

Psikostimülan İlaçların Gelişen Beyin Üzerindeki Etkileri

Effects of Psychostimulant Drugs on Developing Brain

İbrahim Durukan, Murat Erdem, Koray Kara, Dursun Karaman

ÖZET

Psikostimülanlar dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde yaklaşık 70 yıldır kullanılmasına rağmen, bu ilaçların gelişen beyin üzerindeki uzun dönem etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Psikostimülanların saptanan etkileri maruziyetin zamanı, yapılan değerlendirmenin zamanı ve cinsiyetten etkilenmektedir. Preklinik çalışmalar, ergenlik öncesinde kronik stimülan maruziyetinin ters duyarlılaşma veya tolerans oluşmasına yol açtığı ve bunun da ergenlik ve sonrasında stimulanların etkinliğinde azalmaya yol açacağına işaret etmektedir. Preklinik çalışmalar psikostimülanların uzun dönem etkileri olabileceğine işaret etmektedir. Ancak bu olası etkilerin klinik olarak hangi düzeyde olabileceğinin araştırılması gerekmektedir. Psikostimülan ilaçların beyin üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için farklı yaş gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir..

Anahtar Sözcükler: Psikostimülan, gelişen beyin, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu.

ABSTRACT

Although psychostimulants have been used for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder for approximately 70 years, little is known about the long term effects of these drugs on developing brain. The observable effects of psychostimulants are influenced by the timing of exposure, the age of examination after drug exposure and sex. Preclinical studies point out that chronic psychostimulant exposure before adolescence cause reverse sensitization or tolerance and this leads to reduction in stimulant effectiveness in adolescence and adulthood. Preclinical studies show the potential long term effects of psychostimulants. But it is necessary to investigate the relationship between preclinical effects and clinical practice. A developmental approach is needed to understand the impact of pediatric medications on the brain that

includes assessment at multiple ages to completely characterize the long term effects of these medications. The aim of this paper is to review the effects of psychostimulants on developing brain.

Keywords: Psychostimulants, developing brain, attention deficit hyperactivity disorder.

Çocuk yaş grubu hastalara ilaç tedavisi başlanmasına karar vermede klinisyenlerin zorluk çektikleri ifade edilmektedir. Tedavi kararı verilirken belirtilerin akut tedavisinin, ilaç tedavisinin olası uzun dönem yan etkileriyle özenli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir.[1-4] İstatistiksel veriler, çocuklarda stimülan ve antidepresan ilaçların artan oranda ve daha erken yaşlarda kullanılmaya başlandığına ve pediatrik farmakoterapi yaygınlığının arttığına işaret etmektedir.[5-8] Mevcut depresyonun tedavi edilmesinin, gelecekte daha ciddi depresif epizodlardan koruma sağladığı bildirilmiştir.[9] Bu duruma, tedaviye ikincil, çok sayıda uzun dönem yararlı etkilerin olması da etkilidir.

Stimülanlarla tedavi edilen dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocukların, sosyal becerilerinde iyileşme ve akademik ilerleme sağladığı gösterilmiş ve ilaç kötüye kullanımına yatkınlığın azaldığı bildirilmiştir.[10-13] Önemli oranda ihtiyaç olmasına rağmen terapötik ilaç uygulamalarının olgunlaşmamış beyin üzerindeki uzun dönem etkileri klinik ve prelinik düzeyde yeterince değerlendirilmemiştir.

