

İNFANTİL OTİZM'DE FENFLURAMİNE'NİN ETKİNLİĞİNİN BİR OLGU NEDENİYLE TARTIŞILMASI

EFFICACY OF FENFLURAMINE IN INFANTILE AUTISM IS DISCUSSED IN A CASE

Dr.Şahnur ŞENER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Gazi Tıp Dergisi 1 : 45 - 47, 1990

ÖZET : *İnfantil Otizm, çocuklarda 30 aylıktan önce başlayan ve yaygın gelişimsel bozukluklardan birisidir. Tanı ve tedavisinde son senelerde gelişmeler kaydedilmiştir. Son 5-6 seneden beri ise, kan serotonin seviyesi yüksek bulunan bir grup otistik çocukta fenfluramine'nin tedavideki etkinliği araştırılıp, tartışılmaktadır. Bu çalışmada bir olguda fenfluramine tedavisi uygulanmış ve literatürdeki diğer olgu çalışmaları bulgularına paralel olarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir.*

Anahtar Kelimeler : *Otizm, İlaç Tedavisi, Fenfluramine*

SUMMARY : *Infantile autism is one of the Pervasive Developmental Disorders in children which starts before the 30 month of age. There has been significant progress in respect to it's diagnosis and treatment in the last decade. There is a group of autistic children who have high blood serotonin levels and seemingly respond better to fenfluramine treatment, yet the studies in the recent literature show contradictory results. In this case report fenfluramine efficacy is discussed. Like some other case studies in the literature, satisfying results have been obtained.*

Key Words: *Autism, Drug Treatment, Fenfluramine*

İnfantil otizm çocuklarda 30 aylıktan önce başlayan yaygın gelişimsel bozukluklardan birisidir. Herhangi bir ülkeye, ırka veya sosyal sınıfa özgün olmayıp, otistik çocukların aileleri de önemli farklılıklar göstermezler. Dış uyaranlara cevapsızlık, dil gelişimi ve konuşma yetisinin ya hiç olmaması ya da çok bozuk olması, kaba ve ince motor koordinasyon bozukluklarının olması bilişsel (cognitive) kapasitede önemli bir bozukluk olmamasına rağmen, insanlarla, olaylarla, nesnelere ilişki kurma yetisinin olmaması veya çok bozuk olması, hastalığın karakterize belirtilerindedir.

Prevalansı 4.7/10.000 canlı doğumdadır (Ritvo ve Freeman, 1978). Erkeklerde kızlara göre 5 misli daha fazla görülür (Torrey ve ark. 1975). Ventrikül genişlemeleri gibi bazı spesifik nöropatolojiler görülebilir. Epilepsi sıklıkla görülür. İkizlerde, kardeş ve kuzenlerde görülme oranı daha yüksek olduğundan konjenital ve ailesel faktörlerin önemi muhakkaktır (Geller ve ark. 1982). Son senelerdeki çalışmalarda bir grup otistik çocukların 1/3'ünde

veya % 40'ında kan serotonin seviyeleri yüksek bulunmuştur. (Ritvo ve ark. 1970; Hanley ve ark. 1977). Otistik çocukların gerek tek, gerekse kombine tedavilerinde şimdiye dek dramatik başarılar elde edilmemiştir (Campbell, 1988). Psikososyal, davranış modifikasyon terapilerinin yetersiz kaldığı; agresivite, stereotipi, kendine ve başkalarına zarar verici davranış bozukluklarında, potent bir dopamin antagonisti olan Haloperidol halen kullanılan en etkili ilaçtır. Kan serotoninini yüksek olan çocuklarda serotonin antagonisti olan L-dopa ve fenfluramine etkinliği araştırılmıştır (Campbell, 1988). 1987'de Gerald ve arkadaşlarının çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmalarında fenfluraminin hiperaktivite, motor semptomlar ve dikkat üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (Gerald ve ark. 1987). 1988'de Campbell ve arkadaşlarının 28 otistik çocukta plasebo ile fenfluramini karşılaştırdıkları çalışmalarında fenfluraminin plaseboya üstünlüğünü kanıtlamadıklarını ifade etmişlerdir (Campbell ve ark. 1988). Fenfluraminin yan etkileri de bir çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. 1986'da Realmuta ve arkadaşları, ilaç kesildiğinde

kaybolan kilo kaybı, iritabilite, mide ağrısı ve ajitasyon tespit etmişlerdir (Realmuta ve ark. 1986). 1987'de Yarbrough ve arkadaşları, yine 1987'de Kuperman ve arkadaşları da çalışmaları sonucu, fenfluramini kullanırken yen etkilerine dikkat edilmesini vurgulamışlardır (Yarbrough ve ark. 1987; Kuperman ve ark. 1987).

