



Otistik Hastalarda Kendine Zarar Verme Davranışında Naltrekson Tedavisi ve İki Olgu Sunumu

Gürkan Odabaşoğlu¹, Yasin Genç², Özgür Öztürk³

ÖZET:

Otistik hastalarda kendine zarar verme davranışında naltrekson tedavisi ve iki olgu sunumu

Opiatlar lokus seruleusta ateşlenme hızını düşürerek uyarılmayı azaltırlar. Bu nedenle sosyal kaçınma ve geri çekilme davranışlarında opiatlerjik sistem aktivasyonunun sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Otistik bozuklukta neonatal dönemde artmış beyin opiat aktivitesinin sosyal motivasyonu azaltarak otistik izolasyon ve uzaklaşmaya yol açtığı düşünülmektedir. Travma geçirmiş kişilerde ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) olan hastalarda ağrılı uyarının beyinde endojen opiat sentezini arttırdığı ve tekrarlayan ağrılı uyarıların veya geri dönüşlerin (flashback) bir pekiştirme kısırdöngüsü yarattığı ileri sürülmüştür. Opiat antagonist naltreksonun travma sonrası stres bozukluğu hastalarında flashback'leri azalttığı gösterilmiştir. Otistik çocuklarda kendine zarar verme davranışının opiat antagonistleri ile azaltılmasının altında yatan nörobiyolojik mekanizma da bu ağrılı uyarılar (kendine zarar verme şeklinde) yoluyla artan endojen opiat aktivitesine bağlı kısır döngünün kırılması yoluyla olabilir. Klinikimizde yatarak gözlem altına alınan ve naltrekson sonrasında kendine zarar verme davranışında azalma olan iki olgu bağlamında opiat antagonistlerinin bu alandaki etkileri ve olası nörobiyolojik mekanizmaları ile diğer potansiyel kullanım alanları tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Naltrekson, otizm, kendine zarar verme davranışı, opiatlerjik sistem

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:431-435

ABSTRACT:

Naltrexone treatment of self-injurious behavior in autistic patients and two case reports

Opiates lower the excitation of locus coeruleus by decreasing the firing activity of neurons. It is implicated that dysfunction of opiate systems might be mostly responsible for causing social withdrawal behaviour. Increased brain opiate activity during neonatal period might decrease social motivation and cause social withdrawal in autistic children. Painful stimulants in post traumatic stress disorder patients increase opiate synthesis in brain and repetitive painful stimulants and flashbacks might reinforce this neurobiological process. Naltrexone, an opiate antagonist, is shown to decrease the flashbacks in patients with posttraumatic stress disorder. The underlying mechanism in which opiate antagonists diminish the self injurious behaviour in autistic children might involve the reduction of opiate activity which is increased by painful stimuli and self injurious behaviours. Regarding two cases who are admitted to our inpatient unit, the effects of opiate antagonists as well as their neurobiological mechanisms which lower aggression and other potential pharmacological indications were discussed.

Key words: Naltrexone, autism, self injurious behaviour, opiate system

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:431-435

¹Uzm. Dr., Çocuk ve Ergen Psikiyatristi,
²Uzm. Dr., ³Doç. Dr., Psikiyatri Kliniği, Surp Pırgıç Hastanesi Yedikule Psikiyatri Kliniği
³Doç. Dr., Surp Pırgıç Hastanesi Yedikule Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. Özgür Öztürk, Surp Pırgıç Hastanesi
Yedikule Psikiyatri Kliniği, Zakirbaşı Sok. No: 32
Kazlıçeşme, İstanbul -Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-510-8052/1056

Faks / Fax: +90-212-547-1121

Elektronik posta adresi / E-mail address:
drozguozturk@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
17 Haziran 2009 / June 17, 2009

Bağıştı beyanı:
G.O., Y.G., Ö.Ö.: yok.

Declaration of interest:
G.O., Y.G., Ö.Ö.: none.

GİRİŞ

Otizm, üç yaşından önce başlayan, sosyal etkileşimde ve iletişimde önemli ölçüde bozulma ve anormal gelişim, ilgi ve etkinliklerin belirgin sınırlılığı gibi özelliklerle kendini gösteren gelişimsel bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

İnsanlarda yoğun stres beyinde opiat sentezini arttırmaktadır. Opiatlar lokus seruleus bölgesinde ateşlenme hızını düşürerek uyarılmayı azaltmaktadır. Bu nedenle sosyal kaçınma ve geri çekilme davranışlarında opiatlerjik sistem aktivasyonunun sorumlu olduğu öne sürülmektedir (1,2).