Çocukluk çağında ilaca maruziyetin uzun dönem etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bunun olası sebeplerinden ilki çocukluk çağı psikiyatrik bozuklukların tedavisinin zor olması, psikiyatrik yakınmaların klinisyen ve aile bireylerince hafife alınmasıdır.[14] Akut belirtilerinin tedavi edilme gereksinimi olası uzun dönem yan etkilerine ağır bastığında farmakoterapiye başlanmaktadır. İkinci olarak gelişen beyin plastisitesinin erişkin beyinden farklılık gösterdiği henüz yeterince kabul görmemiştir.[15,16] Bir diğer önemli faktör ise, psikotrop ilaçların etki ettikleri hedef sistemim olgunlaşma düzeyinin farklı olmasıdır. Ergenlik öncesi dönemde hedef sistemlerin (ör. katekolaminerjik sistem) potansiyel olarak zedelenebilirliğe yatkın olduğu kabul edilir.[17]

DEHB çocukluk çağının sık rastlanan nörogelişimsel bozukluklarından biridir. DEHB tedavisinin temel bileşenleri ilaç tedavisi ve davranışçı yaklaşımlardır.[18] Psikostimülanlar DEHB tedavisinde yaklaşık 70 yıldır kullanılmaktadır ve stimülanlar içinde en sık kullanılan ise metilfenidattır.[19] Psikostimülanların DEHB'nin temel belirtilerini düzeltmedeki kısa ve uzun süreli etkinliği kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir.[20-23]

Psikostimülanlar DEHB tedavisinde uzun yıllardır kullanılıyor olmasına rağmen, beyin gelişimi üzerindeki uzun dönem etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde sinapslar aşırı miktarda üretilmekte ve seçici olarak elimine edilmektedir. Stimülan ilaçların özgün kısa süreli etkileri, uzun dönem sonuçlarını da etkilemektedir. Ergenlik öncesi stimülanlara kronik maruziyetin beyin yapı ve işlevinin beklenen gelişimini değiştirerek erişkinlikte farklı bir topografiye yol açabileceği ileri sürülmektedir.[24] İlacın saptanan etkileri, maruziyetin zamanı (çocukluk/ergenlik), yapılan değerlendirmenin zamanı (hemen/erişkinlikte) ve cinsiyetten etkilenmektedir.[24] Son dönemde psikostimülan kullanımının etkilerine yönelik prelinik çalışmaların, stimülan ilaçların beyin gelişimi üzerine etkileri ve DEHB ile diğer çocukluk çağı bozukluklarıyla ilgili yeni tedavi seçenekleri hakkında bakış açısı sağladığı düşünülmektedir.

Bu gözden geçirme yazısında stimülan ilaçların gelişen beyin üzerine olası etkileri literatür bilgileri ışığında gözden geçirilecektir.

Gelişimsel Bakış Açısıyla Çocukluk Çağında Farmakoterapi

Çocukların erişkinlerin küçük modelleri olmadıkları kabul edilmesine rağmen erken çocukluk döneminde ilaca maruz kalmanın uzun dönem ve olası kalıcı etkileri yeterince araştırılmamıştır.[17] Çocukluk çağında farmakoterapi gereksinimi klinisyeni akut belirtileri iyileştirme yanında bilinmeyen olası uzun dönem yan etkilere yol açma ikileminde bırakmaktadır.[25] İlaçların kalıcı etkilerini anlamaya yönelik prelinik araştırmalar bu ilaçların prenatal dönemdeki etkilerine odaklanmış ve sıklıkla beyin gelişimi üzerine toksik etkilerinin ortaya çıkabileceği dozların saptanması amaçlanmıştır.[26-29]

Prenatal dönemde psikostimülanlara maruz kalan hayvanlarda gelişimsel etkilenme hemen gözlenmemektedir. On yıllardır yapılan prelinik araştırmalar bu etkilerin ifade bulununun geciktiğini ve erişkinlikte ortaya çıktığını göstermektedir.[30-33] İlacın etkileri, bir nevi kuluçkaya yatmaktadır. Bu kavram “nöronal imprinting” olarak adlandırılmaktadır. İlacın etkileri, terapötik etkilerinden çok daha uzun sürmektedir.[30-33] İmprinting, nöronların toksik hasarlanmasına yol açmamakta, ancak duyarlı zaman dilimlerinde ardışık olarak ilaçla karşılaşma durumunda duyarlılığa etki etmektedir.[31-34]

