

Çocukluk ve Ergenlik Dönemi Şizofrenisinde Tedavi

Selahattin ŞENOL*

ÖZET

Şizofreniye ilişkin en tutarlı bilgiler bozukluğun geç ergenlik ya da erken erişkinlik döneminde başladığıdır. Çocuk ve ergenlerde görülen psikotik bozukluklar içinde yer alan şizofreni, bu yaş grubunda oldukça seyrek görülmektedir. Erken ya da çok erken başlangıçlı şizofreni terimleri ile isimlendirilen çocukluk ve ergenlik dönemi şizofrenisi, bozukluğun daha şiddetli ve süregelen formu olarak kabul edilmekte ve daha güçlü bir biyolojik yatkınlığı yansıttığı düşünülmektedir. Bu yazıda çocukluk ve ergenlik döneminde görülen şizofreninin tedavisi, klasik ve atipik anti-psikotiklerin kullanımı başlıklarında ele alınarak konu ile ilgili yazın bilgisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, ergen, şizofreni, erken başlangıçlı şizofreni, tedavi, seyir, sonlanım.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2001;4:25-37

SUMMARY

Treatment of Childhood and Adolescent Schizophrenia

The most consistent finding related to schizophrenia is its onset in the late adolescence or early adulthood. Schizophrenia, which takes places in the psychotic disorders of child and adolescents, is rather rare in this age group. Child and adolescent schizophrenia, also called early or very early onset schizophrenia, is accepted as more severe and more chronic form of the disease and suggested to reflect stronger biological aspect. In this paper schizophrenia in childhood and adolescent period will be

reviewed in the light of literature, and handled under the topics of treatment, use of conventional and the atypical neuroleptics.

Key Words: Child, adolescent, schizophrenia, early onset schizophrenia, treatment, course, outcome.

GİRİŞ

Çocuk ve ergenlerde şizofreni tedavisi, şizofrenik belirtileri ortadan kaldırmaya yönelik özgül tedavi ve hastalık sonucu çocuk ve ailenin ruhsal, sosyal, eğitimsel ve kültürel gereksinimlerine yönelik genel tedavi olmak üzere çok yönlü bir tedavi programını gerektirmektedir. Bu yaş grubunda şizofreni ile karışan ya da sıklıkla bu bozukluğa eşlik eden duygulanım, gelişimsel ve davranış bozuklukları ile organik durumlara bağlı psikiyatrik bozuklukların ve biyopsikososyal stres etkenlerinin ayırıcı tanı ve tedavide göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Genellikle erişkinlik öncesinde, özellikle de prepubertal çocuklarda şizofreni tanısı koymak oldukça zordur. Tıbbi, nörolojik, psikiyatrik ve gelişimsel değerlendirmeye ek olarak tedaviye yönelik değerlendirme yapılarak hedef belirtiler saptanmalıdır. İlaça başlamadan önce klinisyen eksiksiz bir fizik muayene ve tam kan sayımı, karaciğer işlevleri ve idrar tetkikini içeren temel laboratuvar çalışmalarının yapıldığından emin olmalıdır. Tedavinin seçimi, özel gelişimsel eksikliklerin yerine konulması, sosyal beceri eğitimi, ailenin psiko-egitimsel tedavisi ve destekleyici bireysel psikoterapi gibi yoğun ve kapsamlı bir programı

* Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, ANKARA

gerektirmektedir. Gün içi tedavi, hospitalizasyon ya da yatırılarak uzun dönem tedavi gerekebilir. Eğer sanrı ve varsanılar gibi pozitif psikotik belirtiler belirgin bozulmaya yol açıyor ya da diğer girişimsel çabalara engel oluyorsa ilaç başlamak gerekir. Apati, sosyal geri çekilme gibi negatif belirtiler de ilaç kullanmayı gerektirmekte, bu durumlarda yeni nöroleptik ilaçların güçlü tedavi edici etkisinden yararlanılmaktadır (Dulcan ve ark. 1998).

Erken başlangıçlı şizofreni tedavisinde ilaç tedavileri, psikoterapötik yaklaşımlar, aile yönelimli yaklaşımlar ve rehabilitasyona yönelik yaklaşımların uygulandığı çok yönlü tedavi esastır. Antipsikotik ilaçlar ise bu tedavinin kilit noktasını oluşturmaktadır.

KLASİK NÖROLEPTİKLER

Bu ilaçlar dopamin antagonisti etki gösterip, postsinaptik reseptörlerde blokaj yapmaktadırlar. Dopaminerjik nöronların depolarizasyonuna bağlı olarak etkileri 3-6 hafta arasında başlar. Antipsikotik tedaviye alınacak olanlarda karaciğer işlev testleri, hareket bozukluğu ölçekleri, kan basıncı ve nabız hızına bakılmalıdır. Günümüzde yeni ilaçların keşfi ve antipsikotiklerin yan etkilerinin giderek daha iyi bilinmesi bu ilaçların kullanım alanlarını giderek daraltmaktadır. Çocuklarda şizofreninin farmakolojik tedavisine ilişkin sonuçlar klinisyen deneyimleri ya da olgu sunumları ile sınırlı olup, sistemli çalışmalar ancak yakın zamandaki literatürde yer almaktadır. Bunlardan biri onaltı çocuk ile yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmadır ve yazarlar izleme çalışmasının sürdürüldüğünü bildirmişlerdir. Sonuçta haloperidol varsanılar ve perseküsyon düşüncelerini de içeren pek çok belirtiyi azaltmada plaseboya üstünlük göstermiştir (Spencer ve ark. 1992).

Çocuklar için kullanılan en yaygın doz günde 0.25-6.0 mg haloperidol ya da 10-200 mg klorpromazin ya da eşdeğer dozda diğer antipsikotik ilaçlardır. Geç ergenlik döneminde erişkin dozları kullanılabilir. Erken ergenlik bunların arasında olup dozun denenerek ayarlanması gerekir. Sürdürme tedavisinde genellikle yatma zamanı günlük tek doz tercih edilse de titrasyon aşamasında yan etkiyi en az düzeye indirmek ve daha uygun doz ayarlaması yapmak için bölünmüş dozlar verilebilir. Pek çok nöroleptik, çocuk ve ergenlerde orta düzeyde etkinlik gösterirler (Teicher ve Glod 1990).

Geleneksel bir nöroleptiğin bir diğerine üstünlüğü kanıtlanmasa da düşük potensli olanlar sedasyon, bilişsel donukluk ve hafıza kaybı yapmaları nedeniyle

okulda öğrenmeyi ve tedavi programlarını etkileyeceği düşünülerek tercih edilmemektedir. Haloperidol gibi yüksek potensli olanlar bile yetişkinlerden daha sık sedasyona neden olurlar. Nöroleptiklerin neden olduğu ekstrapiramidal belirtilerin sıklığında yaşa bağlı farklılıklar vardır. Bu belirtiler okul öncesi çocuklarda göreceli olarak seyrek görülürken, 10-19 yaşları arasında distoni ve parkinsonizm belirtileri en yüksek sıklık düzeyine ulaşırlar. Akatizi ise bundan farklı olarak 20-30 yaşlar arasında en sık görülür. Sürekli hareket halinde olma, tedirginlik gibi belirtilerle ortaya çıkan akatizinin çocuklarda hiperaktiviteden ayırılması güç olabilir. Çocuk ve ergenlerde nöroleptiklerin neden olduğu geç diskinezinin sıklığı çeşitli araştırmalarda %8-51 arasında bulunmuştur. Geç diskinezi çocuk ve ergenlerde 5 ay gibi kısa bir süre içinde ortaya çıkabilir, hatta sabit bir tedavi dozu sürerken görülebilir. Tipik bir nöroleptiğin uzun süre kullanımının geç diskineziye yol açabileceği gözönüne alındığında genç şizofreni hastaları için negatif belirtilerin tedavisinde klozapin gibi atipik antipsikotikler uygun bir seçenek olarak düşünülmektedir (Teicher ve Glod 1990).

YENİ ANTİPSİKOTİKLER

Düşük nörolojik yan etki ve yüksek antipsikotik etki gösteren bu ilaçlar klasik antipsikotik ilaçlar kadar etkilidirler. Etki mekanizmaları klasik antipsikotik ilaçlardan farklıdır. Bu ilaçlar yüksek oranda D₂ reseptörleri ve diğer nörotransmitterler üzerinden etkili olup çok az oranda ekstrapiramidal belirtiyeye yol açarlar. Atipik antipsikotiklerin klasik ilaçlara yanıt alınmayan ya da bu ilaçlarla ciddi yan etkiler ortaya çıkan olgularda kullanılmaları önerilmektedir. Ancak son yıllardaki yayınlarda bu ilaçların şizofreni tedavisinde ilk seçenek olarak seçilip seçilmeyeceği tartışılmaya başlanmıştır (Lieberman 1996).

