Çocuk ve Ergenlerde Antipsikotik Kullanımı

Burak Doğangün*, Gül Karaçetin**, Mehmet Levent Kayaalp***

* Uzm. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD
** Uzm.Öğr.Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD
*** Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Tel: +902124143000 / 22386
E-posta: burakdogangun@yahoo.com, burakdogangun@hotmail.com

ÖZET

Amaç: 1950 yılından beri çeşitli psikiyatrik hastalıkların tedavisi için antipsikotikler kullanılmaktadır. Erişkinlerde psikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkinliği gösterilen antipsikotik ilâçlar günümüzde çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklarında da giderek artan oranda kullanılmaktadırlar. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağında antipsikotik kullanımıyla ilgili yapılan çalışmaların gözden geçirilmesidir.

Yöntem: Çocuk ve ergende antipsikotik kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar PubMed veri tabanından taranarak gözden geçirilmiştir.

Bulgular: Yaptığımız gözden geçirme sonrasında çocukluk çağında antipsikotiklerin yaygın gelişimsel bozukluklar, tik bozuklukları, davranım bozuklukları, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde etkin seçenekler olduğu sonucuna vardık.

Tartışma ve Sonuç: Bu konuda birçok vak'a bildirimi olmasına rağmen çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklarında plasebo kullanımının getirdiği etik sorunlar nedeniyle plasebo kontrollü çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte bu konuda yapılacak ileriye dönük, çift-kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: antipsikotikler, çocuklar, ergenler

ABSTRACT

Purpose: Antipsychotics are used for treatment of many psychiatric disorders since 1950s. Antipsychotics, which are proven to be efficient in treatment of adult psychiatric disorders, are used with increasing rate in treatment of psychiatric disorders of childhood. The aim of this article is to review the studies on antipsychotic use in childhood.

Method: The studies about antipsychotic use in children adolescents are searched from PubMed database and reviewed.

Findings: As a result of our review we came to a conclusion that antipsychotics are used effectively in the treatment of tic disorders, conduct disorder, bipolar disorder, and attention deficit hyperactivity disorder of childhood.

Discussion and Conclusion: Although there are many case reports in the use of antipsychotics in children, the numbers of randomized controlled trials are limited due to the ethical problems concerning the use of plasebo in psychiatric disorders of children. Prospective, double-blind placebo controlled studies are needed.

Keywords: antipsychotics, children, adolescents

GİRİŞ

Antipsikotik ilâçlar (klâsik olarak nöroleptik de denir) temelde psikotik belirtilerle giden ruhsal ve organik hastalıkların sağaltımında kullanılan moleküllerdir. 1950'li yılların başında tesadüfen etkisi fark edilen klorpromazin sınıfının ilk temsilcisidir. Klorpromazin'in icadı ile önemli sayıda kronik psikiyatri hastasının hastâneler dışında veya evde tedavileri olanak kazanmıştır. Daha sonraki yaklaşık 60 yıl boyunca birçok antipsikotik ilâç icat veya keşif edilerek imâl edilmiş, bu ilâçların farklı yaş grupları ve tanılar üzerindeki etkileri gün geçtikçe merak konusu olmuştur.

Yunanca "nerves" kelimesinden köken alan nöroleptik sözcüğü "siniri tutan" anlamına gelir. Yunanca'da nöroleptik sözcüğü, kişinin motor davranışların (hareketlerinin) yavaşladığı ve zorlaştığı anlamında kullanılır ki, bu terim antipsikotik ilâçların etki dozuna ulaşmak için motor yan etkilerin gözlenmesi gerektiği inancını doğurmuştur. Bu inancın doğruluğu çeşitli bilimsel yayınlarla kanıtlanmıştır. Yıllar içinde nöroleptiklerin daha çok psikotik belirtilerle giden ruhsal ve organik hastalıkların sağaltımında kullanılması ile birlikte "antipsikotik" teriminin kullanımı yaygınlık kazanmıştır. Antipsikotikler önce bulunan klâsik (tipik) ve yeni geliştirilen atipik antipsikotikler olarak ikiye ayrılabilirler. Etki mekanizması görece farklı olan dopamin parsiyel agonisti aripiprazol üçüncü nesil antipsikotik olarak anılmaktadır.

Antipsikotik İlâçların Etki Mekanizmaları

Antipsikotikler yağda çözünürler. Kan-beyin bariyerini hızla geçebilir ve beyin, karaciğer ve diğer dokularda (özellikle obez bireylerde) birikebilirler. Proteinlere yüksek oranda bağlanırlar ve vücuda dağılım oranı göreceli olarak yüksektir. Bu lipofilik bileşiklerin beyin dokusundaki oranı serumdaki oranından 10 kat daha yüksek olabilir. Bütün antipsikotikler karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilirler.

Beyinde dopamin (DA) reseptörlerini bloke ederek etki ettikleri genel olarak kabûl edilmektedir. Tüm tipik antipsikotiklerin ortak ve temel etki mekanizması dopaminerjik D2 reseptörlerine yüksek ilgi (afinite) ve antagonizma göstermeleridir (Yağcıoğlu 2007). Orta beyin, limbik sistem ve temporo- frontal kortekste bulunan DA2 tipi dopaminerjik reseptörleri bloke ederek antipsikotik etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir. Antipsikotik ilâçlar mesolimbik, mezokortikal, nigrostriatal ve tubuloinfindübüler dopamin yolaklarında etki gösterirler. Antipsikotik etkileri mezolimbik ve mezokortikal yolaklar ile ilişkili iken, nigrostriatal yolaktaki etkileri ekstrapiramidal sistem yan etkilerinden, tüberoinfundübüler yolaktaki etkileri prolaktin salınmasının artmasına bağlı yan etkilerden sorumludur. Hipotalamus üzerindeki etkilerine bağlı olarak büyüme hormonu salınmasını da inhibe edebilirler.

Antipsikotiklerin pozitif semptomları giderici etkisinin özellikle beynin limbik bölgelerindeki (nukleus akkumbens, hippokampus ve frontal lob) hiperdopaminerjik durumu engelleyerek meydana geldiği düşünülmektedir. Klâsik antipsikotikler aynı zamanda striatum daki (kaudat nukleus ve putamen) DA2 reseptörlerini de bloke ederler ve ekstrapiramidal sistem bulgularına yol açarlar.

Atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotikler gibi etkilerini açıklayan tek bir mekanizmadan bahsetmek güçtür, ancak AP etki için belirli düzeyde DA2 reseptör antagonizması belirgin olarak mevcuttur. Ekstrapiramidal sistem yan etki özellikleri de dâhil olmak üzere diğer yan etkileri ve reseptör etkinlikleri belirgin farklılıklar gösterir. Tipik antipsikotiklerle aralarındaki farmakolojik farklılık şöyle açıklanabilir: DA ve serotonin (5-hidroksi triptamin / 5HT) sistemlerinin her ikisi ile de etkileşim ve yüksek 5HT2A/DA2 reseptör antagonizması mevcut olup, DA2 reseptörleri ile mezolimbik seçicilik veya daha zayıf blokaj ile farklı bir etkileşim biçimi sergilediği düşünülmektedir. 5HT-DA antagonizması antipsikotik ilacın 5HT2A reseptöründe, DA2 reseptörüne ilgisinden daha yüksek bir orana sâhip olmasının "atipikliği" belirlediğini ve bu AP'lerin artmış etki ve azalmış EPS yan etkilerine yatkınlığını açıkladığını öne sürmektedir (Meltzer ve ark. 1989)

Antipsikotik İlâçların Çocuk ve Ergende Kullanım Alanları

Antipsikotikler çocuk ve ergen yaş dönemlerinde en sık aşağıdaki psikiyatrik tanıların tedavisinde kullanılırlar: Psikoz, Yaygın Gelişimsel Bozukluklar, Tik Bozuklukları, Davranım Bozuklukları, Mental Retardasyon, Duygudurum Bozuklukları, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Anksiyete Bozuklukları, Deliryum, Yeme Bozuklukları, Uyku Bozuklukları, Konuşma Bozuklukları.

Yan Etkiler

Merkezî Sinir Sistemi

Ekstrapiramidal sistem sendromları (EPS): Tipik antipsikotiklerin majör yan etkisidir; atipik antipsikotiklerin bir kısmında da görülebilmektedir. Tipik antipsikotiklerin potansıyla EPS insidansı arasında doğrusal bir orantı vardır. EPS, 6 yaşından küçük çocuklarda göreceli olarak seyrek görülür, fakat distonik ve parkinsonyen belirtiler en sık 10–19 yaş aralığında görülmektedir.