Hedef sistemin olgunlaşma durumu ilaca maruziyetin uzun dönem etkilerini belirlemede önemlidir.[32,33] Temel psikiyatrik bozukluklar için, tedavi edici işlev monoaminerjik sistemler yoluyla olmaktadır. Bu sistem ergenlik ile genç erişkinlik arasında olgun hale gelmektedir. Bundan dolayı bu dönemden

önce ilaca maruziyet monoaminerjik sistemleri etkilemektedir. Çünkü bu sistemler hala olgunlaşmamış ve potansiyel olarak olumsuz etkilenmeye müsaittir.[17]

Ergenlik öncesi psikotrop ilaçlara maruziyet beyinde sinaptik bağlantılar kurulmasına sebep olabileceği gibi, var olan sinapslar arasından yapılacak seçimleri de etkilemektedir. Beynin kullandığı olası mekanizmalardan birisi, monoamin düzeylerindeki değişimlerdir. Dopamin,[34,35], norepinefrin,[36] ve serotonin [37] gelişimin erken döneminde aksonal büyüme ve sinaps oluşumunu artırabilmektedir. Nörotransmitter düzeylerindeki değişimin en büyük etkileri sinaptik seçim işleminin doruğa ulaştığı çocukluk ve ergenlik sırasında olmaktadır.

Ergenlik döneminde, birçok anatomik ve fizyolojik değişim stabilizasyon mekanizması olarak işlev görmekte ve sonuçta kararlı bir duruma ulaşılmaktadır.[38] Örneğin, memeli türlerinde monoamin sistemleri bolca üretilmekte ve sonrasında insanlarda,[39-41] primatlarda,[42] ve sıçanlarda [43-45] sinapslar ve reseptörler azalmaktadır. Bu azalma işlemi budanma olarak adlandırılmakta ve sinapsların %40 kadarı ergenlik sırasında kaybedilmektedir. NIMH araştırmacıları serebral kortekste gri cevherin aşırı üretimi ve budanmasının erkeklerde 12.4, kızlarda 11.6 yaşında zirveye ulaştığını göstermişlerdir [39,40] Bu nedenle ilaca maruziyet, en önemli etkilerini erişkin durumuna ulaşmış olanlardan çok, aktif gelişim döneminde olanlarda gösterecektir.[32,33]

Kırk üç DEHB olgusuyla dört yıl arayla manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile kortikal kalınlıktaki değişimin araştırıldığı çalışmada olguların 24'ü psikostimülan tedavi almakta, kalan 19'u ise psikostimülan tedavi almamaktaydı. İlk görüntüme 12.5 yaşında, ikinci görüntüleme ise 16.4 yaşında yapılan çalışmada psikostimülan kullanımının kortikal büyümede yavaşlamaya yol açmadığı sonucuna varılmıştır. [46]

Stimülanlar, Yaş ve Biliş

İnsanda çoğu kortikal beyin bölgesi çocukluk ve ergenlik boyunca gelişerek pik gri cevher yoğunluğuna ulaşırlar. Bu bölgelerin anatomi ve işlevindeki değişiklikler insanlarda, primatlarda ve kemirgenlerde ergenlik dönemi sırasında kortekse gelen dopamin aracılıklı uyarılarla doruğa ulaşır.[47] Kemirgenlerde araştırmadaki yenilik ile ilişkili artışlar ergenlikte ortaya çıkmaktadır ve bu artışlar prefrontal kortekste artmış işlevsel aktiviteyle ilişkilidir.[47]

Stimülanlar yenilik arayışını azaltır [48] ve ergenlikte stimülan verilmesini takiben nöronal aktivasyon erişkinliktekine benzer hal alır. [49]

