareketler, uyarılara aşırı duyarlılık, uyku ve yeme sorunları, konuşma sorunları, perseverasyon, göz temasının olmaması, kompulsif davranış, çabuk öfkelenme, ilgisizlik ve çok ağlama belirtilerinin oranlarının ilaç verilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3: İlaç verilen ve verilmeyen hastaların belirtiler oranları karşılaştırmaları

| + belirti | ilaç yok % (n) | ilaç var % (n) | X ² | p |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Hiperaktivite | 31.9 (51) | 91.7 (88) | 86.43 | 0.001 |
| Dikkat eksikliği | 21.3 (34) | 88.5 (85) | 109.21 | 0.001 |
| Saldırganlık | 8.1 (13) | 47.9 (46) | 53.56 | 0.001 |
| İritabilite | 20.0 (32) | 78.1 (75) | 83.32 | 0.001 |
| Kendine zarar verme | 7.5 (12) | 56.3 (54) | 74.52 | 0.001 |
| Stereotipi | 56.9 (91) | 89.6 (86) | 30.08 | 0.001 |
| Uyarılara aşırı duyarlılık | 41.3 (66) | 64.6 (62) | 13.06 | 0.001 |
| Uyku sorunu | 28.1 (45) | 76.0 (73) | 55.44 | 0.001 |
| Yeme sorunu | 20.0 (32) | 59.4 (57) | 41.02 | 0.001 |
| Konuşma sorunu | 37.5 (60) | 61.5 (96) | 13.84 | 0.001 |
| Perseverasyon | 15.6 (25) | 53.1 (51) | 40.42 | 0.001 |
| Göz temasının olmaması | 81.3 (130) | 92.7 (89) | 6.37 | 0.01 |
| Kompulsiyon | 36.9 (59) | 66.7 (64) | 21.33 | 0.001 |
| Çabuk öfkelenme | 41.3 (66) | 79.2 (76) | 34.92 | 0.001 |
| İlgisizlik | 43.8 (90) | 66.7 (32) | 12.63 | 0.001 |
| Çok ağlama | 11.3 (18) | 41.7 (40) | 31.67 | 0.001 |

Ki kare testi

Kısıtlı ilgi alanı ($p=0.37$), Jest ve mimik olmaması ($p=0.64$), dil kullanımının olmaması ($p=0.67$), sosyal etkileşimin olmaması ($p=0.79$), taklit yokluğu ($p=0.29$), afektif yanıtın olmaması ($p=0.37$) ve içe çekilme ($p=0.09$) belirtileri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Lojistik regresyon modeli ise hiperaktivite, dikkat eksikliği, kendine zarar verici davranış, yeme sorunları ve perseverasyon belirtilerinin bulunmasının ilaç tedavisini yordayan anlamlı değişkenler olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 4). Hiperaktivite bulunduğu takdirde çocuğun ilaç tedavisi alma olasılığı 5.1 kat artmaktadır. Dikkat eksikliğinin bulunması 9.3 kat, kendine zarar verici davranışın bulunması 11 kat, yeme sorununun bulunması 6.3 kat perseverasyonun bulunması 3.1 kat ilaç kullanma olasılığını arttırmaktadır.

Tablo 4: Lojistik regresyon modeline göre ilaç verilmesi ile ilişkili belirtiler

| + belirti | ilaç yok %(n) | ilaç var %(n) | OO(%95GA) | p |
|---------------------|------------------|------------------|-----------------|-------|
| Hiperaktivite | 31.9 (51) | 91.7 (88) | 5.1 (1.3- 19.9) | 0.019 |
| Dikkat eksikliği | 21.3 (34) | 88.5 (85) | 9.3 (2.8-30.8) | 0.001 |
| Kendine zarar verme | 7.5 (12) | 56.3 (54) | 11.0 (4.1-29.5) | 0.001 |
| Yeme sorunu | 20.0 (32) | 59.4 (57) | 6.3 (2.5-16.1) | 0.001 |
| Perseverasyon | 15.6 (25) | 53.1 (51) | 3.1 (1.2- 7.8) | 0.014 |

