

OTİSTİK SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK VE ERGENLERDE PSİKOTROP İLAÇ KULLANIM SIKLIĞI, DAĞILIMI VE İLİŞKİLİ DEĞİŞKENLER

Büşra Sultan DOĞAN*, Halime Tuna ÇAK**, Sadriye Ebru ÇENGEL KÜLTÜR***

ÖZET

Amaç: Otistik Spektrum Bozukluğu (OSB) etiyojijisine özgü ilaç tedavisi bilinmemektedir. Bununla birlikte OSB tanısı ile izlenen çocuk ve ergenlerde aşırı hareketlilik, zarar verici ya da yineleyici davranışlar gibi yakınmaların eşlik etmesi ya da komorbid psikiyatrik hastalıklar varlığında ilaç tedavisi kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada, bir çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniğinde OSB tanısı ile izlenen çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaç kullanım sıklığı, dağılımı ve ilişkili değişkenlerin incelenmesi ve aynı merkezde aynı desenele 8 yıl önce yapılmış olan çalışma sonuçları ile karşılaştırılarak ilaç kullanım örüntüsündeki zamansal değişimin irdelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Güncel çalışma kapsamında Ocak 2012 - Nisan 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) tanısı ile takip edilen çocukların (s=112) dosyaları ilaç kullanım bilgileri ve ilişkili değişkenler açısından geriye dönük olarak incelenmiştir (HÜTF-2). Ek olarak ilaç kullanım örüntüsündeki zamansal değişimi belirlemek amacıyla aynı desenele 2004-2005 yıllarında yapılan çalışmanın verileri ile karşılaştırma yapılmıştır (HÜTF-1, s=97). **Sonuçlar:** OSB tanısı ile izlenen, 112 çocuk ve ergenin %56,3'üne psikotrop ilaç tedavisi önerildiği belirlenmiştir. İlaç kullanımına en sık neden olan psikiyatrik belirtinin %70 oranıyla aşırı hareketlilik olduğu görülmüştür. Kullanılan psikotrop ilaçlar arasında en çok atipik antipsikotiklerin (%44,6) tercih edildiği, atipik antipsikotikler arasında ise en sık risperidon (%40,2) kullanıldığı belirlenmiştir. Atipik antipsikotiklerden sonra sırasıyla antidepresanlar (%11,6), psikostimulanlar (%7,1) ve tipik antipsikotiklerin (%6,2) tercih edildiği belirlenmiştir. İlaç kullanılan grubun yaş ortancasının ilaç kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. HÜTF-1 ve HÜTF-2 çalışma grupları karşılaştırıldığında ise 8 yıllık süre içinde psikotrop ilaç kullanımında anlamlı bir artış olduğu, ilaç grupları incelendiğinde ise anlamlı artışın stimulan ve antidepresan kullanım oranlarında olduğu anlaşılmıştır. **Tartışma:** Bu çalışmada, reçete edilen ilaçların dağılımının yazına paralel olduğu, zamansal düzlemde değerlendirildiğinde ilaç kullanım oranlarında başta stimulan ve antidepresanlar olmak üzere artış olduğu anlaşılmış ancak atipik antipsikotiklerin özellikle de risperidonun kullanıma yüzdesinin diğer çalışmalara kıyasla belirgin şekilde yüksek olması dikkat çekmiştir. Ülkemizde ruhsatlı olan ilaçların ve kullanım formlarının kısıtlı olmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür. Gelecekte OSB'de eşlik eden psikiyatrik belirtiler ve tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Otistik spektrum bozukluğu, ilaç, tedavi

SUMMARY: THE FREQUENCY OF PSYCHOTROPIC MEDICATION USE, DISTRIBUTION AND ASSOCIATED VARIABLES IN CHILDREN DIAGNOSED WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

Objective: Currently, there is no established specific treatment that targets the aetiology of Autistic Spectrum Disorders (ASD). However, it is well known that medication is used in children with ASD for accompanying complaints such as hyperactivity, aggression or stereotypes and for the presence of comorbid psychiatric conditions. The aim of this study was to determine the frequency of psychotropic medication use, distribution and associated variables in children with ASD who were being followed in a child and adolescent psychiatry unit and to compare current results with the findings from another study that was conducted with the same design in the same unit eight years ago to collect data regarding time related differences in medication patterns in the same clinic over an eight year period. **Method:** Within the context of the current study, psychiatric records of children and adolescents (n=112) that were being followed with the diagnoses of pervasive developmental disorder (PDD) in Hacettepe University Department of Child and Adolescent Psychiatry between dates 2011 January - 2012 April were retrospectively reviewed in terms of medication use data and associated variables (HÜTF-2). Additionally, to assess time related differences in medication patterns, a comparison was made by using data from a study that was conducted with the same design in 2004-2005 (HÜTF-1, n=97). **Results:** Psychotropic medication was recommended to 56,3 % of the 112 children and adolescents with ASD. Hyperactivity was the most common (70%) psychiatric symptom among the symptoms that would require the initiation of a psychotropic medication. Atypical antipsychotics (44.6%) were the most common drugs of choice among psychotropic medications used and risperidone (40.2%) was the most preferred atypical antipsychotic. Following atypical antipsychotics, antidepressants (11.6%), psychostimulants (7.1%) and typical antipsychotics (6.2%) were the other most commonly preferred medications, respectively. The median age value of patients taking psychotropic medication was significantly higher than that of the children who were not taking psychotropic medication. When HÜTF-1 and HÜTF-2 study groups were compared, it was seen that there was a significant rise in the use of psychotropic medication over 8 years, with the most significant increase observed in the use of stimulants and antidepressants. **Discussion:** In this study, it was seen that the distribution of medication prescribed was similar to what has been reported in the literature. However, when collected data were evaluated from a temporal perspective, it was found that there was an incline in the rates of medication use, with mainly the increase in the use of stimulants and antidepressants contributing to the rise, along with a striking finding that the rates of using atypical antipsychotics, especially risperidone, were prominently higher than the rates reported in other studies. This might be due to the limited number of licensed drugs and their available forms in our country. The results of this study highlight the need for further research on comorbid psychiatric symptoms in ASD and treatment options.

