

ÇOCUK VE ERGEN PSİKOFARMAKOLOJİSİNİN TEMEL İLKELERİ

Dr. Nahit MOTAVALLI*

ÖZET

Bu makalede çocuk ve ergenlerde kullanılan psikotrop ilaçların farmakokinetiği, farmakodinamiği ve uygulama ilkeleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Çocuk ve ergen psikofarmakolojisi, Farmakokinetik, Farmakodinamik

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 4:1-4(26-30), 1994

SUMMARY

**The Basic Principle of Child and Adolesants
Psychopharmacology**

In this article, pharmacokinetic, pharmacodinamic and basic prenciple of child and adolescents psychopharmacology are discussed.

**Key Words : Child and adolescents psychopharmacology,
Pharmacokinetic, Pharmacodinamic**

Bull.Clin.Psychopharmacol.4:1-4(26-30), 1994

*Çocuk Psikiyatrisi Uzmanı, İst. Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psikiyatrisi ABD, Çapa/İstanbul.

Bradley'in 1937 yılında, davranış bozukluğu gösteren çocuklarda amfetamin kullandığı ve iyi cevap aldığı çalışması,psikotrop ilaçların, çocuklarda erişkinlerden farklı etkinlik gösterdiğini düşündüren ilk çalışma sayılmaktadır.O zamana kadar, çocuklarda görülen davranış bozukluklarının tedavisinde erişkinlerde kullanılan nonspesifik ilaçlar kullanılıyordu. 1940'li yılların başında minimal beyin hasarı gösteren çocukların davranışsal sorunlarını düzeltmek için antikonvülsanlar,1950'li yıllarda antihistaminikler ve psikostimulanlar kullanılmaya başlanmıştır.

1960'lı yıllarda,erişkinler de görülen psikiyatrik bozuklukların tedavisinde antidepresan ve nöroleptiklerin yaygın olarak kullanılmasını takiben, çocuklarda görülen enürezis nocturna ve hiperaktivite tedavisinde antidepresanlar,Tourette'li çocuklarda da nöroleptikler denenmeye başlanmıştır. 1970'li yıllarda, hiperaktivite tedavisinde Fiengold'un ileri sürdüğü hipotez doğrultusunda diyet tedavisi gündeme gelmiştir.Bütün bu çalışmalar,psikotrop ilaçların çocukta yetişkinden daha farklı bir işlevi olduğunu gündeme getirmiştir.1980'li yıllardan beri bu düşüncelerin pekişmesi ve çocuklarda ilaç tedavisi çalışmalarının artması,çocuk psikofarmakolojisinin erişkin psikofarmakolojisinden tamamen ayrı bir disiplin olarak gelişmeye başlamasına yol açmıştır (1).

Bütün bunlara rağmen yine de çocuk psikofarmakolojisi halen pek çok tartışmayı ve zorlukları kendi içinde barındırmaktadır. Çocuk psiko farmakolojisi alanında görüş ayrılıklarının sürmesi pek çok sebepten kaynaklanmaktadır. En önemli sebeplerden aşağıda bahsedilecektir;

1-Çocuk ve adölesanlarda psikiyatrik tanı koymadaki güçlükler :

Olgunlaşma ve değişim sürecinde olan bu varlıklara psikiyatrik tanı koymakzordur.Çünkü görülen belirtilerin büyüme, gelişme ve değişimin bir parçası mı, yoksa alta yatan patolojik her zaman kolay değildir.Buna ek olarak pek çok tanı kategorisinin erişkinlerde kolay tanımlanabilmesine rağmen,çocuklarda tanımlanabilmesi net ve kesin değildir.Güncel sınıflama sistemleri çocuk ve adölesan için kullanıldığını

da,erişkinlerde ön planda olan kriterlerin çocuklarda ön planda olmadığı dikkat çekmektedir.

Örneğin;ilgi kaybı,istek kaybı, iştah azalması gibi belirtilerin sık olmadığı ve daha çok ebeveynne karşı direnç,madde kullanımı ve dışa vurum davranışlarıyla seyrettiğini görmekteyiz.

