

Çocuk ve Gençlerde Aripiprazol Kullanımı: Olgu Serisi

Tezan Bildik¹, N. Burcu Özbaran², Mustafa Küçükköse³, Ülkü Akyol Ardıç³

ÖZET:

Çocuk ve gençlerde aripiprazol kullanımı: Olgu serisi

Çocuk ve gençlerde atipik antipsikotikler saldırganlık, duygudurumda değişkenlik ve psikoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aripiprazolün şizofreni, yaygın gelişimsel bozukluk ve bipolar bozukluğu olan çocuk ve gençlerde kullanımına ilişkin ilgi artmaktadır. Farklı psikiyatrik bozukluğu olan 11-17 yaş arasındaki beşi erkek 7 çocuk ve genç aripiprazol ile tedavi edilmiştir. Hastaların tümüne daha önce farklı psikiyatrik ilaçlar ile tedavi uygulanmıştır. Aripiprazol günlük 2.5 ya da 5 mg dozda başlanmıştır ve optimal doz günde 5 ile 10 mg arasında değişmektedir. Yedi hastanın altısının aripiprazol tedavisinden yararlandığı görülmüştür. Ekstrapiramidal yan etki ya da ajitasyon gözlenmemiştir. Aripiprazol hastalarımızda iyi tolere edilmiştir ve çocuk ve gençlerde güvenilir ve etkin bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak randomize kontrollü ileriye dönük klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Aripiprazol, duygudurum bozuklukları, erken başlangıçlı şizofreni, zihinsel gerilik, major depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2010;20:84-93

ABSTRACT:

Aripiprazole use in children and adolescents: a case series

In children and adolescents, atypical antipsychotics have been largely used to treat aggression, mood instability, and psychosis. There is a growing interest in the use of aripiprazole in children and adolescents with schizophrenia, pervasive developmental disorders, and bipolar disorders. A series of 7 children and adolescents (ages 11–17 years, 5 males) were treated with aripiprazole for different psychiatric disorders. All patients had been treated previously with several psychotropic drugs. Aripiprazole was initiated at a starting dose of 2.5 or 5 mg daily and optimal dosages ranged from 5 to 10 mg daily. Six of the 7 patients appeared to benefit from aripiprazole. Neither extrapyramidal side effects nor agitation was observed in any case. Aripiprazole was well tolerated and effective in our cases and appears to be a safe and efficacious alternative in the child and adolescents. However, prospective clinical trials with a randomized placebo controlled design are needed.

Key words: Aripiprazole, mood disorder, early onset schizophrenia, mental retardation, major depression, obsessive-compulsive disorder

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2010;20:84-93

¹Doç. Dr., ²Uzm. Dr., ³Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi AD, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Tezan Bildik, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı Bornova 35100 İzmir -Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-390-1396

Faks / Fax: +90-232-390-1350

Elektronik posta adresi / E-mail address: tezanbildik@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 31 Ocak 2010 / January 31, 2010

Bağınıt beyanı: T.B., N.B.Ö., M.K., Ü.A.A.: yok.

Declaration of interest: T.B., N.B.Ö., M.K., Ü.A.A.: none.

GİRİŞ

Yeni bir antipsikotik olan aripiprazol, pre- ve postsinaptik dopamin D2 reseptörünün parsiyel agonisti, D3 reseptörünün güçlü agonistidir (1). Parsiyel serotonin 5-HT1A ve 5-HT2C reseptör agonisti iken, serotonin 5-HT2A reseptör antagonistidir. Aripiprazol karaciğerde sitokrom P4503A4 ve 2D6 tarafından dehidro-aripiprazol aktif metabolitine çevrilir. Dehidro-aripiprazol D2 reseptörüne bağlanır ve ana bileşiği gibi etki gösterir (1). Küçük bir oranda feçes ile değişmeden atılır ve eliminasyon yarı ömrü 75 ile 94 saat arasındadır. Çocuk ve gençlerde aripiprazolün şizofreni, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yaygın gelişimsel bozukluk (YGB), tourette bozukluğu, tik bozukluğu ve ob-

sesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda etkinliği ile ilgili yayımlar mevcuttur (2-9,22).

YGB olan çocukların yaklaşık %20'sinde orta ile şiddetli düzeyde saldırganlık, öfke patlamaları ve kendini yaralayıcı davranışlar görülmektedir. Otistik bozukluğu olan ve 6-17 yaş arasındaki 218 hastanın yer aldığı çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada aripiprazolün iritabilite ve diğer yıkıcı davranışlarda etkin olduğu gösterilmiştir (34). Aripiprazolün özgün reseptör bağlanma profili nedeniyle bilişsel işlevleri etkileyen diğer psikiyatrik bozuklukların (DEHB gibi) tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (22). Aripiprazol, parsiyel D2 reseptör agonisti, aynı zamanda parsiyel 5HT1A agonisti, 5HT2C agonisti ve 5HT2A antagonistik farmakolojik etkilerinin olması nedeniyle tedaviye dirençli OKB belirti-

lerinin üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir (33).

Antipsikotik ilaçların ekstrapiramidal belirtiler, QT aralığında uzama, sersemlik, aşırı hareketlilik, mani, somnolans, tükrük salgısında artma, tremor, bulantı, hiperprolaktinemi, iştah artışı ve kilo alma gibi istenmeyen etkileri mevcuttur. Ayrıca bazı antipsikotiklerin glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri olduğu ve Diabetes Mellitus için yatkınlık yarattığı bildirilmektedir. Kilo artışı, en sık bildirilen bir sorundur ve ailede tedaviye ilişkin hoşnutsuzluğa neden olur (10). Aripiprazolün diğer antipsikotikler (tipik ve atipik) ile karşılaştırıldığı erişkin çalışmalarında daha az oranda istenmeyen etki ya da yan etki saptanmıştır. Özellikle hastalarda minimal kilo artışı olduğu ve QT aralığı ve prolaktin düzeyinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (10). Ekstrapiramidal belirtiler plasebo grubu ile benzerdir ve akatizi en sık bildirilen belirtidir. Baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı, kusma, somnolans ve kabızlık en sık bildirilen istenmeyen etkilerdir. Aripiprazol ile pazarlama öncesi klinik deneyimlerde 2 olguda “olası” nöroleptik maligen sendrom ortaya çıkmıştır (37).