Key Words: Autistic spectrum disorder, medication, pharmacotherapy

GİRİŞ

Otistik Spektrum Bozukluğu (OSB), yaşamın erken döneminde başlayan, birbirinden farklı klinik belirtiler gösteren, hayat boyu süren, nörogelişimsel

bir bozukluk grubudur. Bu grup bozuklukta, sosyal iletişimde ve etkileşimde yetersizlik ile kısıtlayıcı, tekrarlayıcı davranış, ilgi ve etkinlikler temel belirti kümelerini oluşturmaktadır.

OSB belirtilerinin erken tanınması, erken müdahale edilmesi ile bilişsel gelişimde iyileşme ve belirtilerin şiddetinde azalma sağlanabilmektedir (Rogers ve Wallace 2011). Erken tanı ve müdahale yöntem-

* Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara.

* Yrd. Doç. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara.

* Doç. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara.

lerindeki gelişmelere rağmen OSB çekirdek belirtilerini tamamen düzelteren bir tedavi halen bulunmamaktadır. OSB'nin güncel tedavisinde bireyin işlevselliğini, bağımsızlığını ve yaşam kalitesini arttırmak hedeflenir. Çekirdek OSB belirtilerini azaltarak ve eşlik eden diğer ruhsal bozuklukları tedavi ederek bu hedeflere ulaşmak amaçlanır (Cadman ve ark. 2012). OSB tedavisinde psikoeğitim, davranışçı yaklaşımlar, konuşma terapisi, fizik tedavi, uğraşı tedavisi ve farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Psikoeğitim ve davranışçı yaklaşımlar en öncelikli tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve etkinliği bilinmektedir (Autism Speaks, 2012). Farmakolojik tedavi ise psikoeğitim ve davranışçı müdahalelere yanıtı arttırmaya yardımcı olmak için ve eşlik eden diğer psikiyatrik belirtileri azaltarak hastanın işlevselliğini arttırmak için bu tedavilere eklenebilmektedir.

OSB tanısı konan hastaların %30 ile 70'nin en az bir ilaç tedavisi aldığı tahmin edilmektedir (Frazier ve ark. 2011). Yakın zamanda İngiltere'de OSB tanısı konan 0-24 yaş arası hastalar üzerinde yapılan bir boylamsal çalışmada hastaların %29'una ilaç reçete edildiği saptanmış, en sık reçete edilen ilaçlar ise hipnotikler (%9,7), stimulanlar (%7,9) ve antipsikotikler (%7,3) olarak bulunmuştur (Murray ve ark. 2013). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 2006-2007 yılları arasında OSB tanısıyla takipli 263 hastanın %40'ına psikotrop ilaç reçete edildiği saptanmış, başka bir çalışmada da OSB tanısı konan hastalara psikotrop ilaç reçete edilme oranı %68 olarak belirlenmiştir (Logan ve ark. 2012, Williams ve ark. 2012).

Gelişmiş ülkelerde, OSB tanısı ile izlenen çocuk ve ergenlerde ilaç reçete edilme oranlarına yönelik yapılan çalışmaların sayısındaki artışa rağmen gelişmekte olan ülkelerde, bu alanda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. İran'da 2010-2011 yılları arasında 7-14 yaş aralığında OSB tanısı ile takipli 354 çocuktan %80'ine psikotrop ilaç reçete edildiği saptanmıştır (Memari ve ark. 2012). Bu çalışmadaki yüksek ilaç kullanım oranı, gelişmiş ülkeler ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki kültürel farklılıklar ve ilaç dışı tedavi yöntemlerine erişimdeki zorluklarla ilişkilendirilmiştir. Ülkemizde ise, yaygın gelişimsel bozukluk (OSB) tanısı konan hastalarda ilaç kullanım oranlarının araştırıldığı çalışmalarda farklı kliniklerde %38, %39 ve %41 gibi birbirine benzer oranların saptandığı anlaşılmaktadır (Gür-

kan ve ark. 2005, Aras ve ark. 2005, Ulay ve Kültür 2006).

Etkinlik çalışmaları az olmasına karşın, OSB tanısı altında çok çeşitli ilaçlar sıklıkla reçete edilmektedir. Bunlardan da en sık reçete edilen ilaç grupları adrenerjik ajanlar, beta blokörler, duygudurum düzenleyicileri, antiepileptikler ve tipik ve atipik antipsikotikler, yeni ve eski antidepressanlar ve anksiyolitiklerdir (Myers ve Johnson 2007, Rosenberg ve ark. 2010). İlaç tedavilerinin OSB'nin ana belirtileri üzerindeki etkisi ya dolaylı bir etki ya da sınırlı etki gücünde olarak görünmektedir (Benvenuto ve ark. 2013). Ancak ilaç tedavilerinin OSB'ye eşlik edebilen saldırgan davranışlar, hiperaktivite, dürtüsellik, huzursuzluk, anksiyete, stereotipik davranışlar, öfke nöbetleri gibi çeşitli belirtilerde etkin olduğu ve genel olarak işlevsellikte artış sağladıkları düşünülmektedir (Benvenuto ve ark. 2013). OSB'de ilaç tedavisi planlanırken temel alınan ilke ilaç tedavisini hastanın ihtiyacına göre planlamak ve tedavide belli belirtilerin hedeflenmesi olarak kabul edilmektedir (McPheeters ve ark. 2011) OSB'de ilaç tedavisinde potansiyel hedefler irritabilite, motor hareketlilik, dikkat eksikliği, tekrarlayıcı davranışlar, saldırganlık, kendine ve çevreye zarar verme olarak gruplanabilir. İritabilite ve kendine ve başkalarına zarar verme davranışı OSB tanısı konan hastalarda oldukça sık görülen (yaklaşık %68) ve hastaların bakımında önemli etkiye sahip belirtilerdir (Kanne ve Mazure 2011). Atipik antipsikotikler, OSB ile ilişkili yıkıcı davranış problemlerinde diğer ilaç gruplarına kıyasla daha etkili görünmektedir (Benvenuto ve ark. 2013). Şu anda ikinci nesil antipsikotik ilaçlardan sadece risperidon ve aripiprazol ile yapılmış geniş ölçekli, randomize kontrollü çift kör çalışmalar bulunmaktadır ve bu ilaçlar OSB'ye eşlik eden irritabilite belirtisinin tedavisinde onaylanmıştır. Hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkat eksikliği belirtilerinin tedavisinde ise psikostimulanlar ve alfa-adrenerjik ajanlar kullanılmaktadır (Jahromi ve ark. 2009, McCracken ve ark. 2010). Sterotipik davranışlar ve anksiyete için ise serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) önerilmektedir (Hollander ve ark. 2012).

