



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda metilfenidat, atomoksetin ve kombine tedavinin etkinliği

Efficacy of methylphenidate, atomoxetine and combined therapy in treatment of attention deficit/hyperactivity disorder

Emel Sarı Gökten

NPİSTANBUL Beyin Hastanesi, Çocuk – Ergen Psikiyatri Polikliniği, İstanbul, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(Suppl 1):15-23

Abstract

Purpose: The purpose of this research is to evaluate treatment efficacy of methylphenidate, atomoxetine and combined therapy in attention deficit/hyperactivity disorder.

Materials and Methods: For this purpose, decrease in attention deficit/hyperactivity disorder symptoms were evaluated before treatment and at the end of the first year in treatment with Conner's Parent Rating Scale in three groups named Methylphenidate, Atomoxetine and Combined Therapy. 104 cases were included in the study. There were 82 cases (78.8%) in the Methylphenidate group, 14 cases (13.5%) in the Atomoxetine group and 8 cases (7.7%) in the Combined Therapy group.

Results: In all three treatment groups, all of the Conner's subcategories improved in scores, but the reduction in scores was significant only in the Methylphenidate group. The decrease in Conner's subcategory scores was not significant when compared between the groups.

Conclusions: All of the drug treatments improved in symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder but prospective studies are needed with large samples and equally distributed in drug groups in order to better understand the differences in effectiveness between them.

Key words: ADHD, methylphenidate, atomoxetine, combined therapy, Conner's Parent Rating Scale.

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun medikal tedavisinin (metilfenidat, atomoksetin ve kombine tedavi) belirtiler üzerinde sağladığı etkinliği değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla metilfenidat, atomoksetin ve kombine tedavi (metilfenidat+atomoksetin) alan üç grup olgunun belirtilerindeki azalma Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği ile tedavi öncesi ve düzenli tedavinin birinci yılında değerlendirildi. Araştırmaya 104 olgu alındı. Metilfenidat grubunda 82 olgu (%78.8), Atomoksetin grubunda 14 olgu (%13.5) ve Kombine Tedavi grubunda 8 olgu (%7.7) mevcuttu.

Bulgular: Her üç tedavi grubunda Conner's alt kategorilerinin tümünün puanlarında iyileşme saptandı, ancak puanlardaki azalma sadece Metilfenidat alan grupta anlamlılık düzeyine ulaştı. Conner's alt kategori puanlarındaki azalma gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılığın olmadığı saptandı.

Sonuç: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde ilaç tedavilerinin her biri belirtilerde iyileşme sağlamakla birlikte aralarındaki etkinlik farklılıklarının daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemli ve ilaç gruplarının birbirine eşit sayıda olgu ile oluşturulduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: DEHB, metilfenidat, atomoksetin, kombine tedavi, Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği

GİRİŞ

Dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinden oluşan Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), çocuk ve ergen

yaş grubunda en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir ve tüm dünyada yaklaşık %3.4-5.3 prevalans oranlarına sahiptir^{1,2}. DEHB tanısı alan çocuk ve ergenler üç farklı klinik görünümle karşımıza çıkarlar: 1) hiperaktivite/impulsivite baskın tip 2) dikkat

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Sarı Gökten, NPİSTANBUL Beyin Hastanesi, Çocuk – Ergen Psikiyatri Polikliniği, İstanbul, Turkey . E-mail: esgokten@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 01.03.2018 Kabul tarihi/Accepted: 31.03.2018 Published online: 18.4.2018

eksikliği baskın tip 3) dikkat eksikliği ile hiperaktivite /impulsivitenin herbirinin baskın olduğu kombine tip³. DEHB belirtileri çocuk ve ergenlerin sosyal, duygusal ve akademik becerilerinde belirgin bozulmalara yol açabilir⁴.

DEHB, çocuğun işlevselliğini birçok alanda olumsuz etkileyebildiğinden tedavisi de kapsamlı olmalıdır. DEHB'na karakterize olan davranışsal, bilişsel, sosyal ve ailesel alanlardaki sorunları çözmek tedavinin ilk hedefidir. İyi bir tedavi; ilaç, psikoterapi ve psikososyal tedavileri kapsar. Merkezi sinir sistemi uyarıcıları, antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitikler, anti-konvülzanlar, lityum, klonidin ve guanfasin gibi ilaçlar DEHB'nun tedavisinde kullanılan ilaçlardır. FDA (Amerika Gıda ve İlaç Birliği), uyarıcı ilaçlardan en sık kullanılan iki ilaç olan Dekstroamfetamin'in üç yaşından, Türkiye'de bulunabilen Metilfenidat'ın ise altı yaşından sonra kullanımını onaylamıştır. Metilfenidat, DEHB olan çocukların %75'inde belirgin bir etki göstermektedir. Psikostimulanlar DEHB'nun tedavisinde, ABD'de en sık kullanılan ilaçlardır. Metilfenidat (MPH) ise en sık kullanılan stimulan ilaçtır. Şu anda Türkiye'de stimulan ilaçlardan yalnızca Metilfenidat mevcuttur ve kontrole tabi kırmızı reçeteye yazılabilir. Psikostimulanlar katekolamin olmayan sempatomimetikler olarak da adlandırılır. Adrenerjik reseptörler üzerine direkt (dopamin veya norepinefrin gibi) ve indirekt agonistler olarak görev yaparlar⁵.

