

Çocuk ve Ergenlerde Atipik Nöroleptiklerin Kullanım Alanları

Dr. Serpil Erermiş, Dr. Müge Tamar¹

ÖZET:

ÇOCUK VE ERGENLERDE ATİPİK NÖROLEPTİKLERİN KULLANIM ALANLARI

Çocuk ve gençlerde, tedaviye dirençli şizofrenik bozukluklarda ve otistik bozukluklardaki davranış bozukluğu semptomlarının tedavisinde atipik nöroleptiklerin kullanımı güncel bir konu haline gelmiştir.

Çocuklarda en sık kullanılan atipik nöroleptikler klozapin, olanzapin ve risperidondur.

Bu yazıda atipik nöroleptiklerin çocuklarda kullanım alanları, etkinlikleri ve güvenilirlikleri irdelenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: çocuk ve adolesan psikiyatrisi, atipik nöroleptikler, ilaç tedavisi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:219-224

ABSTRACT:

INDICATIONS OF ATYPICAL NEUROLEPTICS IN CHILD AND ADOLESCENT

Today, atypical neuroleptics are being used for treatment of child and adolescents disorders which are called resistant treatment schizophrenia, autistic disorder with several behaviour disabilities, schizophrenic disorders, affective disorders and Tourette disorder. Clozapine, olanzapine and risperidone are the most useful atypical neuroleptics. In this paper recent studies which are being investigated, atypical neuroleptics's indication, efficacy and safety in childhood were reviewed.

Key words: child and adolescents psychiatry, atypical neuroleptics, pharmacological treatments.

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:219-224

GİRİŞ

Çocuk ve gençlerde dirençli şizofrenik bozukluklarda ve otistik bozukluklardaki semptomların tedavisinde atipik nöroleptiklerin kullanımı güncel bir konu haline gelmiştir. En sık kullanılan atipik nöroleptikler klozapin, olanzapin ve risperidondur. Bu ilaçların ana kullanım alanları, akut şizofrenik epizodlar ve tedaviye dirençli şizofrenik bozukluktur. Manik epizod, otistik bozukluk, mental retardasyon, Tourette Bozukluğu, başka yolla durdurulamayan aşırı saldırganlığın önlenmesi diğer kullanım alanlarını oluşturmaktadır. (1-16)

Çocuklarda, erişkinlerde kullanılan antipsikotiklerin kullanılabileceği söylenmekle birlikte etkinlikleri yetişkinlerdeki kadar iyi değildir. Burada ilaçların hızlı metabolize edildikleri düşünülerek, tedaviye yanıt vermeyen psikotik hastalarda mutlaka ilaçların serum değerlerine bakılmalıdır. (1)

Atipik nöroleptiklerin genel özellikleri:

Çocuk ve gençlerde kullanımından söz edilen atipik

nöroleptikler klasik nöroleptiklerden 4 önemli özelliği ile ayırt edilebilirler:

1. Klasik nöroleptiklerden farklı bir reseptör bağlanma profiline sahiptirler.
2. Ekstrapiramidal yan etki görülme oranları düşüktür.
3. Negatif semptomlara olan etkinlikleri daha fazladır.
4. Hiperprolaktinemi görülmemesi ve diğer yan etkilerin görülme sıklığının düşüklüğü dikkat çekicidir. (3)

Klozapinin antidopaminerjik etkinliği striatal dopaminerjik reseptörlerden çok limbik dopaminerjik reseptörler üzerinedir. Düşük ekstrapiramidal yan etkilerin bununla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Agranülositoz ve nöbet geçirme gibi yan etkileri nedeniyle klozapin kullanımında düzenli aralarla kan kontrolleri yapılmalıdır. Klozapin tedavisi sonucunda, klasik nöroleptiklerle sonuç alınamayan olgularda başarılı sonuçlara ulaşılmıştır. Ancak klozapin kullanımına ilişkin veriler 16 yaş üstü için geçerlidir. (17) Önemli yan etkileri nedeniyle klozapini kullanama-

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Serpil Erermiş, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Bornova/İZMİR
Tel: +90 (232) 343 43 43/3418-3420 Fax: +90 (232) 374 77 66