Tablo 1. Çocuk ve Ergenlerde Antipsikotik İlişkili Yan Etkiler (Findling ve ark. 2003b)

Organ Sistemi	Yan Etki	Sorumlu Merkezî Sinir Sistemi Reseptörü	Tavsiye Edilen İzlem
Kardiyovasküler	Sersemlik, hipotansiyon, QTc aralığında uzama, takikardi	Alfa1-adrenerjik	-Dikkatli tıbbî hikâyenin alınması ve fizik muayene, -Tedavi öncesinde ve terapotik dozda elektrokardiografi çekilmesi, -Kan basıncı ve nabzın tedavi öncesi ve doz artırımı sonrasında kontrolü
Dermatolojik	Allerjik reaksiyonlar, alopesi, fotosensitivite, deride renk değişimi	Bilinmiyor	-Güneşe mâruziyetin azaltılması
Endokrin	Prolaktin yüksekliği	Dopamin 2	-Meme dokusunda büyüme, menstruel düzensizlik veya jinekomasti olan hastaların prolaktin seviyesine bakılması
Gastrointestinal	Kabızlık, sarılık, karaciğer yağlanması, kilo alımı	Histamin, muskarinik	-Her kontrolde kilo ölçümü, -Transaminazların tedavi öncesi ve yılık kontrolü (eğer belirgin kilo alımı varsa daha sık ölçülmelidir)
Genel	Termoregülasyonda bozukluk	Dopamin 2	-Aşırı egzersiz veya aşırı uçlarda ısıya mâruziyet engellenmesi
Hematolojik	Agranülositoz, lökopeni, nötropeni	Bilinmiyor	-Tedavi öncesinde tam kan sayımı, tedavinin başlanmasından kısa bir süre sonra enfeksiyon, vak'alık veya morluk gelişirse tekrarı, -Klozapin ile tedavi edildiğinde ilk 6 ay haftada bir, daha sonra iki haftada bir beyaz küre sayımı.
Nörolojik	Ekstrapiramidal yan etkiler, sedasyon ve nöbetler	Dopamin 2, Histamin	-Her kontrolde parkinsonizm, akatizi ve istemsiz hareketlerin incelenmesi, -Klozapin tedavisi öncesinde elektroensefalografi çekilmesi
Oküler	Akut açı kapanması, bulanık görme, katarakt, keratopati, pigment depozitleri	Muskarinik	-Rutin göz muayenesi, -Ketiapinle tedavide her 6 ya da katarakt açısından göz muayenesi
Oral	Ağız kuruluğu, çürükler	Muskarinik	Rutin diş muayenesi
Cinsel	Anorgazmi, ejakulasyon bozukluğu, empotans priapizm, azalmış libido	Dopamin 2	Eğer tedaviye uyumsuzluk varsa cinsel işlev bozukluğu açısından değerlendirilmelidir
Ürolojik	İdrar retansiyonu	Muskarinik	Uriner hikayesi ayrıntılı alınmalı

Parkinsonizm Sendromu: Tremor, rijidite, akinezi veya bradikinezi görülebilir. Genellikle tedavinin başında ortaya çıkar. Doz azaltılması veya tedaviye antikolinerjik eklenmesi semptomları geriletebilir.

Akut EPS

Akut distoni: Tipik olarak antipsikotik tedavinin başlangıcında ortaya çıkan istemsiz, tonik kas kontraksiyonlardır. Bu kontraksiyonlar en sık ekstremite, boyun, dil, çene ve göz kaslarında görülmektedir. Klozapinin haricindeki yüksek etki gücü olan antipsikotiklerle daha sık görülür. Tedavide biperiden gibi antikolinerjik ilâçlar kullanılmaktadır.

Akatizi: Huzursuzluk, sürekli yürüme veya ekstremiteleri hareket ettirme şeklinde motor aktivitiyle karakterizedir. Dozun azaltılması, tedaviye beta bloker, benzodiyazepin veya antikolinerjik eklenmesi faydalı olabilir.

Geç-başlangıçlı (tardif) EPS: İstemsiz, amaçsız, yineleyici hareketlerdir. İlâca mâruz kaldıktan birkaç ay veya yıllar sonra gelişir. Emme, dudakları şapırdatma, dilin koreatetoz hareketleri gibi bukkolingomastikatuar hareketler ön plândadır. Ekstremitelerin ve/veya gövdenin koreiform/atetoid hareketleri yâhut bu semptomların herhangi bir kombinasyonu görülebilmektedir. Etiyolojisinde dopamin reseptörlerinde aşırı duyarlılaşmanın rol oynadığından söz edilmektedir. Tardif diskinezi (TD) ortaya çıktığı takdirde olabildiğince kullanılan antipsikotiğin kesilmesine çalışılmalıdır. Klozapinin tardif diskinezi semptomlarını azaltabildiğine dâir vak'a bildirimleri vardır. 12 haftadan daha uzun süre devam eden TD genellikle geri dönüşümsüzdür.

Sedasyon: Potens, ilâcın miligramıyla ters orantılıdır. Genellikle tedavinin başlangıcındaki ilk birkaç günde oluşur. Daha az sedatize edici bir ajana geçilerek veya tüm dozu yatma saatinde vererek bu durumdan kaçınılabilir.

Tardif Gilles la Tourette Sendromu: Uzun süre nöroleptik tedavisi alan kişilerde nöroleptik tedavinin ardından çeşitli motor ve vokal tikler ortaya çıkabilmektedir.

Nöroleptik Malign Sendrom: Genellikle 40 derecenin üstüne çıkan yüksek ateş, rijidite, bilinç bulanıklığı ve otonomik instabiliteyle karakterize ölüme yol açabilen bir komplikasyondur. Laboratuvar bulguları arasında lökositoz, CPK ve bazen de SGOT, SGPT artışı yer almaktadır. Nöroleptik malign sendrom tek dozdan sonra olabileceği gibi 2 hafta sonra da gelişebilir. Çocukta nedeni bilinmeyen bir ateş tesbit edildiğinde doz azaltılmalı, ateş kontrol edilmeye çalışılmalı, kontrol edilemiyorsa ilâç kesilmelidir. Erken tanımayı, ilâcın hemen kesilmesini, destekleyici tedavileri (örn. serinletici battaniyeler, sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi) ve diğer tedavileri (örn. dantrolen, bromokriptin) gerektirir (Croarkin ve ark. 2008).

Antikolinerjik Etkiler

Bulanık görme, ağız kuruluğu, kabızlık, sıcak basması, idrar retansiyonu ve bilişsel bozulma görülebilir.

Kardiyovasküler Sistem

Alfa-adrenerjik blokaj: Ortostatik hipotansiyon, refleks takikardi.

Kardiyak ritim bozuklukları: QT intervalinin uzaması, torsade de pointes (özellikle tioridazin ve ziprasidon ile).

Endokrin Etkiler

Hipofizde DA aktivitesinin azalması nedeniyle prolaktin seviyelerinde artma kadınlarda memede dolgunluk ve laktasyona, erkeklerde jinekomastiye, her iki cinsiyette de seksüel işlev bozulmasına neden olabilir.

Oftalmolojik Etkiler

Antipsikotiklerin antikolinerjik etkileri nedeniyle dar açılı glokomda kullanılmamalıdır. Yine antikolinerjik etkilere bağlı akomodosyon problemleri olabilir. Bununla birlikte kornea ve lenste pigment birikimi olabilir. Tioridazin'e bağlı pigmenter retinopati bildirilmiştir. Klorpromazin ve flufenazin'e bağlı keratopati ve korneal ödem oluşabilir. Hayvan çalışmalarında ketiapin'e bağlı katarakt gelişimi bildirilmesine rağmen şimdiye kadar ketiapinle insanlarda katarakt gelişimi arasında ilişki belirten bir vak'a bildirimi olmamıştır.

Kilo Alımı

En fazla kilo alımı olanzapin ve klozapin'le görülür. Ziprasidon'un vücut ağırlığı üzerine minimal etkisi olduğu düşünülmektedir.

Nöbetler

Epileptik bozukluğu olan çocuklarda nöbet eşiğini düşürebilecekleri için dikkatli kullanılmalıdır. Atipik antipsikotikler arasında epileptik nöbet geliştirme riski en yüksek olan klozapin'dir.

Hematolojik Etkiler

Klozapin agranülositoz yaparak ölüme yol açabilir. İdiyosinkratik bir reaksiyondur, doza bağımlı değildir. Vak'aların çoğunda hematolojik etkiler klozapin tedavisinin ilk 2 ayında ortaya çıkmaktadır. Agranülositoz âcil bir tıbbî durumdur, oluştuğu takdirde hemen ilacın kesilmesi ve bir hematoloji uzmanından konsültasyon istenmesi uygundur.

Gastrointestinal Etkiler

Gastrik irritasyon yaparak bulantı ve kusmaya neden olabilir.

Seksüel Etkiler

Antipsikotik kullanımı sırasında ejakülasyon bozukluğu, empotans, anorgazmi, priapizm ve libido azalması gibi cinsel yan etkiler oluşabilmektedir. Bu yan etkilerin çoğu prolaktin artışına bağlanmakla birlikte prolaktin artışının olmadığı durumlarda da seksüel yan etkiler oluşabilir.

Dermatolojik Yan Etkiler

Antipsikotik kullanımına bağlı nâdiren makülopapüler döküntü, ürtiker ve eritama multiforme görülmektedir. Klorpromazin ve tioridazin'e bağlı deride pigmentasyon bildirilmiştir. Haloperidol, olanzapin ve risperidon tedavileriyle ilişkilendirilmiş alopesi vak'aları vardır (Mercke ve ark. 2000). Tablo1'de antipsikotiklerle ilişkili yan etkiler, yan etkilerden sorumlu reseptörler ve yan etkilerin takibinde yapılması gerekenler özetlenmiştir.

Antipsikotik İlâçların Sınıflandırılması

I) İlk Nesil/Tipik Antipsikotikler: DA reseptör antagonistleri:

A) Butirofenonlar: Haloperidol.

B) Fenotiyazinler: Klorpromazin, flufenazin, perfenazin, proklorperazin, tioridazin, trifluperazin, mezoridazin, promazin, triflupromazin, levomepromazin, prometazin.

C) Tiyoksantenler: Klorprotiksen, flupentiksol, tiotiksen, zuklopentiksol.

D)Difenilbutilpiperidinler: Pimozid.

E) Dibenzodiazepinler: Loksapin.

F) Dihidroindolonlar: Molindon.

II) İkinci Nesil/Atipik Antipsikotikler: 5HT DA antagonistleri; Benzamidler: Klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon, amisülprid.

II) Üçüncü Nesil Antipsikotikler: Kısmî DA agonistleri (DA sistem dengeleyicileri): Aripiprazol.