Günümüzde medikal tedavi DEHB tedavisinde en popüler tedavi yöntemidir. 2005 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmada 0-19 yaş arasında çocukların %4,4'ünde, erişkinlerin ise %0,8'inde DEHB tanısıyla ilaç tedavisi kullanıldığı saptanmıştır⁶. Psikostimulan ilaçlar arasında önemli bir yer tutan Metilfenidat'ın DEHB tedavisinde plasebodan oldukça üstün olduğu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiği çalışmalarda gösterilmiştir^{7,8}. Stimulan ilaçlar DEHB tedavisinde etkili olmakla birlikte hastaların en az %30'u ilaçtan yeterince yararlanamamakta ya da ilacı tolere edememektedir⁹. DEHB'da kullanım için onay almış Atomoksetin'in (ATX) kullanıma girmesi bize psikostimulanlar dışında farklı alternatifler kullanma olanağı vermiştir. Bu ilacın daha uzun yarı ömre sahip olması, daha esnek doz aralıkları olması ve bağımlılık potansiyelinin olmaması psikostimulanlara göre avantajlı özellikleridir¹⁰. DEHB tanısı olan 5-18 yaş arası 291 hastada Atomoksetin, Metilfenidat ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmış, Atomoksetin'in

DEHB skorlarını plasebodan daha fazla düşürdüğü gözlemlenmiştir. Ek olarak Atomoksetin, Metilfenidat'a göre daha az uyku bozukluğuna neden olmuştur¹¹. DEHB'nun medikal tedavisinde Metilfenidat ve Atomoksetin dışında imipramin, venlafaksin ve bupropion gibi antidepresanlar, klonidin ve guanfasin gibi alfa 2 adrenerjik agonistler, beta blokörler ve antipsikotikler de kısmen etkili bulunmuş ve bazen kombinasyon tedavilerinde kullanılmışlardır¹².

Literatüre baktığımız zaman başta Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde olmak üzere DEHB medikal tedavisiyle ilgili çok sayıda araştırma ve gözden geçirme yazısı görülmektedir. Bu çalışmalarda çoğunlukla Metilfenidat ve Atomoksetin'le ilgili olmak üzere aynı zamanda Amfetamin türevleri, alfa 2 adrenerjik agonistlerle ilgili de etkinlik değerlendirmeleri yapılmıştır⁶⁻¹⁶. Özellikle Avrupa ülkelerini içine alan gözden geçirme yazılarında Amfetamin türevlerinin Metilfenidat, Atomoksetin ve diğer ilaçlara göre daha etkin olduğu gösterilmiştir^{13,14}. Türkiye'de henüz Amfetamin türevleri kullanıma girmediği için bu konuda yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır. Türkiye'de DEHB medikal tedavisi ile ilgili yayınlara baktığımızda ise son derece sınırlı sayıda araştırma yapıldığını görmekteyiz^{33,34}. Bu konuda daha fazla araştırmanın ülkemizde yapılmasının gerekliliğine binaen amacımız DEHB medikal tedavisindeki ilaçların kullanımı ve etkinliği ile ilgili Türkiye'deki bir merkezin verilerini paylaşmaktır. Klinik uygulamamızda DEHB tanısı almış olgulara öncelikli olarak kısa ya da uzun etkili Metilfenidat veya Atomoksetin tedavileri verilmektedir. Belirtilerde, optimal doz kullanılmasına rağmen yeterli azalma olmadığında veya kısmen fayda görülüp dozu artırmayı tolere edemeyen olgularda kombinasyon tedavileri verilmektedir. Araştırmamızın hipotezleri; 1) İlaç tedavisine karar verilirken olguların DEHB belirtilerinin şiddeti önemli olabilir, daha şiddetli vakalarda Metilfenidat daha fazla tercih ediliyor olabilir. 2) Metilfenidat kullanan olguların DEHB belirtileri daha fazla kontrol altına alınıyor olabilir. Bu amaçla son bir yıldır DEHB medikal tedavisi alan ve takiplerine devam eden olguların belirtilerindeki azalma değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem

NPİSTANBUL Beyin Hastanesine dikkat eksikliği,

hareketlilik, dürtüsellik, karşı gelme ve davranış problemleri nedeniyle başvuran, bir çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanı tarafından klinik muayene, uygulanan test ve ölçekler sonucunda, DSM-5 tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış 104 çocuk ve ergen araştırmaya alınmıştır. Tanı konmadan önce ve konulduktan yaklaşık bir yıl sonra, medikal tedaviyi halen sürdüren olguların ebeveynlerine Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği doldurtulmuştur. Olguların tedavi öncesi ve düzenli tedaviden yaklaşık bir yıl sonra medikal tedaviyi halen sürdürürken belirtilerinin şiddeti bu ölçek yardımıyla değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri; 1) 4-18 yaş aralığında olmak, 2) Çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanı tarafından DSM-V tanı kriterlerine göre DEHB tanısı almış olmak, 3) Çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise; 1) Ek psikiyatrik ve/veya organik rahatsızlığı olması, 2) Zeka geriliği olması 3) Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi şeklinde belirlendi.

Araştırma için Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Olguların anne ve babalarından yapılan telefon görüşmesi sırasında sözlü onam alınmıştır.

İlk görüşmede olgulara klinik muayene ardından EEG, WISC-R zeka testi, COG/MOXO/TOVA gibi dikkat testleri ve yaşına göre CAT/TAT gibi ruhsal değerlendirmeye yönelik testler uygulanmıştır. Anne ve babalara ise Conner's Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği, Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Belirti Tarama Ölçeği doldurtulmuş, olguların DEHB alt tipi Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Belirti Tarama Ölçeğine göre belirlenmiştir.

Uygulama

Kasım 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında hastanemize başvuran, DSM-V tanı kriterlerine göre bir çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanı tarafından DEHB tanısı almış olan 284 olgunun dosyası retrospektif olarak incelendi. Şubat 2018 tarihi itibarıyla halen takibimizde olan ve medikal tedavisine düzenli olarak devam eden 113 olguya telefon yoluyla ulaşıldı. Araştırma ile ilgili bilgi verilerek Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği e-mail yoluyla ailelere gönderildi. Hem anne hem de babanın olgunun tedavi sonrası durumunu düşünerek ölçekleri doldurmaları istendi. 104 olgunun anne ve babası ölçekleri doldurduktan

sonra tarafımıza gönderdi.

Olguların klinik takiplerinin önce aylık (ilk üç ay), sonrasında iki aylık periyodlarla yapıldığı, izlemde olguların klinik gidişinin, çocuk ve ergen psikiyatrisi uzmanı tarafından yapılan görüşmeler, anne ve babalardan alınan bilgiler ve öğretmen bilgi formları ile değerlendirildiği dosya bilgilerinden elde edildi. Kullanılan ilaçların dozlarında terapötik ilaç düzeylerine bakılarak düzenlemeler yapıldığı, olguların boy, kilo, kan basıncı ve nabız ölçümlerinin her takip görüşmesinde yapıldığı saptandı.

Uygulanan ölçekler

Veri Formu: Olguların yaş, cinsiyet, aile yapısı ve DEHB alt tipleri (aileden alınan bilgiler ve Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Belirti Tarama Ölçeğinden elde edilen puanlarla saptanmıştır) araştırmacı tarafından hazırlanan veri formuna kaydedilmiştir.

Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R): Wechsler tarafından 1949 yılında geliştirilen Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği'nin (WISC) gözden geçirilmiş şekli olan WISC-R, sözel ve performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır; bu bölümlerden herbirinde 6'şardan toplam 12 alt test bulunmaktadır¹⁷. Sözel bölüm, sırasıyla, genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, sözcük dağarcığı, yargılama ve sayı dizilerinden oluşmaktadır. Performans bölümü ise, yine sırasıyla, resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve labirent alt testlerinden oluşmaktadır. Sözel alt testler için elde edilen standart puanların toplamından bireyin Sözel Zeka Bölümü (ZB), Performans alt testlerden elde edilen standart puanların toplamından Performans Zeka Bölümü elde edilmektedir. Sözel ve Performans puanların toplanmasından da Toplam Zeka Bölümü hesaplanmaktadır. WISC-R'nin Türk çocukları üzerinde standardizasyonu Savaşır ve Şahin (1995) tarafından gerçekleştirilmiştir¹⁸. WISC-R'nin Türk kültürü üzerinde yapılan güvenilirlik çalışmasında testin iki yarım güvenilirliği, sözel bölüm için .97, performans bölümü için .93, ve toplam bölüm için .97 olarak bulunmuştur. Bu değerler WISC-R'nin yüksek güvenilirliğe sahip olduğunu göstermektedir¹⁸.

Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği: Çeşitli davranış sorunlarının derecesini belirlemeye yönelik olarak Goyette ve arkadaşları (1978) tarafından geliştirilmiş bir ölçektir¹⁹. Ölçeğin Türkçe uyarlama çalışması Dereboy ve arkadaşları (1998)

tarafındanyapılmıştır²⁰. Ölçek toplam 48 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte sorular ana-babalar tarafından 4'lü Likert skalası üzerinde yanıtlanmaktadır. "hiç bir zaman", "nadiren", "sıklıkla" ve "her zaman" seçenekleri sırasıyla; "0", "1", "2" ve "3" olarak puanlanmaktadır. Araştırmamızda ölçeğin Davranış problemleri (Davranış prob.), Hiperaktivite-Dürtüsellik (HA-Dürtüsellik), Öğrenme sorunu (Öğr. Sorunu) ve Kaygı alt kategori puanları kullanıldı. Ölçeğin Cronbach Alfa katsayısı yoluyla belirlenen iç tutarlılığı, dört alt ölçek için .67 ile .92 arasında değişmiştir. Madde-toplam korelasyon aralığı .35-.81 olarak bildirilmiştir²⁰.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, yüzde dağılımlar) kullanıldı. Gruplar arasında yaş, sınıf ve Conner's puanları ve Conner's puanında gözlenen değişim miktarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası Conner's puanlarının değişimi gruplarda ayrı ayrı Wilcoxon Testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistikler SPSS V18 programında yapılmış olup, $p < 0,005$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sosyodemografik Bulgular

Çalışmaya toplam 104 olgu dahil edildi. Olguların %19,2'si kız, %80,8'i erkekti ve yaş ortalamaları $9,43 \pm 2,94$ (min:6, max:12) olarak saptandı. Olguların tümü ilköğretim ve ortaöğretime devam etmekteydi. Sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi olguların büyük çoğunluğu (%94,2) çekirdek ailede yaşıyordu, %80,8'i (n:84) kombine tip DEHB, %17,3'ü Dikkat eksikliği baskın tip ve %1,9'u hiperaktivite baskın tipteydi. %78,8 ile en fazla kullanılan ilaç Metilfenidat'tı (n:82) (MPE). Atomoksetin (ATX) kullanan olgular %13,5 (n:14), Metilfenidat ve Atomoksetin kombinasyonu alan olgular (Kombine Tedavi) %7,7'sini (n:8) oluşturuyordu.

Gruplarda başlangıç Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

Üç farklı medikal tedavi grubu sosyodemografik özellikler ve başlangıçtaki belirti şiddetleri açısından karşılaştırıldı. Her üç tedavi grubunda yaş, sınıf ve kardeş sayısı açısından anlamlı bir farklılık

saptanmadı (sırasıyla p : 0,379, p : 0,259 ve p : 0,247). Kız ve erkek olguların dağılımları her üç tedavi grubunda benzer düzeydeydi (Metilfenidat grubunda kız %19,5, erkek % 80,5; Atomoksetin grubunda kız % 21,4, erkek % 78,6; Kombine Tedavi grubunda kız % 12,5, erkek % 87,5). Tedavi grupları arasında sosyodemografik özelliklerin ve başlangıç belirti şiddetinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. İlaç gruplarının başlangıç Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği alt kategori puanları açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla Davranış prob. için p : 0,813, HA-Dürtüsellik için p : 0,386, Öğr. sorunu için p : 0,872, kaygı için p : 0,860).

İlaç gruplarının tedavi etkinliği açısından karşılaştırılması

Metilfenidat, Atomoksetin ve Kombine Tedavi alan olgular Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği alt kategori puanlarındaki azalma açısından karşılaştırıldı. Puanlardaki azalma tedavi etkinliğinde artma olarak değerlendirildi. Metilfenidat grubu değerlendirildiğinde Conner's alt kategorilerinin tümünde puanlarda anlamlı düzeyde azalma mevcuttu ($p < 0,001$). Atomoksetin grubunda en fazla düzelmeye Davranış problemleri ve HA-Dürtüsellik alt kategorilerinde olmakla birlikte hiçbir anlamlılık düzeyinde değildi (sırasıyla alt kategorilerdeki p değerleri; p : 0,011, p : 0,007, p : 0,069 ve p : 0,019). Kombine Tedavi alan grupta Kaygı alt kategorisi dışında diğer alt kategorilerinde azalma olmakla birlikte, bu azalma anlamlı değildi (sırasıyla alt kategorilerdeki p değerleri; p : 0,285, p : 0,041, p : 0,039, p : 0,705). İlaç gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Conner's alt kategori puanlarındaki değişim Tablo 3'te verilmiştir. Her üç ilaç grubunun tedavi etkinliği açısından karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir. Conner's alt kategori puanlarındaki azalma açısından her üç ilaç grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Conner's alt kategori puanlarındaki azalmanın gruplar arasında değerlendirilmesi sonucunda sırasıyla; p : 0,384, p : 0,968, p : 0,608, p : 0,132).