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

14 yaşındaki erkek hasta, çift yumurta ikizi ve 8. sınıf öğrencisidir. Kliniğimize öfke patlamaları, intihar düşünceleri, internet kafede uzun zaman geçirme, yalan söyleme, para çalma, sürekli dışarı çıkma isteği, karanlıktan korkma, yalnız yatamama, yıkanmak istememe, özbakımında azalma, aşırı kilo alma (49kg’dan 82kg’a çıkma), odaklanmakta güçlük yaşama, kalp çarpıntısı, ateş basması yakınmaları ile başvurmuştur. Annesine göre en önemli yakınma, hastanın aşırı kilo almasıdır (ayda 4.5–5 kg). İlk kez 7. sınıf döneminde söz dinlememe, hırçınlık, kollarını kesme, evden kaçma ve ası ile özkıyım girişimi ile il dışındaki bir çocuk psikiyatrisi kliniğinde 26 gün yatarak tedavi görmüştür. Hasta “psikotik bozukluk” tanısı olarak “haloperidol+biperiden” tedavisiyle taburcu edilmiştir. Daha sonra ildeki bir çocuk psikiyatrisi kliniğine başvuran olguya DEHB, davranım bozukluğu (DB) ve hafif düzeyde mental retardasyon tanıları konulmuş; risperidon 4mg/gün ve valproik asit 1500mg/gün olarak tedavisi düzenlenmiştir. Özgeçmişinde, annenin beş aylık hamileyken “erken doğum tehdidi” yaşadığı ve yedi aylık prematüre doğum öyküsü olduğu belirlenmiştir. Gelişim basa-

makları normal olan olgunun okul öncesi dönemde aşırı hırçınlık ve kıskançlık, aşırı hareketlilik ve yoğun ilgi beklentisi olduğu ifade edilmiştir. Aile öyküsünde olgunun babasında alkol bağımlılığı ve annenin ailesinde DEHB ve özgül öğrenme bozukluğu olan bir kişinin varlığı saptanmıştır. Okul öyküsünde şiddetli DEHB belirtilerinin her zaman var olduğu ve dördüncü sınıfta okul değiştirdiği belirlenmiştir. Olgunun yapılan nörolojik ve kardiyolojik değerlendirmesinde bir patoloji saptanmamış olup; bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), uyanıklık EEG, EKG ve Holter testi “normal sınırlarda” değerlendirilmiştir. Kliniğimizde yapılan ilk görüşmede olgu oldukça saldırgan davranmış, odaya girmek istememe ve sürekli anneye bağırma ve fiziksel olarak tehdit etme davranışı gözlenmiştir. İlk ruhsal değerlendirmede; disforik duygudurum, irritabilite, duygusal değişkenlik, intihar düşünceleri, psikomotor aktivitede artma, okuldan kaçma, cinsel dürtülerde artma ve okul başarısızlığı saptanmıştır. Olgunun DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanısı “Bipolar Bozukluk-karma epizod” ve “DEHB” olarak belirlenmiştir. Olgunun yapılan psikiyatrik değerlendirme testlerinin sonuçları Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (11): 23, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) (12): 28 puan, Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)-Hastalık Şiddeti (13): 5 puan (Belirgin düzeyde hasta), Ekstrapiramidal Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (ESRS) (14): 17 puan ve Global Değerlendirme Ölçeği (GAS) (15): 35 puan (Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır yada iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme yada duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır) olarak belirlenmiştir.

Hastanın ilk değerlendirmesinde istenen hemogram, rutin biokimya ve tiroid işlev testleri “normal” olarak bulunmuştur. Tedavisi valproat 1750mg/gün ve risperidon 3mg/gün olarak düzenlenmiştir. Üçüncü haftada valproat kan düzeyi 88.20µg/ml saptanmıştır. Ayrıca hastanın üç kilo (85kg) daha alması nedeniyle günde 25mg topiramet tedavisine eklenmiştir. Valproat aşamalı olarak 3 ay sürecinde 2000mg/güne kadar arttırılmıştır. Hastanın 92 kiloya ulaşması nedeniyle topiramet 62.5mg/gün dozuna çıkarılmıştır. Rutin biokimya ve hemogram incelemesinde; AST: 52 U/L, ALT: 63 U/L, ALP: 415 U/L, TG: 205 mg/dl ve Kolesterol: 188 mg/dl ve LDH: 477 U/L olarak saptanmıştır. 14 haftalık tedavi sonucunda klinik tabloda kısmi bir düzelme olması ve metabolik sendrom riski nedeniyle

risperidon kesilerek aripiprazol 5mg/gün eklenmiştir. Ayrıca topiramatin etki göstermemesi nedeniyle aşamalı olarak kesilmesi planlanmıştır. Birinci ayda yapılan değerlendirmede; ağırlık: 85kg, kan VPA düzeyi: 91.50µg/ml, kolesterol: 133mg/dl, TG: 107mg/dl, açlık kan şekeri: 97mg/dl ve hemogram: normal olarak bulunmuştur. Klinik belirtilerde belirgin yatışma olduğu ve iki haftadır eve yakın bir internet kafede çalışmaya başladığı öğrenilmiştir. İzlemede aripiprazol dozu 10mg/güne kadar arttırılmıştır. 3. ayda yapılan değerlendirmede kan VPA düzeyi: 89.32µg/ml ve duygudurumu “ötistik” olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin beşinci ayında hastanın 9. sınıfa başladığı ve belirgin bir uyum sorunu tanımlanmadığı belirlenmiştir. Kan VPA düzeyi 94.99 µg/ml ve ağırlığı 83kg olarak bulunmuştur. Tedavisi valproat 1750mg/gün, topirammat 25mg/gün ve aripiprazol 10mg/gün olarak halen devam etmektedir. Uygulanan ölçeklerde HAM-D: 10, YMÖ: 5 puan, CGI-Düzelme: 1 puan (Çok düzeldi), ESRS: 12 puan ve GAS: 75 puan (septomlar varsa bile bunlar gelip geçicidir ve psikososyal stres kaynaklarına verilen beklenti tepkileridir ya da toplumsal, mesleki yada okuldaki işlevsellikte hafif bir bozulma olmasından daha ileri bir durum yoktur) olarak belirlenmiştir.