Sonuçta: Çocukların gelişmemiş erişkinler gibi algılanması,çocukluk çağı psikiyatrik bozuklukları ile erişkinde görülen psikiyatrik bozukluklar arasında analogi kurmaya yol açmaktadır.Bu nedenle sağlıklı tedavi planlamasını engellemektedir.

2-Çocuk ve ergende kullanılan ilaçların büyüme ve gelişme üzerine etkileri:Bu süreçte, yaşamın tüm periyodlarından daha hızlı bir gelişme söz konusudur.Psikotrop ilaçların bu gelişmeyi nasıl etkilediği tam bilinmemektedir. Araştırmacılar,potent psikotrop ajanların özellikle küçük çocukların enzim sistemi ve nörotransmitter sistemini irreversibl olarak etkileyebileceği riskinden söz etmektedirler.Ayrıca çocukluk çağında kullanılan bu ajanların erişkin yaşamında davranış,duygu,bilişsel fonksiyonları etkileyeceği de henüz saptanmamıştır.

3-Çocuk ve ergende ilaç bağımlılığı riski:Çocuk ve ergenlerde benzodiazepinler erişkinlerde olduğu gibi bağımlılığa yol açmaktadır.Bu nedenle,çocuklarda anksiyete durumlarında benzodiazepinler yerine antihistaminikler seçmek daha uygundur.Ancak erişkinler tarafından sustimal edilen psikostimulanların çocuklar tarafından kötüye kullanıldığı bildirilmemiştir (2).

Bütün bu zorluklar ve görüş ayrılıklarına rağmen, çocuk psikiyatride psikopatoloji ile başetmede ilaçların sağladığı yardımlar gözardı edilemez. Özellikle Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu,Separasyon Anksiyetesi,Major Depresif Bozukluk gibi durumlarda ilaçların sağladığı yararlar büyük önem taşımaktadır.

A.B.D.'de çocuk ve ergenlerde psikiyatrik bozukluk prevalansının %12 olduğu (7.5 milyon kişi) b.ilinmektedir.Bu çocukların hepsine psikoterapötik ve eğitsel tedavilerin endikasyo-

nu ve olanağı olmadığı göz önünde tutulursa, ilaçların çocukluk çağı psikopatolojisi ile bağışmede sağladığı yararın önemi tartışması kabul edilebilir (3).

Çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaç kullanırken gözardı edilmemesi gereken nokta, bunların erişkinden daha farklı etkinlik ve işlev gördükleridir. Bu farklılıkta hem farmakokinetik (ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve hedef organa ulaşmasını etkileyen bütün süreçler), hem de farmakodinamik (ilacın biyokimyasal ve fizyolojik etkisi, ilaç konsantrasyonu ile etkinliği arasındaki bağlantı) faktörlerle ilgilidir.

İlacın etkinliğinde rolü olan faktörler incelendiğinde klinik önem taşıyan iki konu üzerinde durmak gerekir;

1-Çocuk ve ergende, relatif olarak kiloya göre daha yüksek doz ayarlanması ile uygun kan düzeyi ve terapötik etki sağlanabilir.

2-İlaç etkinliği açısından, farklı çocuk ve adolesan yaş grupları arasında farklılıklar mevcuttur.

Farmakokinetikler arasında en önemli

asidite, b)İntestinal mikroflora, c)Hepatik klrens'in önemli rol taşıdığı söylenmektedir. Gastrik asiditenin çocuklarda daha düşük olduğu söylenmekte, bu da özellikle asiditesi düşük olan ilaçların yavaş emilimine yol açmaktadır. İntestinal mikrofloraların çocuklarda daha az geliştiği için bu yoldan emilimi erişkine oranla daha azdır. Çocuklarda karaciğerin beden ağırlığına oranı, erişkinden daha fazla olduğu için, çocuklarda hepatic klrens daha aktif ve ilacın biyoyararlığı erişkine oranla daha azdır. Bu faktörler göz önünde bulundurularak, çocuklarda emilim hızının erişkinlerden fazla olduğu söylenmektedir. İmipramin'in emilim hızı çocuk ve erişkinlerde kıyaslanmış, çocuklarda emilim hızının yetişkinlerden yüksek olduğu bildirilmiştir. (4,5,6)

