

ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİNDE HÂLEN DENEY AŞAMASINDAKİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Onur YÜZÜGÜLDÜ¹

122.
BÖLÜM

GİRİŞ

Tüm psikiyatrik hastalıkların yaklaşık yarısı 14 yaşından önce, %75'i ise 25 yaşından önce başlamaktadır (1). Çocukluk çağında görülen otizm spektrum bozuklukları, depresif bozukluklar ve madde kullanım bozukluklarının prevalansı ise artış göstermektedir. Çocuk ve ergen psikopatolojisi birey, aile, okul ve toplumun işlevselliğini etkilemekte, sosyal problemlere, üretkenliğin azalmasına, ciddi malî kayba yol açmaktadır. Pediatrik yaş grubundaki psikiyatrik hastalıkların tedavisi ile ilgili halen bazı beklentiler karşılanamamaktadır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (2).

Aynı psikiyatrik tanıya sahip iki çocuk, semptom şiddeti, komorbidite, psikososyal bozulma ve hastalığın altında yatan patofizyoloji bakımından büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Tedavi araştırmalarının yapıldığı hasta grupları, klinik pratikte karşılaşılan hastaların spektrumunun hepsini içermemektedir. Bu nedenlerle, özellikle ağır semptomları ve yüksek komorbiditesi olan hastalar ve küçük çocukların tedavi ihtiyaçları tam olarak karşılanamamaktadır. Psikiyatrik hastalıkların heterojenitesini daha iyi anlamak ve daha spesifik tedavi yöntemleri geliştirebilmek tedavi araştırmalarının hedefi olmalıdır. Ayrıca özellikle depresif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi hastalıkların tedavisi ile ilgili çalışmalar daha çok akut döneme odaklanmaktadır. Uzun dönemde tedavi etkinliği ve güvenliği daha fazla çalışma gerektiren alanlardan biridir (3,4).

Son dönemde glutamaterjik sistem, kannabinoidler ve beyindeki diğer mesajlaşma sistemleri

üzerine ilginin artmasıyla yeni farmakolojik ajanlar psikiyatrik hastalıkların tedavisinde denenmeye başlamıştır. Son dönemde, esketaminin dirençli depresyonun tedavisinde FDA onayı alması ve MDMA ve psilosibinin ise onay aşamasında olması psikofarmakoloji ile ilgili güncel gelişmeler arasında sayılabilir.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Günümüzde Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) ile ilişkili agresyon, irritabilite, kendini yaralayıcı davranış ve hiperaktivite bulgularına yönelik etkin farmakoterapi yöntemleri bulunmasına rağmen otizmin esas bulgularına (sosyal iletişim ve etkileşimde kısıtlılık, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlar) yönelik onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Otizme bağlı irritabilite ve agresyonda FDA tarafından günümüzde onaylanmış iki ajan risperidon ve aripiprazoldür. Yeni çalışmalar beyindeki glutamaterjik sistem, GABA-erjik sistem, kolinerjik sistem ve oksitosinin otizm patofizyolojisinde rolü olabileceğini göstermiş ve bu sistemleri etkileyen ajanların OSB tedavisinde çalışılmasını tetiklemiştir (5-7).

GABAerjik Sistem

Erken gelişimsel dönemde GABA, eksitator özelliğini kaybeder ve inhibitör bir nörotransmittere dönüşür. Otizmlili bireylerde bu dönüşümün yetersiz olması, beyindeki inhibitör-eksitator dengesinin bozuk olmasına yol açar. Bu tablonun OSB'de benzodiyazepinlerin paradoksik ajitasyon oluşturabilme etkisinden de sorumlu olduğu dü-

¹ Uzman Doktor, Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, onuryuzuguldu@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-4622-6852

TOURETTE SENDROMU

Pediyatrik popülasyonda, Tourette sendromu tedavisinde onaylı tek ilaç tedavisi aripiprazoldur (33). Tourette sendromu tedavisi ile ilgili literatürün büyük kısmı tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar üzerinedir ancak klonidin, guanfasin, topiramet, baklofen, botulinum toksin A ve tetrabenazin de Tourette sendromu tedavisinde kullanılan ajanlardır ve yan etki profili bakımından antipsikotiklerden daha avantajlıdır. Tourette sendromu tedavisinde deney aşamasında olan ilaç tedavileri ise veziküler monoamin taşıyıcısı-2 (VMAT-2) inhibitörü olan deutetabenazin ve valbenazin, kannabinoidler ve D1 reseptör antagonisti ekopipamdir (51).