OLGU 2

13 yaşındaki kız hasta ve 7. sınıf öğrencisidir. Kliniğimize sinirlilik, içe kapanma, kendi kendine konuşma ve gülmeler, takip edilme ve zarar görme düşünceleri, uykuyu sürdürmede güçlük, dalgınlık, unutkanlık, yoğun internet kullanımı ve okul başarısızlığı ile başvurmuştur. Beş ay önce ailenin eve bilgisayar alması ve internet bağlatmasından sonra olgu “MSN” yazışmalarında çok uzun zaman geçirmeye başlamış ve “cinsel içerikli” iletiler gelmesi nedeniyle aile interneti iptal etmiştir. Dört ay önce başvurdukları bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından “psikotik bozukluk” tanısı ile amisülpirid 400mg/gün olarak başlanmıştır. Üç ay süreyle bu ilaçları kullanan hasta, kliniğimize başvurduğunda yakınmalarında kısmi bir düzelme olduğu belirlenmiştir. Gelişim öyküsü normaldir ve ailede herhangi bir ruhsal hastalık öyküsü saptanmamıştır. İlkokulda başarılı bir öğrenci olmasına karşın yoğun dikkat sorunları yaşadığı öğrenilmiştir. Hastanın yapılan hemogram, rutin biyokimya, çocuk nörolojisi konsültasyonu, beyin MR ve uyanıklık EEG’si normal olarak bulunmuştur. İlk ruhsal değerlendirmede; irritabilite, duygula-

nımda azalma, dikkatte azalma, görsel ve işitsel varsanılar, perseküsyon sanrıları, konuşma içeriğinde fakirleşme, enerji ve ilgi azalması, günlük aktivitelerden uzaklaşma, uykusuzluk, karanlık korkusu, yalnız yatamama ve okul başarısında düşme saptanmıştır. Olgunun DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanısı “Erken Başlangıçlı Şizofreni ve DEHB” olarak belirlenmiştir, tedavisi amisülpirid 600mg/gün olarak düzenlenmiştir. Olgunun yapılan psikiyatrik değerlendirme testlerinin sonuçları Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) (16): 49 puan, Global Klinik İzlenim Ölçeği (CGI)-Hastalık Şiddeti: 4 puan (Orta düzeyde hasta), Ekstrapiramidal Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (ESRS): 15 puan ve Global Değerlendirme Ölçeği (GAS): 40 puan (Gerçeği değerlendirmede ya da iletişimde bazı bozukluklar vardır yada iş/okul, aile ilişkileri, yargılama, düşünme ya da duygudurum gibi birçok alanda temel birtakım bozukluklar vardır) olarak belirlenmiştir.

Olgunun altıncı haftada yapılan değerlendirmesinde psikotik belirtilerinin yatışmaması nedeniyle amisülpirid günde 800mg’a arttırılmıştır. Onuncu haftadaki kontrolde belirtilerinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Ancak hastanın rehber öğretmeni ile yapılan görüşmede uyusukluk, odaklanamama ve dersi dinlemekte güçlük yaşadığını öğrenilmiştir. Hastanın bu yakınmalarının sürmesi nedeniyle öncelikle amisülpirid dozu aşamalı olarak azaltılmıştır. 7. ayda donukluk ve yoğun odaklanma güçlüğü nedeniyle amisülpirid kesilerek, günde 5mg/gün aripiprazol başlanmıştır. Aripiprazol başlanmasından 15 gün sonra yapılan değerlendirmede klinik olarak psikotik belirtilerinde alevlenme ya da işlevselliğinde bir bozulma saptanmamıştır. Üçüncü ayda yapılan kontrolde hastanın geçmişe göre daha konuşkan, kendini sözel olarak daha iyi ifade ettiği, daha uzun süreli göz iletişimi kurduğu gözlenmiştir. Aile hastanın dikkat ve konsantrasyonun daha iyi olduğunu ve derslerine daha fazla motive olduğunu bildirmiştir. Uygulanan ölçeklerde BPRS: 7 puan, CGI-Düzelme: 2 puan (Oldukça düzeldi), ESRS: 13 puan ve GAS: 70 puan (Birtakım hafif semptomlar vardır ancak genelde oldukça iyi bir biçimde işlevselliğini sürdürür, anlamlı kişiler arası ilişkileri vardır) olarak belirlenmiştir. Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) (17) alt ölçeklerinin T skorları (tedavi öncesi/üçüncü ayda); Etkinlik (20/46), Sosyallik (45/43), Sosyal içe çekilme (50/50), Somatik sorunlar (51/50), Anksiyete/depresyon (60/56), Sosyal sorunlar (66/55), Düşünce sorunları (63/57), Dikkat sorunları (70/54), Suça yönelik davranış (56/50), Sal-

dırgan davranış (58/60), Toplam içe yönelim (56/49), Toplam dışa yönelim (58/45), Toplam sorun davranış (63/49) olarak saptanmıştır.