Geliştirilen yeni antipsikotiklerin klasik nöroleptik ilaçların yerini alabileceği düşünülmektedir. Çift kör bir çalışmada klozapin çocuk ve ergenlerdeki erken başlangıçlı şizofrenide hem pozitif hem de negatif belirtiler yönünden haloperidole üstün bulunmuştur (Kumra ve ark. 1996). Risperidon erişkinde hızla tercih edilen bir ilaç olmaktadır, bu ilaç genç şizofreni hastaları için de uygun olabilir, ancak bu alanda sadece küçük olgu serileri yayınlanmıştır (Armenteros ve ark. 1997, Qintana ve Kesvahan 1995). Risperidonun yan etki profili diğer nöroleptiklerden daha ılımlı olsa da çocuklar ilaca bağlı ekstrapiramidal belirtilere daha hassastırlar (Mandoki 1995).

Yeni antipsikotik ilaçlar hem dopamin hem de serotonin reseptörlerine etkilidirler. Ortalama etkin dozları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu ilaçlara ilişkin elde edilen bilgiler genellikle erişkin hastalarla yapılan araştırma sonuçlarına dayanmakta, çocuk ve ergenlerde sınırlı sayıda ve olgu sunumu ya da küçük olgu serilerini içeren araştırmaya rastlanmaktadır. Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotiklerin kullanımına ilişkin yazın bilgisini gözden geçirdikleri araştırmalarında Toren ve arkadaşları (1998), birinin klozapin, ikisinin amisülpirid ve ikisinin de tiyaprid ile olmak üzere toplam 5 adet çift kör plasebo kontrollü klinik çalışma yapıldığını (toplam 105 hasta ile); klozapinle (10 araştırma), risperidonla (7 araştırma), olanzapinle (1 araştırma), sulpiridle (4 araştırma), tiyapridle (1 araştırma) ve remoksiprid ile (1 araştırma) olmak üzere toplam 24 açık etiketli araştırma (toplam 387 hasta ile) yapıldığı; olanzapinle bir geriye dönük araştırma (8 hasta ile) yapıldığı, ayrıca; klozapinin (14 araştırma), risperidonun (13 araştırma), sülpiridin (3 araştırma), tiyapridin (1 araştırma), klotiyapinin (1 araştırma) ve olanzapinin (1 araştırma) kullanıldığı 33 olgu serisinin yayınlandığını belirlemişlerdir.

Klozapin

Dibenzodiazepin grubu olan ve alışılmışın tersine D₂ reseptör afinitesi olan atipik bir antipsikotik ilaçtır. Araştırmalarda 100-700 mg/gün (ortalama 350 mg) dozlarının tedavide etkili olduğu gözlenmiştir. En önemli yan etkisi agranülozitozdur. İlacın verildiği ilk günde daha sık olmak üzere çocuk ve gençlerin %30-40 kadarında akut distonik reaksiyon görülür. Parkinson belirtileri ise çok daha az görülür ve 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. İlaç kullananların %1.2-11 kadarında da akatizi görülmektedir. Çocuk ve ergenlerde en sık görülen yan etki tükrük salgısının artması olarak bildirilmektedir. Klozapinin diğer yan etkileri erişkinlerdekine benzerken, kilo alımı çocuk ve ergenlerde erişkinlerden daha fazla olmaktadır (Frazier ve ark. 1994). Diğer yan etkileri arasında uyku hali, epileptik nöbet, ateş, kalp hızında artma ve ortostatik hipotansiyon bulunmakta, ilaç kullanımına bağlı bulantı, kabızlık ve idrar kaçırma da görülebilmektedir. Benzodiyazepinlerle birlikte kullanıldığında solunum durmasına, lityum ile kullanımında ise şiddetli nöroleptik malign sendroma yol açabilmektedir (Meltzer 1992). Ayrıca ilacın çocuklarda obsesif kompulsif belirtilere yol açtığı (Mozes ve ark. 1994) ve bir ergende akut pankreatite neden olduğunu bildiren yayınlar da vardır (Frankenburg ve Kando 1992).

Gordon ve arkadaşları (1994) erken başlangıçlı şizofreni tanısı alan ve klozapin kullanan 20 hastanın tedavi sonucunu sundukları araştırmalarında, deneklerden ikisinin nötropeni, ikisinin tonik-klonik nöbet ve birinin kilo alımı nedeniyle olmak üzere beşinin tedaviyi bırakmak zorunda kaldığını bildirmişlerdir. Şizofrenik bozukluğu olan tedaviye dirençli ya da geç diskinezi geliştiren ergenlerde, haftada bir beyaz küre sayımı yapılarak kullanılması önerilmektedir. Genel olarak 16 yaşın üstündeki ergen ve erişkinlerde kullanılırken, son yıllarda daha küçük yaş gruplarında da kullanımı ile ilgili olgular bildirilmektedir (Towbin ve ark. 1994).

Kumra ve arkadaşlarının (1996) klozapin ve haloperidolün etkinliğini karşılaştırdıkları altı haftalık çift kör araştırmalarında; yaşları ortalama 14 olan ve klasik nöroleptiklere yanıt alınamayan 21 çocukluk başlangıçlı şizofreni olgusunda klozapinin negatif ve pozitif belirtiler olmak üzere psikozun tüm ölçümlerinde haloperidole üstün olduğu belirlenmiştir. Hastaların 13'ü 30±15 ay daha klozapin almayı sürdürmüşler, toplam 21 hastanın ikisinde oldukça belirgin düzelme, onbirinde iyileşme, yedisinde hafif derecede düzelme ve birinde ise kötüleşme belirlenmiştir. Birmaher ve arkadaşları (1992) ergenlerde erişkinler için önerilenden daha düşük dozda (300 mg/gün) klozapine yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Towbin ve arkadaşları da (1994) 14 yaşındaki bir şizofrenik erkek hastada 400 mg/gün dozundaki klozapin ile hem pozitif hem de negatif belirtilerde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Mozes ve arkadaşları (1994) yaşları 10-13.5 arasında değişen 4 şizofrenik çocukta, en yüksek 175-300 mg/gün dozlarındaki klozapin ile tedaviye yanıt baktıkları araştırmalarında; iki hafta sonunda deneklerin üçünde belirtilerde belirgin azalma, 10-15 haftalık tedaviden sonra ise tümünde günlük işlevler, sosyal ilişkiler, okul başarısı ve diğer psikotik belirtilerde düzelme saptamışlardır. Klasik antipsikotiklerden yararlanamayan erişkin hastaların %30-60'ında klozapinin etkili olduğu bildirilirken (Meltzer 1992), 11 ergen ile yapılan bir araştırmada hastaların yarısından fazlasında (%58) klozapin ile belirgin düzelme saptandığını belirtilmektedir (Frazier ve ark. 1994).

Remschmidt ve arkadaşları (1994) en az iki klasik nöroleptikle tedaviye yanıt alınamayan 36 şizofrenik ergenle yaptıkları açık bir klinik çalışmada 50-800 mg/gün arasındaki dozlarda klozapini ortalama 154

gün kullanmışlar; dördünde tam remisyona olmak üzere hastaların 27'sinde (%75) belirgin semptomatik iyileşme bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca negatif belirtilerde de bir düzelme olmasına karşın pozitif belirtilerdeki düzelmenin daha belirgin olduğunu, 3 hastada klozapine yanıt alınmadığını ve 6 hastanın ise yan etkiler nedeniyle tedaviyi sürdüremediğini belirtmişlerdir.

İlacın iki gün 12.5 mg olarak uygulanması, sonraki her iki günde bir 25 mg artırılarak planlanan doza çıkılması önerilmektedir (Towbin ve ark. 1994). İlaçla yapılan tüm araştırmalarda pozitif belirtilerde iyileşme bildirilirken, negatif belirtilerdeki benzer düzelme bazı araştırmalarda gösterilmiştir. Burke ve arkadaşları (1995) hafif mental retardasyonun olduğu 14 yaşındaki bir şizofrenik ergende klozapin tedavisi ile bilişsel işlevlerde iyileşme olduğunu bildirmişler, diğer bir araştırmada da klozapinin eğitimsel becerileri düzelttiği gösterilmiştir (Mozes ve ark. 1994). Onüç yaş altındaki 11 dirençli şizofreni olgusu ile yapılan bir araştırmada istatistiksel olarak tüm parametrelerde, pozitif belirtiler başta olmak üzere belirgin azalma olduğu, en fazla düzelmenin ilk 6-8 haftada gerçekleştiği ve en sık yan etkiler olarak uyku hali ve salya artışı olduğu, agranülositozun görülmediği bildirilmiştir. Sonuç olarak klozapinin erken başlangıçlı şizofreni olgularında önerilen bir ilaç olduğu bildirilmektedir (Turetz ve ark. 1997).