Yazında, son yıllarda OSB'de ilaç kullanım örüntülerini inceleyen çalışmalar yayınlanmış ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğu ABD ve diğer gelişmiş ülkelerle sınırlı kalmıştır. Gelişmekte olan

ülkeler ve ülkemizde yakın zamanda konuya ilişkin yayınlanmış çalışma sayısı ise oldukça azdır. Buna karşın OSB'de psikofarmakoterapi alanında yapılan çalışmalar son 10 yılda giderek artmıştır. Bu artışın psikotrop ilaçların kullanım örüntülerini etkilemesi beklenmektedir. Bu nedenle, OSB tanısı konan hastalarda psikotrop ilaç kullanım örüntüleri ve ilişkili değişkenlerin güncellenmesi bu alanda gerçekleştirilecek tedavi müdahalelerinin planlanmasında yardımcı olacak ve güncel ülke yazınına katkılar sunacaktır. Bu çalışmada bir üniversite hastanesi çocuk ergen ruh sağlığı polikliniğinde OSB tanısı ile izlenen çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaç kullanım özellikleri ve örüntüsünün incelenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak psikotrop ilaç kullanımı ile ilişkili demografik ve klinik değişkenler değerlendirilmiş ve aynı klinikte aynı yöntem kullanılarak 8 yıl önce yapılmış olan çalışmanın verileri ile karşılaştırılarak ilaç kullanım örüntüsündeki zamansal değişim incelenmiştir.

YÖNTEM

Örnekleme

Çalışma kapsamında güncel verilerin toplanması amacıyla Ocak 2012- Nisan 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre, iki psikiyatrist tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek; otistik bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) - başka türlü adlandırılmayan (atipik otizm), Asperger bozukluğu, dezintegratif psikoz tanularından her hangi birini almış ve takibi süren 112 çocuk ve ergene ait kayıtlı veriler geriye dönük olarak incelenmiştir. Söz konusu tarihler arasında DSM-V henüz yayınlanmamış ve kullanıma girmemiş olduğundan tanılama DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre YGB başlığı altında toplanan hastalıklar üzerinden yapılmıştır. Değerlendirmede sosyodemografik verilerin yanı sıra çocukların gelişim öyküsü ve OSB ile ilişkili klinik veriler göz önüne alınmıştır. OSB'de ilaç kullanım örüntüsünün zamansal değişiminin incelenmesi amacıyla, aynı klinikte 2004-2005 yılları arasında yapılmış olan çalışmanın (Ulay ve Kültür 2006) verisi (ilk kez başvuran ve klinikte çalışan tüm psikolog ve psikiyatristlerin katıldığı ortak değerlendirme konseyinde incelenerek YGB tanısı konan 97 çocuk ve ergene ait sosyodemografik ve gelişimsel özellikleri ile ilaç kullanım örüntüsü)

kullanılmıştır. Bu yazıda son dönem verilerini içeren bu çalışmadan HÜTF-2 çalışması karşılaştırma verisini içeren çalışmadan HÜTF-1 çalışması (Ulay ve Kültür 2006) olarak söz edilmiştir.

Veri Toplama Araçları

Gerek HÜTF-1 gerek HÜTF-2 çalışmasında veri toplama aracı olarak sosyodemografik, tıbbi ve psikiyatrik bilgilerini içeren bölüm ve hastane dosyaları kullanılmıştır. Dosyalardan hastaların sosyodemografik bilgileri, ailenin ve hastanın yakınmaları, sorunların ilk fark edildiği zaman, ilaç başlanması için potansiyel hedef olan motor hareketlilik, huzursuzluk, ağlama krizleri, içe kapanma, tekrarlayıcı davranışlar, saldırganlık, kendine ve çevreye zarar verme gibi eşlik eden psikiyatrik belirtiler, ilaç kullanım öyküsü, hastaların tıbbi özgeçmişleri, ailede kronik fiziksel hastalık öyküsü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü gibi değişkenler kaydedilmiştir. Ailenin sosyoekonomik düzeyini (SED) belirlemek amacıyla Andreasen'in 1987'de yayınladığı Comprehensive Assessment of Symptoms and History'den alınan Hollingshead-Redlich Ölçeği'nin Türkçe çevirisi kullanılmıştır (Çengel Kültür 2002). Ailenin SED'i belirlenirken anne ya da babadan en yüksek düzeyde olanın durumu esas alınmıştır. İlaç kullanım öyküsü alınırken antiepileptik ilaçlar psikotrop olarak kullanım durumunda duygudurum düzenleyicisi olarak, epilepsi tedavisinde kullanımlarında ise antiepileptik olarak gruplandırılmıştır. Antihistaminikler ve benzodiazepinler anksiyolitikler olarak gruplandırılmıştır.