Kabul tarihi: 02.07.2001

yan hastalarda yeni antipsikotik arayışı gündeme gelmiş ve II. Jenerasyon atipik antipsikotik olan olanzapinle çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Olanzapin, klozapine benzer reseptör bağlantıları içinde olup, 5HT_{2a/2c}, D₁, D₂, D₃ antagonistidir. Risperidon çocukluk çağı psikoza tedavisinde kullanılan, son zamanlarda FDA onayı almış benzi-sokzasol türevi D₂, 5HT_{2a} antagonizması yapan ve alfa adrenerjik, histaminerjik reseptörleri de etkileyen bir atipik antipsikotiktir. (18, 19)

Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalar gözden geçirilerek, risperidonun çocuk ve gençlerde kullanımına ilişkin veriler Tablo-1'de, olanzapinin çocuk ve gençlerde kullanımına ilişkin veriler Tablo-2'de, klozapinin çocuk ve gençlerde kullanımına ilişkin veriler Tablo-3'de, atipik nöroleptiklerin çocuk ve gençlerde kullanımında kıyaslamalı çalışma bulguları Tablo-4'de özetlenerek belirtilmiştir.

Risperidonla ilgili çalışmalar incelendiğinde (19-33); 1995-2000 yılları arasında yayınlanmış 3'ü olgu sunumu, 10'u en az 10 en fazla 51 hastanın yer aldığı araştırma yazıları olduğu görülmüştür. Çalışmalarda hasta yaş dağılımı 3-21 yaş arasındadır. Tanı dağılımı değişkendir. Şizofrenik bozukluk, tik bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu risperidon tedavisi uygulanan hasta gruplarını oluşturmaktadır. Zilakis'in (31) çalışması dışında risperidon ilk seçenek olarak verilmemiş, tedaviye dirençli olgularda kullanılmıştır. Genel olarak ilacın iyi tolere edildiği ve çoğu olguda klinik belirtilerde düzelme olduğu saptanmıştır. Nicolson (23) ve Zilakis (31) çalışmalarının sonunda kontrollü ve kapsamlı çalışmaların gerekliliğini vurgulamışlardır.

Olanzapinle ilgili çalışmalar incelendiğinde de (9,34-39); 1997-1999 yılları arasında yayınlanmış 5'i olgu sunumu, 2'si 10 ve 24 kişilik hasta gruplarından oluşan araştırma yazıları olduğu görülmüştür. Çalışmalardaki hasta yaş dağılımı 5-19.5 yaşlar arasındadır. Tanı dağılımına bakıldığında, 3 tanesinin yaygın gelişimsel bozukluklar, 2 tanesinin şizofrenik bozukluk, 2 tanesinin affektif bozukluklarla ilgili olduğu görülmüştür. Hastaların ilacı iyi tolere ettikleri ve klinik belirtilerde düzelme olduğu vurgulanırken, olanzapinin antipsikotik etkinliğinin yanısıra antimanik etkisi üzerinde de durulmuştur. Kilo alma ve sedasyon, üzerinde en sık durulan yan etkilerdir. Bu grupta da olanzapinin ilk seçenek olmayıp tedaviye dirençli hastalarda kullanıldığı dikkati çekmiştir.

Klozapinle ilgili çalışmalar incelendiğinde ise

(9,40-42); 1999 yılında yayınlanmış tedaviye dirençli şizofreni tanısı alan çocuk ve ergenlerden oluşan 5 ve 11 hasta içeren iki çalışmanın bulunduğu görülmektedir. İlacın klinik belirtiler üzerine etkili olduğu ve önemli bir yan etkiyle karşılaşılmadığı belirtilmektedir.

Nöroleptiklere ilişkin karşılaştırmalı çalışmaların az sayıda olduğu görülmektedir. 1998 ve 1999 yıllarında yapılmış iki çalışma incelenmiştir. İlk çalışmada tedaviye dirençli şizofreni tanısı alan hastalara olanzapin ve klozapin verildiğinde olanzapinin etkili olduğu ve az yan etkisinin bulunduğu belirtilmiştir. (9) İkinci çalışmada şizofreni tanısı alan çocuk ve gençlerde klasik nöroleptikler, risperidon ve olanzapin karşılaştırılmıştır. Hem risperidon hem de olanzapinin klinik belirtiler üzerine etkili olduğu ve yan etkilerinin klasik nöroleptiklere göre daha az olduğu belirtilmiştir. (42)

SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çocuk ve gençlerde şizofrenik bozukluk ve yaygın gelişimsel bozukluklarda atipik nöroleptiklerin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Bu yazıda 24 çalışma incelenmiş olup, bunlardan 13 tanesi risperidon, 7 tanesi olanzapin, 2 tanesi klozapin kullanımıyla ilişkilidir. İki çalışmanın da atipik antipsikotiklerin birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmaları olduğu görülmüştür.