Otizm tanısı alan çocuk ve ergenlerde irritabilite, kendine zarar verme davranışı ve öfke nöbetlerinin sık görül-

düğü bilinmektedir (3,4,5). Otizm tanısı almış hastalarda çeşitli şekillerde görülebilen kendine zarar verme davranışları çoğu zaman aileleri için önemli bir stres kaynağı oluşturmakta ve zaman zaman hospitalizasyona ihtiyaç duyulmaktadır (5,6). Kendine zarar verme davranışının, agresif davranışların, depresyon ve OKB ek tanılarının hospitalizasyon ihtiyacını arttırdığı görülmüştür (6). Bu nedenlerden dolayı kendine zarar verme ve agresif davranışlar gösteren hastalarda, bu davranışların psikofarmakolojik tedavisi giderek önem kazanmaya başlamıştır (7).

Otizm'de neonatal dönemde artmış beyin opiat aktivitesinin sosyal motivasyonu azaltarak otistik izolasyon ve uzaklaşmaya yol açtığına dair kuram giderek artan bir destek görmektedir. Endojenik opiatlerjik sistem disfonksiyonunun ve plazma beta-endorfin seviyelerinin

otizm'de agresif davranışlar, sosyal çekilme, stereotipik davranışlarla ilgili olabileceği düşünülmüştür (8,9).

Otistik bozukluğu bulunan hastalarda kendine zarar verme ve agresif davranışların tedavisinde kullanılabilen yaklaşım modelleri ve ilaçlar oldukça çeşitlidir (7,10,11). Yapılan birçok çalışmada bu davranışların kontrolü için kullanılan atipik antipsikotiklerin tedavide etkinliği kanıtlanmış (7,11) olsa da aşırı kilo alımı, sedasyon, metabolik sendrom riski nedeniyle kullanım alanı sınırlanabilmektedir. Opiat antagonistlerinin otizm'de dikkat ve kendine zarar verici davranışları azaltmada olumlu etkileri olabileceği bilinmektedir (8,9,10).

Otistik hastalarda naltrekson kullanımının kendine zarar verme davranışları üzerinde olumlu etkilerine dair 2 olgu örneğimiz aşağıdadır .

OLGU

12 yaşında erkek hasta, ailenin tek çocuğu. Normal bir doğum süreci sonrasında 5 kg olarak doğmuş ve 9 ay anne sütü almıştır. Annede diabet öyküsü bulunmamaktadır. Hastanın gelişimsel öyküsünde; 1 yaşında tek kelimelerle konuşmaya başlamış, 1.5 yaşında yürümüştür. 18 aylık olunca ise gelişiminde belirgin bir gerileme başlamış, sosyalliği azalmış, çevreye olan ilgisini yavaş yavaş kaybetmeye başlamış ve içe dönüklüğü artmıştır. Bu dönemlerde ilgi alanı sadece eşyaların ambalaj kutularıyla sınırlı olan hastada kendi kendine anlamsız ses çıkarma dışında konuşma işlevi hiç gelişmemiştir.

İletişim problemlerine ek olarak yoğun el stereotipileri bulunmakta olan hastaya, konuşmama, içe dönüklük, elleri ile aşırı uğraşma şikayetleri ile götürüldüğü doktor tarafından otizm tanısı konduktan sonra özel eğitim önerilmiştir. 24 aylık iken başladığı özel eğitim seanslarından kısmen fayda gören hastanın 9 yaşlarında öfke nöbetleri başlamıştır. Evde topladığı kağıtları şerit halinde yırtma, nedensiz yere anneye ve kendine vurma, zaman zaman elini ısırma, kendini yere atma şikayetleri için sırasıyla risperidon 4mg/gün, ketiyapin 300mg/gün, olanzapin 10mg/gün, valproik asit 1000mg/gün tedavileri başlanmış, fakat hiçbir tedavi kendine zarar verme davranışını azaltmada faydalı olmamıştır. Hastanın yapılan biyokimyasal tetkikleri, Kraniyal MR'ı ve EEG'si normal bulunmuştur.

Kendine zarar verme davranışının yoğunluğu nedeniyle kliniğimize başvuran ve hospitalize edilen hastanın da-

ha önce kullanmış olduğu medikal tedavileri kesildikten sonra naltrekson 50 mg/gün başlanılmıştır. Naltrekson tedavisi öncesinde; tedavinin 1. ve 4. haftalarında klinik psikiyatrik değerlendirmenin yanında hastaya Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behaviour Checklist) uygulanmıştır. Yapılan geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı 39 olarak belirlenmiştir (12). Otizmi değerlendirme ve tarama amacıyla geliştirilen ölçeklerden biri olan Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behaviour Checklist-ABC), Krug ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve kısaca ABC olarak adlandırılan bir ölçek olup; duygusal, ilişki kurma, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur (13).