Olgunlaşmamış hayvanlarda stimülanların dikkat üzerine etkileri erişkinlerdeki kadar iyi araştırılmamıştır. İnsan görüntüleme çalışmaları çocuklukta erişkinler ile karşılaştırıldığında bilişsel işlem sırasında prefrontal bölgelerin daha fazla fakat daha diffüz aktivasyon gösterdiğine işaret etmektedir.[50] Yanıt inhibisyonuna eşlik eden diffüz aktivasyon örüntüleri DEHB olan çocuklarda yaşça eşleştirilmiş kontrollere oranla daha büyüktür. Bu durum frontostriatal devrenin olgunlaşmasındaki gecikmeyi yansıtmaktadır.[51] Bu örüntü ergenlik ve yetişkin arasında sinaptik budanmayla uygun olarak daha belirli hale gelmekte [50] ve DEHB olan çocuklarda metilfenidat kullanımı bu örüntüyü normalize etmektedir.[52]

Farklı Gelişim Evrelerinde Psikotimülana Maruz Kalma

Stimülanlara veya diğer ilaçlara kronik maruziyet, ilaca bir sonraki maruziyete artmış ya da azalmış bir yanıtı neden olur. Bu durum sırasıyla duyarlılaşma ve zıt duyarlılaşma olarak bilinmektedir. Preklinik veriler ilaçlara maruziyetin, maruziyet yaşına bağlı olarak farklı uzun dönem etkiler oluşturduğunu düşündürmektedir. “Eşit, fakat zıt” (equal, but opposite) hipotezine göre, erişkin hayvanların kronik ilaç maruziyeti bir seri telafi edici tepki sonrası ilaç etkilerine uyumlu sonuçlanmaktadır.[32] Aksine, ergen hayvanlarda kronik ilaç maruziyeti, sistemin kalıcı gelişimsel değişimlerine, ilacın etkilediği değişimler ekleyerek asimilasyona yol açmaktadır.[32]

Erişkinlikte ilaca maruziyet, belirtilerde zamanla artan iyileşme oluşturmaktadır. İlacın bırakılmasıyla birlikte durum başlangıç düzeyine dönmektedir. Ergenlik öncesinde ilaca maruziyet belirtilerde iyileşme veya duyarlılaşmış yanıtlar oluşturabilir. İlaç kesilince ilaçla karşı karşıya kalmaya gösterilen yanıt erişkinliktekine benzer şekilde zamanla azalır, fakat ergenlikten sonra dönüşüm devam eder ve farmakoterapinin asıl hedefine zıt belirtiler ortaya çıkar. Bu dönüşüm uyuma dönük olabileceği gibi (örn. stimülan ilaçların etkilerine tolerans), uyumu bozucu (örn. prepubertal stimülan maruziyeti takiben anhedoni) nitelikte de olabilmektedir.[31,53,54]

Psikostimülan ve antipsikotik ilaçlar, ergenlik veya erişkinliğe kadar ortaya çıkmayan yapısal ve işlevsel etkilere sahiptir.[30,31,53,54] Bu değişikliklerin altında yatan uyuma yönelik süreçler hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, aynı ilaca erişkinlikte maruz kalma ile karşılaştırıldığında daha yoğun ve kalıcı etkiler söz konusu olduğu bildirilmektedir.[32]

Metilfenidat dahil, dopamin ve norepinefrinin sinir iletimini artıran ilaçların kullanımı yaşamın erken döneminde ilaçsız dönemden sonra etkilerin sürdüğü (örn. nöronal imprinting) değişimler yapabilmektedir.[56] Örneğin, stimulanlar hem genç hem de erişkin hayvanlarda duyarlılaşma oluşturmaktadır.[57-60] Ergenlik öncesi dönemde stimülana kronik maruziyet, ters duyarlılaşma veya toleransa neden olmaktadır. Bu da ergenlik ve sonrasında stimulanların etkinliğinde azalma olarak kendini göstermektedir.