Çalışmalar gözden geçirildiğinde; kimi zaman şizofreni tanısı alan hastalarda ilk ilaç olarak seçildiği, kimi zaman da klasik nöroleptiklerle tedavi edilemeyen ya da bu ilaçları yan etki nedeniyle kullanamayan olgularda denendiği dikkati çekmiştir. Çalışmaların sonucunda, atipik nöroleptiklerin şizofrenide pozitif ve negatif semptomlarda etkili oldukları, önemli yan etkileri olmadığı için de güvenle kullanılabilirlikleri sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmaların çoğu kontrol grubu olmayan ve bazıları da olgu sunumu şeklinde olan araştırmalardır. Çalışmalardaki izlem sürelerinin azlığı da sorun yaşanan bir diğer alandır. Bu ilaçların uzun süreli etkinlik ve yan etki profillerini görmek mümkün olmamaktadır.

Atipik nöroleptiklerin klasik nöroleptiklerle etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırıldıkları çalışmalar ve atipik nöroleptiklerin kendi içlerinde karşılaştırıldıkları çalışmalar varsa da, gerek çalışmaların gerekse bu çalışmalardaki olgu sayısı ve izlem süresinin azlığı yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Tablo 1. Risperidonla çocuk ve gençlerde yapılmış çalışmalar:

ÇALIŞMACI	ÇALIŞILAN GRUP	İZLEM	SONUÇLAR
Quantana 1995-ABD (20)	12-17 yaşlarında 3'ü klasik nöroleptik kullanmış 4 şizofrenik bozukluk	6 ay	*4-5mg/gün risperidon ile *3 hastada negatif bulgularda düzelme
Lombrosso 1995-ABD (21)	11-16 yaşlarında haloperidol, klonidinden yararlanmamış ya da kullanamamış 7 kronik tik bozukluğu	11 hafta	*0.5-2.5mg/gün risperidon ile *Tiklerin şiddeti ve sıklığında azalma olmuş. *Kilo alımı dışında yan etki görülmemiş.
Bruun 1996-ABD (22)	8-53 yaş (15'i 8-15 yaş) arası klasik nöroleptik, klonidinden yarar görmemiş 38 Tourette Bozukluğu	1 ay	*0.5-9mg/gün risperidonla *22 hasta(%58) yarar görmüş, 7 hasta(%18) yararlanmamış, 8 hasta yan etki nedeniyle ilacı bırakmış. 1 hastanın(%3) tikleri kötüleşmiş.
Nicolson 1998-ABD (23)	4.5-10.8 yaşlarındaki 10 otistik erkek çocuk	12 hafta	*Otistik bulgularda düzelme var. Yan etki görülmedi. Kontrollü çalışmalar gerekli.
Milea 1999 Romanya (24)	4-9 yaşlarına 15 otistik çocuk	8 hafta	*Sosyal ilişki, hiperaktivite, ağırsivite, otodestruktif davranışlar hedeflenmiş. *4'ü çok fazla yararlanmış, 6'sı yararlanmış, 2'si orta derecede yararlanmış, 3'ü yararlanmamış. *İyi tolere edilmiş, otistik bulgulara etki etmiş.
King 1999-Avusturya (25)	2.5-21(Ort=13) yaşında hiperaktivite dikkat eksikliği boz. otizm, psikoz, bipolar boz tanılı 51 hasta	9 ay	*Hastaların %78'inde olumlu etkileri olmuş. *Önemli yan etki gözlenmemiş.
Toubenca 1999-İspanya (26)	15 yaygın gelişimsel bozukluk tanısı alan çocuk ve genç		*İnsomni, ağırsivite, impulsif, stereotipik, ritüallistik davranışlar, hiperaktivite üzerine etkili. Konuşma ve yeni beceriler edinmede etkili değil. *Yan etki görülmemiş.
Martino 1999-İtalya (27)	Klasik nöroleptikleri tolere edememiş 10 otistik çocuk	1-3-6 aylık izlem	*9 hastada iritabilite, stereotipi, hiperaktivite, anormal obje ilişkileri üzerine etkili olmuştur. 1 hastada etkili bulunmamıştır. *3 hastada kilo alma görülmüş.
Alcania 1999-İspanya (28)	Tourette bozukluğu tanısı alan ergenler		*Tourette boz bulgularına etkili bulunmuştur. *Kardiyak yan etkisi yok.
Alessandro 1999-İtalya (29)	6-17 yaşlarında şizofreni, şizoaftif bozukluk, psikotik bulgulu bipolar boz tanılı 18 risperidon, 12 klasik nöroleptik alan hasta	6-12 ay	*Risperidonla hem pozitif, hem negatif bulgularda düzelme var. *İyi tolere edilmiş. *Klasik nöroleptiklerde kompiyans sorunları olmuş. İlaç kötüye kullanımı ve bulgularda daha az düzelme saptanmış.
Sanchez 1999-İspanya (30)	Risperidon kullanmış 30 hasta geriye dönük olarak incelenmiş.		*Çoğu yaygın gelişimsel bozukluk olan şizofreni, mental retardasyon, Tourette boz'da kullanılmış. Ortalama 0.5-9 mg/gün risperidon verilmiş. *Genellikle hastalık belirtilerine karşı etkili olmuş. *Galaktore, uyusukluk, kilo alma ve GIS sorunları saptanmış.
Zilakis 1999-Yunanistan (31)	14-18 yaşlarında şizofreni tanısı almış ve daha önce tedavi görmemiş 7 genç	8 hafta	*Risperidon tedavide etkili bulunmuş. *EPS ve diğer yan etkiler dozla ilişkili olarak ortaya çıkmış. Genç hastalara yönelik kapsamlı çalışmalar gerekli.
Diler 2000-Türkiye (32)	3-7.5 yaşlarında 20 otistik çocuk	6 ay	*İnsanlarla ilişki, beden ve nesne kullanımı, değişikliğe uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, tatma, koklama, dokunma tepkisi, sözel ve sözel olmayan iletişim, genel izlenim alanlarında olumlu etkiler.

Şizofrenik bozuklukta tedavinin uzun süreli olduğunu ve başarılı bir tedavide ilaç etkinliği kadar tedaviye uyumun da çok önemli olduğu düşünüldüğünde; atipik nöroleptiklerin yan etkilerinin azlığının önemli bir avantaj olduğu görülmektedir. Atipik nöroleptiklerle gerek ekstrapiramidal yan etki görülme

oranlarının düşüklüğü, gerekse beden imajının çok önemli olduğu bu yaşlarda endokrinolojik yan etkilerin azlığı; genç şizofrenik hastalarda atipik nöroleptik kullanımını düşündürmektedir.

Otistik çocuklarla yapılan çalışmalarda daha çok stereotipi, ağırsif davranışlar, hiperaktivite, otodest-