OLGU 3

17 yaşındaki erkek hasta, ilkokul mezundur. Kliniğimize çabuk öfkelenme, saldırganlık, ısrarcılık, engellenmeye dayanamama, çok konuşma, sürekli söz arasına girme, aşırı hareketlilik, aşırı temizlik-titizlik ve gece işemesi yakınmaları ile başvurmuştur. Olgu ilkokula başladığında dikkatini sürdürmede güçlük, aşırı sinirlilik, arkadaşlarına fiziksel şiddet uygulama yakınmaları ortaya çıkmış; okulun bağlı olduğu RAM tarafından yapılan testler sonucu “orta düzeyde mental retardasyon” tanısı ile çocuk psikiyatrisine yönlendirilmiştir. Yaklaşık on yıllık süre içinde birçok erişkin ya da çocuk psikiyatri uzmanı tarafından tedavisi sürdürülen olgunun metilfenidat, valproat, lityum, okskarbazepin, karbamazepin, züklopentiksol, klorpromazin kullandığı öğrenilmiştir. Kliniğimize ilk başvurduğunda 2 ay önce bir ilçedeki devlet hastanesinde yatarak tedavi gördüğü ve 15 gün arayla iki kez risperidon 37.5mg uzun salınımlı IM formu uygulandığı ve ardından saldırganlık ve aşırı hareketlilik yakınması ortaya çıktığı belirlenmiştir. Özgeçmişinde normal gelişim öyküsüne sahip olan olgunun, dört yaşında 2 metre yüksekten düştüğü ancak yapılan değerlendirmelerde bir patoloji saptanmamıştır. Aile öyküsünde halasının obsesif-kompulsif bozukluk nedeniyle ilaç tedavisi gördüğü öğrenilmiştir. Yardımcı incelemeler; pediatri konsültasyonu: normal, beyin MR: normal, uyanıklık EEG: normal, hemogram: normal ve rutin biokimya: normal olarak bulunmuştur. İlk ruhsal değerlendirmede; irritabilite, saldırganlık, aşırı hareketlilik, sosyal ilişkilerde kısıtlılık, yalnız yatamama ve gece işemesi saptanmıştır. Olgunun tanısı DSM-IV tanı ölçütlerine göre “Mental retardasyon (orta düzeyde) ve DEHB” olarak belirlemiştir. Global Klinik İzlenim Ölçeği (CGI)-Hastalık Şiddeti: 4 puan (Orta düzeyde hasta) olarak saptanmıştır.

Kliniğimize ilk başvurduğunda olgu risperidon 4mg/gün, valproat 1000mg/gün ve imipramin 50mg/gün kullanmaktaydı. Kan VPA düzeyi 96,03µg/ml olarak saptanmıştır. Olgunun kullandığı risperidon ve valproat tedavisinin etkili olmaması nedeniyle aşamalı olarak kesilerek aripiprazol (5mg/gün) tedavisine başlanmasına karar verilmiştir. 15 gün sonra yapılan değerlendirmede zaman za-

man anneye karşı öfkelenme ve vurma bildirilse de, yalnız yatabilmediği ve dayısının yanında çalışmaya başladığı öğrenilmiştir. Olgunun tedavisi aripiprazol 10mg/gün ve klinik özellikler göz önüne alınarak imipramin kesilerek klomipramin 25mg/gün olarak düzenlenmiştir. 10 gün sonra yapılan değerlendirmede olgunun iletişime girmeye daha istekli davrandığı ve daha kontrollü olduğu gözlenmiştir. Dayısının işyerinde çalışmaya devam ettiği, işyerindeki diğer çalışanlar ve müşteriler ile herhangi bir uyum sorunu yaşanmadığı öğrenilmiştir. Bir ay sonra yapılan kontrolde evde anne ile yoğun bir çatışma yaşadığı, çabuk öfkelenildiği ve zaman zaman anneye küfretme ve vurmaları olduğu ifade edilmiştir. Ancak olgunun dayısı ise işyerinde sakin ve uyumlu olduğunu, saldırgan bir davranış göstermediğini belirtmiştir. Olgunun tedavisi, aripiprazol 10mg/gün ve klomipramin 50mg/gün olarak düzenlenmiştir. CGI-Düzelme: 3 puan (Biraz düzeldi) olarak değerlendirilmiştir.

OLGU 4

15 yaşındaki kız hasta, 9. sınıfta ikinci tekrarı yapmaktadır. Kliniğimize ilk başvurusunda ani ve çok şiddetli öfkelenme, aşırı karamsarlık, sık sık ağlama, umutsuzluk, tekrarlayan intihar düşünceleri/girişimleri, kollarını kesme, evden kaçma girişimleri, isteksizlik, yorgunluk, sık baş ağrısı, aşırı yemek yeme, kilo alma (54kg≥60kg) unutkanlık, dalgınlık, uykuyu sürdürmede güçlük, her gün yıkanma (bazen günde iki kez) ve banyoda iki saati aşkın kalma, ders çalışmama, okul başarısızlığı, başka bir ilde yatılı okula gitmek isteme, ebeveynleriyle yoğun çatışma, anneye küfür etme ve tartaklama yakınmaları saptanmıştır. Altı yaşında cinsel istismara uğrama öyküsü mevcuttur. Son bir yıl içinde dört kez tekrarlayan intihar girişimi (biri bileklerini kesme, diğerleri ilaç içme) olmuştur. En son bir ay önce ilaç ile intihar girişimi olan hastanın yakınmaları son altı aydır çok şiddetlenmiştir. Okul öncesi dönemde sık sık şiddetli katılma nöbetleri yaşadığı belirlenmiştir. Okul çağında dikkat sorunları, aşırı hareketlilik, hırçınlık, kavgacılık, yaşlılarıyla geçimsizlik ve düşük okul başarısı öyküsü alınmıştır. Hastanın lise giriş sınavlarına hazırlık döneminde yaşadığı yoğun kaygı nedeniyle ilaç tedavisi uygulandığı öğrenilmiştir. Yardımcı incelemelerde rutin biyokimya, hemogram, tiroid işlev testleri, uyanıklık EEG, kardiyoloji ve nöroloji konsültasyonu normal olarak değerlendirilmiştir. Rorschach testinde ank-