İşlem

Güncel verilerin toplanması amacıyla HÜTF-2 çalışmasında Ocak 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında HÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde OSB tanısı ile takip edilen çocuk ve ergenlerin dosyaları taranmıştır. Bu taramada 137 adet dosyaya ulaşılmış ancak 25 dosyada veriler eksik olduğundan çalışmadan çıkarılmış, çalışmaya verileri tam olan 112 çocuk ve ergen hastanın dosyası dahil edilmiştir. HÜTF-1 (Ulay ve Kültür 2006) çalışma verileri (s=97) ilaç kullanım örüntüsündeki zamansal değişimin incelenmesi amacıyla ayrıca incelenmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Güncel verilerin istatistiksel analizi bilgisayarda SPSS paket programı (Statistical Package for Social Sciences, For Windows Release 18.0.0, SPSS Inc.) kullanılarak yapılmıştır. İşlemlerde, sayımla belirtilen verilerin değerlendirilmesinde ki-kare (χ^2) testi ve gerektiğinde Fisher'in kesin ki-kare testi yapılmıştır. Ölçümle belirtilen verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları karşılaştırıldığında t-testi uygulanmıştır. İki çalışmadaki (HÜTF-1 ve HÜTF-2) ilaç kullanım örüntüsü farklılıklarının anlamlılığının değerlendirilmesi amacıyla iki farklı örnekleme oranların karşılaştırılması için olan Z testi kullanılmıştır. Bütün istatistiksel testlerde en düşük anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Sosyodemografik Özellikler

Güncel verileri içeren HÜTF-2 çalışması kapsamında Ocak 2012- Nisan 2013 arasında OSB tanısıyla izlenen 112 çocuk ve ergenin yaş ortancası 92 ay (27-240 ay) ve cinsiyet dağılımı %8,9 kız (s=10) ve %91,1 erkek (s=102) olarak bulunmuştur. Tanı konulma yaş ortancası 36,5 ay (17-144 ay) olarak saptanmıştır. Cinsiyetler açısından veri toplanma anındaki yaş ortancası için anlamlı bir farklılık saptanmamış (Z:-0,071 p:0,943) ancak tanı konulma yaş ortancasının kızlarda anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (Z:-2,119 p:0,034). Olguların çoğunun Ankara'dan başvurdukları (s=85 %75,9) ve orta sosyoekonomik düzeyde çekirdek ailelerden geldikleri belirlenmiştir. Ailelerin çoğunluğunun (s=46 %41,0) "küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu" ve (s=23 %20,5) "yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş" olduğu görülmüştür. HÜTF-2 çalışma grubuna ait sosyodemografik özellikler Tablo 1'de HÜTF-1 çalışma verileri ile karşılaştırılarak özetlenmiştir. HÜTF-2 çalışma grubunda anne babalarda en fazla (s=3 %2,6) tiroid hastalıkları olmak üzere, %11,6 (s=13) oranında tıbbi hastalıkların olduğu [diyabetes mellitus (s=2 %1,8), epilepsi (s=2 %1,8), görme kaybı, işitme kaybı, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, ankilozan spondilit, pemphigus vulgaris, mental retardasyon her biri s=1 %0,8)] saptanmıştır. Anne babalarda ruhsal hastalık öyküsü %10,7

(s=12) oranında mevcut olup en sık depresyon (s=9 %8), anksiyete bozukluğu (s=2 %1,8) ve bir ebeveynde alkol kötüye kullanımı öyküsü alınmıştır. Ailelerde OSB öyküsü ise %1,8 (s=2) oranında bildirilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların %90,1'i (s=101) özel eğitime devam etmektedir. Özel eğitim almaya başlama yaşı ortancası 36 ay (yaş aralığı 18-72 ay) olarak bulunmuştur.

OSB Tanıları, Eşlik Eden Tıbbi Hastalıklar ve Gelişimsel Özellikler

HÜTF-2 çalışma grubunda değerlendirilen hastaların DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre tanı dağılımları değerlendirildiğinde %63,4'üne (s=71) otistik bozukluk, %33,0'üne (s=37) YGB başka türlü adlandırılmayan (atipik otizm), %1,8'ine (s=2) Dezintegratif Psikoz, %1,8'ine (s=2) Asperger Bozukluğu tanılarının konduğu görülmüştür. Hastaların %25,9'una (s=29) HÜTF Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümüne başvuruları öncesinde tanı konduğu ve psikiyatrik tedavi verildiği anlaşılmıştır. İlk başvuru yakınmaları incelendiğinde ise en sık konuşma gecikmesi (s=70; %62,5) nedeni ile başvurdukları görülmüştür. Takiben hiperaktivite %11,6 (s=13), iletişim kurmama %9 (s=10), huzursuzluk, saldırgan davranışlar ve kendine zarar verme %5,5 (s=5), stereotipik davranışlar % 2,6 (s=3), öğrenme güçlüğü gibi yakınmalarla aileler hekime başvurmuştur.

HÜTF-2 çalışma grubunda hastaların %24,1'inde (s=27) OSB'ye eşlik eden tıbbi bir sorun belirlenmiştir. En sık eşlik eden tıbbi sorunlar epilepsi (s=11 %9,8) başta olmak üzere, febril konvulziyon (s=3 %2,6), Frajil X sendromu (s=2 %1,8), nefrolitiazis (s=2 %1,8), ganlionöroblastom, hidrosefali, diyabetes mellitus tip 1, hipotiroidi, inmemiş testis, inguinal herni, gastroözofagial reflüdur. Gelişim öykülerinde yürümeye başlama yaş ortancasının 14 ay (yaş aralığı 10-24 ay), ilk kelime söyleme yaş ortancasının 24 ay (yaş aralığı 10-108 ay) olduğu, grubun %78,5'inin (s=88) tuvalet eğitimini aldığı görülmüştür. Çalışmanın yapıldığı dönemdeki değerlendirmelerinde ise çocukların %8'inin halen konuşmasının olmadığı (s=9), %69,6'sının en az 2 kelimelik cümle (s=78) kurabildiği anlaşılmıştır.