Olanzapin

Olanzapin 1982'de İngiltere'de klozapinden üretilmiştir, bir thienobenzodiazepindir, biyokimyasal profili klozapine çok benzer. Olanzapinin 5-HT₂ blokajı, dopamin reseptör blokajının yaklaşık sekiz katıdır. Klozapinden farklı olarak güçlü D₂ reseptör blokajı yoktur. Olanzapinin emilimi yiyecek ile etkileşmez. Olanzapin %93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yaş, cinsiyet ve etnik farklılıkların olanzapin konsantrasyonuna etkisi oldukça düşüktür. Diğer ilaçlarla etkileşimi çok az düzeydedir. Başlangıç dozu günlük 10 mg olup ortalama 10-30 mg doz aralığında kullanılır. Yarılanma ömrünün uzun olması günde tek doz verilmesi kolaylığı getirir. Yan etkileri arasında kilo artışı, uyku hali, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon ve ağız kuruluğu yer alır. Ekstrapiramidal yan etki ve nöbet geliştirme riski düşüktür, ancak seyrek de olsa akut distoni, akatizi ve nöroleptik malign sendrom gözlenmiştir. Geçici ya da doz ile ilişkili prolaktin artışına ve orta derecede kilo artışına yol açabilir. Hematolojik değişikliklere neden olmadığı

bildirilmektedir (Van Kammen ve Marder 2000). Haloperidol ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesini arttırmada daha etkin olduğu ve hastaneye yatış oranlarının diğer tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilmektedir. Olanzapin bir ilk seçenek antipsikotiktir.

DSM-III-R tanı ölçütleri kullanılarak şizofreni tanısı alan 23 çocuk ve ergen hasta ile yapılan açık bir pilot araştırmada olgulardan sekizi 8 hafta süresince olanzapin, onbeşi 6 hafta süresince klozapin kullanmıştır; sonuçlar bazı ölçeklerle karşılaştırılmıştır. Olanzapin ile klozapinde olduğu kadar olmasa da iyi sonuçlar elde edilmiştir. Olanzapin kullanan olgularda kısa psikiyatrik derecelendirme ölçeğinde %17, negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinde %27 ve pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinde %1 düzelme olduğu bildirilmiştir. Araştırmada olanzapinin orta derecede tolere edildiği, en sık görülen yan etkileri olarak; iştah artışı, konstipasyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, uyku hali, uykusuzluk, konsantrasyon güçlüğü, taşikardi, karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, ajitasyonda artma görülmüştür. Nötropeni oluşmamış, anormal EEG değişikliği ve nöbet bildirilmemiştir. Olanzapinle tedavide anormal hareketler ve ekstrapiramidal yan etki çok az düzeydedir. Klozapin ve olanzapin için yan etkiler değerlendirildiğinde hipersalivasyon dışında benzer oldukları, bu yan etkinin klozapinle oldukça sık olduğu izlenmiştir. Baş ağrısı, halsizlik ve uykusuzluk yakınmaları ise olanzapinle tedavi edilenlerde daha fazla getirilmiştir. Sonuçta tipik nöroleptiklere yanıt vermeyen tedaviye dirençli erken başlangıçlı şizofreni tanısı alan çocuk ve ergen bazı olgularda olanzapin tedavisinin psikoz belirtilerini azaltmada etkili olabileceği öne sürülmüş, ancak çift kör plasebo kontrollü araştırmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır (Kumra ve ark. 1998).

Olanzapinin erişkinlerde olduğu gibi çocuk ve ergenlerde de etkili olduğu (Mandoki 1997, Kumra ve ark. 1998, Horrigan ve ark. 1997), çocuk ve ergenlerde klozapine benzer ve en az onun kadar etkili olduğunu bildiren yayınlar yanında (Mandoki 1997), nöroleptiğe yanıt alınmayan çocukluk başlangıçlı şizofreni olgularında klozapinin daha üstün olduğunu bildiren (Kane ve Honigfeld 1988) araştırma sonuçları vardır. Şizofreni tedavisinde olanzapinin farmakolojisi, farmakokinetik etkileri, etkinliği ve yan etkileri, ilacın üstünlükleri ve dezavantajlarının tartışıldığı bir derleme yazısında; olanzapinin şizofreninin akut evresinde en az tipik antipsikotikler kadar etkili

olduğu, iyi tolere edildiği, haloperidole göre ekstrapiramidal yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmiştir. Son bilgilere göre olanzapinin negatif belirtilerin tedavisinde haloperidolden daha etkili olabileceği, hatta ön verilere göre hastalığın yinelenme oranının (relaps) daha düşük olabileceği ileri sürülmektedir. Sonuç olarak psikotik hastaların tedavisinde olanzapinin yeri yeterince aydınlatılamamıştır ve ilacın uzun dönemdeki etkinliği, negatif belirtili ve klasik nöroleptiklere dirençli olgularda kullanımı konusunda daha fazla bilgiye gereksinim vardır. Yine de olanzapin şizofreni tedavisinde kullanılacak yeni antipsikotik ilaçlar içinde ümit veren bir seçenek olarak görülebilir (Kando ve ark. 1997).

Risperidon

Bir benzisoksazol türevidir. Güçlü serotonin (5-HT_{2A}) ve zayıf dopamin (D₂) reseptör blokörü etkiye sahiptir. D₁ ve D₂ antagonisti etkisi haloperidolden azdır. Daha çabuk etki etmekte ve negatif belirtiler üzerinde haloperidolden üstün bulunmaktadır (Green 1995). İlacın günlük dozunun bir ya da iki kereden verilebileceği önerilmektedir. Metabolize edilirken aynı izoenzimleri kullandıklarından risperidon kullanımı sırasında klomipramin ve eritromisin aynı anda kullanımından kaçınılması önerilmektedir (Fisman ve ark. 1996).

En sık rastlanan yan etkileri konsantrasyon güçlüğü, insomni, sedasyon, ajitasyon, anksiyete ve rinitistir. Kilo alma, taşikardi, konstipasyon ve postural hipotansiyon daha az olmakla birlikte görülebilmektedir. Prolaktin düzeyini artırır, buna bağlı galaktore ve adet düzeni bozulması olabilmektedir. Ekstrapiramidal yan etkileri 6 mg/gün dozlarında plasebodan farksız bulunmuştur. Çok merkezli bir araştırmada (Marder 1992), risperidonun şizofreninin negatif ve pozitif belirtilerinde etkili olduğu günlük dozun 6 mg olduğu bildirilmiştir. Yazar, risperidonun bu dozda 20 mg haloperidolden daha etkili olduğunu ve ekstrapiramidal yan etkilerinin de çok az oranda görüldüğünü bildirmektedir. Aynı şekilde Schooler (1994) haloperidol, risperidon ve plasebo etkisini karşılaştırmış; haloperidol 20 mg/gün dozda plasebodan üstün bulunamazken, risperidon 6 mg/gün gibi düşük dozda negatif belirtiler üzerinde önemli değişiklikler oluşturmuş ve ekstrapiramidal belirtilerde artış olmamıştır. Hatta bu dozda risperidon alan hastalardaki ekstrapiramidal belirtilerin plasebo alan hastalardan yüksek olmadığı ileri sürülmektedir.

Ancak doz 10 mg'ın üstüne çıkılırsa haloperidole yakın ekstrapiramidal belirti gözlenmektedir.

Kronik ve tedaviye dirençli hastalarda 4-8 mg dozda hem pozitif, hem de negatif belirtiler üzerine haloperidolden daha etkili bulunmuştur. Tedaviye 1 mg ile başlanması önerilmektedir. Zorunlu durumlarda 16 mg'a dek çıkılabilir (Marder 1992). Şizofreni tanılı 139 hasta ile yapılan bir araştırmada risperidonun hostilite üzerine haloperidol ve plasebodan daha seçici olarak etkili olduğu bildirilmektedir (Czobor ve ark. 1995). Karşılaştırmalı çalışmalarda gerek yan etki, gerekse klinik etkinlik yönünden klozapinden farksız bulunmuştur. Blin ve arkadaşları (1996) akut şizofrenik atak nedeniyle kliniğe yatırılan 62 hastada risperidonun antipsikotik ve anksiyolitik etkilerini haloperidol ve metotrimoprazin ile karşılaştırmışlar ve sonuçta risperidonun şizofrenik hastalarda etkili bir antipsikotik ve anksiyolitik ilaç olduğunu belirtmişlerdir. Huttunen ve arkadaşları (1995) risperidonun akut şizofrenik ataklarda en azından züklopentiksol kadar etkin olduğunu bildirmişlerdir. Risperidonun etkisinin başlaması belirgin olarak daha kısa bulunmuş; risperidon alan hastalar daha az ekstrapiramidal yan etkilerden yakınmış ve daha az antiparkinsoniyen ilaç tedavisine gereksinim duymuşlar. Geriye dönük olarak bir yıl boyunca risperidon kullanım sonuçlarının analiz edildiği bir araştırmada ise, etkili risperidon tedavisi ile hastanedeki kalış süresinin azaldığını belirlemişlerdir. Bir yıllık risperidon tedavisini tamamlayan 27 hastanın hastanede kalış süresi klasik antipsikotik ilaç tedavisindeki hastalarla karşılaştırılmış, risperidon tedavisine başlandıktan sonraki dönemde hastanede kalınan gün sayısı 106'dan 85'e olmak üzere %20 azalmıştır (Addington ve ark. 1993).