Tablo 2. Çocuk ve gençlerde olanzapin kullanımı

ÇALIŞMACI	ÇALIŞILAN GRUP	İZLEM	SONUÇLAR
Rubin 1997-ABD (33)	Otizm, mental retardasyonu olan 17 yaşında bir olgu		*Haloperidol, risperidon, divalproexden yararlanmamış 10 mg/gün olanzapin kullanmış. *Agresyon, bizar davranış azalmış, mizaçta stabil hale gelmiş.
Horrigan 1997-ABD (34)	Otizm, mental retardasyon ve bipolar bozukluk nedeniyle izlenen 9 ve 10 yaşında 2 olgu	4-6 hafta	*Karbamazepin, valproik asit, tiyoridazin, klonidin, dextro-amfetamin, metil fenidat, lityum, fluoksetin, haloperidol, risperidon, buspirona yararlanmamış hastalar 10mg-gün olanzapin almış. *Etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirlenmiş.
Soutulio 1998-ABD (35)	12-17 yaşlarında bipolar manik epizodda olan 7 genç	8 hafta	*10mg/gün olanzapin almışlar. *Antimanik etkinlik iyi olarak değerlendirilmiş. (Klozapine benzer) *Sedasyon dışında önemli yan etki görülmemiş.
Krishnomoorthy 1998-ABD (36)	Hiperaktivite dikkat eksikliği, bipolar boz, şizofreni, tanılı, klasik nöroleptikleri kullanamayan yatan 6-11 yaşlarında 5 olgu	2-7 hafta	*2.5-10mg/gün olanzapin kullanmış. *3 hastanın bulgularında düzelme olmuş. *Kilo alma ve sedasyon dışında yan etki görülmemiş. *Preadolesan psikiyatrik bozukluklarda olanzapin etkili olabilir.
Potenza 1999-ABD (37)	5-42 yaşlarında yaygın gelişimsel boz tanısı almış klomipramin, tiyoridazin, risperidon, haloperidol, fenitoin, valproat, fluvoksamin, klonidin, metil fenidat klonazepamdan yarar görmemiş veya kullanamamış 8 hasta	12 hafta	*5-20mg/gün olanzapin verilmiş. *Hiperaktivite, sosyal izolasyon, agresyon, irritabilite, kendine zarar verici davranışlar, anksiyete, dili anlama üzerine olumlu etkileri olduğu, tekrarlayıcı davranışlar üzerine etkileri olmadığı saptanmış. *Apati, kilo alma, sedasyon gibi yan etkiler görülmemiş.
Vesely 1999-Avusturya (38)	11-17 yaşlarında, şizofreni tanısı almış, 10 yatan hasta	6 hafta	*Tüm hastalarda pozitif ve negatif semptomlarda etkili bulunmuş. *Kilo alma, transaminaz ve prolaktin düzeylerinde ilımlı yükselme dışında yan etki görülmemiş. EPS hiçbir hastada yok.
Dittman 1999-Almanya (39)	13-19.5 yaşlarında yatarak tedavi gören 24 psikotik hasta		*%8.3 çok iyi yanıt *%75 iyi yanıt *%12.5 ilımlı yanıt *%4.2 yanıt yok *Hastaların %8.3'ünde kilo alma nedeniyle ilaç kesilmiş. EPS ve antikolinergik yan etki görülmemiş.

Tablo 3. Çocuk ve gençlerde klozapin kullanımı

ÇALIŞMACI	ÇALIŞILAN GRUP	İZLEM	SONUÇLAR
Tyano 1999-İsrail (40)	Tedaviye dirençli 11 prepubertal şizofreni	16 hafta	*Özellikle pozitif semptomlarda düzelme *Somnolans dışında yan etki olmaması, agranülositoz saptanmamış.
Leddon 1999-İtalya (41)	Şizofreni tanısı almış, tedaviye dirençli, risperidona kısmi yanıt veren 5 adolesan	6 ay	*Klasik nöroleptiklere yanıtızsız, risperidona kısmi yanıt veren hastalarda klozapin etkili bulunmuş. *Yan etki görülmemiş. Güvenle kullanılmış.

Tablo 4 Çocuk ve gençlerde antipsikotik kullanımında karşılaştırmalı çalışmalar

ÇALIŞMACI	ÇALIŞILAN GRUP	İZLEM	SONUÇLAR
Kumra 1998-ABD (9)	6-18 yaşlarında tedaviye dirençli şizofreni tanılı 8 çocuğa olanzapin, 15 çocuğa klozapin verilmiş.	8 hafta	*Olanzapin pozitif ve negatif bulgulara etkili bulunmuş, olanzapinle halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk dışında yan etki görülmemiştir.
Alcania 1999-İspanya (42)	Şizofreni tanısı almış çocuk ve ergenlerde klasik nöroleptik, risperidon ve olanzapin kullanılmış.		*Risperidon ve olanzapin şizofrenik çocuk ve gençlerin tedavisinde etkilidir. *Klasik nöroleptiklere oranla kardiyak, nörolojik yan etkileri azdır. Kilo alma ve amenore gibi yan etkiler olmamıştır.

rüktif davranışların düzeltilmesi üzerinde durulmaktadır. Bu konuda daha çok risperidonla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. İlacın etkili olması ve iyi tolere edilmesi olumlu özellikler olarak saptanmıştır. Ancak çalışmalarda kontrol gruplarının olmayışı ve hastalardaki izlem sürelerinin kısıtlılığı yorum yapmayı sınırlandıran etmenlerdir.