2- Dağılım: İlacın dağılımını etkileyen en önemli faktörler vücuttaki sıvı miktarı, yağ deposu miktarı, organa, perfüzyon basıncı, hücre membranı permeabilitesi, asid-baz dengesi, plazma ve doku proteinlerine bağlanma oranıdır. En çok önem taşıyan faktörler: (Tablo A)

Tablo A

A) Vücuttaki su hacmi: Çocuk gelişikçe sıvı hacmi azalıyor;

*Prematüre çocukta, total vücut sıvısı/Beden ağırlığı	=%85
*Yeni doğan bebekte, " "	=%70
*1 yaşında çocukta, " "	=%60
*Yeni doğan bebekte, extrasellüler sıvı ağırlığı/vücut ağırlığı	=%40-50
*10-15 yaşında, " "	=%15-20

kavramlardan biri, ilacın yarı ömrüdür. Gerçi plazma yarı ömrü bütün organizmayı temsil etmez, ama yine de ilaç aralıklarını ayarlama yardımcı olur. İlacın plazma konsantrasyonu, farmakolojik etkinin başlaması, sürmesi ve şiddetini yansıtır (4).

İlacın Etkinliğinde Payı Olan Faktörler:

1-Emilim: İlacın biyoyararlığı ve karaciğerde ilk geçişteki (first-pass) etkisi ile ilgilidir. Oral alınan ilacın emiliminde ;a)Gastrik

Böylece çocukta dağıtılan ilacın erişkinden daha az biyoyararlığı vardır. Bu, özellikle hidrofilik özellik taşıyan ilaçlar için önemlidir. (4)

B)Yağ Dokusu Miktarı : Çocuklarda yağ dokusu miktarı erişkinden daha az olduğu için, nöroleptik ve antidepresan gibi yüksek lipofilik özellik gösteren ajanların, çocuğun bedeninde birikmesi erişkine oranla daha azdır. Bu nedenle, çocuklarda nöroleptik ve antidepresanların ani kesilmesi ile kesilme belirtileri daha abartılı olarak ortaya çıkabilir. (4)

C)Hücre Membranının Geçirgenliği : Çocuk-

larda kan-beyin bariyerinin geçirgenliği daha fazla olduğu için, ilaçlar bu bariyeri kolay geçebiliyorlar. Taylor (1986) çocuklarda kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin fazla olması nedeniyle, proteine bağlanmış ilaçların da bu bariyerden geçtiklerinden söz etmiştir. Ancak Ryddle (1991) sadece plazma proteinlerine bağlı olmayan ilaçların geçebileceğini vurgulamaktadır.

D) Plazma ve Doku Proteinine Bağlanma

Emilim ve karaciğerden ilk geçişten sonra ilaç, genel dağılıma iki şekilde geçiyor; 1-Plazma proteinlerine bağlı, 2-Plazma proteinlerine bağlanmadan. Bu iki yol arasında her zaman dinamik bir denge söz konusudur. Bebeklerde plazma proteinlerine bağlanma çok az düzeydedir. Ancak çocuk ve ergende, erişkinden farklı düzeyde olmadığı ileri sürülmektedir. Bir çalışmada, 7-10 yaş arası çocuklarda İmipramin'in plazma proteinine bağlanma oranı %78-86, erişkinde %77-95 olarak bulunmuştur. (4)

4-Atılım :Atılımın en önemli organı böbreklerdir. Erken bebeklik dönemi dışında tüm çocukluk evrelerinde glomerüler filtrasyon, tübuler sekresyon ve reabsorbsiyon erişkinine yakın düzeydedir. (4)

5-Nörotransmitter Sistem :Hayvan çalışmaları, otonom ve santral sinir sisteminde reseptörlerin gelişme aşamalarında değiştiğini göstermektedir. (6) Seeman (1987) doğumdan 104 yaşa kadar olan bireylerin postmortem incelemelerinde, D1, D2 reseptörlerinin doğumdan 2 yaşa kadar hızla arttığından, 3-10 yaş arası hızla düştüğünden, 10 yaştan erişkinine kadar, yavaş ama devamlı bir düşüş gösterdiğinden söz etmektedir. (7) Yaşın ilerlemesi ile, dopaminerjik ve serotonerjik sistemdeki değişme kendisini neyin-omurilik sıvısında Homovanilik asid (HVA) ve 5-Hidroks indol asetik asit (5-HIAA) düzeyinin düşmesi ile göstermektedir. Ancak nöradrenerjik aktivitenin 8-9 aylıktan sonra artmaya başladığı ve yaşın ilerlemesi ile arttığı tahmin edilmektedir. (7) Pratikte D1 ve D2 reseptör dansitesinin fazlalığı, çocukların nöroleptiğe duyarlı olması ile, nöradrenerjik aktivitenin çocuklarda daha düşük olması da çocukların nöradrenerjik etkisi olan antidepresanlara cevap vermemesi biçiminde yansımaktadır.