Bunun yanında klinik uygulamada DEHB'nin farmakoterapisine erken dönemde başlanması hem işlevsellikteki bozulmanın belli düzeyde önüne geçilmesine hem de komorbid bozuklukların daha nadir saptanmasına yol açtığı bilinmektedir. Yakın dönemde yapılan gözlemsel bir çalışmada 5 yıl boyunca takip edilen 126 okul çağı DEHB tanılı çocuğun beşinci yılın sonunda %70'inin DEHB tanı ölçütlerini karşılamaya devam ettiği ve örneklemin çoğunluğunda antisosyal davranışlar, alkol ve madde kullanımının devam ettiği saptanmıştır. İşlevsel ve semptomatik olarak iyileşenlerin çoğunluğunun da stimulan kullanmaya devam edenler olduğu bildirilmiştir.[61] Stimülan tedavinin gelişen beyin üzerindeki nörobiyolojik etkilerinin yanında ergenlik ve erişkinlikteki alkol ve madde kullanımını önleyici etkileri de göz önüne alınmalıdır.

İlaç Maruziyetine Duyarlı Zaman Dilimleri ve Kalıcı Etkileri

İnce ayar bağlantıların yapıldığı sınırlı zaman diliminde çevresel koşulların (ilaç maruziyeti dahil) gelişimi etkilediği olgunlaşma evreleri duyarlı dönemler olarak tanımlanmaktadır. Normal gelişim koşulları altında uyarının normal olmayan düzeyleri beklenenden farklı bir fenotip oluşturmaktadır. Sağlıklı gelişim gösteren çocuklara stimulan verildiğinde ve sonrasında çekilme olduğunda, katekolaminlere duyarlılık devam eden olgunlaşmayla zayıflamakta, erişkinlikte ise tersine dönmüş duyarlılık ve tolerans oluşmaktadır.

Ergenlik öncesinde stimülana kronik maruziyet sonrası stimülanla tekrar karşılaşmada oluşan yanıtılık başlangıç düzeyine döndürülemez ve etkilenmiş sistem budanmaya devam ederek ters duyarlılaşma ile neticelenir. Örneğin, sıçanların postnatal dönemde kokaine maruz bırakılmalarını takiben direkt ve indirekt agonistlere yanıt olarak erişkinlikte hareketliliğin azaldığı,[62,63] ergen sıçanlar metilfenidata maruz bırakıldıklarında ise erişkinlikteki ödül işlevinin azaldığı saptanmıştır. [30,53] Erişkinlikte stimülan kullanımını ve çekilmesini takiben dopamin nöronlarının iletiminde telafi edici artışlar olmaktadır.

Puberte öncesi stimulanlara maruz kalma, dopamin nörotransmisyonunu ve sıçanlarda ekstrasellüler dopamin düzeylerini azaltmakta erişkinlikte ilaca maruz kalma ise dopamin düzeylerini artırmaktadır.[64-67] Resus maymunlarıyla ergenlik öncesi dönemde yapılan bir çalışmada uzun dönem oral metilfenidat ya da amfetamin uygulanmasının fizyolojik, davranışsal ya da bilişsel gelişim üzerine etkisinin sınırlı olduğu bildirilmektedir.[68] Hayvan deneylerinde indirek dopamin agonistleri olan kokain ve metamfetaminin antioksidan enzim düzeylerinde değişiklik oluşturarak oksidatif stresi artırdıkları ve dolayısıyla bilişsel ve psikomotor işlevlerde bozulmaya yol açtığı bildirilmektedir.[69] Yakın dönemde yapılan bir çalışmada prenatal dönemde metamfetamine maruz kalan okul çağı çocuklarında inhibitor kontrol becerisinde yetersizlik saptanmıştır.[70]

Sonuç

Preklinik çalışmalar stimulanların benzer mekanizmalarla çalıştığı, fakat farklı nöral substratlar üzerinde farklı yaşlarda farklı etkileri olduğunu savunmaktadır. Bu nedenle kronik maruziyet sonrası devam edegelen değişikliklerin sadece erişkinlik dönemine özgü çalışmalarda öngörülebilmesi olası gözükmemektedir. Çocukluk çağında stimulanlara maruz kalmanın oluşturacağı etkiyi değerlendirmede daha uygun hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Son yıllarda çabalar metilfenidatın klinik düzeylerine yakın (0.5 mg/kg), daha düşük ilaç dozlarına odaklanmaktadır ve sıçanlardaki yüksek metabolizma göz önüne alınmaktadır.[71] Veriliş yolu (intraperitoneal/oral) ilaç metabolitlerine farklı maruziyete yol açmakta, bu da farmakokinetik profilde ve zamanlamada farklılıklara neden olmaktadır. [72]