Tablo 1: Sosyodemografik Özellikler

	HÜTF-1 Ulay ve Kültür 2006 s=97	HÜTF-2 Güncel Çalışma s=112
Yaş aralığı (ay)	19-156	27-240
Ortanca yaş (ay)	50	92
Tanı anındaki ortanca yaş (ay)	40	36
Cinsiyet		
erkek	84 (%87)	102 (%91)
kadın	13 (%13)	10 (%9)
Aile yapısı		
çekirdek	83 (%86)	92 (%82)
geniş	13 (%13)	13 (%12)
parçalanmış	1 (%1)	6 (%6)
Doğum sırası		
ilk çocuk	60 (%62)	63 (%56)
ikinci	28 (%29)	36 (%32)
üçüncü ve sonrası	9 (%9)	12 (%12)
Kardeş		
yok	43 (%44)	31 (%28)
bir veya daha fazla	54 (%56)	81 (%72)
Baba yaşı (yıl)	37 (26-59)	39 (28-62)
Baba eğitim süresi (yıl)	11 (5-15)	11 (5-15)
Anne yaşı (yıl)	32 (20-54)	35 (21-56)
Anne eğitim süresi (yıl)	9 (0-15)	9 (0-15)
Anne meslek		
Ev hanımı	65 (%67)	92 (%82)
Çalışıyor	32 (%33)	20 (%18)
Sosyoekonomik düzey		
Sınıf I	7 (%7)	3 (%3)
Sınıf II	42 (%43)	17 (%15)
Sınıf III	23 (%25)	46 (%40)
Sınıf IV	13 (%13)	23 (%21)
Sınıf V	12 (%12)	21 (%19)
Bilinmiyor	-	2 (%2)
DSM-IV tanısı		
Otistik bozukluk	54 (%56)	71 (%63)
YGB başka türlü	40 (%41)	37 (%33)
adlandırılmayan	1 (%1)	2 (%1.8)
Asperger Bozukluğu	1 (%1)	-
Rett Sendromu	1 (%1)	2 (%1.8)
Dezintegratif Psikoz		
Epilepsi	11 (%11)	14 (%13)

İlaç Kullanım Örüntüsü

HÜTF-2 çalışma grubunda psikotrop ilaç kullanma oranı %56,3 (s=63) olarak belirlenmiştir. İlaç başlanması ile sosyoekonomik durum (p:0,58), cinsiyet (p:0,27), ikizlik durumu (p:0,47), kardeşin olması (p:0,29), kelime kullanması (p:0,63), tuvalet eğitimi (p:0,70), ailede tıbbi (p:0,76) ya da ruhsal hastalık (p:0,21) olması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bununla birlikte ilaç kullanılan grubun yaş ortancasının (105 ay; 36-240 ay) ilaç kullanmayan gruba (82 ay; 27-184 ay) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Z:-3,197 p:0,001). İlaça başlanma yaş ortancası 60 ay (24-132 ay) olarak bulunmuştur. Analizler okul öncesi yaş grubunu ayırarak yapıldığında, okul döneminde (%77,7) okul öncesi döneme (%22,2) göre anlamlı düzeyde daha fazla ilaç tedavisine başlandığı bulunmuştur (x²:7,611 p<0,01). Bunun yanında eşlik eden tıbbi bir rahatsızlığın bulunması durumunda daha fazla psikotrop ilaç reçete edildiği saptanmıştır (x²:5,328 p:0,021).

HÜTF-2 çalışma grubunda hastaların %44,6'sında (s=50) atipik antipsikotiklerin kullanıldığı, atipik antipsikotikler arasında ise en fazla risperidonun (s=45 %40,2), ikinci sırada aripiprazolün tercih edildiği (s=5 %4,4) belirlenmiştir. Atipik antipsikotikleri takiben antidepresanlar (s=13 %11,6), psikostimulanlar (s=8 %7,1) ve klasik antipsikotiklerin (s=7 %6,2) kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 2). İlaç kullanımı olan 63 hastanın 17'sinde (%26,9) aynı anda birden çok psikotrop kullanımı olduğu belirlenmiştir. En sık kullanılan ilaç kombinasyonu risperidon - sertralin (s=4 %21) ve risperidon - metilfenidat kombinasyonu (s=3 %15,7) olarak saptanmıştır. İlaç başlanma nedenleri incelendiğinde ilk sırada aşırı hareketlilik (s=44 %69), takiben irritabilite (s=14 %22), stereotipiler ve takıntılar (s=13%20,6) ve dikkat eksikliği (s=3 %4,7) saptanmıştır. Aynı hastanın farklı ilaç kullanımına bakıldığında ise, ilaç kullanan grubun %44'ünde (s=28) geçmişte en az 2 farklı ilaç kullanımının olduğu anlaşılmıştır. Daha önce kullanılmış ilaçlar (s=71) arasında ilk sırayı risperidonun almış (s=16 %22,5), bunu metilfenidat (s=10 %14) ve olanzapin (s=8 %11,2) takip etmiştir. Hastalara daha önce reçete edilen ilaçlar arasında 2 kişiye lityum (%2,8), 1 kişiye de klonidin (%1,4) reçete edildiği saptanmıştır. Hastaların %11,1'inde (s=7) antiepileptik ilaç kullanımının olduğu belirlenmiş ve bu hastaların hepsinde an-

tiepileptik kullanımının psikotrop ilaç kullanımına eşlik ettiği anlaşılmıştır.