TEDAVİ PLANLAMASI :

Uygun tedavi planlaması, ancak uygun tanı formülasyonundan sonra mümkündür. Sıklıkla

tanı formülasyonunda etiyojoloji gözardı edilmekte, altta yatan nedeni aramaksızın tedavi planlanmaktadır. Pek çok zaman, farklı tanı kategorilerinin tedavisinde aynı ilaçtan yararlanılmaktadır (Örneğin imipramin'in entürezis, hiperaktivite ve depresyondaki yeri gibi). Öte yandan, aynı tanı kategorisine ait vakaların aynı türden ilaçlara cevap vermedikleri görülmektedir. Bu zorluklar bir yandan psikiyatrik hastalıkların bir kısmının etiyojisinin tam aydınlanmaması, diğer taraftan kategorik sınıflama sistemlerinin hastalıkları tanımlamada etiyojoloji, göz ardı etmeleri ile ilgilidir. Bu zorluklar göz önünde tutularak tedavi planlamasından önce;

1-Ayrıntılı psikiyatrik muayene: Klinik gözlem, ebeveyn ve öğretmeden edinilen bilgiler, psikometrik incelemeler, davranışları değerlendirme ölçekleri uygulanması.

2-Fizik ve Nörolojik muayene: Özellikle çocuk psikiyatrisi alanında organik ve fiziksel kökenli pek çok psikişik belirti ile karşı karşıya olduğumuzdan, ayrıntılı bir medikal öykü, ateş, nabız, tansiyon, kilo ve boy ölçümü.

3-Laboratuvar incelemeleri:

-Tam kan sayımı, kan elektrolitleri, BUN, çarılacak karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin.

-Antidepresan kullanımı söz konusuysa mutlaka tedavi öncesi ve takip süresince EKG incelemesi.

-Lityum kullanımı söz konusuysa T3, T4 ve TSH bakılması şarttır.

İlk muayeneden sonra acil ilaç tedavisi gerekmiyorsa değerlendirmelerin yapıldığı süre içinde (ortalama 1 hafta - 10 gün) hastayı izlemek ve ilk görüşmenin hastanın semptomları ve aile etkileşimi üzerinde bıraktığı izler uygun tedavi seçmede yardımcı olabilir. Bu sürenin sonunda ilaç tedavisinin gerekli olduğu kesinleşirse, hastanın yaşı, tanısı ve hedef semptomları göz önünde bulundurularak uygun ilaç seçilir. İlaç seçiminde klinisyenin kişisel deneyimi, hastanın daha önce kullandığı psikotropolar, ailenin diğer ebeveyn ve çocukta tartışmalı, onların tutumları değerlendirilmelidir. Ancak aile ve çocuğun olumlu veya nötr bir yaklaşımı olduğu zaman başarılı bir tedavi yürütülebilir.

Çocuk ve ergenlerde ilaçların yan etkisinden erişkinde farklı olduğu unutulmaması gereken önemli bir noktadır. Örneğin anti-depresan erişkinde daha fazla sedatif ve antikolinergik yan etkiler gösterirken, çocuklarda daha çok kardiyotoksik yan etki göstermektedirler.

İlaç etkileşimlerine tedavi planlamasında dikkat etmek gerekir. Çünkü pek çok psikotrop ilacın başka ilaçlarla anlamlı etkileşimi söz konusudur. Bu nedenden dolayı ilaç kullanmak zorunda kalan çocuklara tedavi düzenlenirken bir pediatrla iş birliği uygun bir yoldur.