Tik bozukluklarının tedavisinde atipik nöroleptiklerin kullanımı, önemli yan etkileri olan ve bu nedenle ilacı tolere edemeyen hastalarda uygun seçenekler olarak görülmektedir.

Genç hastalarda klasik tedavi yaklaşımlarına yanıt alınamayan duygudurum bozuklukları (manik epi-

zodlar) ve şizoaftif bozukluklarda atipik nöroleptiklerin denenebileceği bildirilmektedir.

Çocuk ve gençlerde yaygın gelişimsel bozukluklar ve şizofrenik bozukluklar başta olmak üzere, tik bozuklukları, şizoaftif bozukluklar, tedaviye dirençli duygudurum bozukluklarında atipik nöroleptikler kullanılabilirler. Ancak bu alanda kontrollü, çift kör, izlem süresi uzun ve hasta sayısı artırılmış çalışmalara gereksinim vardır.

Ülkemizde de çocuk psikiyatristlerinin atipik nöroleptiklerle klinik deneyimleri olsa da sistemli çalışmalara ve değerlendirmelere gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar:

1. Turgay A. Çocuk ve Gençlerde Antipsikotik İlaçların Kullanılmasında Son Yenilikler. Editörler: Birsöz S, Turgay A Psikiyatride İlaç Tedavisi. 2. basım, Ankara, Medikomat Basın Yayın Sanayi, 1994: 239-251.
2. Tuğlular I. Psikiyatride İlaç Kullanımı. Bornova-İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1991: 160-163.
3. Remschmidt H, Sculz E (1999) Atypical Neuroleptics in Child and Adolescent Psychopharmacology. Abstracts 11 th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s:9.
4. Werry JS. Child and Adolescent (early-onset) Schizophrenia: a review in the light of DSM-III-R. Journal of Autism and Developmental Disorders 1992; 22:601-624.
5. Werry JS, Taylor E. Schizophrenia and Allied Disorders. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. Child and Adolescent Psychiatry. 3th ed., Oxford, Blackwell Scientific publication, 1994:594-615.
6. Torney E. Prevalance Studies in Schizophrenia. Br J Psychiatry 1987; 150:598-608.
7. Kaplan H, Sadock B, Grebb J. Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences Clinical Psychiatry. 7th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1994:1124-1128.
8. Volkmar F. Childhood Schizophrenia. In: Lewis M, editor. Child and Adolescent Psychiatry 2th ed., Basım Baltimore, Williams & Wilkins, 1996:629-635.
9. Kumra S, Leslie K, Leane M. Childhood-Onset Schizophrenia: An Open-Label Study of Olanzapine in Adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37:4:377-385.
10. Lord C, Rutter M. Autism and Pervasive Developmental Disorders. In: Rutter M, Taylor E, Hersov L editors. Child and Adolescent Psychiatry 3th ed., Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1994:569-594.
11. Aydın C. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Organik ya da Fiziksel Tedavi Yöntemleri. Editörler: Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. 1. basım, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998:1201-1244.
12. Locascio JJ, Malone RP, Small AM. Factors Related to Haloperidol Response and Dyskinesias in Autistic Children. Psychopharmacol Bull 1991; 21:119-126.
13. Campell M, Armenteros JL, Malone RP. Neuroleptic-related Dyskinesias in Autistic Children: A Prospective, Longitudinal Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36:835-843.
14. Sanchez LE, Campell M, Small AM. A Pilot Study of Clomipramine in Young Autistic Children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35:537-544.
15. Yazgan Y, Rodopman Arman A. Tik Bozuklukları. Editörler: Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. 1.basım, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998:1149-1157.
16. Birsöz S. İki Uçlu (Bipolar) Duygulanım Bozuklukları ve Mizaç Düzenleyici İlaçlar. Editörler: Birsöz S, Turgay A. Psikiyatride İlaç Tedavisi. 2. basım, Ankara, Medikomat Basın Yayın Sanayi, 1994:153-167.
17. Turgay A. Çocuk ve Gençlerde Depresyon, Mani ve Obsesif Kompulsif Bozuklukların İlaçla Tedavisinde Son Gelişmeler. Editörler: Birsöz S, Turgay A. Psikiyatride İlaç Tedavisi. 2. basım, Ankara, Medikomat Basın Yayın Sanayi, 1994:267-289.
18. Green H W. Principles of Psychopharmacotherapy and Specific Drug Treatments. In: Lewis M, editor. Child and Adolescent Psychiatry 2th ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1996:772-801.
19. Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Awouyer F. Pharmacology of Risperidone, a New Antipsychotic With 5-HT₂ and Dopamine 2 Antagonistic Properties. J Pharmacol Exp Ther 1998; 244:685-693.