Hayvan çalışmalarının kısıtlılıkları insan çalışmalarında var olan hastalıkla ilişkili faktörlerin hayvanlarda olmaması, beyin yapısı ve işlevlerindeki türe özgü önemli farklılıkların olmasıdır. Preklinik çalışma sonuçları, her zaman insanlara genellenemeyebilir. Ayrıca DEHB ile ilgili hayvan modellerini oluşturmakta güçlük ve tartışmalar devam etmektedir. Stimulan ilaçların beyin üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için farklı yaşlarda yapılacak değerlendirmeleri içerecek gelişimsel bir yaklaşımın yararlı olacağı düşünülmektedir. Preklinik çalışmalar stimulanların olası uzun dönem etkilerine işaret etmekte ancak bu etkilerin klinik uygulamalarla olan ilişkisinin araştırılması gerekmektedir.[73]

Stimulan tedavisi başlanması düşünülen hastalarda ilacın kısa ve uzun dönem yararları göz ardı edilmeden beyin gelişimi üzerindeki olası uzun dönem etkileriyle birlikte değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir.

Kaynaklar

1. Schachar RJ, Tannock R, Cunningham C, Corkum PV. Behavioral, situational, and temporal effects of treatment of ADHD with methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:754–763.
2. Pliszka SR. The use of psychostimulants in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:1085–1098.
3. Henry CA, Zamvil LS, Lam C, Rosenquist KJ, Ghaemi SN. Long-term outcome with divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:523–529.
4. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27, 85–102.
5. Minde K. The use of psychotropic medication in preschoolers: some recent developments. *Can J Psychiatry* 1998; 43:571–575.
6. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *J Am Med Assoc* 2000; 283:1025–1030.
7. Goodwin R, Gould MS, Blanco C, Olfson M. Prescription of psychotropic medications to youths in office-based practice. *Psychiatr Serv* 2001; 52:1081–1087.
8. Olfson M, Marcus SC, Weissman MM, Jensen PS. National trends in the use of psychotropic medications by children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:514–521.
9. Costello EJ, Pine DS, Hammen C, March JS, Plotsky PM, Weissman MM et al. Development and natural history of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 52:529–542.
10. Greenfield B, Hechtman L, Weiss G. Two subgroups of hyperactives as adults: correlations of outcome. *Can J Psychiatry* 1988; 33:505–508.
11. Greene RW, Biederman J, Faraone SV, Wilens TE, Mick E, Blier HK. Further validation of social impairment as a predictor of substance use disorders: findings from a sample of siblings of boys with and without ADHD. *J Clin Child Psychol* 1999; 28:349–354.
12. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999; 104:e20.
13. Wilens TE, Biederman J, Millstein RB, Wozniak J, Hahesy AL, Spencer TJ. Risk for substance use disorders in youths with child- and adolescent-onset bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:680–685.
14. Ryan ND. Child and adolescent depression: short-term treatment effectiveness and long-term opportunities. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12:44–53.
15. Spear L. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Bio-Behav Rev* 2000; 24:417–463.