İlaç Kullanım Örüntüsünde Zamansal Değişim

HÜTF-1 ve HÜTF-2 çalışmalarındaki ilaç kullanım dağılımları Tablo 2'de karşılaştırılarak verilmiştir. Sekiz yıllık süreç içinde aynı klinikte OSB tanısıyla psikotrop ilaç kullanım oranının %41'den %56'ya çıktığı ve ilaç kullanım oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir (p:0,03). Kullanılan ilaç grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise her iki çalışma grubunda da en sık ikinci nesil antipsikotiklerin kullanıldığı ancak birinci ya da ikinci nesil antipsikotik kullanımında zamansal düzlemde herhangi bir farklılık olmadığı anlaşılmıştır. Antidepresan ve psikostimulan kullanımının ise %1'den sırasıyla %7 ve %12 oranlarına çıktığı ve zamansal düzlemde antidepresan ve psikostimulan kullanımında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (p:0,002, p:0,02).

TARTIŞMA

Bu çalışmada bir üniversite kliniğinde 2012-2013 yıllarında OSB tanısı ile takipli çocuk ve ergenlerde herhangi bir psikotrop ilaç kullanım sıklığı %56,3 olarak belirlenmiştir. Yazında bu alanda yapılan güncel çalışmalara bakıldığında ülkeler arasında değişmekle birlikte bulunan oranlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Esbensen ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan 4,5 yıllık bir izlem çalışmasında psikotrop ilaç kullanım sıklığı %57; Mandell ve arkadaşları (2008) tarafından 60 641 OSB tanılı hasta üzerinden yapılan bir araştırmada ise %56 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise yaklaşık 10 yıl önce OSB tanısı ile izlenen hastalarda ilaç kullanma oranları %40 civarında belirlenirken (Gürkan ve ark. 2005, Aras ve ark. 2005, Ulay ve Kültür 2006), bu çalışmada saptanan %57 oranı ilaç kullanım sıklığının artmış olabileceğini düşündürmektedir. İlaç kullanımındaki zamansal değişimin karşılaştırılması amacıyla aynı desende 8 yıl ara ile yapılan HÜTF-1 ve HÜTF-2 çalışmaları karşılaştırıldığında OSB'li hastalarda 2004 ve 2012 yılları arasında ilaç kullanım sıklığının anlamlı olarak arttığı anlaşılmıştır. Benzer şekilde yazında da, son dönemde OSB'li bireylere daha fazla psikotrop ve psikotrop dışı ilaç reçete edildiği bildirilmektedir (Aman ve ark. 2005, Esbensen ve ark. 2009).

Tablo 2: Psikotrop İlaç Kullanım Oranları

	HÜTF-1 Ulay ve Kültür 2006 s=97	HÜTF-2 Güncel Çalışma s=112	Z skorları (zaman boyunca)
Herhangi bir psikotrop ilaç	40 (%41)	63 (%56)	2.2 (p=0.03)
>1 psikotrop ilaç	9 (%9)	17 (%15)	1.3 (p=0.19)
Birinci nesil antipsikotikler	5 (%5)	7 (%6)	0.4 (p=0.71)
İkinci nesil antipsikotikler	33 (%34)	50 (%45)	1.6 (p=0.12)
Antidepresanlar	1 (%1)	8 (%7)	3.1 (p=0.002)
Psikositumulanlar	1 (%1)	13 (%12)	1.6 (p=0.02)
Antikonvülsanlar	10 (%10)	7 (%6)	1.0 (p=0.31)

Birçok çalışmada ilaç kullanımını belirleyen en önemli değişken yaş olarak saptanmaktadır (Langworthy-Lam ve ark. 2002, Aman ve ark. 2003, Witwer ve Lecavalier2005, Rosenberg ve ark. 2010). Güncel verileri içeren HÜTF-2 çalışma grubunda da ilaç kullanan grubun yaş ortancası kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir. Aman ve arkadaşları (2005) ilaç kullanımı ve yaş arasındaki ilişkiyi antipsikotikler, antidepresanlar ve duygu durum düzenleyiciler için yaşla doğru orantılı olarak tanımlamışlardır. İlaç kullanım sıklığının yaşla doğru orantılı olarak artması, ilaç ihtiyacına sebep olan belirtilerin yaşla birlikte klinik görünümde daha ön plana çıkmasına bağlanabilir.

Yaşla beraber ilaç kullanım ihtiyacını arttıran belirtiler içinde en sık görüleni motor hareketlilik olarak belirlenmektedir (Aman ve ark. 2005). HÜTF-2 çalışma grubunda da en sık eşlik eden belirti aşırı hareketlilik olarak saptanmıştır. Aşırı hareketlilik için öncelikle stimulanlar önerilmektedir (Mahajan ve ark. 2012). HÜTF-2 çalışma grubunda stimulan kullanım oranı %7,1(üçüncü sırada) saptanmıştır. Hsia ve arkadaşları (2013) tarafından yayınlanan çok uluslu bir çalışmada İngiltere'de %34 ile OSB tedavisinde en çok tercih edilen psikotrop ilaç grubunun stimulanlar olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada Almanya (%19,8), İspanya (%12,3) ve Kanada'da (%13,7) en çok tercih edilen ilaç grubu olmasa da stimulan kullanım oranlarının bizim araştırma sonuçlarından daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum HÜTF-2 çalışma grubunun

yazında sözü geçen çalışmalara kıyasla daha küçük yaşta olmasına bağlanabilir. OSB'de stimulan kullanımının yaşla ilişkisi konusunda; okul öncesi dönemde düşük kullanım, okul çağında kullanımda artış ve yetişkinlikte tekrar azalış gösteren bir çan eğrisi şeklinde tanımlama yapılmaktadır (Aman ve ark. 2005). Diğer yandan HÜTF-1 ve HÜTF-2 çalışma grupları karşılaştırıldığında OSB'li hastalarda 2004 ve 2012 yılları arasında stimulan kullanım sıklığının yazına paralel olarak anlamlı arttığı belirlenmiştir. Ancak bu durumda OSB'de stimulan kullanıma eğiliminde artış olduğu gibi kesin bir çıkarımda bulunmak da doğru olmaz çünkü HÜTF-2 çalışma grubu yaş ortancası da, HÜTF-1 grubuna kıyasla daha yüksektir. Yazında stimulanların OSB'de stereotipi, disfori, huzursuzluk, sosyal çekilme, ağlama, uyku sorunları, iştah kaybı, saldırganlık, tik ve ajitasyon gibi istenmeyen etkilere neden olabildiği bildirilmiştir (Stigler ve ark. 2004). Stimulanlara ilişkin veriler ve yaygın inanış olumsuzdur. Tüm bu nedenler poliklinik uygulamalarında stimulanların aşırı hareketlilik belirtisi için özellikle küçük yaş grubunda ilk tercih haline gelmesini engellemektedir. Bununla birlikte metilfenidat RUPP'un (2005) randomize kontrollü çalışmasında OSB'de eşlik eden aşırı hareketlilik belirtisinin tedavisinde etkin olarak bildirilmiştir.