OLGU SUNUMU

Y.G.14 yaşında bir erkek çocuğu olup, 5 çocuklu ailenin 4. çocuğu okula gitmiyor, ailesiyle birlikte Ankara'da oturuyor. Hikayesinde normal hamilelik ve doğumdan sonra 4 aylık iken geçirilmiş ateşli bir hastalığı takiben, günde en az 2 defa tekrarlayan, tedaviye rağmen 1 ay süren epilepsi tespit edildi. 4 yaşında geçirdiği kızamık komplikasyonu olarak tıbbi müdahaleye rağmen 1 günlük süren koma, yine 4 yaşında şuurunu kaybetmediği trafik kazası rapor edildi. Aile hikayesinde 2. dereceden akraba evliliği dışında hiçbir patolojiye rastlanmadı. Y'nin gelişimsel hikayesinde, diğer kardeşlerine göre çok farklı olduğu, motor, sosyal, adaptif davranış, bilimsel gelişmelerinin hep geriden gittiği tespit edildi. Ayrıca Y'nin bebeklikten beri "çok durgun" olduğu anne-baba ve kardeşlerle anlamlı ilişkiler kuramadığı, kendi kendine gülümseyip bazı mimik ve jestlerde bulunduğu, erken çocukluk döneminde başlayan başını betona, duvara vurma gibi davranışları olduğu rapor edildi. Klinik muayene ve hikaye birleştirilerek ve DSMIII tanı kriterleri esas alınarak İnfantil Otizm tanısı olan hastanın ilk önce idrar 5 HIAA (5-hydroxy indol acetic acid) seviyesi ölçüldü. 5 HIAA seviyesi 11,8mg/günde çıkınca fenfluramin çalışmasına ailesinin izni ile alındı. Tedaviye başlamadan önce EEG, odiyolojik muayene, kilosu ve sosyal uyum ve fonksiyonelliği ölçüldü. Kilosu 51 kg, odiyolojik muayene normal, sosyal uyum ve fonksiyonellik ölçeği puanı 16 idi. Hastaya günde 30 mg fenfluramin başlandı. 4. hafta

sonunda günde 40 mg'a yükseltildi. Kilosu haftalık takibe alındı. 5. haftada 49 kiloya düştüğü görülünce ailesi yemesini kontrol etmeye başladı. 11. hafta sonunda 50 kiloya yükseldi. Aynı hafta içinde tekrarlanan EEG normal olup, idrar 5 HIAA seviyesi 8,80 mg/günde bulundu. Sosyal uyumu ve fonksiyonellik ölçeği 38'e yükseldi. Ailesi tarafından Y'nin kafa vurmalarının kalmadığı, kendi bakımını daha iyi yaptığı, "daha iyi söz dinlediği", isteklerini daha iyi ifade edebildiği rapor edilirken, klinik muayenede daha sık göz temasında bulunduğu, affektinin daha uygun olduğu, direktiflere daha uygun cevaplar verdiği tespit edildi. Geçici kilo kaybından başka bir yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinde ayaktan takip edilen otistik çocuklarda psikoterapi, aile eğitiminin yanı sıra, davranış bozuklukları da literatürde belirtildiği gibi Haloperidol ile tedavi edilmektedir. Haloperidol yerine Fenfluramin ile bir çalışma yapılmak istendiğinde bir çok zorluklarla karşılaşmıştır. Zorlukların en başında da, ailenin yeni bir ilacı çocuklarında denemeye istekli olmamaları gelmekteydi. İdrar 5 HIAA seviyesi yüksek bulunan birkaç hastadan ancak bir tanesinin ailesinden izin alınabildi ve bu çalışma, bir vaka takdimi şeklinde çalışıldı. Yine elverişsiz laboratuvar şartlarından dolayı hastada kan serotonin seviyesi bakılamadı, fakat idrardaki metaboliti olan 5 HIAA (5-Hydroxyindol acetic acid) seviyesine bakıldı. İlk haftada görülen kilo kaybı, ailenin ihmamı sonucu geriye döndürüldü. İdrar 5-HIAA seviyesi 11'inci hafta sonu normal sınırlar içine düşerken, gerek sosyal uyumu ve fonksiyonellik ölçeğindeki gelişme gerekse klinik muayenede tespit edilen olumlu gelişmeler Fenfluramin tedavisinin bu hastada etkin olduğunu