16. Slotkin TA, Tate CA, Cousins MM, Seidler FJ. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Res Dev Brain Res* 2002; 133:163–173.
17. Andersen SL, Navalta CP. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs. *Int J Dev Neurosci* 2004; 22:423–440.
18. Swanson J. Compliance with stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2003; 17:117-131.
19. Safer DJ, Zito JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996; 98:1084-1088.
20. Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, Janols LO, Thernlund G, Hågglöf B et al. Long term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:857-864.
21. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:1073-1086.
22. Jadao AR, Booker L, Gauld M, Kakuma R, Boyle M, Cunningham CE et al. The treatment of attention deficit hyperactivity disorder: an annotated bibliography and critical appraisal of published systematic reviews and metaanalyses. *Can J Psychiatry* 1999; 44:1025-1035.
23. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-1044.
24. Andersen SL. Stimulants and the developing brain. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:237-243.
25. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:26S–49S.
26. Levitt P, Harvey JA, Friedman E, Simansky K, Murphy EH. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci* 1997; 20:269–274.
27. Lidow MS. Cocaine abuse and corticogenesis. *Trends Neurosci* 1998; 21:19–20.
28. Malanga III CJ, Kosofsky BE. Mechanisms of action of drugs of abuse on the developing fetal brain. *Clin Perinatol* 1999; 32:17–37.
29. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:630–641.
30. Andersen S, Dumont N, Teicher MH. Differences in behavior and monoamine laterality following neonatal clomipramine treatment. *Dev Psychobiol* 2002; 41:50–57.
31. Andersen SL, Arvanitogiannis A, Pliakas AM, LeBlanc C, Carlezon WA Jr. Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nat Neurosci* 2002; 5:13–14.

32. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 3–18
33. Lidow MS, Song ZM. Primates exposed to cocaine in utero display reduced density and number of cerebral cortical neurons. *J Comp Neurol* 2001; 435:263–275.
34. Gelbard HA, Teicher MH, Baldessarini RJ, Gallitano A, Marsh ER, Zorc J. Dopamine D1 receptor development depends on endogenous dopamine. *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 56:137–140.
35. Todd RD. Neural development is regulated by classical neurotransmitters: dopamine D2 receptor stimulation enhances neurite outgrowth. *Biol Psychiatry* 1992; 31:794–807.
36. Kline AE, Chen MJ, Tso-Olivas DY, Feeney DM. Methylphenidate treatment following ablation-induced hemiplegia in rat: experience during drug action alters effects on recovery of function. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48:773–779.
37. Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Autoregulation of fetal serotonergic neuronal development: role of high affinity serotonin receptors. *Neurosci Lett* 1986; 67:307–312.
38. Insel TR. The development of brain and behavior. In *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995.
39. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999; 2:861–863.
40. Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, Castellanos FX, Vaituzis AC, Fernandez T et al. Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol Psychiatry* 1999; 46:892– 898.
41. Sowell ER, Thompson PM, Tessner KD, Toga AW. Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci* 2001; 21:8819–8829.
42. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:10218-10221.
43. Andersen SL, Dumont NL, Teicher MH. Developmental differences in dopamine synthesis inhibition by 7-OHDPAT. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997; 356:173–181.
44. Andersen SL, Rutstein M, Benzo JM, Hostetter JC, Teicher MH. Sex differences in dopamine receptor overproduction and elimination. *Neuroreport* 1997; 8:1495–1498.
45. Andersen SL, Thompson AT, Rutstein M, Hostetter JC, Teicher MH. Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse* 2000; 37:167–169.
46. Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK, Clasen LS et al. Psychostimulant treatment and the developnig cortex in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:58-63.