siyete bulguları, yetersizlik duyguları, duyguları ile baş etmede yalıtma ve bastırma savunma mekanizmalarına başvurma, sosyal ilişkilerde güçlükler, karşı cinsle ilişkilerinde tehdit algıları, saldırgan ve dürtü denetiminde güçlükleri olabileceği saptanmıştır. İlk ruhsal değerlendirilme; depresif duygudurum, iritabilite, anhedoni, yoğun umutsuzluk duyguları, ilgi ve istekte azalma, psikomotor yavaşlama, iştah artışı, kilo alma, yorgunluk, uykusuzluk, odaklanmakta güçlük yaşama, ders çalışma isteksizliği, sık okula devamsızlık, intihar düşünceleri ve yoğun ergen-ebeveyn çatışması saptanmıştır. Olgunun yapılan psikiyatrik değerlendirme testlerinin sonuçları Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): 27, Global Klinik İzlenim Ölçeği (CGI)-Hastalık Şiddeti: 5 puan (Belirgin düzeyde hasta) olarak belirlenmiştir. Olgunun tanısı DSM-IV tanı ölçütlerine göre "Major depresyon ve DEHB" bozukluğu olarak saptanmıştır.

İlk değerlendirmede hastaya fluoksetin 20mg/gün ve risperidon 0.5mg/gün başlanmıştır; izlemde fluoksetin dozu günde 30mg olarak arttırılmıştır. DEHB tedavisi için rutin tetkikler istenen hasta 5 ay boyunca kontrole gelmemiştir. Üç ay önce sekiz metre yüksekten atlama ile intihar girişiminde bulunduğu öğrenilmiştir. Karamsarlık, çabuk öfkelenme, anababaya yapışma, yoğun suçluluk duyguları, iştah artışı ve aşırı kilo alma (üç ay içinde 12 kilo alma) yakınmaları olan hastanın tedavisi fluoksetin 40mg/gün, diazepam 5mg/gün ve aripiprazol 5mg/gün olarak düzenlenmiştir. 1 ay sonraki kontrolde genelde uyumunun iyi olduğu, keman ve İngilizce kursuna başladığı ve haftada bir yüzmeye gittiği öğrenilmiştir. Diazepam kesilerek, dikkat sorunları nedeniyle tedavisine metilfenidat 15mg/gün eklenmiştir. Üç hafta sonra birinci dönemin ilk sınavlarının başlamasıyla yoğun kaygı, başarısızlık korkusu ve okula gitmek istememe yakınmaları başlamıştır. Aripiprazol dozu 10mg/gün olarak arttırılmıştır. İki hafta sonra yapılan kontrolde sinirlilik, karamsarlık, anababası ile sürekli tartışma, okula devamsızlık, okulu bırakmak isteme ve yoğun intihar düşünceleri olan olgunun yüksek risk taşıması nedeniyle yataklı bir kurumda tedavisine devam edilmesine karar verilmiştir. Olgunun yapılan psikiyatrik değerlendirme testlerinin sonuçları Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): 29, CGI-Düzelme: 6 puan (Oldukça kötüleşti) olarak belirlenmiştir. Çocuklar için Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) alt ölçeklerinin T skorları (tedavi öncesi/dokuzuncu hafta); Etkinlik (28/28), Sosyallik (28/28), Sosyal

içe çekilme (80/77), Somatik sorunlar (65/65), Anksiyete/depresyon (89/79), Sosyal sorunlar (66/66), Düşünce sorunları (70/73), Dikkat sorunları (89/86), Suça yönelik davranış (78/76), Saldırgan davranış (81/81), Toplam içe yönelim (82/77), Toplam dışa yönelim (79/78), Toplam sorun davranış (83/80) olarak saptanmıştır.

OLGU 5

15 yaşındaki erkek hasta, 7 yaşında iken polikliniğimize aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve dikkatsizlik belirtileriyle başvurmuş ve DEHB tanısı ile 30 mg/gün metilfenidat başlanarak izleme alınmıştır. Tedavinin ilk yılında, DEHB belirtileri yanı sıra, yaptıklarını yakınlarına birçok kez onaylatma isteği, kafasındaki olumsuz içerikli düşüncelerden kurtulmak için söylediği şeyi defalarca tekrar etme ve temizlik takıntısı yakınmaları eklenmiştir. Hastaya ek olarak Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tanısı konmuştur. Çocuklar için Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği'ne (ÇY-BOKÖ) (18) göre toplam puanı 30 olarak saptanmıştır. Hastanın tedavisine fluoksetin 20mg/gün eklenmiş, izlemde 40 mg/gün'e çıkılmıştır. Altıncı aydaki kontrolünde OKB belirtilerinde sadece ılımlı derecede gerileme olan hastaya (ÇY-BOKÖ puanı 24) risperidon 0.5 mg/gün eklenmiştir, yedinci ayda 1mg/gün'e çıkılmıştır. Dokuzuncu ayda ÇY-BOKÖ toplam puanı 5 olarak saptanmıştır. On ikinci aydaki kontrolde DEHB tedavisi için uzun etkili metilfenidat 36 mg/gün verilen hastanın OKB belirtilerinin artması üzerine (ÇY-BOKÖ puanı 35), tekrar kısa etkili metilfenidata geçilmiştir. Ancak belirtilerinde herhangi bir gerileme olmadığından risperidon 2 mg/gün'e çıkılmıştır. Onüçüncü ayda yoğun OKB belirtileri nedeniyle fluoksetin kesilip; fluvoksamin 50 mg/gün başlanmış, ilerleyen günlerde 150 mg/gün'e çıkılmıştır. Ayrıca risperidon kullanımına bağlı 10 kilo alan olgunun, insülin direnci gelişmesi ve metabolik sendrom riskinin oluşması nedeniyle risperidon tedavisi kesilerek, ketiapin 100 mg/gün başlanmıştır. Kontrollerde belirtileri süren olgunun fluvoksamini 250 mg/gün ve ketiapini 300 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Yirmi ikinci ayda yakınmaları düzelmeyen ve yoğun sedasyondan yakınan hastaya, fluvoksamin kesilerek, sertralin başlanmış, izlemde 200 mg/gün'e çıkılmıştır. Sonraki kontrolde OKB belirtileri için tedaviye klomipramin 25 mg/gün eklenmiş ve yirmi altıncı aydaki kontrolünde (ÇY-BOKÖ puanı 27) 175 mg/gün'e çıkılmıştır. OKB belirtileri kontrol altına alın-