HÜTF-2 çalışma grubunda en çok tercih edilen psikotrop ilaç grubu %44,6 oranıyla atipik antipsikotikler olarak saptanmıştır. Risperidonun ise atipik antipsikotikler arasında ilk sırada yer aldığı

görülmüştür. Hsia ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanan çok uluslu çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, risperidonun birçok ülkede (Amerika, Fransa, Almanya, İspanya, Kanada, Meksika, İtalya, Brezilya) en sık tercih edilen psikotrop ilaç olduğu saptanmıştır. HÜTF-1 çalışma grubunda da antipsikotikler en sık reçete edilen ilaç grubu olarak saptanmış ancak antipsikotik reçete edilme oranının yıllar içinde anlamlı olarak değişmediği görülmüştür. OSB hastalarında iritabilite ve saldırganlık tedavisinde onaylanmış olan iki ilaçtan biri olan risperidonun aripiprazole kıyasla hem HÜTF-2 çalışma grubunda hem yurtdışı çalışmalarda daha fazla tercih edilmesi bizim açımızdan dikkat çekicidir. Ülkemizde, risperidonun daha uzun zamandır mevcut olması, aripiprazole göre daha ucuz olması ve sosyal güvenlik kurumu geri ödeme sisteminin risperidonun solusyon formunu ödemesi popülaritesinin nedenlerinden olabilir. Ancak güncel kanıtlar, çocuk ve erişkinlerde risperidonun metabolik yan etkilerinin aripiprazole kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir (Almandil ve ark. 2013). Bu nedenle bu ilaçların uzun dönem etkilerinin (terapötik ve yan etki bakımından) incelenmesi oldukça önemlidir.

HÜTF-2 çalışma grubunda ikinci sıklıkta tercih edilen psikotrop ilaç grubu antidepresanlar (%11,6) olarak bulunmuştur. Bu grubun içinde de en sık SSGİ'ler bulunmaktadır. HÜTF-1 ve HÜTF-2 çalışma grupları karşılaştırıldığında OSB'li hastalarda 2004 ve 2012 yılları arasında antidepresan kullanım sıklığının anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. SSGİ'lerin anksiyete belirtileri, tekrarlayıcı davranışlar ya da OSB'nin çekirdek belirtileri üzerine faydaları olduğu düşünülmektedir. (Hollander ve ark. 2012). Ancak günümüzde OSB hastalarında antidepresanların etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. SSGİ'ler ile ilgili bilgiler de çeşitli ve çelişkilidir. Örneğin, 5-17 yaş arası çocuklarda tekrarlayıcı ve kompulsif davranışlar üzerine yapılmış sitalopram çalışmasında herhangi bir etki bulunamamış ancak zorlayıcı davranışlar üzerine bir miktar etkisi olduğu belirlenmiştir (King ve ark. 2009). Benzer şekilde çocuk ve ergenlerde fluoksetinin yineleyici davranışlarda azalmada etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Autism Speaks 2009). 2010 yılında yayınlanan Cochrane gözden geçirmesinde SSGİ'lerin çocuklarda OSB tedavisinde etkili olduğunu gösteren bir kanıt bulunamamıştır

(Williams ve ark. 2010).

HÜTF-2 çalışma grubunda ilaç kullanan grubun %26,9'unun aynı anda birden fazla psikotrop ilaç kullandığı saptanmıştır. Bu oran yazındaki diğer çalışmalar (≥ 3 ilaç kullanımı %20, Mandell ve ark. 2007) ile uyumludur. Aynı anda birden fazla ilaç kullanımına eşlik eden psikiyatrik hastalıklar veya farklı belirtilerin yatırılması nedeniyle ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak hasta güvenliği ve yan etkilerin değerlendirilmesi, belirtilerin hayat boyu sürdüğü ve bazı bireylerin kendilerini ifade etmede güçlük yaşadığı bu hastalık grubunda daha da önemli hale gelmektedir.

Çalışma deseninin geriye dönük olması ve örneklemnin küçüklüğü nedeniyle OSB alt tanı gruplarının ayrı ayrı ele alınamaması, ilaç kullanımı ile ilişkili daha fazla klinik değişkenin (aynı zamanda psikososyal-eğitsel-davranışçı tedavilerin) kontrol edilememesi, ek olarak ya da tek başına alternatif tedavilerin uygulanıp uygulanmadığının ele alınamaması çalışmanın temel sınırlılıklarındandır. OSB alt gruplarının ayrılarak hedeflenen her bir belirti için tedavinin ayrı değerlendirildiği çalışmalarla daha özgün sonuçlara ulaşılabilir. Ayrıca çalışmanın bir üniversite hastanesi kliniğinde yapılması nedeniyle sonuçları OSB grubuna ve genel olarak psikiyatri kliniklerinin uygulamalarına genellenemez. Tartışmada kullanılan çalışma sonuçlarını karşılaştırmak yöntem farklılıklarından dolayı sınırlılıklar içermektedir. Var olan çalışmalarda antipsikotik kullanımının zihinsel engellilik düzeyi ile doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. Bu araştırmada zeka düzeylerine ilişkin bilginin her hasta için edinilmemiş olması antipsikotik kullanımı ve zihinsel engellilik düzeyi arasındaki ilişkinin yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Son yıllarda OSB'de ilaç kullanımı ile ilgili etkinlik çalışmalarının giderek artmış olmasının, tüm dünyada OSB'de psikotrop ilaçların kullanım örüntülerini etkilemesi beklenmektedir. Bu kapsamda sınırlılıklarına karşın çalışmamız ülkemizde OSB tedavisinde ilaç kullanımına dair verilerin güncellenmesine katkı sağlamakla birlikte, ek olarak OSB'de yaşla birlikte ilaç kullanımının arttığı sonucunu desteklemiştir. OSB'de ilaç kullanım örüntülerinin bölgesel olarak ortaya konması OSB'ye yönelik sağlık uygulamalarını planlarken önem kazanabilir. Gelecekte, hastanın belirtilerinin dağılımı ve şiddeti,