47. Spear L. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:417–463.
48. Heyser CJ, Pelletier M, Ferris JS. The effects of methylphenidate on novel object exploration in weanling and periadolescent rats. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1021:465–469.
49. Andersen SL, LeBlanc CJ, Lyss PJ. Maturation increases in c-fos expression in the ascending dopamine systems. *Synapse* 2001; 41:345–350.
50. Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol* 2000; 54:241–257.
51. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry* 2003; 53:871–878.
52. Vaidya CJ Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14494–14499.
53. Bolanos CA, Barrot M, Berton O, Wallace-Black D, Nestler EJ. Methylphenidate treatment during pre- and periadolescence alters behavioral responses to emotional stimuli at adulthood. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1317–1329.
54. Carlezon WA Jr, Mague SD, Andersen SL. Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1330–1337.
55. Rosengarten H, Friedhoff AJ. Enduring changes in dopamine receptor cells of pups from drug administration to pregnant and nursing rats. *Science* 1979; 203:1133–1135.
56. Lerner P, Nose P, Gordon EK, Lovenberg W. Haloperidol: effect of long-term treatment on rat striatal dopamine synthesis and turnover. *Science* 1977; 197:181–183.
57. Laviola, G, Wood RD, Kuhn C, Francis R, Spear LP. Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:345–357.
58. McDougall S, Collins R, Karper PE, Watson JB, Crawford CA. Effects of repeated methylphenidate treatment in the young rat: sensitization of both locomotor activity and stereotyped sniffing. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999; 7:208–218.
59. Gaytan O, Al-Rahim S, Swann A, Dafny N. Sensitization to locomotor effects of methylphenidate in the rat. *Life Sci* 1997; 61:101–107.
60. Schenk S, Partridge B. Cocaine-seeking produced by experimenter administered drug injections: dose-effect relationships in rats. *Psychopharmacology (Berlin)* 1999; 147:285–290.
61. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van der Bree M, Harold G et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2010; 196:235–240.
62. Busidan Y, Dow-Edwards DL. Behavioral sensitization to apomorphine in adult rats exposed to cocaine during the preweaning period: a preliminary study. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 63:417–421.

63. Dow-Edwards DL, Busidan Y. Behavioral responses to dopamine agonists in adult rats exposed to cocaine during the preweaning period. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70:23–30.
64. Moll G, Hause S, Rütther E, Rothenberger A, Huether G. Early methylphenidate administration to young rats causes a persistent reduction in the density of striatal transporters. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:15–24
65. Howard SG, Fisher R, Landry CF. Alterations in the spontaneous release of dopamine and the density of the DA D2 receptor mRNA after chronic postnatal exposure to cocaine. *Brain Res Bull* 1997; 43:101–106.
66. Sproson EJ, Chantrey J, Hollis C, Marsden CA, Fonel KC. Effect of repeated methylphenidate administration on presynaptic dopamine and behaviour in young adult rats. *J Psychopharmacol* 2001; 15:67–75.
67. Cornish JL, Kalivas PW. Cocaine sensitization and craving: differing roles for dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *J Addict Dis* 2001; 20:43–54.
68. Soto PL, Wilcox KM, Zhou Y, Ator NA, Riddle MA, Wong DF et al. Long-term exposure to oral methylphenidate or dl-amphetamine mixture in peri-adolescent rhesus monkeys: effects on physiology, behavior, and dopamine system development. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:2566-2579.
69. Hilburn CR. The interaction of stimulant intake with brain aging: effects on behavioral capacity, oxidative defect and dopaminergic markers. Fort Worth, Tx: University of North Texas Health Science Center, 2009.
70. Derauf C, Lagasse LL, Smith LM, Newman E, Shah R, Neal CR et al. Prenatal methamphetamine exposure and inhibitory control among young school-age children. *J Pediatr* 2012; 161:452-459.
71. Wargin W, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller RA et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226:382–386.
72. Ding YS, Gatley SJ, Thanos PK. Brain kinetics of methylphenidate (Ritalin) enantiomers after oral administration. *Synapse* 2004; 53:168–175.
73. Elmas Ç, Bahçelioğlu M, Erdoğan D, Rabet G, Take G, Çalgüner G et al. Rat pineal ve hipofiz bezlerinde metilfenidat bağlı olarak oluşan immünohistokimyasal ve ince yapısal değişiklikler: doz bağımlı çalışma. *Journal of Neurological Sciences-Turkish* 2012; 29:476-493.

İbrahim Durukan, Dr., GATA Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi A.D, Ankara; **Murat Erdem**, Doç. Dr., GATA Psikiyatrisi A.D, Ankara; **Koray Kara**, Dr., GATA Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi A.D, Ankara; **Dursun Karaman**, Dr., GATA Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi A.D, Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: İbrahim Durukan, GATA Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi A.D, Ankara, Turkey.
E-mail: idurukan2003@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol5/no4/

Çevrimiçi yayım / Published online 31 Aralık/December 31, 2013; doi:10.5455/cap.20130532