Yazın bilgisinde risperidonun tedaviye dirençli şizofreni olgularında hem negatif hem de pozitif belirtilere etkili olduğu vurgulanmaktadır. Buna karşın Daradkeh ve arkadaşları (1996) tedaviye dirençli hastalarda risperidonun etkili olduğunu, ancak pozitif belirtili ajite ve impulsif hastalarda ilacın iyi bir seçim olmadığını belirtmişlerdir. Cozza ve Edison (1994) klasik antipsikotiklere yeterli yanıt alınamayan şizofreni tanısı almış, biri kız diğeri erkek 15 yaşındaki iki olguyu risperidon ile tedavi etmişlerdir. Tedaviye günlük 1 mg doz ile başlamışlar ve hızla 6 mg/gün doza çıkmışlardır. Her iki ergende belirgin ekstrapiramidal yan etki ortaya çıkmış, yazarlar bu yan etkiye ergenlerin yetişkinlerden daha duyarlı oldukları sonu-

cunu ileri sürmüşlerdir. Doz günde iki kez 1mg doza inildiğinde yan etkiler kaybolmuştur. Bir hafta içinde her iki hastanın negatif ve pozitif belirtilerinde belirgin bir azalma izlenmiştir. Quintana ve Keshavan (1995) yaşları 12 ile 17 arasında olan 4 şizofrenik hastayı 4-5 mg/gün dozlarda risperidon ile tedavi etmişler, 3 hastanın yan etki olmadan negatif belirtilerinde önemli bir iyileşme gözlemişlerdir. Grcevic ve arkadaşları (1996) klinik olarak psikotik bozukluk tanısı konan ve onbiri daha önce kullandıkları nöroleptik tedavisinden yararlanmayan, 9-20 yaşları arasındaki 16 çocuk ve ergende risperidon kullanmışlar, hastaların biri dışında tümünün belirtilerinde düzelme izlemişlerdir. Armenteros ve arkadaşları (1997) 11 ve 18 yaşları arasındaki 10 şizofrenik ergen ile çalışmışlar, günlük 4-10 mg arasında değişen dozlarda risperidon ile tedavi sonrasında belirtilerde anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Şizofren ergenlerde risperidonun etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç olarak görüldüğünü belirtmişlerdir. Konu ile ilgili yazın bilgisi gözden geçirildiğinde, risperidonun 16 yaşın üzerindeki şizofreni olgularının tedavisinde klinisyenler için ek bir seçenek oluşturacağı düşünülmektedir.

Sülpirid

Bir benzamid derivativesidir. Limbik D₂ reseptörlerine yüksek afinite göstermesi bir üstünlüğüdür. Mezo-limbik sistemde dopamin dönüşümünde artışa neden olmaktadır. Düşük potensli nöroleptiklere benzemektedir. Ancak kan beyin engelinde düşük penetrasyon gösterdiğinden yüksek dozlarda kullanılması gerekir. Çift kör araştırmalarda haloperidol ve klorpromazin kadar etkin bulunmaktadır. Genel olarak klorpromazinden daha hızlı etki etmektedir. Göreceli üstünlüğü yan etkilerinin olmayışıdır. Çok az otonomik ve kardiyovasküler yan etkisi vardır, hafif sedatif etki gösterir. 600-1800 mg dozlarında antipsikotik etki gösterir. Klinik etkilerinin diğer ilaçlara göre daha çabuk başladığı düşünülmektedir. Çocuk ve ergenlerde kullanımına ilişkin henüz yeterince deneyim bulunmamakta ve 18 yaşın altında kullanımı önerilmemektedir. Avrupa, İsrail ve Japonya'da 1969 yılından beri kullanılmakta, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise henüz bulunmamaktadır (Toren ve ark. 1998).

Uzun süreli sülpirid tedavisinin büyüme hormonunun salınımı üzerine etkisi 5-13 yaşları arasındaki mental retarde 11 çocukta çalışılmış, on gün sonraki değerlendirmede büyüme hormonu bazal düzeyi ve uyarıya yanıtında herhangi bir değişim bulunmamıştır. Üç

aylık tedavi sonrasında 3 olguda uyarıya küntleşen büyüme hormonu yanıtı alınmış, bir olguda ise büyüme hormonu bazal düzeyi yüksek bulunmuştur (Brambilla ve ark. 1981). İlacın genel olarak iyi tolere edildiği, nadiren ekstrapiramidal yan etkilere yol açtığı, diğer yan etkilerinin sedasyon, depresyon, akatizi, kilo alma, galaktore ve amenore olduğu bildirilmektedir (Robertson ve ark. 1990).

Toplam 73 hasta ile yapılan 4 açık etiketli klinik araştırma ve toplam 6 hasta ile yapılan 3 olgu sunumunda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (Chartier 1974), sosyal fobi (Kazuhiko 1975), şizofreni (Dalery ve ark. 1984), yaygın gelişimsel bozukluklar (Scott ve Eames 1988, Eggers ve ark. 1993, Rothenberger 1993), Tourette ve obsesif kompulsif bozukluk (Eggers ve ark. 1993) ile depresif ve anksiyete belirtileri (Nissen 1981) olan çocuk ve ergenlerde sülpirid kullanımı araştırılmıştır. Gilles de la Tourette sendromlu 114 denekte (10-68 yaşlar arası) günlük ortalama 200-1600 mg sülpirid kullanımı ile ilgili olarak yapılan bir araştırmada ilacın etkinliği %59 olarak belirlenmiş ve en sık görülen yan etkiler sürekli uyku hali ve depresyon olarak bildirilmiştir. Bu araştırmada geç diskineziye rastlanmamıştır (Robertson ve ark. 1990). Kendini yaralama davranışlarında dopaminerjik, serotonerjik ve opiyaterjik nörotransmitter sistemleri rol oynamaktadır. Dört otistik olgu ile yapılan bir araştırmada sülpiridin kendine yönelik yaralayıcı davranışları belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Rothenberger 1993). Sonuçta yazarlar ilacın temel kullanımının şizofreni tedavisi için olmasını, diğer endikasyonlar için kullanımında ise kararsız kaldıklarını belirtmektedirler.

Tiaprid

Özellikle ekstrasitriatal dopamin reseptörlerine olmak üzere seçici D₂ antagonisti olan bir diğer benzamid derivativesidir. Avrupa ülkelerinde pazarlanmasına karşın Amerika Birleşik Devletleri'nde satışı yoktur. Erişkinlerde bazen ısrarlı geç diskinezide kullanılmaktadır (Perenyl ve ark. 1985). Sülpiridin tersine tiapridin hiçbir antipsikotik etkisi yoktur. Yaşları 10-17 arasında değişen şiddetli kekemeliğin olduğu 10 çocuğun 20 hafta tiaprid ile (3-10 mg/kg/gün dozlarında) tedavisinin yararlı olduğu (Rothenberger ve ark. 1994), plasebo kontrollü-çift kör bir başka araştırmada ise yaşları 7-18 arasında değişen 27 çocukta şiddetli tikleri azalttığı gösterilmiştir (Eggers ve ark. 1988). Yazarlar nöropsikolojik ölçümlerde ilacın bi-

lişsel işlevler üzerine herhangi bir yan etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Amisülpirid

Dopamin antagonisti amisülpirid ile yapılan çocuk ve ergen hastaların da olduğu çift kör plasebo kontrollü bir araştırmada ilaç 27 şizofrenik hastanın sekizinde negatif belirtilerde belirgin bir düzelme oluştururken, dördünde pozitif ve negatif belirtilerde kötüleşmeye yol açmıştır. Yan etkiler olarak oldukça hafif ekstrapiramidal belirtiler, uykusuzluk ve huzursuzluk ya da uyuklama bildirilmiştir (Paillere-Martinot ve ark. 1995). Dollfus ve arkadaşları (1992) infantil otizmde dopaminerjik işlevler üzerine zıt etkiler gösteren amisülpirid ve bromokriptinin (dopamin agonisti) etkilerini karşılaştırdıkları rastgele çift kör desenli araştırmalarında, amisülpiridin daha çok davranışlardaki inhibisyon ve sosyal kaçınma gibi negatif belirtileri içeren özgün otistik belirtilere etkisi olduğunu, bromokriptinin ise motor hiperaktivite ve dikkat üzerine daha fazla etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Her iki ilaç hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve uykusuzluk, eksitasyon ya da ajitasyon gibi hafif şiddette yan etkiler görülmemiştir.

Remoksiprid

Mezolimik dopaminerjik sisteme oldukça seçici afinitesi olan D₂ antagonisti bir ajandır. Tourette bozukluğu olan 7 ergende 50-250 mg/gün dozlarında remoksiprid kullanılarak yapılan açık etiketli bir araştırmada ilacın tüm hastalardaki tik belirtilerini azalttığı, altısında bozukluk üzerinde tedavi edici etkisi görülmüştür. Ortalama 1.1 kg olacak şekilde kilo artışı belirlenmiştir. Üç hastada nonspesifik EKG değişiklikleri, iki hastada kas rijiditesi, birer hastada konsantrasyon bozukluğu, akatizi, bitkinlik ve enürezis nokturna olacak şekilde yan etkiler görüldüğü, ancak bunların geçici ve hafif şiddette olduğu bildirilmiştir (Buitelaar ve ark. 1995). İlaç aplastik anemiye yol açtığından 1994'te piyasadan çekilmiştir (Toren ve ark. 1998).