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Kilosu (Kg)	51	50
EEG	Normal	Normal
5 HIAA	11,8 mg/günde	8,80 mg/günde
Sosyal uyum ve fonksiyonellik puanı	16	38
Odiolojik muayene	Normal	Normal

Tablo - 1: Otistik Çocukta Fenfluramin Tedavi Etkinliği

ortaya koymuştur. Literatürde hassasiyetle vurgulanan yan etkilerden geçici kilo kaybı hariç diğerleri gözlenmemiştir. Hastanın ayaktan takip edilmesi ve ailenin raporuna dayanılması bu yan etkilerin gözden kaçmış olması olasılığını düşündürmektedir. Bu çalışmadaki bulgular literatürdeki diğer olgu çalışmalarına paralellik göstermektedir. Ancak literatürdeki çift körlü, plasebo kontrollü ve mukayeseli çalışmalarda aynı başarıların kanıtlanmadığı dikkat çekicidir. Bu nedenle, bu çalışmanın devamı germekte ve planlanmaktadır.

Yazışma Adresi : Dr.Şahnur ŞENER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı
06520 Beşevler - ANKARA
Tel: 222 07 41

KAYNAKLAR

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3d ed. Washington D C. (1980); American Psychiatric Association
2. Ritvo ER, Freeman BJ : The National Society for Autistic Children's definition of the syndrome of autism. J Am Acad Child Psychiatry 17: 565-76, 1978
3. Torrey EF, Hersh SP, Mc Cabe KD: Early childhood psychosis and bleeding during pregnancy: a prospective study of gravid women and their offspring. J Autism Child Schiz 5:287-97, 1975
4. Geller E, Ritvo ER, Freeman BJ, Yuwiler A : Preliminary observations on the effect of fenfluramine on blood serotonin and symptoms in three autistic boys. The New England Journal of Medicine 307,3:165-168, 1982
5. Ritvo ER, Yuwiler A, Geller E, Ormitz EM, Jaeger K, Plotkin S : Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. Arch. Gen Psychiatry 23:566-72, 1970
6. Hanley HG, Stahl SN, Freedman DV: Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. Arch Gen Psychiatry 34:521-31, 1977
7. Campbell M : Fenfluramine treatment of autism J Child Psychol.Psychiat 29;1:1-10, 1988
8. Gerald J, Naffali R, Teresa D : Fenfluramine response in high and low functioning autistic children.J Am Acad Child Adol Psychiat 26,3:342-346, 1987
9. Campbell M, Adams P, Small AM, Curren EL, Overal JE, Anderson LT, Lynch N, Perry R : Efficacy and Safety of fenfluramine in autistic children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 27, (4): 434-439, 1988
10. Realmuta GM, Jensen J, Klykylo W, Piggot L, Stubbs G, Yuwiler A, Geller E, Freeman BJ, Ritvo E : Untoward effects of fenfluramine in autistic children. J Clin Psychopharmacol 6:350-355, 1986
11. Yarbrough E, Santat U, Perel I, Webster C, Lombardi R : Effects of fenfluramine on autistic individuals residing in a state developmental center. Journal of Autism and Developmental Disorders 17 (3): 303-314, 1987
12. Kuperman S, Beeghly J, Burns T, Tsai L : Association of serotonin concentration to behavior and IQ in autistic children. Journal of Autism Developmental Disorders 17 (1):133-140, 1987