İLK NESİL / TİPİK ANTİPSİKOTİKLER

HALOPERİDOL

Bir butrifenon türevidir. Yüksek potensli antipsikotiklerin prototipidir. Antikolinerjik etkileri düşüktür. 1960'lardan beri çok sık kullanılmaktadır ve TD yapma riski dışında yan etki profili iyi bilinen, beklenmeyen etki görülme olasılığı düşük olan emniyetli bir ilâçtır. Davranış problemlerinin eşlik ettiği otistik ve mental retarde, psikozu, agresif davranışları, tikleri olan 3 yaşından büyük çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. Düşük potenslilerle karşılaştırıldığında daha fazla EPS geliştirme daha az sedatize etme özellikleri vardır. Kullanılan doz hedef alınan semptomlara göre değişir. Okul çağındaki çocukların tik veya davranış problemli otizmde doz 0.05–0.075 mg/kg/gün arasında değişmekteyken akut psikotik epizod semptomlarıyla başa çıkmak için doz 0.05-0.015 mg/kg/gün doz aralığı gerekmektedir. Çocuklarda hızlı metabolize edilmesine bağlı olarak erişkin ve ergenlere göre yarılanma ömrü daha kısadır. Etki ve yan etki açısından erişkinlere göre daha duyarlı olmaları nedeniyle yüksek doz kullanımına gerek yoktur (Green 2007). Tablet (1, 2, 5, 10 mg), damla (10 mg/ml) ve intramusküler (2 mg/ml) formları vardır.

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Kullanımı

Akut ve kronik psikotik bozukluklar, tik bozuklukları ve la Tourette sendromu, davranım bozuklukları ve davranım bozukluklarıyla giden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda kullanım endikasyonları vardır.

Çocukluk çağı şizofrenisi

Çocuk ve ergenlerde haloperidol'ün etkililiğine dâir Vak'a bildirimleri ve çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, bu çalışmaların yöntem bakımından kısıtlı olduğu vurgulanmaktadır (Gillberg 2000). 75 ergeni kapsayan şizofreniyle ilgili randomize çift-kör çalışmada haloperidol, loksapin ve plaseboyla karşılaştırılmıştır. Ortalama doz loksapin için 87.5, haloperidol için 9.8 mg/gündü. Her iki ilâç da psikotik semptomların tedavisinde plasebodan üstün etkinlikte bulunmuş, haloperidol'ün sedatif etkisinin loksapin'den az olduğu vurgulanmıştır (Pool ve ark. 1976, Lewis 1998). 3–16 yaş arası dört, 5–11 yaş arası 16 Vak'anun sunulduğu yöntemsel olarak başarılı iki çalışmada 0.5–3.5 mg/gün (0.02–0.12 mg/kg/gün) dozlarında Haloperidol tedavisiyle belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır (Naruse ve ark. 1982, Spencer ve Campell 1994). Klozapin'le haloperdol'ün karşılaştırıldığı bir çalışmada çocukluk başlangıçlı tedaviye dirençli 21 şizofren ergende klozapin belirgin olarak daha etkili bulunmuştur (Kurma ve ark. 1996).

Gilles de la Tourette sendromu
ve tik bozuklukları

8–65 yaş arasındaki çocuk ve erişkinleri kapsayan ve yaş ortalaması 21.1 olan tik bozukluğu ve Gilles la Tourette sendromu vak'alarında haloperidol, pimozid ve plasebo karşılaştırılmıştır. Haloperidol ortalama dozu 0.08 mg/kg/gün (maksimum 10 mg), pimozid dozu ise 0.14 mg/kg/gün (maksimum 20 mg) olarak kullanılmıştır. Tiklerin tedavisinde haloperidol plaseboya göre belirgin üstünlük göstermiş, pimozidden daha fazla EPS bulgusu çıkarmıştır (Shapiro ve Shapiro 1989). 15'i 18 yaş altında olan 19 vak'alık çalışmada nikotin içeren sakız çiğnenme metoduna ek olarak haloperidol kullanılmıştır. Nikotin içeren sakızın çiğnendiği 30 dakikalık periyodlarda tiklerde geçici azalma gözlenmiştir. Beraberinde

haloperidol kullanan Vak'alarda tikler belirgin olarak azalmıştır (McConville ve ark. 1992).

Yaygın gelişimsel bozukluklar

Literatüre bakıldığında bu alanda en fazla çalışma yapan kişilerin başında Campbel ve arkadaşları olduğu görülmektedir. Campell ve arkadaşları 2–8 yaş arasındaki 40 ile 125 arasında değişen sayıdaki otistik hastaları içeren farklı yayınlarında haloperidolün hiperaktivite, agresyon, öfke nöbetleri, stereotipik davranışlar ve dikkat problemlerini azalttığını vurgulamışlardır (Gillberg 2000). 2.3 ilâ 6.9 yaş arasındaki 40 otistik çocukla yapılan bir çalışmada 0.5–3.0 mg/gün dozlarında haloperidol tedavisi kullanılmıştır. Bu dozlarla otistik çocuklarda genel klinik iyileşme sağlanmış, geri çekilme, stereotipik davranış, anormal nesne ilişkisi, hiperaktivite, kıpır kıpır olma, negativizm ve öfkeli ve labil duygulanım gibi belirtilerde azalma gözlenmiştir (Anderson ve ark. 1984). Haloperidolün etkinliğine rağmen yüksek orandaki diskinezi yan etkisi önemli bir problemdir. 0.5 ile 3.0 mg/gün tedavi gören 36 vak'alık bir prospektif çalışmada, tedavinin 3.5–42.5.'u ayları arasında Vak'aların % 22'sinde (8 vak'a) TD gelişmiştir (Perry ve ark. 1985). Miral ve arkadaşlarının yaptığı 12 haftalık çift-kör prospektif çalışmada 30 otistik hastaya haloperidol ve risperidon tedavileri 0.01–0.08 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Davranışsal belirtiler, itkisellik (impulsivity), dil becerileri ve sosyal ilişkiler alanında risperidon'un etkisi haloperidol'den daha fazla bulunmuştur. Risperidon ile otistik çocuklarda belirgin prolaktin düzey artışı gözlenirken haloperidol kullananlarda ise alanin aminotransferazda (ALT) belirgin artış olmuştur (Miral ve ark. 2008).

Davranım bozukluğu

5.2 ilâ 12.9 yaşlar arasındaki 61 davranım bozukluğu olan çocuklarda yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmada lityum ve haloperidol plaseboya göre davranışsal bozuklukları iyileştirme konusunda etkin bulunmuştur. Bu çalışmada haloperidol dozları 1–6 mg arasında değişmektedir (Campbell ve ark. 1984). 0.025 mg/kg/gün dozunda haloperidol agresyon, negativizm ve hiperaktiviteyi orta düzeyde azaltmaktadır (Gillberg 2000).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

Haloperidol'ün dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda kullanımına dâir kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Haloperidol'le metilfenidat'ın karşılaştırıldığı bir çalışma 4.1 ilâ 12.4 yaşları arasındaki 24 çocukla yapılmıştır. Plasebo, metilfenidat (0.3 mg/kg), düşük doz haloperidol (0.025 mg/kg), yüksek doz haloperidol (0.05 mg/kg) bu çift-kör çalışmada kullanılmış, her iki ilâç da dikkat, hâfıza ve aktiviteye etki bakımından plaseboya üstün bulunmuş ancak yüksek doz haloperidol'ün (2 mg/gün dozun üzerinde) bilişsel işlevlere olumsuz etki ettiği vurgulanmıştır (Werry ve Aman 1975).

KLORPROMAZİN

Alifatik bir bileşiktir, şiddetli davranışsal bozukluğu olan çocuklarda kullanılan ilk antipsikotiktir. Hâlâ ajitasyon ve agresyonun akut tedavisinde kullanılsa da, artık, çocuklarda kullanımı çok azalmıştır. Nöbet eşiğini düşürdüğü için anamnezinde epilepsi öyküsü olan hastalarda tercih edilmemelidir. Kolestaza neden olarak sarılık yapabilir. Oral veya intramusküler (İM) olarak kullanılabilir. İM olarak kullanıldığında vital bulgular açısından dikkatli olunmalıdır, çünkü çok düşük dozlarda (<25mg) dahi hipotansiyon yapabilir (Green 2007, Gillberg 2000).

TİORİDAZİN

Bir başka düşük potensli antipsikotik olan tioridazin kardiyak iletimde QTc intervalini uzatabilmesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (Green 2007).

FLUFENAZİN

Bir piperazin derivesidir. Yüksek potenslidir. 12 yaşın altındaki çocuklarda onay almamıştır ve pediatrik popülasyonda yeterli sayıda kontrollü çalışmalar yoktur. Düşük dozlarda yaygın gelişimsel bozukluğu olan 12 çocukta agresyonu, hiperaktiviteyi ve stereotipileri azalttığını belirten bir çalışma vardır. Ortalama 7 mg/gün bölünmüş dozlarda 21 erişkin ve çocuk la Tourette'li hastada tikleri azaltma da haloperidol'e üstün bulunmuştur (Joshi 1988).

TRİFLUPERAZİN

Yüksek potenslidir. Psikotik bozukluğu olan 6 yaşından büyük çocuklarda onay almıştır (Green 2007a).

PİMOZİD

Difenilbutilpiperidin derivesidir. Postsinaptik DA2 reseptörlerinin potent blokörüdür. Gilles de la Tourette sendromunda tikleri azaltmada kullanılır. Haloperidol'le yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etki olarak haloperidol'e eşit olduğu ama yan etkiler yönünden daha iyi tolere edildiğine dâir kanıtlar vardır (Gillberg 2000). Tablo 2'de çocuk ve ergenlerde en sık kullanılan ilk nesil/tipik antipsikotikler ve klozapin'in özellikleri, yan etkileri, FDA yaş sınırlamaları ve önerilen kullanım dozları özetlenmiştir.

İKİNCİ NESİL / ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER

Klozapin'in icadıyla ortaya çıkan atipik moleküller farklı reseptör afiniteleriyle farklı bir kuşağı temsil etmektedir. Bu gruptaki ilâçlar DA2 kadar 5HT resep-

törlerinde de blokaj yaparak etkili olur. Bu gruptaki ilâçlarda daha az EPS (5HT2A reseptör antagonizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir), daha az endokrin yan etki ve negatif belirtiler üzerine daha yüksek etki sayılabilir. Tablo 3'de atipik antipsikotiklerin haloperidol ile karşılaştırmalı olarak reseptör bağlanma profilleri özetlenmiştir.

Çalışmalar TD olanlarda bu ilâçların iyi gelebildiğini göstermiştir. Erişkin şizofrenlerin %20'si tipik antipsikotiklere yanıtsızdır. Erken başlangıçlı şizofrenide nöroleptiğe dirençlilik oranı daha fazladır.