Klotiapin

Klozapine oldukça benzer şekilde geniş reseptör afinitesi profili olan bir dibenzodiyazepindir. D₁, D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} ve 5-HT₃ reseptörlerine antagonistik etki gösterir (Coward 1992). İlaç sekiz yaşındaki bir şizofrenik çocukta etkili bulunmuştur (Toren ve ark. 1995). Tedavinin başlangıcından kısa süre sonra kompulsif belirtiler ortaya çıkmıştır, bu bulgu klozapin

için de bildirilmiştir (Mozes ve ark. 1994). İsrail, İtalya, Belçika ve Güney Afrika'da pazarlanırken, Amerika Birleşik Devletleri'nde satılmamaktadır (Toren ve ark. 1998).

Melperon

Bir butirofenon türevidir. D₂ bloku etkisi klorpromazin ve haloperidole benzerlik gösterir. Ancak striatal dopamin reseptörleri daha az ve daha kısa süreli etkilenir. Galaktoreye neden olmaz, kan basıncında önemli değişikliğe neden olmaz ve kullanımına bağlı geç diskinezi bildirilmemiştir. Güçlü antiserotonerjik etkisi vardır, histamin reseptörlerini ise etkilemez. %90-95 oranında karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerle atılır. Uzun süreli melperon tedavisinin yan etkilerini belirlemek amacıyla yapılan bir araştırmada senil demans, organik demans, aterosklerotik demans, şizofreni ve psikoz tanıları ile melperon kullanan hastalar anormal EEG ve göz bozuklukları yönünden incelenmiş, biyokimyasal ölçümler yapılmıştır. Sonuçta 1-20 yıldır melperon kullanan bu grupta ilaca bağlanabilecek ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır (Christensen ve ark. 1986). Yazın bilgisinde ilacın 18 yaş ve üzerinde kullanımına ilişkin bilgi mevcut olup daha küçük yaş grubuna ilişkin deneyimler sınırlıdır.

Ketiapin

Ketiapin klozapinin bir dibenzodiyazepin analogudur. D₂ reseptör blokajından daha güçlü 5-HT₂ blokajı yapmaktadır. Ergenlik dönemi psikotik bozukluklarında ketiapinin günde iki kez 50 mg ile başlanması, tedavinin ikinci gününde günde iki kez 100 mg'a çıkılması ve tedavinin en az dört ay sürdürülmesi önerilmektedir. Ketiapin hem pozitif hem negatif belirtilere iyi gelir. Plaseboya üstün olup ekstrapiramidal etkiler plasebodan farksızdır. Ketiapin ile kısa süreli tedavide hızlı klinik yanıt ve düşük yan etkiler bildirilmiş, çocuk ve ergenlerde kullanımının diğer antipsikotiklere göre daha avantajlı olduğu ileri sürülmüştür (Campbell ve ark. 1999, Gillberg ve ark. 1986, Schaller ve Behar 1999, Szigethy ve ark. 1998). Geleneksel antipsikotik ilaçlara yeterli yanıt alınmayan hastalarda ketiapinin iyi bir seçenek olduğu bildirilmiştir (Emsley ve ark. 2000).

Ketiapin ile yapılan iki çift kör çalışma, etkinliğinin en az haloperidol ve klorpromazin kadar olduğunu göstermiştir. Maksimum terapötik etki 300 mg/gün dozda çıkar. En sık gözlenen yan etkiler uyku hali, kalp hızında artış, postural hipotansiyon ve başdön-

mesi olup bu etkilere hızla tolerans gelişir. Antikolinerjik etkisi olmamasına karşın bazı hastalarda kabızlık ve ağız kuruluğu görülmüştür. Ayrıca kilo artışı ve ajitasyona neden olabilmektedir. Prolaktin düzeyinde artışa yol açmaz. TSH düzeyini arttırmaksızın tiroid hormon konsantrasyonunda hafif azalmaya neden olabilir, ancak bu değişiklikler klinik olarak önemli değildir. İlk 2 hafta süresince ALT aktivitesinde hafif yükselme olabilir. Lökosit sayımı ve hematolojik düzeylerde değişiklik gözlenmemiştir. İzlem çalışmalarında hematolojik sistem ve prolaktin konsantrasyonu üzerine etkisi gözlenmemiştir. İstenmeyen etkiler plasebo ile benzer, haloperidol ve klorpromazinden düşüktür. Ketiypapin bir ilk seçenek antipsikotiktir (Kasper ve Müller-Spahn 2000). Antipsikotik olarak kullanımı konusunda 1998 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA) onayı almıştır.

Böbrek ve karaciğer klirensi düşük hastalarda %30-50 oranında doz azaltılmalıdır. Klinik etkinlik ve kan konsantrasyonu yönünden cinsiyet ve etnik farklılıklar tespit edilmemiştir. Ketiypapin akut alevlenmesi olan şizofrenik ve şizoaffektif hastalarda etkili bir antipsikotiktir. Negatif belirtiler üzerine bazı etkileri vardır. Henüz bildirilmemesine karşın ketiypapinin diğer serotonin-dopamin antagonistlerine benzer olarak şizofreni dışı tanılarda da yararlı olabileceği düşünülmektedir. Tedaviye dirençli hastalardaki yanıt henüz incelenmektedir (Kasper ve Müller-Spahn 2000).

Yedi doz aşımı olgusu bildirilmiş (1200-9300 mg), hiçbir ölümçül olmamıştır. Ketiypapin ile tedavide en önemli risk katarakt gelişmesidir ve 6 ayda bir göz muayenesi önerilir. Postural hipotansiyon ve bayılmaya yol açmaması için ketiypapin dozu titre edilmelidir. Etkin doza 4 gün içinde çıkılır. Ketiypapinin ilaç etkileşimi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Alkol ve lorazepam ile sinerjistik etkisi gösterilmemiştir. Fenitoin ketiypapin klirensini 5 kat artırır. Lityum, lorazepam (ve diğer benzodiyazepinler), simetidin, risperidon, haloperidol, fluoksetin ve imipramin ile etkileşmez (Van Kammen ve Marder 2000). Yaşları 10.9 ± 3.3 arasında değişen ve otistik bozukluğu olan 6 erkek hasta ile yapılan 16 haftalık açık etiketli bir çalışmada, günde 100-350 mg (1.6-5.2 mg/kg/gün) ketiypapin tedavisinin başlangıca göre belirgin bir etkisinin olmadığı, ilacın bu hasta grubunda ciddi yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Martin ve ark. 1999).

McConville ve arkadaşları (2000) yaşları 12.3 ile 15.9

arasında değişen ve kronik ya da epizodik psikotik bozukluğu olan 10 ergen hasta ile günde iki kez olmak üzere başlangıçta 25 mg, daha sonra arttırarak 400 mg ketiypapini 20 gün süre ile kullandıkları açık etiketli araştırmalarında doz arttırımına bağlı ilacın farmakokinetiğine (plazma konsantrasyonu, ilacın klirensi gibi) ve yan etkilerine ilişkin ölçümlerde doza bağlı anlamlı bir farklılık belirleyememişlerdir. Klinik önemlilikte hematolojik ve biyokimyasal yan etki görülmezken, en sık bildirilen yan etki postural taşikardi ve insomnia olmuştur. İlaç negatif ve pozitif belirtileri belirgin derecede iyileştirmiştir. İlacın bu küçük ergen popülasyonunda iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Sertindol

Sertindol bir arilpiperidilindol türevidir. Etkili, iyi tolere edilebilir ve ekstrapiramidal yan etkileri olmayan bir antipsikotiktir. Negatif belirtilerin tedavisinde etkilidir. α_1 reseptör blokajı nedeni ile başlangıçta hipotansiyon ve sinüs taşikardisine, nazal konjesyon ve ejakülasyon hacminde azalmaya yol açabilir, ancak bu etkiler genellikle zaman içinde azalır. Kilo üzerine etkisi diğer serotonin-dopamin antagonistleri ile benzerdir. Prolaktin düzeyi klinik olarak anlamlı düzeyde yükselmez. H_1 ve M_{1-4} reseptör blokajı olmadığı için sedasyon, olumsuz bilişsel etkiler ve konstipasyona yol açmaz. Hematolojik etki gözlenmemiştir. Sertindolün negatif belirtiler üzerine etkisi vardır, ancak tedaviye dirençli hastalardaki etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır. Yanılanma ömrü uzun olup yaklaşık üç gündür. Plaseboya üstünlüğü ve haloperidol gibi geleneksel antipsikotik ilaçlara eşit etkinliği gösterilmiştir (Lee ve ark. 1997). Plazma konsantrasyonu terapötik etkiyi yordayıcı değildir. İlaç ile yapılan çalışmalarda geleneksel antipsikotiklere göre relaps oranı daha düşük olarak bildirilmiştir (Daniel ve ark. 1998). Sertindol bir ilk seçenek antipsikotik olarak kabul edilmektedir (Lieberman 1996). Sertindol ilk olarak 1985 yılında Danimarka'da bulunmuştur. FDA onayı gelmediği için ilacın firması 1988'de başvurusunu geri çekmiştir ve ilaç ABD dışında bulunabilmektedir (Van Kammen ve Marder 2000).