Birinci haftanın sonundan itibaren hastanın kendine zarar verme davranışında belirgin azalma gözlenmiştir, tedavinin ilerleyen dönemlerinde ise sosyal iletişimde düzelmeler olmuştur.

OLGU 2

14 yaşında kız hasta, ailenin ikinci çocuğu olarak c/s ile 4 kg doğmuş, hiç anne sütü almamıştır. Gelişim öyküsünde aktarılan bilgilere göre; hastanın konuşması hiç gelişmemiş ve yürümesi de 1 yaşında olmuştur. Sözel ve sözel olmayan herhangi bir iletişimi bulunmayan hastanın, 3 yaşında sallanma şeklinde başlayan stereotipileri giderek yoğunlaşmış ve buna zaman zaman el ve kanat çırpma stereotipileri eklenmiştir. Dönen nesnelere aşırı ilgi, dokunulduğu zaman aşırı hassasiyet, nedensiz yere ağlama ve bağırma şikayetleri ile 6 yaşında otizm tanısı alan hastanın, bu yaşlarda ısrarla elini ağzına götürme ve kolunu ısırma şeklinde kendine zarar verme şikayetleri bulunmaktadır. O dönemde kullanılan Risperidon 4mg/gün tedavisi ile şikayetleri kısmen azalsa da, pubertal belirtilerin başladığı 12 yaşından sonra kendi kendine zarar verme davranışının önüne geçmek aldığı tedaviye rağmen imkansız hale gelmiştir. Hastanın yapılan biyokimyasal tetkikleri, Kraniyal MR'ı ve EEG'si normal bulunmuştur. Naltrekson 50 mg/gün tedavisi başlanan hastanın naltrekson tedavisi öncesinde; tedavinin 1. ve 4. haftalarında klinik psikiyatrik değerlendirmenin yanında, Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behaviour Checklist) (12,13) uygulanmıştır.

Birinci haftanın sonundan itibaren hastanın kendine

zarar verme davranışında azalma gözlenmiş, 4. haftanın sonunda ise ilişki kurma alt ölçeğinde olumlu yönde değişimler gözlenmiştir.

loksan gibi opiyat reseptör blokörlerinin stresin oluşturduğu analjeziyi önlemeleri, etkinin opiyat sistemi aracılığı ile olduğuna dair bir kanıt olarak gösterilmiştir (17). Bir çalış-

Tablo 1: Otizm Davranış Kontrol Listesi

OLGU 1	DUYUSAL	İLİŞKİ KURMA	BEDEN VE NESNE KULLANIMI	DİL BECERİLERİ	SOSYAL VE ÖZ BAKIM	TOTAL PUAN
Tedavi öncesi	2	20	18	16	23	79
1. hafta	0	20	4	13	15	52
4. hafta	0	12	4	13	13	42
OLGU 2	DUYUSAL	İLİŞKİ KURMA	BEDEN VE NESNE KULLANIMI	DİL BECERİLERİ	SOSYAL VE ÖZ BAKIM	TOTAL PUAN
Tedavi öncesi	19	30	12	6	24	91
1. hafta	13	23	12	6	18	72
4. hafta	13	19	10	5	16	63

TARTIŞMA

Otizm, stereotipik davranış örüntüleri ile giden ve iletişim ve sosyal etkileşimde bozulmanın olduğu davranışsal bir sendromdur. Birçok nöropsikiyatrik bozukluk gibi genetik etiolojisi karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. Otistik bozukluğu olan hastaların yakınlarında, kontrol grubuna göre daha sık sosyal anksiyete bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (2). Bir başka çalışmada ise otistik hastaların yakınlarında, down sendromu olan hastaların yakınlarına göre belirgin oranda yüksek sosyal fobi bulunmuştur (14).

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB) olan hastalarla, otizmi ve şizoid bozukluğu olan hastalar aralarındaki genetik bağlantılara rağmen klinik görüntü arasında farklar bulunur, örneğin başkaları ile ilişki kurma ve bağlanma davranışı isteğindeki derece farkıdır. Çünkü SAB'li hastalar başkaları ile ilişki kurmak isteyen fakat bunun sonuçlarından korkan insanlar olarak kabul edilirken, otistik ve şizoid kişiler bu bağlantılara karşı isteksiz olarak tanımlanırlar.