mamakla birlikte, klomipramin ile konstipasyon, sedasyon yakınmaları olan hastanın; metilfenidatın da OKB belirtilerini artırdığı düşünülerek, metilfenidat ve klomipramin sonlandırılıp; atomoksetine geçilmiştir (100 mg/gün). Ancak 28. aydaki kontrolünde OKB belirtileri devam eden hastanın DEHB belirtilerinde metilfenidat tedavisi sağlanan düzelme atomoksetin ile sağlanamamıştır. Bunun üzerine atomoksetinle birlikte ketiapin tedavisi yavaş yavaş kesilip; aripiprazol 2.5 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Olgunun 29. aydaki kontrolünde aripiprazol tedavisi

ile varolan OKB belirtilerinde gerileme olması (ÇY-BO-KÖ puanı 20) üzerine aripiprazol 5 mg/gün olarak devam edilmiştir. Otuzuncu aydaki kontrolünde ÇY-BOKÖ toplam puanı 7 olarak saptanmıştır. Otuzdördüncü aydaki kontrolünde OKB belirtileri düzelen olguya DEHB'si için tekrar metilfenidat 15 mg/gün tedavisi başlanmış, 35. ayda 30 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Hastanın 36. aydaki kontrolünde OKB belirtilerinde iyilik halinin devam ettiği ve DEHB belirtilerinin önemli derecede gerilediği saptanmıştır.

Tablo 1: Çocuk ve Gençlerde Aripiprazol Tedavisinin Klinik Sonuçları

| Olgu | Yaş Cinsiyet | Tanı | Önceki tedavi | Aripiprazol günlük dozu | Tedavi süresi | CGI-Hastalık şiddeti | CGI-Düzelme |
|--------|---------------|-------------|--|-------------------------|---------------|--------------------------------|----------------------------|
| Olgu 1 | 14/E | BB-KE +DEHB | Haloperidol Biperiden Risperidon Valproat | 10mg | 5 ay | 5 Belirgin düzeyde hasta | 1 Çok düzeldi |
| Olgu 2 | 13/K +DEHB | EBŞ | Amisülpirid | 5mg | 3 ay | 4 Orta düzeyde hasta | 2 Oldukça düzeldi |
| Olgu 3 | 17/E | MR+DEHB | metilfenidat valproat lityum okskarbazepin karbamazepin zuklopentiksol klorpromazin risperidon (37.5mg uzun salınımlı IM) valproat imipramin | 10mg | 2 ay | 4 Orta düzeyde hasta | 3 Biraz düzeldi |
| Olgu 4 | 15/K | MD+DEHB | Aile ilaçların İsmini hatırlamıyor | 10mg | 9 Hafta | 5 Belirgin düzeyde hasta | 6 Oldukça kötüleştii |
| Olgu 5 | 15/E | OKB+DEHB | Metilfenidat Atomoksetin Fluoksetin Fluvoksamin Sertralin Klomipramin Risperidon Ketiypin | 5mg/gün | 8ay | 6 Ağır hasta | 2 Oldukça düzeldi |
| Olgu 6 | 14/E | OKB+DEHB+DB | Risperidon | 5mg/gün | 5 ay | 5 Belirgin düzeyde hasta | 1 Çok düzeldi |
| Olgu 7 | 11/E | OKB+DEHB+DB | İmipramin Risperidon Metilfenidat | 10mg/gün | 6 ay | 5 Belirgin düzeyde hasta | 1 Çok düzeldi |

Bipolar Bozukluk-karma epizod: BB-KE; Erken Başlangıçlı Şizofreni: EBŞ; Mental Retardasyon: MR; Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: DEHB; Davranım Bozukluğu: DB; Major Depresyon: MD; Obsesif-Kompulsif Bozukluk: OKB

OLGU 6

14 yaşındaki erkek hasta, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, kardeşine ve arkadaşlarına karşı şiddet uygulama, evden habersiz para alma şeklinde davranış sorunları ve 5 aydır “annesinin ayaklarının kötü koktuğunu düşünme ve gece uyanıp ayaklarını koklama, çorapsız görünce örtmeye çalışma, annesinin ayaklarına vurma” şeklinde obsesyon ve kompulsiyonlar ile bir çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvurmuştur. Hastaya, başvurduğu çocuk psikiyatrisi polikliniğinde OKB, DEHB ve DB tanısı konduğu, risperidon 2 mg/gün tedavisinin başlandığı öğrenilmiştir. Hastanın 3.5 aylık risperidon tedavisine rağmen belirtilerinde gerileme olmaması nedeniyle anne-babası tarafından ilacı kesilmiştir. Risperidon kesildikten sonra belirtilerinin sürmesi nedeniyle bir ay sonra başvuran hastaya aripiprazol 2.5 mg/gün tedavisi başlanmış, ilk değerlendirmesindeki ÇY-BOKÖ toplam puanı 30 olarak saptanmıştır. Hastanın 1 ay sonraki kontrolünde hareketliliğinde, başkalarına şiddet uygulama davranışında önemli derecede azalma, takıntı ve saplantılarında ılımlı derecede gerileme olduğu ve ÇY-BOKÖ toplam puanının 23 saptanması üzerine aripiprazol tedavisi 5 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Tedavinin 2. ayında hastanın OKB belirtilerinin tamamen gerilediği, ÇY-BOKÖ puanının 4 olduğu kaydedilmiştir. Hastanın 5. ayındaki kontrolünde iyilik halinin devam ettiği belirlenmiştir. Olgu aripiprazol 5 mg/gün tedavisi ile kliniğimizde hala takip edilmektedir.