Sertindol 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A}, D₂ ve α_1 reseptörlerini bloke eder. Mezolimbik dopamin sistemi üzerine seçicidir. Ekstrapiramidal etki klinik olarak etkili dozun 10-20 katında gözlenebilir (Van Kammen ve Marder 2000). Wong ve arkadaşları (1997) onikisi erkek, onbiri kız olmak üzere toplam 23 ergen hasta ile 23 yaşlı hastadan oluşan örnekleme günlük 4-12 mg sertindol

kullanımı sonucunda; yaşlı ve genç hastalar arasında ilacın emilimi ve atılması açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Akut psikoz, idame tedavi, geç diskinezi ve ekstrapiramidal yan etki eşiği düşük hastalar sertindol için tedavi endikasyonlarıdır. Sertindol ile en sık gözlenen yan etkiler taşikardi, hafif nazal konjesyon, ejakülasyon hacminde azalma (hastaların %20'sinde), QT aralığında hafif uzama, kilo artışı (0.5-1.4 kg) ve bulantıdır. Cinsel yan etki ve nazal konjesyon güçlü antiadrenerjik etkisi ile açıklanabilir. QT aralığı üzerindeki etkisi doz artışı ile artış göstermez. Sertindol ile tedavi edilen bazı hastalarda ani kardiyak ölüm bildirilmiştir. Karaciğer enzim aktivitesinde geçici yükselmeye yol açabilir. Hematolojik değişikliklere neden olmadığı bildirilmektedir. Sertindol için başlangıç dozu günde 4 mg'dır. 4 mg'lık artışlarla doz 20 mg'a çıkarılabilir. Önerilen doz aralığı 12-20 mg'dır. Ajite hastalarda başlangıçta benzodiyazepinler ve geleneksel antipsikotiklerle kombine edilebilir. Klozapin ile yer değiştirilmesi düşünüldüğünde risperidonda olduğu gibi bir süre için antikolinergik tedavi eklenmelidir. Fluoksetin ve paroksetin %50 düzeyinde sertindol klirensini azaltır. Karbamazepin ve fenitoin ise aynı oranda sertindol klirensini artırır (Van Kammen ve Marder 2000).

Ziprasidon

5-HT_{2A} ve D₂ reseptörlerine kombine antagonistik etki gösteren bir benzisodiyazolil piperazindir. Ekstrapiramidal, antimuskaridik, anti α_1 ya da anti-histaminik yan etkileri olmayan oldukça yeni bir ilaçtır. Ziprasidon pozitif belirtiler üzerine etkilidir. Negatif belirtiler üzerinde de iyileştirici etkisi vardır, ancak tedaviye dirençli hastalar ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Yiyecek ile emilimi artar. Güçlü 5-HT_{1A} agonistik aktivitesi nedeni ile anksiyete belirtileri ve depresyonu olan şizofrenler için yararlı olabileceği düşünülmüştür. Kilo artışına yol açmayan tek serotonin-dopamin antagonistidir. Hematolojik etki gözlenmemiştir. İlaç etkileşimi oldukça düşük olduğundan tıbbi tedavi alanlarda ve yaşlı hastalarda güvenle kullanılabilir. Oral formunun yanısıra, başlangıç aşamasında yararlanılabilecek intramüsküler formu vardır. Ziprasidon 1987'de sentezlenmiş, 5-HT₂ ve D₂ reseptörlerindeki etkisi belirlenmiştir. FDA QT intervalinde uzamaya yol açtığı için ilaca onay vermemiş ve ilacın şirketi 1998'de başvurusunu çekmiştir.

Ziprasidon şizofreni ve şizoafektif bozukluğu olan hastalarda pozitif, negatif ve depresif belirtilerin tedavisinde 80-160 mg günlük dozlarda etkilidir. İdame tedavi 40-160 mg dozlarla sürdürülür. Ekstrapiramidal yan etkileri oldukça seyrek ve hafiftir. Akatiziye yol açmaz. Ziprasidon ile tedavide görülen başlıca yan etkiler uyku hali, baş dönmesi ve bulantıdır. Ortostatik hipotansiyon nadiren görülür. Yapılan çalışmaların kronik fazında prolaktin düzeyinin yükselmediği gözlenmiştir (Van Kammen ve Marder 2000).

Ziprasidonun 5-HT_{2A} antagonizması D₂ reseptör antagonizmasının yaklaşık 11 katıdır. D₃ reseptörlerine güçlü, D₄ reseptörlerine orta derecede afinite gösterir. D₁ reseptör afinitesi diğer dopamin reseptörlerinden 100 kat daha düşüktür. Ziprasidon 5-HT_{1A} reseptör agonisti ve 5-HT_{2C} ve 5-HT_{1C} reseptörlerinin güçlü bir antagonistidir. α_1 reseptörlerine orta, H₁ reseptörlerine zayıf afinitesi vardır. Ziprasidon norepinefrin ve serotonin uptake inhibisyonu yapan tek ajandır. İlacın kullanıldığı araştırmalarda 18 yaş ve üstündeki örneklerle çalışılmıştır. Çocuk ve ergenlerde kullanımına ilişkin bilgiler yetersizdir. Sallee ve arkadaşları (2000) rastgele plasebo kontrollü çalışmalarında, yaşları 7-17 arasında değişen Tourette sendromu ve kronik tik bozukluğu olan 28 çocuk ve ergen hastada ilacın etkinliği ve yan etkilerini araştırmışlardır. Başlangıçta 5 mg/gün ziprasidon dozu 56 gün içinde en yüksek 40 mg/gün olacak şekilde artırılmış, ilaç sonuçta plasebodan belirgin derecede etkili bulunmuştur. En sık görülen yan etki hafif şiddette geçici uyku hali iken, klinik olarak belirgin bir ekstrapiramidal belirti, akatizi ya da geç diskinezi görülmemiştir. Yazarlar, araştırmalarının sonucunda ilacın çocuk ve ergenlerin tik bozukluklarında etkili ve iyi tolere edildiğini, çocuklarda ekstrapiramidal yan etki yapma olasılığının düşük olduğunu, ancak çocuklardaki tik bozukluklarında kullanımına ilişkin etkinliği ve güvenliği konusunda yapılacak başka araştırma sonuçlarına gereksinim olduğunu bildirmişlerdir.

ANTİPSİKOTİK İLAÇ TEDAVİSİNİN SÜRDÜRÜLMESİ VE İZLENMESİ

Etkinlik ve yan etkiler düzenli olarak izlenmelidir. Klozapin için standart bir protokol izlenmelidir. Nöroleptikler etkin oldukları en düşük dozda kullanılmalıdır. Çocuklarda tanı ile ilgili güçlükler ve gelişimsel toksisite olasılığı nedeni ile antipsikotik ilaçlar aralıklarla kullanılmalıdır. Eğer ilacın bırakılması planlanıyorsa rebound psikiyatrik belirtileri engellemek için yavaş yavaş azaltılmalıdır. Çekilme dis-

kinezisi nöroleptik tedavisi alan çocuk ve ergenlerin %8-51'inde görülür, geçici ve geri dönüşümlüdür (Green 1995). İlacın çekilmesi sırasında ortaya çıkan diğer belirtiler bulantı, kusma, iştah kaybı terleme ve hiperaktiviteyi içerir. Bu belirtiler nöroleptik kesilmesinden birkaç hafta sonra görülebilir ve bu süre 8 haftaya dek uzayabilir (Gualtieri ve ark. 1984). Esas hastalığın yeniden başlaması belirtilerinden ayrılmalıdır.

Yan etkilerle mücadele:

Genel olarak klasik ve atipik antipsikotik ilaçlarda sedasyon, kilo artışı ve hipersalivasyon en sık görülen yan etkilerdir. Kilo artışı özellikle risperidon ve düşük potanslı nöroleptiklerin uzun süreli kullanımında sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Erişkinlerden belirgin olarak daha sık görülen nötropeni ve nöbetler genç yaş grubunda klozapin yararlanımını sınırlayabilmektedir (Kumra ve ark. 1996). Akut ekstrapiramidal yan etkiler distonik reaksiyonlar, parkinson tremoru ve rijidite, salya ve akatizi erişkindekine benzer olarak görülür. Larinks distonisi ölümcüldür (Campbell ve ark. 1999). Ergenlerde nöroleptik malign sendrom görülebileceği (Latz ve McCracken 1992, Steingard ve ark. 1992) ve en erken görülme yaşının 12 olduğu bildirilmiştir (Merry ve ark. 1986, Diamond ve Hayes 1986). Ergenlerde ciddi tıbbi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Peterson ve ark 1995) ya da ateşsiz nöroleptik malign sendrom görülebilir (Hynes ve Vickar 1996). Yazın bilgisini gözden geçirdikleri yazılarında Sharma ve arkadaşları (1996) bir ergende risperidon tedavisi sonrasında da nöroleptik malign sendrom geliştiğini bildirmişlerdir. Nöroleptik malign sendrom nöroleptiğin kesilmesi ve yoğun destekleyici yöntemler ile tedavi edilir.