TARTIŞMA

Araştırma hastanemizde bir yıl boyunca DEHB tanısıyla tedavi gören 4-18 yaş arası 104 olgudan oluşuyordu. Olgular aldıkları medikal tedaviye göre üç farklı gruba (MPE, ATX, Kombine Tedavi) ayrıldı. Metilfenidat grubunda 82 (%78,8) olgu,

Atomoksetin grubunda 14 (%13,5) olgu ve Kombine Tedavi grubunda 8 (%7,7) olgu vardı. Tedaviye başlamadan önce ve düzenli tedavinin birinci yılında olguların belirti şiddetini değerlendirmek için Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği dolduruldu. Ölçeğin 4 alt kategori puanları tedavi öncesi ve sonrası hesaplandı.

Her üç tedavi grubunda da belirti şiddeti tedavi sonrası azalmıştı, ancak sadece Metilfenidat grubunda tedavi sonrası belirtilerdeki azalma anlamlılık düzeyine ulaşmıştı. Üç tedavi grubunu belirtilerdeki azalma miktarı açısından karşılaştırdığımızda ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı

Tablo 1. Olguların sosyodemografik özellikleri

	Min-Max	Ort±SS
Yaş	4-17	9.43±2.94
Sınıf	1-11	4.22±2.80
Kardeş	0-5	1.27±1.02
	n	%
Cinsiyet		
Kız	20	19.2
Erkek	84	80.8
Aile tipi		
Çekirdek aile	98	94.2
Geniş aile	1	1.0
tek ebeveyn	5	4.8
DEHB alt tipi		
kombine	84	80.8
Dikkat eksikliği baskın	18	17.3
Hiperaktivite baskın	2	1.9
Kullanılan ilaç		
Metilfenidat	82	78.8
Atomoksetin	14	13.5
Kombine tedavi	8	7.7
Komorbidite	59	56.7
Organik hastalık	5	4.8
Yan etki	13	12.5
Ek antipsikotik kullanımı	78	75.0

Tablo 2. İlaç gruplarının sosyodemografik özellikler ve Conner's alt kategorileri açısından karşılaştırılması

	MPE		ATX		KOmbine		p
	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	
Yaş	4-17	9.28±2.95	5-15	10.28±2.84	6-14	9.50±3.11	0.379
Sınıf	1-11	4.07±2.83	2-10	5.23±2.52	1-8	4.00±2.82	0.259
Kardeş	0-5	1.29±1.03	0-3	1.42±1.08	0-1	0.75±0.46	0.247
Conners Alt Kategorileri							
Davranış.	0-26	8.48±5.92	1-17	7.14±4.85	1-16	7.5±4.78	0.813
HA-Dürtüsellik	1-13	6.37±2.97	2-10	7.14±2.07	4-11	7.13±2.1	0.386
Öğr. sorunu	1-12	5.87±2.4	2-9	5.57±2.21	4-10	6.5±2.73	0.872
Kaygı	1-19	7.43±3.87	4-14	7.07±3.25	3-9	7±2	0.860
Cinsiyet	n	%	n	%	n	%	
Kız	16	19.5	3	21.4	1	12.5	
Erkek	66	80.5	11	78.6	7	87.5	
Aile tipi							
Çekirdek	77	93.9	14	100.0	7	87.5	
Geniş	1	1.2	0	0.0	0	0.0	
Tek ebeveyn	4	4.9	0	0.0	1	12.5	

Davranış.: Davranış problemleri, HA-Dürtüsellik: Hiperaktivite-Dürtüsellik, Öğr. sorunu: Öğrenme sorunu