Klozapin ilk bulunan atipik antipsikotiktir, ölümcül olabilen agranülositoz riski nedeniyle 1990'lara kadar kullanımı yasaklanmıştır. Hematolojik takip gerekli ve sâdece tedaviye dirençli şizofrenide endikasyon almıştır.

KLOZAPİN

Dibenzodiyazepin derivesidir. 1960'larda kullanılmaya başlanmış, etkisinin görülmesine rağmen ölümcül agranülositoz vak'alarının görülmesi nedeniyle kullanımdan kalkmıştır. Daha sonra hematolojik parametrelerin sık aralıklarla takip edilmesi şartıyla dirençli şizofrenide tekrar endikasyon almıştır. Çocuklarda çok az çalışma vardır. Genel kanı olarak dirençli şizofrenide en etkin tedavi olduğudur fakat agranülositoz yapma (hastaların %1-2'sinde), nöbet eşiğini düşürme ve aşırı kilo aldırma yan etkileri nedeniyle kullanırken çok dikkatli olunmalı ve âileden bilgilendirilmiş onay formu alınmalıdır. EPS yapmadığı kabûl edilmektedir. DA2 reseptörlerine görece daha düşük, 5HT2 reseptörlerine daha yüksek afinitesi vardır. Ekstrapiramidal yan etkilerinin olmayışı bu durumla açıklanır.

Klozapin'in yalnızca oral preparatı bulunmaktadır. En yüksek plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 saat içinde ulaşır. Yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Günde 2 doz verilmesi 1 haftadan kısa bir zamanda kararlı plazma konsantrasyonuna ulaşılmasını sağlar. Karaciğer ve bağırsakta metabolize edilir. Tipik antipsikotiklerle tedaviden fayda görmeyen, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında, antipsikotiklerle tedavi sırasında şiddetli EPSve TD gelişen hastalar için 1990 yılında FDA onayı almıştır.

Klozapin'in yan etkileri arasında agranülositoz ve doza bağlı nöbet riski en önemli olanlardır. Klozapin, yoğun ve uzun süreli sedasyona, hipersalivasyona, enürezise (gece ve gündüz) ve antikolinerjik yan etkilere (ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar retansiyonu ve kabızlık) neden olabilir. Ortostatik hipotansiyon ve takikardi de klozapin tedavisi sırasında sıkça görülen yan etkilerdir. Klozapin karaciğer işlevlerini de etkileyebilir ama genellikle hafif ve geçicidir.

Tablo 2.Çocuk ve Ergenlerde Kullanılan Tipik Antipsikotiklerin Başlıca Özellikleri (Green 2007).

Antipsikotik	Kimyasal Sınıf	Tedavi Edici Eşdeğer Doz (mg)	Sedasyon	Otonomik Etkiler*	EPR**	Onaylanmış Yaş
Haloperidol	Butirifenon	5	+	+	+++	3 yaş
Klorpromazin	Fenotiazin: Alifatik bileşik	100	+++	+++	++	>6 ay
Tioridazin	Fenotiazin: Piperidin bileşik	100	+++	+++	+	2 yaş
Flufenazin	Fenotiazin: Piperazin bileşik	2	+	+	+++	16 yaş
Trifluperazin	Fenotiazin: Piperazin bileşik	5	++	+	+++	6 yaş
Pimozid	Difenilbutilpiperidin	10	+	+	+++	3 yaş
Klozapin	Dibenzodiyazepin	75	+++	+++	0?	16 yaş

*α-antiadrenerjik ve antikolinerjik etkiler. **EPR: Ekstrapiramidal etkiler: TD hâriç; TD klozapin hâriç tablodaki tüm ilâçlarla, eşit oranda görülebilmektedir.

Tablo 3. Atipik Antipsikotiklerin ve Haloperidol'ün Reseptör Bağlanma Profilleri (Remschmidt ve ark. 2000)

	D1	D2	D3	D4	5HT1A	5HT2A	5HT2C	α1	α2	M	H1
Klozapin	++	+(+)	+(+)	++	+	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)
Risperidon	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+++	+	++(+)
Olanzapin	++	++	++	++	+	+++	++	++	+	+++	+++
Ketiapin	+	+(+)	+		+	+(+)		++(+)	+(+)	+	+++
Sertindol	++	+++	+++	++	+	+++		+++	+	+	+
Haloperidol	++	+++	+++	+++	+	++	+	++(+)	+	+	+

+ reseptör afinitesinin hiç olmaması veya düşük derecede olması (KD> 100 nM)
++ orta derecede reseptör affinitesi (KD < 100 nM)
+++ yüksek derecede reseptör afinitesi (KD < 10 nM)

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Kullanımı

Çocukluk çağı şizofrenisi

Bir çalışmada klozapin, şizofreni tanısı ile izlenen tedaviye dirençli 21 ergende (ortalama yaş 14) çift-kör şekilde haloperidol ile karşılaştırılmıştır. Klozapin hem pozitif hem negatif belirtilerde iyileşme sağlayarak haloperidol'den üstün bulunmuştur (Kumra ve ark. 1996). Şizofreni tanılı 36 ergen ve genç erişkinde uzun dönem klozapin tedavisinin etkinlik ve güvenliği retrospektif bir gözden geçirmede değerlendirilmiştir. %75 hastada belirgin iyileşme ve %11 hastada remisyon bildirilmiştir. Lökopeni (3 hasta), EEG değişiklikleri (16 hasta), akatizi (4 hasta), kaba tremor (1 hasta) gibi yan etkiler görülmüş ve 36 hastanın 6'sında yan etkiler nedeniyle ilâç kesilmiştir (Remschmidt ve ark. 1994). Bir başka çalışmada Kranzler ve arkadaşları 20 tedaviye dirençli şizofren ergende klozapinin agresyona etkisini araştırmışlardır. 8.5–18 yaş aralığındaki (ort. yaş: 14.9) ergenlerde 476 ±119 mg/gün ortalama klozapin dozu ile agresyonda klozapin tedavisinden önceki döneme göre belirgin azalma saptamışlardır. Bu çalışmada bulunan diğer bir bulgu ise klozapin tedavisi ile ergenlerin hastânede yatma sürelerinin belirgin azaldığıdır (Kranzler ve ark. 2005).

Bipolar bozukluk

Vak'a sunumları ve geriye dönük gözden geçirme çalışmaları sınırlı sayıdadır. Masi ve arkadaşlarının çalışmasında (2000), daha önce duygudurum dengeleyicilere veya tipik antipsikotiklere cevap alınamamış, akut veya karma tip mani tanısı olan 10 ergene 15–28 gün süreyle klozapin (ort. 142.5 mg) verilmiştir. İki hasta klozapin monoterapisi görürken, sekiz hastada klozapin, lityum ve valproik asid tedavisine eklenmiştir. İlâca klinik olarak anlamlı cevap ortalama 15.6 ± 3.6 günde gerçekleşmiş ve bütün hastalar klozapin tedavisine olumlu cevap vermişlerdir.

RİSPERİDON

Benzisoksol türevidir. FDA onayını 1993 yılında almıştır ve bu izni alan 2. antipsikotiktir. Agranülositozla ilişkilendirilmemiştir. Erişkinlerde yapılan çok merkezli geniş çalışmalarda düşük EPS yatkınlığı olan etkili bir antipsikotik olduğu gösterilmiştir ancak yüksek dozlarda tipik antipsikotikler gibi ekstrapiramidal yan etkiye sebep olabilir. Klozapin'den farklı olarak daha potent DA2 blokajı sebebiyle prolaktin artışına neden olmaktadır. EPS riski dozla ilişkilidir, bu 5HT2 reseptörlerinin doygunluğa ulaşmasının ardından DA2 reseptörlerine bağlanmasının artmasıyla ilişkilendirilmektedir (Kapur 1995).

Karaciğerde, kendisiyle aynı farmakolojik profile sâhip 9-hidroksirisperidon'a CYP-2D6 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Ağızdan alımı takiben risperidon en yüksek plazma düzeyine 1 saat içinde ulaşır. Hızlı metabolize edenlerde risperidonun yarılanma ömrü 3 saat iken, yavaş metabolize edenlerde 20 saattir. Risperidon, kararlı hâl konsantrasyonuna, hızlı metabolize edenlerde 1 günde, yavaş metabolize edenlerde 5 günde ulaşır. Metaboliti ile birlikte ortalama eliminasyon yarı ömrü 20 saattir. Yaklaşık %90 oranında plâzma proteinlerine bağlanır. Risperidon'un serotonin (özellikle 5HT2A) ve DA2 reseptör antagonizmasına ek olarak, αl ve α2 reseptörlerine yüksek afinitesi, ß1 reseptörlerine veya muskarinik reseptörlere düşük afinitesi vardır (Güler ve Yazgan 2008). Tablet, oral solüsyon ve enjektabl depo formları bulunmaktadır.