Nöroleptiğe bağlı nöbetler yönünden çocuklar erişkinlerden daha fazla risk altındadırlar. Çünkü sinir sistemleri tam olgunlaşmamıştır ve şiddetli bozukluğu olan çocuklarda anormal EEG bulguları daha yaygındır (Teicher ve Glod 1990). Özellikle ergenlerde klozapin tedavisinden önce EEG istenmesi önerilmektedir. Hipertansiyonu olan hastalarda ise risperidon kullanımı önerilmemektedir. Serbest risperidon oranı karaciğer yetmezliği olan hastalarda %35 artmakta, böbrek yetmezliğinde ise risperidon ve aktif metabolitlerinin atılımı %60 azalmaktadır (Green 1995). Bu nedenle risperidon tedavisi öncesinde böbrek ve karaciğer işlevlerinin kontrol edilmesi önerilmektedir.

Erişkinlerde olduğu gibi, nöroleptikler çocuk ve ergen-

lerde de prolaktin artışına neden olur. Ancak bu artışın psikoseksüel gelişim ya da fertilité üzerinde uzun dönemdeki etkileri henüz bilinmemektedir. Diğer bir konu davranışsal toksisite, yani var olan belirtilerin kötüleşmesi ya da hiper ya da hipo aktivite, iritabilite, apati, geri çekilme, stereotipiler, tikler ve varsanılar gibi yeni belirtilerin gelişmesidir. Psikotik ve obsesif belirtileri olan 13 yaşındaki bir erkek çocukta risperidon kullanımı sonrası obsesif kompulsif belirtilerde artma gözlenmiş, yazarlar yatkınlığı olan ergenlerde ilacın bu belirtileri alevlendirebileceğini belirtmişlerdir (Dryden Edwards ve Reiss 1996). Antipsikotiklerin diğer yan etkileri arasında daha çok ergenleri etkileyebilen karın ağrısı, enürezis, fotosensitivite ve çeşitli nöroendokrin etkiler yer almaktadır.

Tedaviye direnç:

Yanlış tanı, düşük ya da yüksek dozla tedavi, etkinlik sağlanmadan yapılan erken değişiklikler, hedef belirtilerin ya da hastanın uyumunun izlenememesi ya da akılcı olmayan birden fazla ilacın aynı anda kullanımı ve psikososyal tedavilerin sağlanamaması sık rastlanan tedavi hatalarıdır. Tam etkinlik için bir kaç ay gerekebilir (bu süre klozapin ve risperidon için 6-9 ay kadar uzundur). Ergenlerin kendi değerlendirmeleri yanında aile ve öğretmenlerin geri bildirimleri de gereklidir (Spencer ve ark. 1994). Tedaviye direnç genç şizofreni hastalarında sık görülür. Bir çocukta bir ilaca yanıt vermeyen bir belirti diğer ilaca yanıt verebilir. Uygun dozda 6 hafta sonunda yeterli yanıt elde edilemezse farklı sınıftan başka bir nöroleptiğe geçilir (McClellan ve Werry 1994).

PSİKOSOSYAL TEDAVİLER

Erken başlangıçlı ilaç tedavisinin yanı sıra psikososyal tedavileri de içeren çok yönlü bir tedavi programının önemi bilinmektedir. Psikososyal tedavide amaç hastayı erişkinlerdeki gibi hastalık öncesi işlev düzeyine getirmekle kalmayıp çocuğun bulunduğu yaşı ile ilgili gelişimsel basamaklarda ilerlemesini sağlamaktır. Güvenli ve sürekli bir ilişki kurulmasının çok önemli olduğu bu tedaviler çocuğun gelişimsel düzeyine göre ayarlanmalı, hastalıkla ilgili eğitimsel bilgilerin yanı sıra kendine yardım becerileri, problem çözme ve sosyal beceri eğitimi gibi bilişsel davranışçı yöntemlerin kullanılmasını da içermelidir. Erken başlangıçlı şizofrenide aile ile iyi bir işbirliği içinde olmak zorunludur. Hasta ve ailesi ile kurulan güvene dayalı bir ilişki tedaviye uyumu sağlamlarının yanı sıra relapsların erken saptanması

açısından da önem taşımaktadır. Aileye danışmanlık ve gerekirse aile tedavisi de uygulanmalıdır (Öy ve Gürsoy Rezaki 1998).

SONUÇ

Erken başlangıçlı şizofrenide özgül ilaç tedavisi ile psikososyal tedavileri içeren çok yönlü bir tedavi planı yapılmalıdır. İlaç tedavisinde genellikle ilk seçenek yüksek etkili klasik antipsikotikler olmakla birlikte son zamanlarda atipik antipsikotiklerin de çocuk ve ergenlerde güvenle kullanılabileceği kanısı yaygınlaşmaya başlamıştır. Atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotiklerle kıyaslandığında çocuk ve ergenlerde başta ekstrapiramidal belirtilerde olmak üzere daha az yan etkiye yol açtığı bildirilmekte, gelecekte çocuk ve ergenlerde görülen şizofreni ve yaygın gelişimsel bozuklukların tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç grubu olacağı düşünülmektedir. Yan etkilerin azlığı bu ilaçların üstünlüğü olabileceği gibi henüz çocuk ve ergenlerde erişkin dozlarından daha düşük miktarlarda kullanılması nedeniyle de yan etkiler daha az görülüyor olabilir. Zamanla deneyim arttıkça yüksek dozlara çıkılabilecek ve atipik antipsikotiklere ilişkin gerçek doza bağlı yan etki profilleri belirlenecektir. Şizofreninin çocuk yaş grubunda ergen ve yetişkinlerden çok daha seyrek oranlarda görülmesi, gelişmekte olan santral sinir sistemi üzerine ilaçların uzun sürede ortaya çıkarabileceği olası yan etkilere ilişkin

kaygılar daha geniş denek sayılarını içeren karşılaştırmalı araştırmaların yapılmasını sınırlamaktadır.

Genellikle klinisyen ve ailelerin, şizofrenik çocukların tedavisini ayaktan sürdürmeyi tercih etmelerine karşın, özellikle ilk atak sırasında tanınal değerlendirilmelerin yapılması ve tedavinin planlanıp tedaviye uyumun denetlenebilmesi için dört haftayı geçmeyen kısa süreli hastaneye yatışların yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında, psikiyatrik tanı ve sınıflandırma ile ilgili tutumlardaki farklılıklar giderek azalmaktadır. Bozukluğun sıklığı, genetik geçişi, ortaya çıkmasına neden olan ya da koruyucu olan etkenler, ilaç dışı tedaviler, hastaneye yatırma ya da yeni antipsikotik ilaçların çocuk ve ergenlerde kullanımına ilişkin yapılacak araştırma sonuçları yanında, ilaç ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinin birlikte kullanıldığı araştırmaların da yapılmasına gereksinim vardır. Erişkin hastalarla yapılan araştırmalarda bozukluğun tedavisinde kullanılan ilaçların oluşturacağı etkiler ve elde edilen bulguların zaman içindeki değişimi gibi karıştırıcı etkenler şizofreninin nedenleri, kliniği ya da tedavisine ilişkin sonuçları etkilemektedir. Bu nedenlerle çocuk ve ergenlik döneminde şizofreni tanısı konan bireylerle yapılacak araştırma sonuçları doğrudan bozukluğa ilişkin bilgileri verebilmesi açısından son derece önemli olacaktır.