Tablo 3. İlaç gruplarının Conner's alt kategori puanlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	
MPE					
Davranış prob.	0-26	8.48±5.92	0-25	6.89±4.86	<0.001
HA-Dürtüsellik	1-13	6.37±2.97	0-13	5.16±2.58	<0.001
Öğr. sorunu	1-12	5.87±2.4	0-11	4.51±2.23	<0.001
Kaygı	1-19	7.43±3.87	1-18	6.15±3.29	<0.001
ATX					
Davranış prob.	1-17	7.14±4.85	1-13	5.57±3.86	0.011
HA-Dürtüsellik	2-10	7.14±2.07	2-8	5.62±1.76	0.007
Öğr. sorunu	2-9	5.57±2.21	1-11	4.92±2.96	0.069
Kaygı	4-14	7.07±3.25	2-13	5.92±3.12	0.019
K.T.					
Davranış prob.	1-16	7.5±4.78	1-16	6.50±4.50	0.285
HA-Dürtüsellik	4-11	7.13±2.1	3-11	6.00±2.51	0.041
Öğr. sorunu	4-10	6.5±2.73	3-9	5.13±1.96	0.039
Kaygı	3-9	7.00±2.00	3-12	7.00±2.73	0.705

MPE: Metilfenidat, ATX: Atomoksetin, K.T.:Kombine Tedavi

Tablo 4: Conner's alt kategorilerindeki azalmanın gruplar arasında karşılaştırılması

	N	MPE		ATX		K.T.		P
		Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS	
DP azalma	104	100*-100	14.56*±23.39	67*-0	16.05*±20.33	58*-12	8.85*±22.54	0.384
HA azalma	104	100*-100	16.21*±21.90	100*-0	23.01*±28.39	50*-0	16.57*±17.99	0.968
ÖS azalma	104	100*-150	22.75*±32.65	100*-57	24.00*±35.65	50*-0	17.92*±18.49	0.608
Kaygı azalma	104	82*-133	11.72*±27.5	100*-20	22.42*±30.84	17*-33	1.27*±15.75	0.132

DP azalma: Davranış problemlerinde azalma, HA azalma: Hiperaktivite-Dürtüsellikte azalma, ÖS azalma: Öğrenme sorununda azalma

Metilfenidat, DEHB tedavisinde uzun yıllardır kullanılan psikostimülan etkili bir ilaçtır. Dopamin nörotransmisyonu üzerinden etki gösterir. Atomoksetin ise seçici noradrenalin gerilim inhibitörü olarak etki gösteren non-stimülan bir ilaçtır. Her iki ilacın da DEHB tedavisinde

plaseboda oldukça etkili olduğu birçok araştırma ile saptanmıştır¹². Metilfenidat ve Atomoksetin'in tedavi etkinliği açısından karşılaştırıldığı birçok çalışmada birbirlerinden belirgin üstünlükleri olmadığı bildirilirken^{21,22}, bazı çalışmalarda ise Metilfenidat'ın anlamlı düzeyde üstün bir etkinlik

gösterdiğine dair kanıtlar mevcuttur²³⁻²⁸. Araştırmalardaki farklı sonuçlar plasebo-kontrollü olmamaları, olgu sayısının az olması ya da uygulanan ilaçların kısa etkili ya da uzun etkili olmasının gözardı edilmesi gibi birçok kısıtlılıktan kaynaklanabilir²⁸. Araştırmamızda tedavi etkinliğinin gruplar içinde tek tek incelenmesi sonucunda anlamlı düzeyde iyileşme sağlayan grup sadece Metilfenidat kullanan olgulardı. Ancak her üç grubu tedavi etkinliği konusunda değerlendirdiğimizde aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Bu durum gruplar arasındaki olgu sayılarının oldukça farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Metilfenidat grubu 82 olgu ile yeterli sayıda bir grup oluştururken Atomoksetin ve Kombine Tedavi grubundaki olgu sayıları oldukça düşüktü.

Atomoksetin her ne kadar birçok araştırmada Metilfenidat'a oranla daha az etkili bulunmuş olmasına rağmen kötüye kullanım riskinin olmaması, motor yan etkiler açısından daha az riskli olması ve stimülanlara yanıtız hastalarda alternatif bir tedavi ajanı olması nedeniyle birçok avantaja da sahiptir²⁸. Bununla birlikte bazı araştırmalar Metilfenidat ve Atomoksetin'in farklı kortikal ve sub-kortikal nörokimyasal etkiler gösterdiklerini, bu nedenle de dikkat, hiperaktivite ve dürtüsellik üzerine farklı dozlarda birbirlerinden farklı etkiler gösterebileceklerini bildirdiler²⁹.