20. Quantana H, Keshavan M. Case Study: Risperidone in Children and Adolescents with Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1292-1296.
21. Lombrosso P, Scahill L, King R. Risperidone Treatment of Children and Adolescents with Chronic Tic Disorders: A Preliminary Report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1147-1152.
22. Bruun RD, Budman CL. Risperidone as a Treatment for Tourette's Syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:29-31.
23. Nicolson R, Awad G, Sloman L. An Open Trial of Risperidone in Young Autistic Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:372-376.
24. Milea S (1999) Risperidone in Young Autistic Children. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 71.
25. King B, Dossetor D, Longworth J. (1999) The Efficacy and Safety of Risperidone in 51 Patients in Child and Adolescent Psychiatry. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 82.
26. Tabuenca P, Sanchez B, Gonzales JL et al. (1999) Risperidone Effects in Pervasive Developmental Disorders. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 150.
27. Martino ADi, Muglia P, Ledda MG et al. (1999) Clinical Efficacy of Pervasive Developmental Disorders. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 150.
28. Alcania T, Gutierrez JR, Perez A et al. (1999) Risperidone in Tourette's Syndrome. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 216.
29. Alessandro ED, Medda C, Zuddas A (1999) Risperidone for Children and Adolescents with Psychotic Disorders. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 216.
30. Sanchez B, Tabuenca P, Masaria A et al. (1999) Clinical Value of Risperidone in Children and Adolescents. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 217.
31. Zilakis N, Nimatoudis I, Abatzoglou G (1999) Risperidone Treatment of Adolescents. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 217.
32. Diler RS, Fırat S, Avcı A (2000) Otistik Bozukluğu Olan Çocuklarda Risperidonun Etkinliği ve Güvenirliği. 10. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi Bildiri Özet Kitabı 10-13 Mayıs 2000, Sangerme s:33.
33. Rubin M. Use of Atypical Antipsychotics in Children with Mental Retardation, Autism, and Other Developmental Disabilities. *Psychiatric Annals* 1997; 27:219-221.
34. Horrigan M. Olanzapine in Pervasive Developmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc. Psychiatry* 1997; 36:9-11.
35. Soutulio CA. Olanzapine in Treatment of Adolescent Acute Mania: Preliminary Report of Seven Cases. American Psychiatric Association Annual Meeting 1998; 30:23-24.
36. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label Olanzapine Treatment in Five Preadolescent Children. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 1998; 8:107-113.
37. Potenza MN, Holmes JP, Kanes SJ. Olanzapine Treatment of Children, Adolescents, and Adults with Pervasive Developmental Disorders: An Open-Label Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol* 1999 ; 19:37-44.
38. Vesely C, Göbner R, Ennsgraber CW (1999) Treatment with Olanzapine in Children and Adolescents. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 217.
39. Dittmann RW, Junghan J (1999) Inpatient Treatment of Psychotic Adolescents with Olanzapine-Efficacy and Safety Results. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 27.
40. Tyano S, Mozes T, Weizman A (1999) Clozapine in the Treatment of Childhood Schizophrenia. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 27.
41. Ledda MG, Zuddas A, Di Martino A et al. (1999) Efficacy of Clozapine in Adolescents Refractory to Risperidone. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 82.
42. Alcania T, Gutierrez JR, Gallardo R et al. (1999) Serotonine-Dopamine Antagonists in Childhood and Adolescence Schizophrenia and Related Psychotic Conditions. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg s: 82.