SONUÇ

Özellikle bulgu şiddeti ağır olan hastalar ve küçük yaş grupları, çocuk ve ergen psikiyatrisinde tedavi ihtiyacının karşılanmasında güçlük yaşanan grupların başında gelmektedir. Patofizyolojinin aydınlatılmasıyla ortaya çıkacak daha spesifik tedavilerin bu açığı giderebileceği düşünülmektedir. Glutamaterjik ve GABAerjik sistem, oksitosin ve kannabinoidlere karşı artan ilgi yeni ilaç tedavilerini de beraberinde getirmiştir. Günümüzde otizm spektrum bozukluklarının esas bulgularına yönelik onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır ancak GABAerjik sistem ilişkili arbaklofen ve bumetanid, glutamaterjik sistem ilişkili memantin, d-sikloserin, N-asetil sistein, amantadin ve riluzol, kolinerjik sistem ilişkili donepezil, rivastigmin galantamin, takrin, mekamilamin, nikotin ve vareniklin, serotonerjik sistem ilişkili bupiron, opiat sistemi ilişkili naltrekson, intranasal oksitosin ve insülin-like growth factor-1 OSB'ye yönelik çalışılan deney aşamasındaki ajanlardır. OKB tedavisinde riluzol, memantin, D-sikloserin ve ketamin gibi glutamat modülatörleri umut vaat etmektedir. DEHB tedavisinde etkinliği araştırılan ajanlar arasında, sentanafadin, dasoratlin, viloksazin, vortiksetin, metadoksin, mazindol ve fasorasetam ajanları bulunmaktadır. Şu aşamada DEHB tedavisinde deney aşamasındaki tedavileri etkinliği stimulanlardan düşük görülmektedir ancak onaylı tedavilerden fayda göremeyen ya da yan etki nedeniyle tolere edemeyen hastalarda iyi birer alternatif olabilirler.

KAYNAKÇA

1. Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Üstün TB. Age of onset of mental disorders: A review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):359-64.
2. Skokauskas N, Fung D, Flaherty LT, Von Klitzing K, Puras D, Servili C, et al. Shaping the future of child and adolescent psychiatry. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [Internet]. 2019;13(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13034-019-0279-y>
3. Kölc M, Plener PL. Pharmacotherapy in psychiatric disorders of children: Current evidence and trends. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(6):219-25.
4. Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, Correll CU, Glennon JC, Hoekstra PJ, et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;25(10):1513-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.009>
5. LeClerc S, Easley D. Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: A review. *P T*. 2015;40(6):389-97.
6. Peñagarikano O. New Therapeutic Options for Autism Spectrum Disorder: Experimental Evidences. *Exp Neurobiol*. 2015;24(4):301.
7. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*. 2018;30(1):78-95.
8. Choueiri RN, Zimmerman AW. New Assessments and Treatments in ASD. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(2).
9. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2018;32(1):3-29. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269881117741766>
10. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017;7(3):e1056-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.10>
11. Aman MG, Findling RL, Hardan AY, Hendren RL, Melled RD, Kehinde-Nelson O, et al. Safety and efficacy of memantine in children with autism: Randomized, placebo-controlled study and open-label extension. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;
12. King BH, Mark Wright D, Handen BL, Sikich L, Zimmerman AW, McMahon W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;
13. Wink LK, Adams R, Wang Z, Klaunig JE, Plawecki MH, Posey DJ, et al. A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2016;
14. Wink LK, Minshawi NF, Shaffer RC, Plawecki MH, Posey DJ, Horn PS, et al. D-Cycloserine enhances durability of social skills training in autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2017;