Rubio Morell ve Hernandez Expocito 2017 yılında yaptıkları bir araştırmada Metilfenidat ve Atomoksetin tedavisinin üçüncü ve altıncı ayında olgulara nöropsikolojik test bataryası uygulamış ve uzaysal işleyen bellek, planlama, karar verme ve inhibisyon alanlarında her iki ilaçla da anlamlı iyileşmeler tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada risk alma ve gecikmeyi tolere edememe davranışlarında değişiklik izlenmemiştir³⁰. Çin'de yapılan bir araştırmada Metilfenidat alan 119 olgu ile Atomoksetin alan 118 olgu bir yıl boyunca takip edilmiş, iyileşme görüşmeci tarafından belli aralıklarla doldurulan Total DEHB Derecelendirme Ölçeği-IV ile ölçülmüş, her iki tedavi grubunda da anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Bir yıl boyunca yapılan takipte Metilfenidat grubunun tedavi uyumunun daha iyi olduğu görülmüştür³¹. DEHB tedavisinde kullanılan birçok ilacın etkinliğini araştıran bir meta-analizde Metilfenidat'ın Atomoksetin ve Guanfasin'e göre Klinik Global İzlem Ölçeği-I ile değerlendirildiğinde daha etkili olduğu saptanmıştır³².

Türkiye'de yapılmış araştırmalara baktığımızda,

iyileşmenin ölçekler ve/veya nöropsikolojik testler yardımıyla ölçüldüğünü görüyoruz. Taşdelen ve ark.nın 2015 yılında yaptıkları 20 hafta süren bir araştırmada hem Metilfenidat'ın hem de Atomoksetin'in DEHB'da kognitif süreçlerde iyileşmeler yaptığı, böylece çekirdek belirtileri azalttığını saptadılar. DEHB'nun çekirdek belirtilerindeki azalmanın davranışsal düzenlemeyi de sağladığını ifade ettiler. Etkinlik açısından her iki ilaç arasında anlamlı fark bulunmazken, etki başlama süresi Metilfenidat'ta anlamlı olarak daha kısaydı (Atomoksetin için 13 hafta, Metilfenidat için 7 hafta, $p<0.001$). Bu araştırmaya 7-12 yaş arası 43 DEHB tanısı olan çocuk alınmış ve tedavi başladıktan sonra Klinik Global İzlem Ölçeği-I'ne göre iyi yanıt veren 33 çocuğa başlangıçta yapılan nöropsikolojik test bataryası tekrarlanmıştır³³. Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada olgular 12 hafta boyunca Metilfenidat ya da Atomoksetin tedavisi almış, belirtilerdeki iyileşme Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Belirti Tarama Ölçeği, Klinik Global İzlem Ölçeği ve nöropsikolojik test bataryası ile değerlendirilmiştir. 12 haftanın sonunda belirtilerdeki iyileşmeye ebeveynlerin doldurduğu Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Belirti Tarama Ölçeği ve Klinik Global İzlem Ölçeği ile bakıldığında Metilfenidat ve Atomoksetin arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak nöropsikolojik test bataryasına göre ve öğretmen-görüşmeci tarafından doldurulan Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Belirti Tarama Ölçeğine göre Metilfenidat grubunda daha belirgin düzeyde bir düzelme tespit edilmiştir. Araştırmayı Atomoksetin grubunda 14, Metilfenidat grubunda 11 olmak üzere toplam 25 olgu tamamlamıştır³⁴.

Türkiye'de yapılmış olan bu iki çalışmada tedavi etkinliği hem nöropsikolojik test bataryası hem de Klinik Global İzlem Ölçeği ve/veya Turgay DSM-IV Kökenli Yıkıcı Davranış Belirti Tarama Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ölçeklere göre yapılan değerlendirmelerde ölçeği dolduranın ebeveyn ya da görüşmeci olmasına göre sonuçlarda değişiklikler olmasına rağmen, sonuç olarak her iki tedavi grubunda da anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir. Nöropsikolojik test bataryasına göre yapılan değerlendirmelerde bazı alanlardaki iyileşmelerde (Wisconsin Kart Eşleme Testinde daha fazla alanda iyileşme) Metilfenidat daha avantajlı bulunurken testin genelinde her iki ilaç grubunun fayda gördüğü saptanmıştır. Bu iki araştırmada klinik etkinliğin tespitinde iki ayrı değerlendirme yapılmış olması çalışmamıza göre avantajlı taraflardır. Çalışmamızda

etkinlik sadece ölçek değerlendirmeleriyle ortaya konmuştur. Ancak değerlendirmeye alınan olgu sayısı ve tedavi süresi açısından çalışmamızın üstün tarafları da vardır. Sonuçlar değerlendirildiğinde ise her üç çalışmanın da birbiriyle uyumlu bulgular elde ettiği söylenebilir.