Günde 5 mg'dan yüksek dozlarda EPS'ye neden olabilir. Çocuk ve ergenler ekstrapiramidal yan etkilere eriş-

Tablo 4. Risperidon'un yıkıcı davranım bozukluğunda kullanımı (Jensen ve ark. 2007)

Çalışma	Süre (hafta)	Ortalama Günlük Doz (mg/kg)	Hasta Sayısı	Dâhil Edilme Kriteri (ort. yaş)	Etkililik	Güvenlik ve Tolerabilite
Findling ve ark. 2000	10	0.03	10	En az orta şiddette DB (9.2 yaş)	RAAPP puanı: risperidon= -1. 7 plasebo= -0.2 (P< 0.05); EB= -1.0. KGİ: risperidon= -2.6 plasebo = -0.1 (P< 0.01)	EPR yok. Sedasyon: 3 risperidon hastasına karşılık 2 plasebo. Kilo alımı: risperidon=4.2 kg, plasebo=0.7kg (P< 0.01).
Buitelaar ve ark. 2001	6	2.9	19	Hastâneye yatışı gerektirecek kadar ciddi kronik agresyonu olan YDB veya DEHB IQ 60–90 (14 yaş)	2 haftadan sonra Risperidon > plasebo (KGİ puanı: risperidon= -1.6 plasebo= +0.2 (P< 0.001); EB = -1.5. ABC'de risperidon'la anlamlı düzelme (P< 0.05)	Risperidon: EPR hiç yok veya az. Hastaların %58'inde geçici yorgunluk. Kilo alımı: risperidon= 2.3 kg plasebo= 0.6 kg (P< 0.05).
van Bellinghen & de Troch 2001	4	1.2	6	Süregen davranışsal bozukluklar IQ 45–85 (6–14 yaş)	ABC puanlarında düzelme: Risperidon= %65 plasebo= %7	EPR risperidon ve plaseboda benzer Kilo alımı: risperidon= 1.8 kg plasebo= 0.6 kg (= 0.319)
Snyder ve ark. 2002	6	0.03	53	N-CBRF davranım skalası puanları ≥24 olan YDB IQ 36–84 (8.7 yaş)	1 haftadan sonra Risperidon> plasebo N-CBRF davranım skalası puanları: risperidon= -15.8 plasebo= -6.8 (P< 0.001) EB = -0.6. KGİ'de belirgin iyileşme: risperidon alanlarda %38 plaseboda %16 (P< 0.001)	Hypertoni: risperidonla %8, plaseboyla %2. Somnolans: risperidonla %42, plaseboyla %14. İştah artışı: risperidonla %15, plaseboyla %8. Kilo alımı: risperidonla 2.2 kg plaseboyla 0.2 kg.
Aman ve ark. 2002	6	0.04	55	N-CBRF davranım skalası puanları ≥24 olan YDB IQ 36–84 (5–12 yaş)	N-CBRF davranım skalası puanları: risperidon= - 15.2 plasebo= -6.2 (P< 0.001) EB= -0.8. KGİ'de iyileşme: risperidonla %77 plaseboyla %33 (P< 0.001)	EPR: risperidon ve plaseboyla düşük derecede. Hafif/geçici somnolans: risperidonla %51, plaseboyla %10. Kilo alımı: risperidonla %18 plaseboyla %2.
Reyes ve ark. 2006	24	0.02	172	N-CBRF davranım skalası puanları ≥24 olan YDB IQ?55 (11 yaş)	Semptom tekrarlama oranı: Plaseboyla %42.3 risperidonla %27.3 HO 2.24 (%95 GA = 1.54–3.28)	İlk 12 haftada risperidon'la kilo artışı (kilo skoru değişimi: 0.3), daha sonra sâbitlenme. Somnolans: %11.6, nâdir EPR ve prolaktin ilişkili yan etkiler.

EB: Etki Büyüklüğü. EPR: Ekstrapiramidal Reaksiyon. GA: Güvenlik Aralığı. HO: Hazard Oranı. KGİ: Klinik Global İzlenim. N-CBRF: Nisonger-Child Behaviour Rating Form. RAAPP: Rating of Aggression Against People and/or Property scale
YDB: Yıkıcı Davranım Bozukluğu

kinlerden daha duyarlıdırlar. Bu durum DA2 reseptör yoğunluğunun ilerleyen yaşla birlikte azalması ile ilişkilidir. Risperidon tedavisine bağlı sık görülen diğer yan etkiler, sedasyon, sersemlik, kabızlık, takikardi ve kilo alımıdır. Kilo alımı, uzun süreli tedavide uyumu engelleyen bir problem olabilir. Ayda ortalama 1.2 kg kilo alımı söz konusudur. Risperidon tedavisi ile çocuk ve ergenlerdeki prolaktin düzeylerinde geçici ve asemptomatik artışlar bildirmektedir (Güler ve Yazgan 2008).

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Kullanımı

Akut ve kronik psikozda, psikotik depresyonda ve otistik bozukluktaki davranış problemlerinde kullanılmaktadır. Bipolar bozuklukta tek başına ve diğer ajanlarla birlikte antimanik etkinliği gösterilmiştir.

Çocukluk çağı şizofrenisi

Çocuk ve ergenlerde şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde risperidon'un kullanımı ile ilgili plasebo ve diğer antipsikotiklerle karlılaştırmalı çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.

11 şizofren ergende ortalama 3,1 mg/gün risperidon verilen bir çalışmada 6 hafta sonunda, risperidonun pozitif belirtilerde ve hastalığın şiddetinde anlamlı azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Altı hafta boyunca daha yüksek dozda (4–10 mg/gün; ort: 6.6 mg/gün) risperidon verilen 10 ergenle yapılan bir diğer çalışmada, hem pozitif hem de negatif belirtilerde iyileşme olduğu belirtilmiştir (Güler ve Yazgan 2008).

Bir çalışmada risperidon, olanzapin ve haloperidol'le çift-kör olarak karşılaştırılmaktadır. Yaşları 8–19 arasında olan 50 ergen 8 hafta süresince izlenmiştir. Risperidon grubundaki hastaların %74'ünün, olanzapin grubundakilerin %88'inin ve haloperidol grubunun %53'ünün belirtilerinde azalma görülmüştür. Tedavi gruplarının üçünde de somnolans, EPS ve kilo alımı olmuştur (Sikich ve ark. 2004).

Ergenlerdeki şizofreni tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgi sınırlı olsa da, risperidon bu yaş grubunda etkili bir tedavi seçeneği olarak durmaktadır. Ancak uzun süreli tedavide EPS yan etkiler ve kilo alımı problem oluşturabilir.

Bipolar bozukluk

8 haftalık açık etiketli prospektif bir çalışmada ortalama yaşları 10.1±2.5 olan 30 bipolar çocuk risperidonla tedavi edilmiş, çalışmayı tamamlayan 22 çocuğun tümünde belirgin iyileşme gözlenmiştir (Biederman ve ark. 2005a).

Fraizer ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif gözden geçirme çalışmasında bipolar bozukluk tanısı olan 28 çocuk ve ergende tedavi cevabının değerlendirilmiştir. Ortalama risperidon dozu 1.7 mg ve ortalama tedavi süresi 6.1 ay olan çalışmada 4 ilâ 17 yaş arasındaki (ort. yaş: 10.4 ±3.8) hastaların %82'sinde iyileşme görülmüştür (1999).

Davranım bozukluğu ve DEHB

Davranım bozukluğu olan ortalama zekâya sâhip, 5–15 yaşlan arasındaki 20 çocuk ve ergen ile yapılan, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, risperidon'un plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde iyileşme sağladığı görülmektedir. Konu ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı ortalamanın altında zekâya sâhip çocukları içermektedir. Bu çalışmalarda risperidon'un agresyon ve yıkıcı davranışları azaltmada plaseboya üstün olduğu görülmektedir. Yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuklarda risperidon tedavisi (ort. dozu 1.6 mg/gün) ile ilgili bir yıllık takip çalışmasında, tedaviye cevabın 1. haftada görüldüğü ve çalışma sonuna kadar aynı şekilde kaldığı bildirilmektedir (Güler ve Yazgan 2008). Davranım bozukluğu olan çocuklarda çeşitli dozlarda agresyonu azalttığı gösterilmiştir (Aman ve ark. 2002, Buitelaar ve ark. 2001). Davranım bozukluklarının eşlik ettiği DEHB vak'alarında risperidonun tedaviye eklenmesi ile klinik tabloda düzelme olduğu çeşitli yayınlarda belirtilmektedir (Turgay 2005).

Tik bozuklukları

Plasebo kontrollü çalışmalarda risperidonun tik şiddetini azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir (Scahill ve ark. 2003, Dion ve ark. 2002) Hanna ve arkadaşlarının la Tourette'lilerde risperidon kullanımını araştırdığı çalışmada la Tourette'li iki çocukta sosyal fobi oluşumu gözlenmiş, doz azaltımıyla kontrol altına alınmıştır. Klonidin ile karşılaştırıldığı çift-kör bir çalışmada, iki ajan arasında etkililik açısından fark bildirilmemektedir. Tik bozukluğu olan bir grup çocukta pimozid ile risperidon karşılaştırılmış, benzer etkinlik görülmüş, risperidon'la daha fazla kilo alımı görülürken pimozid'le daha fazla EPS görülmüştür (Bruggeman 2001).

OLANZAPİN

1996 yılında Amerika ve Avrupa'da piyasaya çıkmıştır. Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinin tedavisinde, olumlu yan etki profili ile güvenli ve etkili bir ilâç olma özelliği taşımaktadır. Biyokimyasal yapısı klozapin'e benzer ama klozapin'le ortaya çıkan yan etkilere yol açmaz. Çocukluk çağı dirençli şizofrenide ve juvenil bipolar bozuklukta güçlendirme tedavisi olarak kullanımıyla ilgili açık çalışmalarda olanzapin kullanımı tartışılmıştır. Aşırı kilo alma potansiyeli ilâcın kullanımında kaygı oluşturmaktadır.

Yarılanma ömrü 31 saat olan olanzapin, en yüksek plazma konsantrasyonuna 5 saat içinde ulaşır. Günde tek doz kullanılabilir, oral ve enjektabl formları mevcut-

tur. Diğer ilâçlarla etkileşimi çok azdır. Özellikle 5HT2A ve DA2 reseptörlerini, ek olarak muskarinik M1, histaminerjik Hl, serotonerjik 5HT2C, 5HT3, 5HT6, alfa adrenerjik αl, dopaminerjik DA1 ve DA4 reseptörleri de bloke eder (Gren 2007, Güler ve Yazgan 2008).

Olanzapin tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler geçici sedasyon, ortostatik hipotansiyon, kilo alımıdır. EPS riski düşüktür ancak akut distonik reaksiyonlar ve akatizi, nâdir de olsa bildirilmektedir. Prolaktin düzeyinde geçici artışlar doza bağlı olabilir. Hematolojik herhangi bir değişikliğe neden olmazken, kan glükoz ve lipid düzeyleri uzun dönem diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski açısından takip edilmelidir (Green 2007, Güler ve Yazgan 2008).