Lojistik Regresyon (OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı)

İlaç kullanımını yordayan belirtilere yönelik hangi ilaçların kullanıldığını ayrı ayrı incelediğimizde yine her birinde en çok kullanılan ilacın atipik antipsikotikler olduğu, bunu klasik antipsikotiklerin izlediği görülmüştür. Hiperaktivitesi olan olgularda %29.5 (n=41) oranında atipik, %21.6 (n=30) oranında klasik antipsikotik kullanılırken, stimulan kullanımının %2.9 (n=4) oranında kalması dikkat çekicidir. Dikkat eksikliği olan olguların % 35.3'ünde (n=42) atipik, %22.7'sinde (n=27) klasik antipsikotik kullanılmış, stimulan kullanımı %3.4 (n=4) oranında kalmıştır. Atipik ve klasik antipsikotik kullanımı sırasıyla kendine zarar verici davranışı olanlarda %43.9 (n=29), %21.2 (n=14), yeme sorunu olanlarda %37.1 (n=33), %15.7 (n=14), perseverasyonu olanlarda %35.5 (n=27), %22.4 (n=17) oranındadır.

Çoklu ilaç kullanımı olan beş hastanın ortak özelliği hepsinde hiperaktivite, dikkat eksikliği ve kendine zarar verici davranış semptomunun bir arada bulunmasıdır. Bu belirtilerden herhangi birinin bulunmadığı has-

talarda çoklu ilaç kullanılmamıştır.

İlaç değişimine ihtiyaç duyulan olguları yordayıcı belirtiler açısından incelediğimizde, hiperaktivite ($p<0.001$), dikkat eksikliği ($p<0.001$), kendine zarar verici davranış ($p<0.001$), yeme sorunu ($p=0.03$) oranlarının bu hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu, ancak perseverasyon ($p=0.37$) oranı açısından farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

TARTIŞMA

Bu çalışmada YGB belirtileri ile başvuran çocuklarda belirtilerin dağılımı ve hangi ilaçların ne sıklıkta verildiği incelenerek, çocuk ruh sağlığı hekimlerinin ilaç tercihinde hangi belirtilerin belirleyici olduğunun saptanması amaçlanmıştır. Çalışma YGB'lerde ilaç kullanımını yordayan bozukluk belirtilerini saptamaya yönelik ilk araştırmadır.

Az sayıda çalışma YGB'lerde ilaç kullanımının yaygınlığını araştırmıştır. Bu çalışmalardan üçünde sırasıyla otistik bozukluğu olan çocuklarda ilaç kullanım sıklığı %33.8 (20), %45.7 (21), %45.6 (22) olarak bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda antiepileptik tedaviler de bu orana dahildir. Bu çalışmaların hepsinde büyük yaş ve çocuğun koruma evinde kalıyor olması, son ikisinde ise ek olarak zeka geriliği ile otizmin ağır olması ilaç kullanımını yordayan değişkenler olarak saptanmıştır. En çok kullanılan ilaçlar sıklık sırasıyla ilk çalışmada antipsikotikler (çoğunluğu klasik), stimulanlar, sedatif hipnotikler, ikincisinde antidepresanlar, antipsikotikler, stimulanlar, üçüncüsünde antidepresanlar, antipsikotikler, antihipertansifler ve stimulanlardır.

Çalışmamızda ilaç kullanma oranına antiepileptik ilaçlar da dahil edildiğinde diğer çalışmalara benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Yaşça büyük olgularda daha çok ilaç kullanıldığı görülürken, zeka geriliği olması ile ilaç kullanımı arasında bu ilişki saptanamamıştır. Atipik antipsikotiklerin çok tercih edilmesinde bu ilaçların klasiklere göre daha düşük yan etki profiline sahip olması özellikle de geç diskinezi yapıcı etkilerinin düşük olmasının etken olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında solusyon formu olan atipik antipsikotiklerin çocuk yaş grubunda kullanım kolaylığı sağlamasından dolayı fazla tercih edilmesi de bir diğer nedendir. Naltrekson, fenfluramin, amantadin, amoksapin gibi ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır. Klomipramin, mirtaza-