OLGU 7

11 yaşında erkek hasta, çocuk psikiyatrisine başvurduğunda 4 yıldır varolan simetri takıntısı, çok çabuk öfkelenme, arkadaşlarına karşı şiddet uygulama ve evden habersiz para alma şeklinde davranışları ile aşırı hareketlilik, dürtüsellik ve dikkatsizlik belirtilerinin olduğu öğrenilmiştir. OKB, DEHB ve DB tanıları konan hastaya başvurduğu bir çocuk psikiyatrisi polikliniğinde imipramin 50 mg/gün, risperidon 3 mg/gün ve metilfenidat 40 mg/gün tedavileri verilmiştir. Ancak 1 yıllık tedaviye rağmen olgunun mevcut bulgularında gerileme olmaması üzerine ailenin ilaç tedavisine son verdiği anlaşılmıştır. Varolan yakınmalarla kliniğimize başvuran hastaya aynı tanılar düşünülerek (OKB, DEHB ve DB) aripiprazol 2.5 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Hastanın tedavinin başlangıcındaki ÇY-BOKÖ’ne göre toplam puanı 24 olarak sap-

tanmıştır. Hastanın 15 gün sonraki kontrolünde mevcut belirtilerinde gerileme olmaması üzerine aripiprazol 5 mg/gün’e çıkılmıştır. Olgunun 2. aydaki kontrolünde hiperaktivite, iritabilite, psikomotor ajitasyon ve simetri obsesyonu belirtilerinin devam etmesi üzerine olgunun aripiprazol tedavisi 10 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Hastanın 3.aydaki kontrolünde OKB, DEHB ve DB belirtilerinde önemli derecede azalma olduğu ve ÇY-BOKÖ göre toplam puanı 3 olarak saptanmıştır. Hastanın 6. aydaki kontrolünde iyilik halinin devam ettiği belirlenmiştir. Hasta kliniğimizde aripiprazol 10 mg/gün tedavisi ile izlemi sürdürülmektedir.

TARTIŞMA

Bu yazıda farklı ruhsal hastalık tanısı ile izlenen yedi olguda aripiprazolün etkinliği değerlendirilmiştir. Olguların tanısı “Bipolar Bozukluk-karma epizod”, “Erken Başlangıçlı Şizofreni”, “Mental Retardasyon”, “Major Depresif Bozukluk” ve “Obsesif Kompulsif Bozukluk” olarak saptanmıştır. Ayrıca çoğunda DEHB ve DB klinik tabloya eşlik etmektedir. Dördüncü olgu dışında, diğer klinik değerlendirme sonuçları aripiprazolün manik ve psikotik belirtiler, saldırganlık ve OKB belirtilerinde etkili olduğuna ilişkin bulguları desteklemektedir. Aripiprazol tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Hastaların izleminde birinci olgu dışında herhangi bir yan etki kaydedilmemiştir. Sadece birinci olguda kilo kaybı gelişmiştir ancak istenen bir yan etkidir.

Birinci olguda 14. haftada yeterli klinik düzelme olmaması, metabolik sendrom riski ve aşırı kilo alması (92kg) nedeniyle aripiprazol başlanmasına karar verilmiştir. Aripiprazol tedavisinin birinci ayında yapılan değerlendirmede klinik tabloda belirgin düzelme, işlevselliğinde artma ve kiloda azalma saptanmıştır. Benzer sonuçlar yazında olgu sunumları, açık çalışmalar ve plasebo-kontrollü çalışmalarda da bildirilmektedir. Örneğin, 6-17 yaş arasındaki 19 bipolar hastada aripiprazol (9.4±4.2mg/gün) ile sekiz haftalık ileriye dönük açık çalışma yapılmıştır (19). Hastaların %79’unda YMÖ puanlarında %50 oranında azalma saptanmasına karşın, depresif belirtilerde anlamlı bir azalma bulunamamıştır. Bu çalışmada en sık bildirilen istenmeyen etkiler uyusukluk, mide-bağırsak rahatsızlığı ve baş ağrısıdır. Bir başka çalışmada, DEHB’nun eşlik ettiği 8-17 yaş arasındaki 10 bipolar hastada aripiprazol tedavisi ile (11.7±5,7mg/gün) hastaların

%70'inde YMÖ puanlarında %30 veya daha fazla azalma ve SNAP-IV ile değerlendirilen DEHB belirtilerinde anlamlı düzelme bulunmuştur. Hastalar en sık siyalore, uyusukluk/yorgunluk, konfüzyon, depresif belirtiler, iştah azalması, terleme, tremor ve huzursuzluk bildirilmiştir (20). Ayrıca bipolar bozukluğu olan 10-17 yaş arası çocuk ve gençlerde (n=296) yürütülen çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada; günlük hem 10mg hem de 30mg aripiprazol alan hastaların plaseboya göre belirtilerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (21). Ayrıca hastamızda olduğu gibi psikotrop ilaçlara bağlı kilo artışı önemli bir sorundur. Özellikle en fazla kilo artışına klozapin ve olanzapin neden olurken; risperidon ve ketiapin ise daha az oranda kilo artışına neden olur. En az kilo artışı ise aripiprazol ve ziprasidon ilişkili görünmektedir (35). Aşırı kilo artışı olan olgularda, aripiprazol gibi daha az kilo alımına yol açabilen bir ilacı başlamak uygun bir seçenek olabilir (36).