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Kullanımı

Çocukluk çağı şizofrenisi

Klozapinden olanzapin tedavisine geçirilen 8 çocuk ve ergenin değerlendirildiği bir çalışmada (Mandoki 1997), olanzapinin klozapin kadar etkili bulunduğu ve klozapin'den daha iyi tolere edildiği belirtilmekle birlikte, olanzapin'in tedaviye dirençli 8 çocuk ve ergende 17.5 mg ortalama doz ile klozapin'le karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, olanzapin'in belirtilerde iyileşme sağladığı ancak klozapin'den daha az etkili olduğu bildirilmiştir (Kurma ve ark. 1998). Tedaviye dirençli olmayan 16 ergenle yapılan bir çalışmada olanzapin'in belirtilerde belirgin iyileşme sağladığı, hastaların 8 haftalık tedaviyi tamamladığı, kilo alımı ve sedasyonun en sık karşılaşılan yan etkiler olduğu bildirilmektedir (Findling ve ark. 2003a). Çocukluk başlangıçlı şizofreni tanılı 6–15 yaşları arasındaki 20 hastanın 1 yıllık takibinde, %74'ünün tedaviye cevap verdiği, özellikle pozitif belirtilerin azaldığı, tedaviyi bırakan 5 hastadan 4'ünün kilo alımı nedeniyle tedaviye devam edemediği belirtilmektedir (Remschmidt ve ark. 1994).

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

Otizm ve diğer yaygın gelişimsel bozukluklardaki davranış problemlerinde iyileşme sağladığı söylenebilir ancak kilo alımına bağlı yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır.

Bipolar bozukluk

Pediatrik bipolar bozukluk tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlanmış çalışma sayısı oldukça azdır. Bipolar bozukluğu olan 23 çocuk ve ergene olanzapin monoterapisinin (2.5–20 mg) verildiği 8 haftalık bir çalışmada, çalışmayı tamamlayan 22 hastanın %61'inin tedaviye cevap verdiği bildirilmektedir (Frazier 2001).

KETİYAPİN

Reseptör afinitesi olarak klozapin'e benzer. Ağızdan alımı takiben 2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarı ömrü 3–5 saattir. Kararlı durum konsantrasyonuna 48 saatte ulaşır. 5HT2, Hl, 5HT6, αl ve α2 reseptörlerine yüksek, DA2 ve sigma reseptörlerine orta derecede ve DA1 reseptörlerine düşük afinitesi vardır. M1 ve DA4 reseptörlerine çok düşük afinitesi vardır. Risperidon'un 5HT2 reseptörlerindeki eşik etkisi ketiyapin'de görülmez ve yüksek dozlarda dahi EPS'ye çok düşük yatkınlık gösterir ve nâdir olarak prolaktin seviyelerinde geçici yükselme yapabilir. En sık gözlenen yan etkiler uyku hâli, postüral hipotansiyon ve baş dönmesidir. Bu yan etkilere hızla tolerans gelişir. Hematolojik tabloda değişikliğe neden olmaz (Green 2007, Güler ve Yazgan 2008).

Çocuk ve ergenlerde ketiyapin kullanımı ile ilgili sınırlı bilgi vardır. Psikoz, yaygın gelişimsel bozukluk ve davranım bozukluklarında yararı olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (Findling 2002).

Çocukluk çağı şizofrenisi

15 ergenle yapılan 8 haftalık bir izlem çalışmasında kullanılan ortalama ketiapin dozu 467 mg/gündür (300–800 mg/gün). McConville ve arkadaşlarının 2003 yılında 10 ergenle yaptığı 88 haftalık izlem çalışmasında ise ketiapin 300–800 mg/gün dozları arasında kullanılmıştır. Her iki çalışmada da pozitif ve negatif belirtilerde iyileşme bildirilmektedir. Findling'in bildirdiğine göre Grcevich ve arkadaşlarının 2001'de yaptığı retrospektif gözden geçirme çalışmasında da 14 ergende benzer etkiler gözlenmiştir (McConville ve ark. 2003, Findling 2002, Shaw ve ark. 2001).

Bipolar bozukluk

Delbello ve arkadaşlarının (2001) bipolar bozukluğu olan 30 ergenle yaptığı çalışmada divalproat tedavisine (20 mg/kg) ketiyapin (ort. 432 mg/gün) eklenmesinin bipolar belirtilerde belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir. Reimherr ve arkadaşları (2001) da bipolar bozukluğu olan 10 ergenlerde özellikle psikotik semptomlarda iyi sonuçlar almışlardır. Her iki çalışmada da belirgin yan etki gözlenmemiştir (Findling 2002).

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

Mental retardasyonun eşlik ettiği yaş ortalaması 10.9 olan 6 otizm vak'asıyla yapılan 16 haftalık açık etiketli çalışmada 100–350 mg/gün dozlarında ketiapin tedavisi uygulanmıştır. Bu vak'aların sadece 2'sinde olumlu etki alınmışken diğer 4 vak'ada yan etki (en sık sedasyon) ve etki alınamaması nedeniyle tedavi sonlandırılmak zorunda kalınmıştır (Martin ve ark. 1999). Bugünkü bilgiler ışığında yaygın gelişimsel bozukluklardaki davranış problemlerinde ketiyapin'in etkililiği gösterilememiştir.

ZİPRASİDON

Risperidon'a benzer olarak DA2 ve 5HT2'nin po-

tent blokörüdür. Diğer antipsikotiklere göre önemli bir avantajı kilo alımı üzerine etkisinin olmadığının gösterilmiş olmasıdır. QTc uzaması yapması nedeniyle dikkatli kullanılmalı mutlaka EKG takibi yapılmalıdır. Oral ve enjektabl formları bulunmaktadır. Ağızdan alımı takiben kanda en yüksek düzeye 2–6 saat içinde ulaşır. Biyoyararlanım ilâcın yemekle alınmasıyla artar. CYP-3A4 tarafından metabolize edildiği için bu enzimi indükleyen (karbamezepin) veya inhibe eden ketokonazol gibi ilâçlarla kullanımında doz ayarlaması gerekebilir (Güler ve Yazgan, Green 2007).

Tik bozukluklarında, çocukluk çağı şizofrenisi, pediatrik bipolar ve davranım bozukluklarında kullanımlarıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma ve vak'a bildirimi vardır.

8–20 yaşları arasındaki 12 YGB tanısı alan 9 çocuk ve 3 erişkin 6–30 haftalık izleme çalışmasına alınmıştır. 20-120 mg (ort.: 59.23 ± 34.76 mg/gün) arası ziprasidon dozları ile vak'aların %50'sinde belirgin klinik iyileşme görülürken, bu vak'aların hiçbirinde kardiyolojik yan etki saptanmamıştır. Vak'aların 5'i kilo vermiş, sâdece 1'i kilo almıştır (McDougle ve ark. 2002).

SERTİNDOL

Çocuk ve ergenlerde kullanımı ile ilgili yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır. Tablo 4'de atipik antipsikotiklerin haloperidol'le karşılaştırmalı olarak etkileri ve yan etkileri özetlenmiştir.

ÜÇÜNCÜ NESİL ANTİPSİKOTİKLER / DOPAMİN SİSTEM DENGELEYİCİLERİ

ARİPİPRAZOL

DA2 reseptörü ve 5-HT1A reseptörü üzerine kısmî agonistik etkisi olan yeni bir atipik antipsikotik sınıfının ilk molekülüdür. Ayrıca 5-HT2A reseptörü üzerine antagonist etkisi vardır. Aripiprazol'ün DA2 reseptörleri üzerine kısmî agonist olması DA düzeyinin yüksek olduğu durumlarda DA2 reseptörlerine antagonist etki göstermesine ve DA düzeyinin düşük olduğu durumlarda agonist etki göstermesine yol açar, bu özelliğinden dolayı aripiprazol'ün nigrostriatal sistemde dopaminerjik aktiviteyi azaltarak ekstrapiramidal belirtiler oluşturmaktansa dopaminerjik nöronları dengelediği bildirilmiştir (Kastrup ve ark. 2005).

Ayrıca aripiprazol H1 reseptörü ve 1 adrenerjik reseptörler üzerinde düşük etkiye sâhiptir, muskarinik reseptörler üzerinde etkisi yoktur. Bu farklı reseptör etki özelliğinden dolayı erişkin örneklemlerle yapılan çalışmalarda aripiprazol'ün diğer atipik antipsikotiklere karşılaştırıldığında kilo alımı, glükoz ve lipid seviyelerinde artış, diyabet başlangıcı, QTc uzaması ve kan prolaktin düzeyinde artış gibi yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (Taylor 2003).

Çocuk hastalarda aripiprazol'ün etkililiği ve güvenilirliği bipolar bozukluk, manik atak ve çocukluk çağı şizofrenisinde gösterilmiş olup, çocuk ve ergende bu iki hastalık için kullanımında FDA onayı alınmıştır. Ülkemizde aripiprazol 10 ilâ 17 yaş arası çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk manik ve karma atakların akut tedavisinde onay almıştır. Yurt dışında çocuk ve ergende aripiprazol kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, ülkemizde bu konuyla ilgili bir gözden geçirme çalışması bulunmamaktadır (Doğangün ve ark. 2008).

Bipolar bozukluk

Çocuk ve ergen bipolar bozukluğunda aripiprazol kullanımını inceleyen 7 tâne çalışma yapılmıştır (Durkin 2004, Barzman ve ark., 2004, Biederman ve ark. 2005b, Mech 2005, Biederman ve ark., 2007, Tromantina ve ark., 2007, Nyilas ve ark. 2008). Bu çalışmalar sonucunda bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde aripiprazol'ün etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmalarla ilgili veriler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tik bozuklukları

Çocukluk çağı tik bozukluklarında aripiprazol'ün etkililiği 6 çalışmada incelenmiştir (Doğangün ve ark. 2008) ve aripiprazol'ün la Tourette bozukluğunda tiklerin azaltılmasında etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 5).