Araştırmamızın birçok kısıtlılığı mevcuttur. Birinci olarak tedavi gruplarındaki olgu sayılarının birbirinden oldukça farklı olması en önemli kısıtlılıklardandır. Bununla birlikte kullanılan ilaçların doz bilgisi ve Metilfenidat için kısa ve/veya uzun etkili form kullanıldığına dair bir bilgi verilmemiştir. Tedavi etkinliği, Conner's Ana/Baba Derecelendirme Ölçeği ile değerlendirilmiş, öğretmen ya da başka kişilerden bilgi alınmamış, olgu yeniden bir teste maruz bırakılmamıştır. Bununla birlikte grupların tedavisi öncesi sosyodemografik verilerinin ve tedavi öncesi belirti şiddetlerinin anlamlı düzeyde farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu durum ilaçların etkinliğini değerlendirme konusunda araştırmamızın güçlü bir özelliğidir. Aynı zamanda çalışmamız Türkiye'de, Metilfenidat ve Atomoksetin gibi DEHB tedavisinde yaygın kullanılan iki ilacın etkinliğini karşılaştıran az sayıda araştırmadan biridir.

DEHB'nun medikal tedavisi ile belirtilerin şiddetinde anlamlı düzeyde iyileşme sağlanmaktadır. Tek başına Metilfenidat ya da Atomoksetin ya da her ikisinin birlikte kullanıldığı olgularda etkinliği daha iyi kıyaslayabilmek için olgu sayılarının eşit tutulduğu, geniş örneklemlili ve uzun takip süreli araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Döpfner M, Breuer D, Wille N, Erhart M, Ravens-Sieberer U, Bella Study Group. How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample—results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:59-70.
2. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56:345-65.
3. DSM-5 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing. 2013.
4. Mash EJ, Barkley RA (Eds.). *Treatment of Childhood Disorders*. New York, Guilford Press. 2006.
5. Kayaalp L. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu. *İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar*. Sempozyum Dizisi. 2008;62:147-52.
6. Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, Khalid M, Epstein RS. Trends in medication treatment for ADHD. *J Atten Disord*. 2007;10:335-42.
7. Wolraich M, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D et al. Randomized controlled trial of OROS Methylphenidate in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2001;108:883-92.
8. Spencer T, Biederman J, Coey B, Geller D, Crawford M, Bearman SK, et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:649-56.
9. Spencer TJ, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle: a literature review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:409-32.
10. Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for ADHD in children. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:16-22.
11. Spencer TJ, Heiligenstein J, Biederman J, Faries D, Kratochvil C, Conners CK, et al. Results from 2 proof of concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1140-7.
12. Şengül C, Şengül CB, Kiliç EÖ, Dilbaz N. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu psikofarmakolojisinde yeni gelişmeler. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*. 2005;15(4).
13. Roskell NS, Setyawan J, Zimovetz EA, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1673-85.
14. Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord*. 2015;178:149-59.
15. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2011;11:176.

16. Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2009;11:203-26.
17. Wechsler D. *Manual for The Wechsler Intelligence Scale For Children Revised*, Psychological Corporation, New York, 1974.
18. Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara. 1995;13-52.
19. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners parents and teachers rating scales. *J Abnorm Child Psychol*. 1978;6:221-36.
20. Dereboy Ç, Şenol Ş, Şener Ş, Dereboy İF. Conners ana baba derecelendirme ölçeği uyarlama çalışması. 10.Ulusal Psikoloji Kongre Özet Kitabı. 1998.
21. Marquand AF, De Simoni S, O'daly OG, Williams SC, Mourao-Miranda J, Mehta MA. Pattern classification of working memory networks reveals differential effects of methylphenidate, atomoxetine, and placebo in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol*. 2011;36:1237.
22. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:776-84.
23. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J et al. Effectiveness and tolerability of tomozetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155:693-5.
24. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001;108:E83.
25. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F et al. Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. *Behav Brain Funct*. 2005;1:16.
26. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS (R) methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Adv Ther*. 2005;22:498-512.
27. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc*. 2005;97:11-16.
28. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;165:721-30.
29. Navarra R, Graf R, Huang Y, Logue S, Comery T, Hughes Z et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:34-41.
30. Rubio Morell B, Hernández Expósito S. Differential long-term medication impact on executive function and delay aversion in ADHD. *Appl Neuropsychol Child*. 2017;15:1-18.
31. Su Y, Yang L, Stein MA, Cao Q, Wang Y. Osmotic Release Oral System Methylphenidate versus atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in Chinese youth: 8-week comparative efficacy and 1-year follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:362-71.
32. Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018. (Epub ahead of print).
33. Ince Tasdelen B, Karakaya E, Oztop DB. Effects of atomoxetine and osmotic release oral system-methylphenidate on executive functions in patients with combined type attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25:494-500.
34. Yıldız O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2011;42:257-69.