KAYNAKLAR

- Addington DE, Jones B, Bloom D ve ark. (1993) Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther*, 15(5): 917-26.
- Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M ve ark. (1997) Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(5): 694-700.
- Blin O, Azorin JM, Bouhours P (1996) Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 16(1): 38-44.
- Birmaher B, Baker R, Kapur S ve ark. (1992) Clozapine for the treatment of adolescent with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(1): 160-164.
- Brambilla F, Guareschi-Cazzullo A, Musetti C ve ark. (1981) Effects of long-lasting sulpiride therapy on growth hormone secretion in mentally disturbed children. *Clin Ther*, 4(2):95-102.
- Buitelaar JH, Cohen-Kettenis P, Vlutters H ve ark. (1995) Remoxipride in adolescents with Tourette's syndrome: an open pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 5: 121-128.
- Burke MS, Josephson A, Sebastian CS ve ark. (1995) Clozapine and cognitive function [letter]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34: 127-128.
- Campbell M, Rappoport JL, Simpson GM (1999) Antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38: 537-545.
- Chartier JP (1974) Sulpiride and hyperkinetic syndromes. *Revue de Neuropsychiatrie Infantile et d'Hygiene Mentale de l'Enfance*, 22: 701-707.
- Christensen I, Geismar L, Kirkegaard A ve ark. (1986) Additional studies on side effects of melperone in long-term therapy for 1-20 years in psychiatric patients. *Arzneimittelforschung*, 36(5):855-860.
- Coward DM (1992) General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry*, 160(Suppl 17): 5-11.
- Cozza SJ, Edison DL (1994) Risperidone in adolescents (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33: 1211.
- Czobor P, Volavka J, Meibach RC (1995) Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 15(4): 243-249.
- Dalery J, Millet M, de Villard R (1984) The value of Dogmatyl in schizophrenic states in adolescents. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 32: 135-137.
- Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ ve ark. (1998) Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in

- the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacol Bull*, 34(1):61-69.
- Daradkeh TK, Reda F, Karim L (1996) Efficacy and safety of risperidone in psychotic patients: an open study. *J Int Med Res*, 24(3): 291-5.
- Diamond J, Hayes D (1986) A case of neuroleptic malignant syndrome in a mentally retarded adolescent. *J Adolesc Health*, Care 7: 419-422.
- Dollfus S, Petit M, Menard JF ve ark. (1992) Amisulpiride versus bromocriptine in infantile autism: a controlled crossover comparative study of two drugs with opposite effects on dopaminergic function. *J Autism Dev Disord*, 22: 47-60.
- Dryden Edwards RC, Reiss AL (1996) Differential response of psychotic and obsessive symptoms to risperidone in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 6(2): 139-45.
- Dulcan MK, Bregman J, Weller E ve ark. (1998) Treatment of childhood and adolescent disorders. *Textbook of Psychopharmacology*, AF Schatzberg, CB Nemeroff (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, s. 806-814.
- Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U (1988) Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 237: 223-229.
- Eggers C, Schepker R, Oades RD (1993) Case report: exacerbation and provocation of tics by imipramine and sulpiride. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2: 169-176.
- Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ ve ark. (2000) A comparison of the effects of quetiapine ('Seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 15: 121-131.
- Fisman S, Reniers D, Diaz P (1996) Erythromycin interaction with risperidone or clomipramine in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 6(2): 133-138.
- Frankenburg FR, Kando J (1992) Eosinophilia, clozapine, and pancreatitis [letter]. *Lancet*, 340: 251.
- Frazier JA, Gordon CT, McKenna K ve ark. (1994) An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(5): 658-663.
- Gillberg C, Wahlstrom CT, Forsman A ve ark. (1986) Teenage psychosis: epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods. *J Child Psychology Psychiatry*, 27:87-98.
- Gordon CT, Frazier JA, McKenna K ve ark. (1994) Childhood onset schizophrenia: An NIMH study in progress. *Schizophr Bull*, 20(4): 697-712.
- Grcevich SJ, Findling RL, Rowane WA ve ark. (1996) Risperidone in the treatment of children and adolescents with schizophrenia: a retrospective study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 6(4): 251-257.
- Green WH (1995) *Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology*. 2. Baski, Maryland USA, Williams and Wilkins. Baltimore, s. 111-113.
- Gualtieri CT, Quate D, Hicks RE ve ark. (1984) Tardive dyskinesia and other clinical consequences of neuroleptic treatment in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 141: 20-23.
- Horrigan JP, Barnhill LJ, Courvoisier HE (1997) Olanzapine in PDD [letter]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36: 1166-1167.
- Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H ve ark. (1995) Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand*, 91(4): 271-277.
- Hynes AFM, Vickar EL (1996) Case study: Neuroleptic malignant syndrome without pyrexia. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*, 35: 959-962.
- Kando JC, Shepski JC, Satterlee W ve ark. (1997) Olanzapine: a new antipsychotic agent with efficacy in the management of schizophrenia. *Ann Pharmacother*, 31 (11): 1325-1334.
- Kane J, Honigfeld G (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45: 789-796.
- Kasper S, Müller-Spahn F (2000) Review of quetiapine and its clinical application in schizophrenia. *Exp Opin Pharmacother*, 1(4): 783-801.
- Kazuhiko A (1975) Sulpiride in depressive school phobic children [letter]. *Psychopharmacologia*, 43: 101.
- Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK ve ark. (1996) Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 1090-1097.
- Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M ve ark. (1998) Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 377-385.
- Latz SR, McCracken JT (1992) Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents: Two case reports and a warning. *L Child Adolescent Psychopharmacol*, 2: 123-129.
- Lee AM, Knoll JL, Suppes T (1997) The atypical antipsychotic sertindole: a case series. *J Clin Psychiatry*, 58(9): 410-416.
- Lieberman JA (1996) Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry*, 57(Suppl 11): 68-71.
- Mandoki MW (1995) Risperidone treatment of children and adolescents: Increased risk of extrapyramidal side effects. *J Child Adolescent Psychopharmacol*, 5: 49-67.
- Mandoki M (1997) Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. *Biol Psychiatry*, 41 (Suppl 7): 22.
- Marder SR (1992) Risperidone: clinical development: north American results. *Clin Neuropharmacol*, 15(Suppl 1): 92-93.
- Martin A, Koenig K, Scahill L ve ark. (1999) Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 9(2):99-107.
- McClellan JM, Werry JS (1994) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry*, 5: 616-635.

- McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT ve ark. (2000) Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*, 61(4): 252-260.
- Meltzer HY (1992) Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull*, 18 (3): 515-541.
- Merry S, Werry S, Merry A ve ark. (1986) The neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 25: 284-286.
- Mozes T, Toren T, Chernauzan N ve ark. (1994) Clozapine treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(1): 65-70.
- Nissen G (1981) Use of psychotropics in childhood with special reference to sulpiride. *Adv Biol Psychiatry*, 7: 166-172.
- Öy B, Gürsoy Rezaki B (1998) Erken başlangıçlı şizofreni. *Psikiyatri Temel Kitabı 2*, C Güleç, E Köroğlu (Ed), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, s. 1195-1200.
- Quintana H, Keshavan M (1995) Case study: risperidone in children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(10): 1292-1296.
- Paillere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL ve ark. (1995) Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry*, 152: 130-133.
- Peterson SE, Myers KM, McClellan J ve ark. (1995) Neuroleptic malignant syndrome: Three adolescents with complicated courses. *J Child Adolescent Psychopharmacol*, 5: 139-149.
- Remschmidt H, Schulz E, Martin PDM (1994) An open trial of clozapine in thirty-six adolescents with schizophrenia. *J Child Adolescent Psychopharmacol*, 4:31-41.
- Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ (1990) Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol*, 13(3):229-235
- Rothenberger A (1993) Psychopharmacological treatment of self-injurious behavior in individuals with autism. *Acta Paedopsychiatr*, 56(2):99-104.
- Rothenberger A, Jhannsen HS, Schulze H ve ark. (1994) Use of tiapride on stuttering in children and adolescents. *Perceptual Motor Skills*, 79: 1163-1170.
- Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG ve ark. (2000) Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(3): 292-299.
- Schaller JL, Behar D (1999) Quetiapine for refractory mania in a child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38: 498-499.
- Schooler NR (1994) Negative symptoms in schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. *J Clin Psychiatry*, (Suppl 55): 22-28.
- Scott DW, Eames P (1988) Use of sulpiride in a case of atypical autism. *J Autism Dev Disord*, 18: 144-146.
- Sharma R, Trappler B, Ng YK ve ark. (1996) Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*, 30(7-8): 775-778.
- Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol M ve ark. (1992) Haloperidol in schizophrenic children: Early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull*, 28(2): 183-186.
- Spencer EK, Alpert M, Pouget ER (1994) Scales for the assessment of neuroleptic response in schizophrenic children: Specific measures derived from the CPRS. *Psychopharmacol Bull*, 30: 199-202.
- Steingard R, Khan A, Gonzales A ve ark. (1992) Neuroleptic malignant syndrome: Review of experience with children and adolescents. *J Child Adolescent Psychopharmacol*, 2: 183-198.
- Szigethy E, Brent S, Findling RL (1998) Quetiapine for refractory schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 1127-1128.
- Teicher MH, Glod CA (1990) Neuroleptic drugs: Indications and guidelines for their rational use in children and adolescents. *J Child Adolescent Psychopharmacol*, 1: 33-56.
- Toren P, Samuel E, Weizman R ve ark. (1995) Case study: emergence of transient compulsive symptoms during treatment with clothiapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34: 1469-1472.
- Toren P, Laor N, Weizman A (1998) Use of atypical neuroleptics in children and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 59: 644-656.
- Towbin KE, Dykens EM, Pugliese RG (1994) Clozapine for early developmental delays with childhood-onset schizophrenia: Protocol and 15-month outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(5): 651-657.
- Turetz M, Mozes T, Toren P ve ark. (1997) An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 170:507-510.
- Van Kammen DP, Marder SR (2000) Serotonin -Dopamin Antagonists, Bölüm 31.26, *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, BJ Sadock, VA Sadock (Ed), U.S., Lippincott, Williams & Wilkins, s. 2455-2473.
- Wong SL, Cao G, Mack RJ ve ark. (1997) Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 62(2): 157-164.