Merkezi sinir sisteminde bulunan opiaterejik sistem memelilerde bağlanma davranışı düzenleyici rolü açısından önemli olduğu düşünülen ilk nörokimyasal sistemlerden biridir. Stres endojen opiyat sisteminde bazı değişikliklere yol açmaktadır (15). Stresle karşılaşan hayvanlarda bu stresin oluşturduğu analjezi ortaya çıkmaktadır (16). Na-

mada anneleri ile beraber stabil bir sosyal grup içerisinde yaşayan 10 yavru makak maymununa naloksan verilmiş, naloksan verilmeyen gruba göre daha fazla bağlanma davranışı sergiledikleri görülmüştür (18). Kalın ve arkadaşları (19) yaptıkları bir çalışmada annelerinden ayrılan yavru memelilerin, hem annelere hem de yavrulara morfin verildikten sonra her iki tarafında daha az bağlanma davranışı sergilediklerini bunun yanında verilen naltreksonunun tekrar bağlanmayı arttırdığını gözlemlemişlerdir. Klinik olarak opiat bağımlılığı olan hastaların daha fazla sosyal kaçınma davranışı sergiledikleri bilinmektedir (20). Travma geçirmiş kişilerde ve TSSB olan hastalarda ağırlı uyarının beyinde endojen opiat sentezini arttırdığı ve tekrarlayan ağırlı uyarıların veya geri dönüşlerin (flashback) bir pekiştirme kısır döngüsü yarattığı ileri sürülmüştür. Opiat antagonist naltreksonun TSSB hastalarında flash back'leri azalttığı iddia edilmiştir (21,22). Otistik çocuklarda kendine zarar verme davranışının opiat antagonistleri ile azaltılmasının altında yatan nörobiyolojik mekanizma (kendine zarar verme şeklinde) artan endojen opiat aktivitesindeki bu kısır döngünün kırılması yoluyla olabilir. Birbirinden uzak klinik kavramlar gibi görünse de opiat antagonistlerinin TSSB hastalarında geridönüşleri azaltması ile otistik olgularda kendine zarar verme davranışını azaltması, geridönüşler kendine zarar verme veyahut stres ile artan endojen opiat aktivitesinin tersine çevrilmesi yoluyla oluyor gibi gözükmektedir (1,2).

Otizm de neonatal dönemde opiateerjik sistem anomalileri olduğuna dair kuram üç ana bulguyla desteklenmektedir. Bunlardan birincisi ekzojen olarak opiat verilen genç denek hayvanlarında enjeksiyon sonrası görülen otistik benzeri sosyal geri çekilme ve ses çıkarmanın azalması, ikincisi otizm de periferik opiat sistemi anomalilerine dair direk biyokimyasal kanıtların olması ve son olarak da uzun etkili opiat antagonisti naltreksonun olumlu terapötik etkilerinin gözlenmesidir (23).

Her ne kadar nörobiyolojik açıdan akla yatkın görünse de naltreksonun mental retarde ve otistik çocukların, kendi kendini yaralama davranışlarında kullanılmasına dair yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Yapılan bazı araştırmalara göre, ilacın otizm'de kendine zarar verme davranışları, agresivite, içe dönüklük gibi semptomlarında etkinliği gösterilememiştir (24,25). Ancak opiat antagonisti naltrekson ile içe dönüklüğün azaldığına ve agresyonun gerilediğine dair yayınlar da bulunmaktadır (26,27). Benzer şekilde bir destek de naltreksonun plazma beta-endorfin seviyeleri ile otistik bozukluğu ve mental retardasyonu bulunan hastalardaki kendine zarar verme davranışları arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmadan gelmiştir; yüksek beta-endorfin seviyeleri ve

paralel olarak kendine zarar verme davranışı naltrekson tedavisi sonrası azalmış ve bu sonuç, yüksek beta-endorfin seviyeleri ile kendine zarar verme davranışları arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür (9).

Ülkemizde de naltreksonun otistik çocuklarda davranış sorunları üzerinde etkisini gösteren bir yayın yapılmıştır (28). Ayrıca otistik çocukların davranışlarını değerlendirme de kullanılan davranış kontrol listesinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması da yapıлып yayınlanmıştır (12). Naltrekson kendine zarar verme davranışı olan otistik çocuklarda gerek nörobiyolojik etki mekanizmasının akla yakınlığı, gerekse yıllardır çeşitli çalışmalar ve klinik pratikte kullanılmış olmasının getirdiği güven nedeniyle hala iyi bir seçenek olarak durmaktadır. Bizim burada örnek olarak sunduğumuz iki olguda elde ettiğimiz sonuçlar da naltreksonun kendine zarar verme davranışı olan otistik çocuklardaki etkinliğini desteklemektedir.