15. Dineley KT, Pandya AA, Yakel JL. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2015;36(2):96–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2014.12.002>
16. Perry EK, Lee MLW, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, et al. Cholinergic activity in autism: Abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry*. 2001;158(7):1058–66.
17. Lee M. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*. 2002;125(7):1483–95.
18. Martin-Ruiz CM, Lee M, Perry RH, Baumann M, Court JA, Perry EK. Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism. *Mol Brain Res*. 2004;123(1–2):81–90.
19. Suzuki. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders (*Archives of General Psychiatry* (2011) 68, 3 (306–313)). *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):504.
20. Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: A systematic review. *Front Pediatr*. 2014;2(AUG):1–8.
21. Gabis L V, Ben-Hur R, Shefer S, Jokel A, Shalom D Ben. Improvement of Language in Children with Autism with Combined Donepezil and Choline Treatment. *J Mol Neurosci*. 2019;69(2):224–34.
22. Niederhofer H. Treating autism pharmacologically: Also tacrine might improve symptomatology in some cases [1]. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1054.
23. Lewis AS, van Schalkwyk GI, Lopez MO, Volkmar FR, Picciotto MR, Sukhodolsky DG. An Exploratory Trial of Transdermal Nicotine for Aggression and Irritability in Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2018;48(8):2748–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3536-7>
24. Van Schalkwyk GI, Lewis AS, Qayyum Z, Koslosky K, Picciotto MR, Volkmar FR. Reduction of Aggressive Episodes After Repeated Transdermal Nicotine Administration in a Hospitalized Adolescent with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(9):3061–6.
25. Mostafavi M, Hardy P, Arnold LE. Varenicline in autism: Theory and case report of clinical and biochemical changes. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(9):792–7.
26. Arnold LE, Aman MG, Hollway J, Hurt E, Bates B, Li X, et al. Placebo-controlled pilot trial of mecamylamine for treatment of autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(3):198–205.
27. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
28. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;190:91–104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>
29. Chugani DC, Chugani HT, Wiznitzer M, Parikh S, Evans PA, Hansen RL, et al. Efficacy of Low-Dose Buspirone for Restricted and Repetitive Behavior in Young Children with Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2016;
30. Roy A, Roy M, Deb S, Unwin G, Roy A. Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: A systematic review. *J Intellect Disabil Res*. 2015;
31. Costales J, Kolevzon A. The therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in central nervous system disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016.
32. Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, Kaye HL, Oberman LM, Pascual-Leone A, et al. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in Children. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(2).
33. Cardwell GS, Findling RL, Robb AS. Psychiatric Diseases in Children and Adolescents.
34. Grados MA, Torricco H, Frederick J, Riley T. Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder: A Psychopharmacology Update. *Child Adolesc Psychopharmacol News*. 2016;
35. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;
36. Grant PJ, Joseph LA, Farmer CA, Luckenbaugh DA, Lougee LC, Zarate CA, et al. 12-week, placebo-controlled trial of add-on riluzole in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014;
37. Hezel DM, Beattie K, Stewart SE. Memantine as an augmenting agent for severe pediatric OCD. *American Journal of Psychiatry*. 2009.
38. Farrell LJ, Waters AM, Boschen MJ, Hattingh L, McConnell H, Milliner EL, et al. Difficult-to-treat pediatric obsessive-compulsive disorder: Feasibility and preliminary results of a randomized pilot trial of d-cycloserine-augmented behavior therapy. *Depress Anxiety*. 2013;
39. Leahy LG. Intermittent explosive disorder: A study in personalized psychopharmacotherapy. *Nurse Pract*. 2014;39(2):10–3.
40. Nageye F, Cortese S. Beyond stimulants: A systematic review of randomised controlled trials assessing novel compounds for adhd. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019;19(7):707–17. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1628640>
41. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(8):795–808.
42. Connor DF, Newcorn JH, Saylor KE, Amann BH, Scahill L, Robb AS, et al. Maladaptive Aggression: With a Focus on Impulsive Aggression in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(8):576–91.
43. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Holtmann M, Aggens-teiner P, Daley D, et al. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(6):444–55.
44. Rubia K. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its clinical translation. *Front Hum Neurosci*. 2018;12(March):1–23.
45. Findling RL, Groark J, Chiles D, Ramaker S, Yang L, Tourian KA. Safety and tolerability of desvenlafaxine in

- children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;
46. Faquih AE, Memon RI, Hafeez H, Zeshan M, Naveed S. A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians. *Cureus*. 2019;11(3).
 47. Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, et al. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*. 2015;17(6):606–14.
 48. Mousavi SY, Khezri R, Karkhaneh-Yousefi MA, Mohammadinejad P, Gholamian F, Mohammadi MR, et al. A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial on Effectiveness and Safety of Celecoxib Adjunctive Therapy in Adolescents with Acute Bipolar Mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(6):494–500.
 49. Papolos D, Frei M, Rossignol D, Mattis S, Hernandez-Garcia LC, Teicher MH. Clinical experience using intranasal ketamine in the longitudinal treatment of juvenile bipolar disorder with fear of harm phenotype. *J Affect Disord*. 2018;
 50. Vyas NS, Gogtay N. Treatment of early onset schizophrenia: Recent trends, challenges and future considerations. *Front Psychiatry*. 2012;3(APR):1–5.
 51. Quezada J, Coffman KA. Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 2018;32(1):33–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0486-0>