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

Bu konuda yapılan iki çalışmadan ilki Stigler ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan çalışmadır. Bu çalışmaya yaşları 5–18 arasında değişen (ort. 12.2) beş tâne YGB tanılı çocuk alınmıştır. Bu çocukların iki tanesinde eşlik eden zekâ geriliğinin olduğu belirtilmiştir. Aripiprazol'ün başlangıç dozu 5–10 mg/gün arasında olup, hedef belirtileri tedavi etmek amacıyla tolere edilebildiği ölçüde doz arttırılarak, 10–15 mg/gün arasında değişen dozlarda (ort. 12 mg/gün) 20–24 hafta süreyle uygulanmış ve hastaların tümü tedaviye cevap vermiştir. Hastaların hiçbirisinde EPS, kalb atımı veya kan basıncında artış saptanmamıştır. Beş hastadan ikisinde hafif uyuklama hâli bildirilmiştir. Hastaların ikisi kilo kaybetmiş, bir tânesinin kilosu değişmemiş, bir tânesi kilo almıştır. Daha önceki çalışmalarda beyindeki DA ve 5HT sistemindeki bozuklukların YGB'de görülen davranım bozukluğunda rol oynadığı bilgisinden yola çıkarak, aripiprazol'ün DA2 ve 5-HT1A reseptörü üzerinde kısmî agonist, 5HT2A reseptörü üzerindeki antagonist etkisinin etkililik ve tolerabilite için önemli olabileceği bildirilmiştir (Stigler ve ark. 2004).

Valicenti-McDermott ve Demb (2006) gelişimsel geriliği olan ve aripiprazol tedavisi başlanan 24'ü otis-

Tablo 5. Atipik antipsikotiklerin haloperidol ile karşılaştırmalı olarak etki profilleri (Remschmidt ve ark. 2000, Green 2007b).

	Sedasyon	Antikolinerjik	EPR	Pozitif Semptomlar	Negatif Semptomlar	Oral Doz (mg/gün)
Klozapin	+++	+++	0?/+	+++	+++	25–600
Risperidon	+	+	+	+++	+++	1–12
Olanzapin	++	++	+	+++	+++	5–20
Ketiapin	+	+(+)	+(+)	+++	+++	150–750
Sertindol	+	+	+	+++	+++	16–24
Haloperidol	+	+	+++	+++	++	2–20

tik, 32 gelişimsel geriliği olan çocuğun dosyalarını geriye dönük olarak incelemişlerdir. Yaşları 5-19 arasında değişen ve 18'inde zekâ geriliği olan hastaların 13'ünde DEHB/yıkıcı davranım bozukluğu, 7'sinde duygudurum bozuklukları, ikisinde tepkisel bağlanma bozukluğu ve ikisinde uyku bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Aripiprazol tedavisinin başlangıç dozu ortalama 7.1±0.32 mg (0.17 mg/kg/gün) olup, idame dozu 10.55±6.9 mg (0.27mg/kg/gün) olarak belirlenmiştir. Takip eden klinisyenlerin klinik global izlemlerine göre hastaların %54'ünde saldırganlıkta, %48'inde hiperaktivitede düzelme ve 13 çocuğun 5'inde itkisellikte azalma bildirilmiştir. Aripiprazol'ün en sık bildirilen yan etkisi uykuya meyil ve özellikle 12 yaş altı çocuk grubunda belirgin kilo artışı olmuştur. Bu çalışma sonucunda yazarlar aripiprazol'ün gelişimsel geriliği olan çocuklarda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini fakat yaptıkları çalışmanın geriye dönük dosya taraması şeklinde olmasının ve standartlaştırılmamış izlemlerle sonuçların bildirilmesininden dolayı bu konuda yapılacak kontrollü, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Çocukluk çağı şizofrenisi

Erken başlangıçlı şizofrenide aripiprazol kullanımıyla ilgili yayınlar vak'a bildirimleriyle sınırlıdır ve bu konuda yapılmış tek randomize, plasebo kontrollü çalışma Robb ve arkadaşları tarafından yapılan ve Amerikan Psikiyatri Birliğinin 160. yıllık toplantısında poster olarak sunulan çalışmadır. Bu çalışmada 6 hafta boyunca şizofreni tanısı konulan ergenlere 2 sâbit doz (10 ve 30 mg/gün) tedavisi verilmiştir. Çalışmaya katılan ergenlerin %5'i yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. 6 hafta sonunda her iki doz tedavinin Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) skorlarıyla ölçülen etkinliğinin plasebodan anlamlı olarak üstün olduğu bulunmuştur (Sanford ve Keating 2008). Yaşları 10–17 arasında değişen, %57'si bipolar bozukluk, %24'ü tik bozukluğu ve %5'i şizofren, yaygın gelişimsel bozukluk veya davranım bozukluğu vak'alarından oluşan 21 çocuk ve ergenin dâhil edildiği 26 günlük, açık etiketli bir diğer çalışmada aripiprazol'ün etkililiği araştırılmıştır. Başlangıçta 2 mg/gün olarak başlanılan tedavi 20, 25 ve 30mg/gün maksimum dozlarında kullanılmış ve hastaların KGİ-D ölçeğinde düzelme veya çok fazla düzelme bulunduğu bildirilmiştir (Auby ve ark. 2007).

Davranım bozukluğu

Çocuk ve ergende yıkıcı davranım bozukluğunda aripiprazolun etkinliğini araştıran tek çalışma Findling ve arkadaşları tarafından (2008) yapılmıştır. Bu çalışmada davranım bozukluğu olan hastaların %52'sinde iki haftalık aripiprazol tedavisi sonrasında KGİ puanlarında düzelme olduğu bildirilmiştir. Aripiprazol'ün başlangıç dozu 0.1-0.2 mg/kg/gün şeklinde verilmiştir, kusma ve sersemlik gibi yan etkilerin görülmesi üzerine doz yarısına düşürülmüştür.

KAYNAKLAR

Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL (2002) Doubleblind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. Am J Psychiatry; 159: 1337–1346.

Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH (1984) Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects of learning and behavioral symptoms. Am J Psychiatry; 141: 1195-1202.

Auby P, Nyilas M, Mallikaarjun S, Forbes A, Carson WH (2007) Aripiprazole in child and adolescent psychiatric disorders: Effectiveness preliminary report. Eur Psychiatry; 22: 102.

Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Gernert B, Fleck DE, Pathak S, et al. (2004) The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. J Child Adolesc Psychopharmacol; 14: 593-600.

Biederman J, Mick E, Wozniak J, Aleardi M, Spencer T, Faraone SV (2005a) An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 15: 311-317.

Tablo 6. Aripiprazol'ün Çocuk ve Ergenlerde Kullanımıyla İlgili Yapılan Çalışmalar (Doğangün ve ark. 2008).

Çalışma	Çalışma Türü	Süre (hafta)	Vak'a sayısı	Etkinlik	Yan Etki
BİPOLAR BOZUKLUK					
Durkin 2004	Vak'a Serisi	12	24	Hastaların kendi bildirimleri: %42 kötü %42 iyi %16 mükemmel	Sedasyon, insomni, tremor bayılma, ajitasyon agresyon artmış anksiyete
Barzman ve ark. 2004	Retrospektif dosya taraması	63	30	KGİ-D ile ölçülen %67 oranında düzelme	Sedasyon, akatizi ve gastrointestinal rahatsızlık
Biederman ve ark. 2005	Retrospektif dosya taraması	1-84	41	KGİ-D ile ölçülen %71 oranında düzelme	Mide bulantısı, uykusuzluk, kusma, ajitasyon
Mech 2005	Retrospektif dosya taraması	6 haftadan uzun	15	BDI-Y ve RCDS ile ölçülen 13 MDB hastasının 11'inde, BB YMÖ 2 hastanın 1'inde düzelme	İştah artışı, duygudurumda dalgalanma ve kas seğirmeleri
Biederman ve ark. 2007	Açık etiketli, prospektif	8	15	Hastaların %95'inde KGİ-D ölçeğinde belirgin veya çok belirgin düzelme, YMÖ puanlarında %30 oranında düşüş	2 hastada EPS
Tramontina ve ark. 2007 6 8	Açık prospektif	6	8	Hastaların %70'inde mani semptomlarında %30 azalma, %20'sinde remisyon, %20'sinde SNAP skorlarında normalizasyon. KGİ-Ş puanlarında anlamlı düşüş	Kilo artışı, sialore, yorgunluk, sedasyon, konfuzyon, depresif semptomlar, iştahta artış veya azalma, tremor, sinirlilik, anksiyete
Nyilas ve ark. 2008	Plasebo-kontrollü, çift-kör	30	296	YMÖ, CGAS, GBI, CGI-BP, ADHD-RS-IV ölçeklerinin hepsinde anlamlı düzelmeler	En sık: uyku hâli, EPS, yorgunluk
TİK BOZUKLUKLARI					
Murphy ve ark. 2005	Vak'a Serisi	12	6	YGTSS skorlarında %56 düşüş	Diş gıcırdatma Yorgunluk, kilo alımı, ağız kuruluğu
Davies ve ark. 2006	Vak'a Serisi	70	3	MOVES skorlarında 16>7, 18>11, 9>7 oranında düşüş	İştahsızlık ve bulantı Daha az sıklıkla: çarpıntı, sedasyon ve organik sebep bulunamayan göğüs ağrısı
Duane, 2006	Araştırmacının Başlattığı çalışma	8	15	14 hastada mükemmel tik kontrolu	4 hastada mide bulantısı, 4 hastada kilo alımı, 4 hastada akatizi, 1 hastada kilo kaybı

Tablo 6. Aripiprazol'ün Çocuk ve Ergenlerde Kullanımıyla İlgili Yapılan Çalışmalar (Doğangün ve ark. 2008).