Teşekkür

Olguların hazırlanmasında ve düzeltmelerde emeği geçen Uzman klinik psikolog Tuğçe Peker'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar:

1. Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1558-1567
2. Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism , affective disorders and social phobia. *Am J Med Genet* 1995; 60:19-26
3. Stigler KA, McDougle CJ. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. Pharmacotherapy of irritability in pervasive developmental disorders. 2008;17:739-752
4. Minshawi NF. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. Behavioral assessment and treatment of self-injurious behavior in autism. 2008;17:875-886
5. Parikh MS, Kolevzon A, Hollander EJ Child Adolesc Psychopharmacol. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. 2008;18:157-178
6. Mandell DS. J Autism Dev Disord. Psychiatric hospitalization among children with autism spectrum disorders. 2008;38:1059-1065
7. McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJJ Clin Psychiatry. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. 2008;69 Suppl 4:S15-S20
8. Walters AS, Barrett RP, Feinstein C, Mercurio A, Hole WT . J Autism Dev Disord. A case report of naltrexone treatment of self-injury and social withdrawal in autism. 1990; 20:169-176.
9. Cazzullo AG, Musetti MC, Musetti L, Bajo S, Sacerdote P, Panerai A. Eur Neuropsychopharmacol. Beta-endorphin levels in peripheral blood mononuclear cells and long-term naltrexone treatment in autistic children. 1999; 9: 361-366
10. Deutsch SI. Am J Ment Defic. Rationale for the administration of opiate antagonists in treating infantile autism. 1986; 90:631-635
11. Stachnik JM, Nunn-Thompson C. Ann Pharmacother. Use of atypical antipsychotics in the treatment of autistic disorder. 2007; 41:626-634
12. Yılmaz T, S Tekinsav S, Aydın A, Sorias O. Otizm Davranış Kontrol Listesinin Geçerlik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2007, 14:13-23
13. Krug DA, Arick JR, Almond PA. Autism Screening Instrument for Educational Planning. (1993), Pro-ed Inc . Austin Texas.
14. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1999, 156:557-563
15. Van der Kolk BA, Greenberg M, Boyd H, Krystal J. Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma : toward a psychobiology of posttraumatic stress. *Biol Psychiatry* 1985;20: 314-325
16. Coid J, Allolio B, Rees LH. Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet* 1993; 2:545-546

17. Pitman RK, Van der kolk BA, Orr SP. Naloxone-reversible analgesic response to combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:541-544
18. Schino G , Troisi A. Opiate receptor blockade in juvenile macaques: effect on affiliative interactions with their mothers and group companions. *Brain Res* 1992; 576:125-130
19. Kalin NH, Shelton SE,Lynn DE. Opiate systems in mother and infant primates coordinate intimate contact during reunion. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:735-742
20. Grenyer BF, Williams G, Swift W, Neill O. The prevalence of social- evaluative anxiety in opioid users seeking treatment. *Int J Addict* 1992;27:665-673
21. Bills LJ, Kreisler K. Treatment of flashbacks with naltrexone. *Am J Psychiatry* 1993;9:1430
22. Iberra P, Bruehl S, McCubbin C, Carlson CR, Wilson JF, Norton JA et al. An unusual reaction to opioid blockade with naltrexone in a case of post-traumatic stress disorder. *J Traumatic Stress* 1994; 7:303-309
23. Leboyer M, Bouvard MP, Launay JM, Recasens C, Plumet MH, Waller-Perotte D, Tabuteau F, Bondoux D, Dugas M. Opiate hypothesis in infantile autism? Therapeutic trials with naltrexone. *Encephale* 1993; 19: 95-102
24. Benjamin S, Seek A, Tresise L, Price E, Gagnon M. Case study: paradoxical response to naltrexone treatment of self-injurious behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34: 238-42
25. Willemsen-Swinkels SH, Buitelaar JK, Nijhof GJ, van England H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults. Double-blind placebo-controlled studies.*Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:766-773
26. Elchaar GM, Maisch NM,Augusto LM, Wehring HJ. Efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder. *Ann Pharmacother* 2006 40:1086-1095
27. Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behaviour and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:193-200
28. Akkök F, Gökler B, Öktem F, Reid LD, Sucuođlu B. Otizm'de naltrekson sağaltımının davranışsal ve biyokimyasal boyutları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1995; 6:251-262