pin, paroksetin ile çeşitli vitaminler ve diyet tedavilerinin de etkili olabileceklerine dair yazında bildiriler bulunmasına karşın, bu çalışmada bu tür tedavilere hiç rastlanmamıştır. Bunun nedeni yazında etkinliği iyi yerleşmiş olan ilaçların tercih edilmesinin yanısıra, hekimlerin kendi deneyimlerine dayanarak etkili buldukları ve daha güvenli olduğunu düşündükleri ilaçları tercih etmeleri olabilir. Ziprasidon ve ketiapin gibi yeni atipik antipsikotiklerin muhtemel kullanılmama nedeni de bu ilaçların çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri olmaması ve deneyim azlığıdır. Son yıllarda giderek daha fazla kullanılan ve söz edilen çalışmalarda en sık kullanılan ilaçlar arasında yer alan antidepressanlar ve stimulanların (21,22) kullanımının çalışma kapsamındaki olgularda düşük oranda olduğu görülmektedir.

İlaç tercihinde hiperaktivite, dikkat eksikliği, saldırganlık, irritabilite, self mutilasyon, stereotipik hareketler, uyaranlara aşırı duyarlılık, uyku ve yeme sorunları, konuşma sorunları, perseverasyon, kompulsif davranış, çabuk öfkelenme, ilgisizlik, çok ağlama belirtileri gibi kendine ve çevreye karşı olan davranış bozukluklarının belirleyici olduğu görülmüştür. Bu bulgular yazındaki ilaç tedavisinin özellikle ek davranış sorunlarına yönelik düzelme sağladığı, otizmin temel belirtileri üzerinde bir değişme yapmadığı bilgisi ile uyumlu görünmektedir (2,28).

İlaç kullanımını yordayan belirtiler ise hiperaktivite, dikkat eksikliği, kendine zarar verici davranış, yeme sorunları ve perseverasyondur. Bu belirtilerde en çok tercih edilen ilaçlar yine atipik ve klasik antipsikotiklerdir. Çoklu ilaç kullanılan grupta hiperaktivite, dikkat eksikliği ve kendine zarar verici davranış belirtilerinin mutlaka bulunması ve ilaç değişimine gereksinim duyan çocuklarda da bu belirtilerin oranının fazla olma-

sı ilaç verilirken bu belirtilerin daha dikkatli ele alınmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Eşlik eden tıbbi hastalığı, nöbet geçirme öyküsü ve EEG patolojisi olan olgularda anlamlı olarak, epileptik olgularda ise anlamlılığa yakın bir düzeyde ilaç kullanımının yüksek oranda olması da dikkati çeken diğer bir bulgudur. Epileptik çocuklarda davranışsal sorunların ve psikopatolojinin normal çocuklardan daha fazla olması gibi (29), bu bulgu epileptik YGB olanlarda da davranış problemlerinin daha fazla olduğunu yansıtıyor olabilir. Dolayısıyla bu grup hastalar davranış problemleri ve ilaç kullanımı açısından daha dikkatli ele alınmalıdır.

Çalışmada YGB alt tanı gruplarının ayrı olarak ele alınmaması ve ilaçlar arasında tedaviye yanıtın karşılaştırılmaması kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak hangi ilaçların daha sık kullanıldığını ve hangi belirtilerin ilaç kullanan grupta daha sık olduğunu ortaya koyması klinik pratikte ilaç seçimi konusunda kılavuz bilgiler sağlamaktadır. YGB alt gruplarının bölümlenerek her biri için tedavinin ayrı değerlendirilmesi daha özgün bulgulara ulaşılmasını sağlayabilir. Ayrıca çalışma tek merkezde yapılmıştır ve belli bir kliniğin eğilimini yansıtmaktadır. Kliniğimizde psikososyal-eğitimsel tedaviler öncelikli olarak tercih edilmekte, cevap alınmadığında ilaç tedavisine baş vurulmaktadır. Bu yüzden diğer merkezlerle yapılan karşılaştırmalar daha bilgi verici olacaktır.