Çalışma	Çalışma Türü	Süre (hafta)	Vak'a sayısı	Etkinlik	Yan Etki
Yoo, Kim&Kim, 2006	Pilot Çalışma	8	14	YGTSS skorlarının %41 oranında düşüş	14 hastanın 4'ünde kusma, hipersomni, kilo alımı gibi yan etkiler
Yoo ve ark., 2007	Açık Etiketli	8	24	YGTSS skorlarının %53 oranında düşüş	hipersomni (%37.5), mide bulantısı (%20.8), baş ağrısı (%16.6), EPS (%8.3) ve akatizi (%8.3)
Seo ve ark. 2008	Açık etiketli	12	15	Motor tiklerde %10–100, Vokal tiklerde %-8–100 düzelme	Bulantı ve sedasyon
YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR					
Stigler ve ark., 2004	Açık etiketli	22	5	KGİ-D :"çok düzelme" veya "çok fazla düzelme"	2 hastada kilo kaybı, 1 hastanın kilosu korunmuş, 1 hastada kilo artışı 2 hastada hafif somnolans
Valicenti-McDermott Ve Demb, 2006	Retrospektif Dosya taraması	105	32 (24 otistik, 18 MR)	Agresyonda %54 düzelme (YGB olan çocukların 9'u, (%37'si), Hiperaktivitede %48, 13 çocuktan 5'inde dürtüsellikte azalma	En sık: uykuya meyil, özellikle 12 yaş altı çocuk grubunda belirgin kilo alımı

ADHD-RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorders Rating Scale. BB: Bipolar Bozukluk. BDI-Y (Beck Depression Inventory-Youth). CGAS: Children's Global Assessment Scale. CGI-BP: Klinik Global İzlenim-Bipolar Bozukluk versiyonu şiddet ölçeği. EPS: Ekstrapiramidal Semptom. GAS: Klinik Global Değerlendirme Ölçeği (Clinical Global Assessment Scale). GBI: General Behaviour Inventory. KGİ-D: Klinik Global İzlem-Düzelme Ölçeği (Clinical Global Impression of Improvement: CGI-I). KGİ-Ş: Klinik Global İzlem Şiddet Ölçeği (Clinical Global Impression of Severity: CGI-S). KMTB: Kronik Motor Tik bozukluğu. KMVTB: Kronik Motor ve Vokal Tik bozukluğu. KVTB: Kronik Vokal Tik bozukluğu. MDB: Major Depresif Bozukluk. RCDS: (Reynolds Child Depression Screen). SNAP: Swanson, Nolan ve Pelham Ölçeği. YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk. YMÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği (Young Mania Rating Scale: Y-MRS). GTB: Geçici Tik Bozukluğu. YGTSS: Yale Global Tic Severity Scale.

Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J, Spencer T, Aleardi M, Falzone R, Mick E (2005b) Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systematic chart review. CNS Spectr; 10: 141-148.

Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, et al. (2007) An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. CNS Spectr; 12: 683-689.

Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkridge SM, Temlett JA (2001) Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. J Clin Psychiatry; 62: 50-56.

Buitelaar JK (2000) Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. J Child Adolesc Psychopharmacol; 10: 19–26.

Buitelaar JK, van der Gaag, Cohen-Kettenis P, Melman CT (2001) A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. J Clin Psychiatry; 62: 239–248.

Campbell M, Small AM, Green WH, Jennings SJ, Perry R, Bennett WG, Anderson L (1984) Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. Arch Gen Psychiatry; 417: 650-656.

Croarkin PE, Emslie GJ, Mayes TL (2008) Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics in pediatric patients: a review of published cases. J Clin Psychiatry; 69: 1157-1165.

Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G (2002) Risperidone in the treatment of Tourette's Syndrome: A double-blind. place¬bo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol; 22: 31-39.

Doğangün B, Karaçetin G, Kayaalp L (2008) Çocuk ve Ergenlerde Aripiprazol Kullanımıyla İlgili Bir Gözden Geçirme. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi; 15: 163-175.

Durkin JP (2004) Aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol; 14: 505-506.

Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL (2000) A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 39: 509–516.

Findling RL (2002) Use of quetiapine in children and adolescents. J Clin Psychiatry; 63 (Suppl. 13): 27-31.

Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Demeter CA, Schulz SC. (2003a) A prospective. open-label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia. J Am Acad of Child Adolesc Psychiatry; 42: 170-175.

Findling RL, McNamara NK, Gracious BL (2003b) Antipsychotic Agents: Traditional and Atypical. Martin A, Scahill L, Charney DS, Leckman JL (editors) Pediatric Psychopharmacology Principles and Practice. Oxford: Oxford University Press, 328-340.

Findling RL (2008) Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. J Clin Psychiatry; 69 (Suppl. 4): 9-14.

Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, et al. (1999) Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 38: 960-965.

Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, et al. (2001) A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 11: 239-250.

Gillberg C (2000). Typical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry; 9 (Suppl. 1) :12-18.

Green WH (2007) Child & Adolescent Clinical Psychopharmacology, 4. Edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 91-159.

Güler SA ve Yazgan YM (2008) Antipsikotikler. Çetin FÇ (editor) Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 617-630.

Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M (2007) Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. Eur Child Adolesc Psychiatry; 16: 104-120.

Joshi PT, Capozzoli JA, Coyle JT (1988) Low-dose neuroleptic therapy for children with childhood-onset pervasive developmental disorder. Am J Psychiatry; 145: 335-338.

Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S (1995) The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. Life Sci; 57: 103-107.

Kastrup A, Schlotter W, Plewnia C, Bartels M (2005) Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole. J Clin Psychopharmacol; 25: 94-96.

Kranzler H, Roofeh D, Gerbino-Rosen G, Dombrowski C, McMeniman M, DeThomas C, et al. (2005) Clozapine: its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 44: 55-63.

Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. (1996) Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. Arch Gen Psychiatry; 53: 1090-1097.

Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, et al. (1998) Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 37: 377-385.

Lewis R (1998). Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. Can J Psychiatry; 43: 596-604.

Mandoki M (1997) Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. Biol Psychiatry; 41: 22.

Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J (1999) Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol; 9: 99-107.

Masi G. Mucci M. Millepiedi S (2002) Clozapine in adolescent in-patients with acute mania. J Child Adolesc Psychopharmacol; 12: 93-99.

McConville BJ, Sanberg PR, Fogelson MH, King J, Cirino P, Parker KW, Norman AB (1992) The effects of nicotine plus haloperidol compared to nicotine only and placebo nicotine only in reducing tic severity and frequency in Tourette disorder. Biological Psychiatry; 31: 832-840.

McConville B, Carrero L, Sweitzer D, Potter L, Chaney R, Foster K, et al. (2003) Long-term safety, tolerability and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial. J Child Adolesc Psychopharmacol; 13: 75-82.

McDougle CJ, Kem DL. Posey DJ (2002) Case serie: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 41: 921-927.

Mech A (2005) Assessing benefits of aripiprazole in depressed and bipolar children and adolescents: a naturalistic retrospective chart review study. Eur Neuropsychopharmacol; 15: 364-365.

Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC (1989) Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. J Pharmacol Exp Ther; 251: 238-246.

Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S (2000) Hair loss in psychopharmacology Ann Clin Psychiatry; 12: 35-42.

Miral S, Gencer O, Inal-Emiroglu FN, Baykara B, Baykara A, Dirik E (2008) Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. Eur Child Adolesc Psychiatry; 17: 1-8.

Naruse H, Naghata M, Nakane Y, Shirhashi K, Takesada M, Yamazaki K (1982) A multicenter double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders using a crossover design. Acta Paedopsychiatrica; 46: 173-184.

Nyilas M, Forbes A, Loze J, Laughton J, Johnson B, Aurang C, et al. (2008) Long-term efficacy and safety of Aripiprazole in children (10-17 yo) with mania. Eur Psychiatry 23: 232-3.

Perry R, Campbell M, Green WH, Small AM, Die Trill ML, Meiselas K, Golden RR, Deutsch SI (1985) Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective study. Psychopharmacol Bull; 21: 140-143.

Pool D, Bloom W, Mielke DH, Roniger JJ Jr, Gallant DM (1976) A controlled evaluation of loxitane in seventy-five adolescent schizophrenic patients. Current Therapeutic Research; 19: 99-104.

Remschmidt H, Schulz E, Martin PDM (1994) An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. J Child Adolesc Psychopharmacol; 4: 31-41.

Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E (2000) Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry; 9 (Suppl. 1): 9-19.

Sanford M, Keating GM (2008) Aripiprazole in adolescents with schizophrenia: profile report. CNS Drugs; 22: 529-30.

Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS (2003) A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette's Syndrome. Neurology; 60: 1130-1135.

Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA (1989) Controlled study of haloperidol pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry; 46: 722-730.

Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, Sharma RK, Rodriguez RA, Guillen R, Pupo-Guillen M (2001) A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol; 11: 415-424.

Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA (2004) A pilot study of risperidone, olanzapine and haloperidol in psychotic youth: a double blind, randomized, 8-week trial. Neuropsychopharmacology; 29: 133-145.

Spencer EK, Campbell M (1994) Children with schizophrenia: diagnosis phenomenology and pharmacotherapy. Schizophrenia Bulletin; 20: 713-725.

Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A (2002) Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 41: 1026–1036.

Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ (2004). Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol; 14: 455-463.

Taylor DM (2003). Aripiprazole: a review of its pharmacology and clinical use. Int J Clin; 57: 49–54.

Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF, de Souza CK, Rohde LA (2007) Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. CNS Spectr; 12: 758-762.

Turgay A (2005) Treatment of comorbidity in conduct disorder with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Essent Psychopharmacol; 6: 277-290.

Valicenti-McDermott MR, Demb H (2006) Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. J Child Adolesc Psychopharmacol; 16: 549-560.

van Bellinghen M, de Troch C (2001) Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. J Child Adolesc Psychiatry; 11: 5–13.

Werry JS, Aman MG (1975) Methylphenidate and haloperidol in children. Effects on attention, memory, and activity. Arch Gen Psychiatry; 32: 790-795.

Yağcıoğlu AEA (2007) Antipsikotik İlâçların Etki Mekanizmaları: Şizofreni Tedavisinde Atipiklik Bir Üstünlük mü Türk Psikiyatri Dergisi; 18: 364-374.