İlaç Dozunu Ayarlama: Psikotrop ilaçlara düşük doza başlamak, etkisiz kaldığını görünce dozu artırmak uygundur. Çünkü;

1-Farmakokinetikler aynı yaşta olan bireylerde genetik nedenlerden dolayı farklıdır.

2-Bazı çocuk ve ergenler çok küçük doz ilaca cevap verebilir. Başlangıç dozu yüksek olduğu takdirde bireye ait terapötik seviye hesaplanamaz.

3-Yüksek doz ile başlamak davranışsal toksisiteye (irritabilite, ajitasyon) yol açabilir. Bu da semptomların şiddetlenmesi gibi yorumlanabilir.

4-Dozun daha yavaş yükseltilmesi ile bazı yan etkiler daha az görülebilir. Bir çalışmada akut distoni ile haloperidol serum düzeyinin yükselme hızı arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. (8) Bu faktörler göz önünde bulundularak dozu yavaş yavaş yükseltmemiz daha uygun bir yöntemdir. Doz yükseltilmesini; a) önerilen dozun en üst sınırına çıkıncaya dek, b) Semptomlarda remisyon görünceye dek veya çistenmeyen yan etkiler yüksek doza çıkıncaya dek sürdürebiliriz.

Hastanın ilaç alma saati ilacın farmakokinetiği, farmakodinamikler ve hastanın kişisel yaşantısına (çocuk ve ergende okul saatleri) göre düzenlenir. Örneğin; psikostimulanlar kahvaltıda ve öğle yemeği sırasında, antipsikotikler günde 3-4 kez veya tek doz halinde gece yatarken verilebilir.

Dozu azaltmak, ilacın özellikleri ve klinik tablonun gidişine göre yapılır. Daha önceden belirtildiği gibi, yüksek lipofilik özellik taşıyan ilaçların ani kesilmesi, kesilme belirtilerinin erişkinde çok daha ağır seyretmesine yol açabilir. Çocuklarda kullanılan psikotrop ilaçların erişkin dönemde yaşantılarını nasıl etki-

lediği bilinmediği için, tedavi amacına ulaştıktan sonra dozu azaltarak ilacı bir an önce kesmek daha uygundur. İlaç kestikten sonra endikasyon varsa psikoterapötik-eğitsel yaklaşımlarla tedaviyi devam ettirmek yararlıdır. Eğer psikoterapötik-eğitsel bir program uygulanmayacaksa, ilaç kesildikten sonra hastayı belirli aralıklarla görmek ve kontrol muayenelerini devam ettirmesi uygun olacaktır.

İlaç tedavisinin çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında pek çok tedavi yaklaşımlarından sadece biri olduğu, kendine özgü (erişkinde farklı) kuralların göz ardı edildiği takdirde gelişmekte olan bireylerin yaşantısında geriye dönüşü olmayan pek çok yaralar açabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Rapoport JL, Kruesi MS; Organic Therapies In: Comprehensive Text Book of Psychiatry (IV) vol II Kaplan H.I.S
- 2- Bernstein J.G; Psychopharmacology in Children and Adolescents In: Hand Book of Drug Therapy in Psychiatry, 1988, 423-449.
- 3- Biederman J.; New Developments in Pediatric Psychopharmacology. J. Am. Acad Child Adolescents Psychiatry. 1992, 31:1 14-15
- 4- Riddle M.A; Pharmacokinetics in children and Adolescents In: Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Text Book Lewis M. (ed) Williams and Wilkins, 1991:767-770.
- 5- Fettes H.H. Gellen B.; Lithium and Tricyclic Antidepressants. Pediatric Psychopharmacology. Shaffer D. (ed) The Psychiatric Clinics of North America. 1992. 223-241.
- 6- Taylor E.A; The Basis of Drug Treatment: The Overactive Child. Taylor E.A (ed) Spastics International Medical Publications. 1986:192-218.
- 7- Rogenes G.A, Javors M.A, Pliska S.R.; Neurochemistry and child and Adolescent Psychiatry. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1992. 31:5. 765-781.
- 8- Green W.H.; Principles of Psychopharmacotherapy and specific drug treatments. Child and Adolescent Psychiatry. A Comprehensive Text Book: Liwis M. (ed) 770-796.