Çalışmanın bulguları göstermektedir ki YGB'ler ilaç kullanımının yaygın olduğu bir gruptur ve bozukluğun ortaya çıkan bazı belirtilerine bakarak ilaç kullanımı konusunda kestirim yapılabilir. Hangi ilaçların daha etkin olduğunun belirlenmesi için prospektif karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasına gerek vardır. Bu şekilde ilaç kullanımını etkileyecek yeni bulgular elde edilebilir.

Kaynaklar:

1. American Psychiatric Association(APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders(DSM-IV). Washington DC, American Psychiatric Association, 1994
2. Hollander E, Philips AT, Yeh C. Targeted treatments for symptom domains in child and adolescent autism. The Lancet 2003; 362: 732-734
3. Campbell M, Schopler E, Cueva JE, Hallin A. Treatment of autistic disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35:134-143
4. Campbell M, Rapoport JL, Simpson GM. Antipsychotics in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:537-545
5. Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. J Autism Dev Disord 1989; 19: 227-239
6. Perry R, Campbell M, Adams P et al. Long term efficacy of haloperidol in autistic children: continuous versus discontinuous drug administration. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989; 28: 87-92

7. Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, Adams PB, Eisenberg RP, Overall JR. Neuroleptic related dyskinesias in autistic children: A prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 835-843
8. Malone RP, Sheikh R, Zito JM. Novel antipsychotic medications in the treatment of children and adolescents. *Psychiatr Serv* 1999; 50:171-174
9. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:1206-1214
10. Stavrakaki C, Antochi R, Emery PC. Olanzapine in the treatment of pervasive developmental disorders: A case series analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 57-60
11. McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: Use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 921-927
12. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 140-147
13. Diler RS, Firat S, Avcı A. An open-label trial of risperidone in children with autism. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63:91-102
14. Mukaddes NM, Abalı O, Gurkan K. Short-term efficacy and safety of risperidone in young children with autistic disorder(AD). *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 211-214
15. Miral S, Gencer Ö, Emirođlu N, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Otistik bozuklukta risperidon ve haloperidolün etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılması: Çift kör kontrollü bir çalışma. 14. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi 21-24 Nisan 2004 Bursa, Program ve Özet Kitabı: 93-94
16. Levy SE, Souders MC, Wray J, Jawad AF, Gallagher PR, Coplan J, et al. Children with autistic spectrum disorders. I: Comparison of placebo and single dose of human synthetic secretin. *Arch Dis Child* 2003; 88:731-736
17. Kolmen BK, Feldman HM, Handen BL, Janosky JE. Naltrexone in young autistic children: Replication study and learning measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:1570-1578
18. Tanguay PE. Pervasive developmental disorders: A 10-year review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1079-1095
19. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 245-255
20. Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarphare G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34: 1672-1681
21. Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 311-321
22. Aman MG, Langworthy-Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord* 2003; 33: 527-534
23. Akçakin M. Normal eğitim gören otistik çocuklarla özel eğitim gören çocukların karşılaştırıldığı bir izleme çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi* 1993; 29: 3-9
24. Akçakin M, Kerimođlu E. Otistik bozuklukta tanı koyma ve belirti dağılımı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1993; 46: 413-428
25. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı (genişletilmiş 2. basım). Ankara: Rekmay Ltd Şti, 1998
26. Terman LM, Merrill MA. Stanford –Binet Intelligence Scale. Boston: Houghton Mifflin Company, 1973
27. Savaşır I, Şahin N. Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği. Ankara: Türk Psikologlar Derneđi, 1980
28. Palermo MT, Curatolo P. Pharmacologic treatment of autism. *J Child Neurol* 2004; 19:155-164
29. Ott D, Caplan R, Guthrie D, Siddarth P, Komo S, Shields D, et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001; 40: 907-914