psikoeğitim veya davranışçı müdahale alıp almadığı, ölçeklerde alınan puanlar gibi daha bütünlükçü ve karmaşık değişkenler kullanılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede, hangi tedavi biçiminin daha ön plana çıkacağı bireysel özelliklere göre daha doğru değerlendirilebilecektir.

KAYNAKLAR

Almandil NB, Liu Y, Murray ML ve ark. (2013) Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Drugs* 15(2):139-150.

Aman MG, Lam KSL, ve Collier-Crespin A. (2003) Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord* 33(5): 527-534.

Aman MG, Lam KSL ve Van Bourgondien ME (2005) Medication patterns in patients with autism: Temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(1): 116-126.

Aras Ş, Taşlı F, Ünlü G (2005) Bir çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğinde ilaç tedavisi uygulamalarının değişimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 15(3):127-133.

Benvenuto A, Battan B, Porfirio MC ve ark. (2013) Pharmacotherapy of autism spectrum disorders. *Brain Dev* 35(2): 119-127.

Cadman T, Eklund H, Howley D ve ark. (2012) Caregiver Burden as People With Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Transition into Adolescence and Adulthood in the United Kingdom. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(9): 879-888.

Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, ve ark.(2009) A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 39(9): 1339-1349.

Frazier TW, Shattuck PT, Narendorf SC ve ark. (2011) Prevalence and correlates of psychotropic medication use in adolescents with an autism spectrum disorder with and without caregiver-reported attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21(6): 571-579.

Gürkan K, Soykan-Aysev A, Akçakın M (2005) Yaygın gelişimsel bozukluklarda ilaç seçimi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 15: 53-59.

Hollander E, Soorya L, Chaplin W ve ark. (2012) A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 169(3): 292-299.

Hsia Y, Wong A, Murphy D ve ark. (2014) Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology* 231: 999-1009.

Jahromi L, Kasari CL, McCracken JT ve ark. (2009) Positive effects of methylphenidate on social communication and self-regulation in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Autism Dev Disord* 39: 395-404.

Kanne SM, Mazurek MO (2011) Aggression in children and adolescents with ASD: prevalence and risk factors. *J Autism Dev Disord* 41(7): 926-937.

King BH, Hollander E, Sikich L ve ark. (2009) Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 66(6): 583-590.

Kültür SE (2002) Alkol Bağımlılığı Olan Babaların Çocuklarında Psikopatoloji. H.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.

Langworthy-Lam KS, Aman MG ve Van Bourgondien ME (2002) Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12(4): 311-321.

Logan L, Nicholas JS, Carpenter LA ve ark. (2012) High prescription drug utilization and associated costs among medicaid-eligible children with autism spectrum disorders identified by a population-based surveillance network. *Ann Epidemiol* 22(1): 1-8

- Mahajan R, Bernal MP, Panzer R ve ark. (2012) Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics* 130(Supplement 2):125-138
- Mandell DS, Morales KH, Marcus SC ve ark. (2008) Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 121(3):441-448.
- Marcus RN, Owen R, Kamen L ve ark. (2009) A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48: 1110–1119.
- Marcus RN, Owen R, Manos G ve ark. (2011) Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (aged 6–17 years) with autistic disorder: results from a 52-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21: 229–236.
- McCracken JT, Aman MG, McDougle CJ ve ark. (2010) Possible influence of variant of the P-glycoprotein gene (MDR1/ABCB1) on clinical response to guanfacine in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 20: 1–5.
- McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, ve ark. (2011) A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 127(5): 1312-1321.
- Memari AH, Ziaee V, Beygi S ve ark. (2012). Overuse of psychotropic medications among children and adolescents with autism spectrum disorders: Perspective from a developing country. *Res Dev Disabil* 33(2):563-569.
- Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN ve ark. (2008) Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17: 1–8.
- Murray L, Hsia Y, Glaser K ve ark. (2014) Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology* 231(6):1001-1021.
- Myers SM, Johnson CP (2007). Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5): 1162-1182.
- Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E ve ark. (2007) Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 37: 367–373.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) (2005) Autism network randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1266-1274.
- Rogers S, Wallace K. (2011). *Intervention for Infants and toddlers with autism spectrum disorders*. Autism Spectrum Disorders, New York Oxford University Press, s:1081–1094.
- Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE ve ark. (2010) Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007–2008. *J Autism Dev Disord*, 40(3): 342-351.
- Stigler KA, Desmond LA, Posey DJ ve ark. (2004) A naturalistic retrospective analysis of psychostimulants in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14: 49-56.
- Ulay HT, Kültür SEÇ (2006) Yaygın Gelişimsel Bozukluk Tanısı Olan Çocuklarda İlaç Kullanım Örüntüsü Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 13(3): 117-123.
- Williams PG, Woods C, Stevenson M ve ark. (2012) Psychotropic medication use in children with autism in the Kentucky Medicaid population. *Clin Pediatr* 51(10): 923-927.
- Williams K, Wheeler DM, Silove N, ve ark. (2010) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 8.
- Witwer A , Lecavalier L (2005) Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(4): 671–681.