İkinci olguda 10 aylık amisülpirid tedavisi ile psikotik belirtilerde gerileme sağlanmasına karşın, ruhsal değerlendirme ve aile/rehber öğretmen gözlemlerinde yoğun dikkat sorunlarının sürmesi nedeniyle aripiprazol tedavisine geçilmiştir. Hastanın okul öyküsünde dikkat eksikliğine ilişkin belirgin özellikler göze çarpmaktadır. Aripiprazol tedavisinin üçüncü ayında yapılan ÇDDÖ testinde en fazla "Dikkat sorunları" (70/54) alt testinde düzelme olduğu bulunmuştur. Aripiprazolün özgün reseptör bağlanma profili (özellikle prefrontal korteksdeki dopaminerjik etkisi) nedeniyle diğer antipsikotiklere göre, şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri üzerinde daha güçlü bir etkiye sahip olduğu öne sürülür (38). Ayrıca 8-12 yaş arasındaki DEHB tanılı 23 çocuğun katıldığı ileriye dönük altı haftalık açık bir çalışmada ortalama 6.7 ± 2.4 mg/gün aripiprazol uygulanmıştır (22). Bu çalışmada aripiprazol tedavi sonrası DEHB belirtilerinde ve işlevsellikte belirgin düzelme olduğu bulunmuştur.

Mental retardasyon ve DEHB tanılı üçüncü olguda dürtüsellik ve saldırganlık önde gelen belirtilerdir. Özellikle annenin, hastayı sürekli eleştirmesi ve reddedici tutumu evde denetim sorunlarının sürmesinde etkilidir. Buna karşın, aripiprazol tedavisi sonrasında hem görüşme odasında hem de dayısının işyerinde dürtüsellikte ve saldırganlıkta belirgin derecede azalma gözlenmiştir. Yazında zihinsel gerilik ve yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda saldırganlık, aşırı hareketlilik ve kendini yaralayıcı davranışlar üzerinde etkin olduğunu destekleyen

yayınlar mevcuttur (23,24).

Dördüncü olguda ise gencin yoğun kimlik sorunları yaşaması, geçmiş cinsel istismar öyküsü ve tedavi edilmiş DEHB belirtileri klinik tablonun şiddetini arttırmaktadır. Olgunun bir ay süreyle günde 5mg aripiprazol kullandığı dönemde belirgin olarak uyumunda ve işlevselliğinde artma saptanmıştır. Ancak sınav döneminin başlamasıyla birlikte depresif belirtilerde alevlenme ve yoğun intihar düşünceleri nedeniyle tedavisine yatılı bir kurumda sürdürülmesine karar verilmiştir. Depresyon tanılı erişkinlerde yürütülen plasebo-kontrollü çalışmalarda aripiprazol ile güçlendirme tedavisi uygulanan olgularda etkili olabileceğine ilişkin sonuçlar elde edilmiştir (25). Ancak monoterapi olarak uygulanan depresif hastalarda etkin bulunmamıştır. Farklı tanıları olan 11-18 yaş arasındaki 45 hasta ile yürütülen gözlemsel ve geriye dönük bir çalışmada ise depresif hastalarda (n=9) aripiprazolün belirti şiddetinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (39).

Diğer üç olguda, monoterapi ve kombine aripiprazol tedavisine bağlı olarak hastalardaki varolan OKB belirtilerinde önemli derecede iyileşme sağladığı dikkat çekmektedir. Serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerinin OKB etyopatogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. SGİ ve klomipraminin antiobsesyonel etkileri, serotoninin OKB tedavisinde önemli rol oynadığına dair kanıtlardan biridir (26). Ancak kullanılan antiobsesyonel tedavilere rağmen çoğu hastada OKB belirtilerinde yeterli düzeyde yanıt alınmamaktadır. Dopamin antagonistleri olan antipsikotik ilaçlar (risperidon ve ketiapin) ile güçlendirme tedavisiyle, obsesif ve kompulsif belirtilerde düzelme sağlanırken; dopamin agonistleri hayvanlarda, OKB hastalarındaki gibi kompulsif belirtilerde artışa yol açmaktadır. Bu bulgular, dopaminin de OKB etyolojisinde rol oynadığına dair kanıtlardandır (27,28). Bununla birlikte primer bozukluğun serotonin fonksiyonunda mı, dopamin fonksiyonunda mı ya da serotonin-dopamin dengesinde mi olduğu halen açık değildir (29). 5HT2A reseptör antagonisti ve 5HT2C agonisti olan antipsikotikler SGİ ile birlikte serotonin reseptöründe down regülasyonu neden olarak OKB belirtilerinde azalma sağlarken; aynı zamanda parsiyel 5HT1A agonistleri, SGİ ile birlikte kullanımlarıyla OKB belirtilerinde azalmaya neden olmaktadır (30,31,32).

Yapılan bir meta-analizde risperidon ve haloperidol gibi D2 reseptör afinitesi yüksek olan antipsikotiklerin olanzapin ve ketiapine göre tedaviye dirençli OKB belirtileri-

nin üzerine daha etkili olduğuna dair görüşler bulunmaktadır (33). Aynı zamanda yüksek doz atipik antipsikotik tedavisi aracılığıyla daha fazla D2 antagonizmi ile OKB belirtilerinde düzelme sağlayacağına dair düşünceler de mevcuttur (28). Aripiprazol, parsiyel D2 reseptör agonisti, aynı zamanda parsiyel 5HT1A agonisti, 5HT2C agonisti ve 5HT2A antagonistik farmakolojik etkilerinin olması OKB tedavisinde neden etkili olduğu konusunda bize bilgi vermektedir. Burada sunulan 3 olgudan ikisinde aripiprazol tekli tedavisi ile OKB belirtilerinde önemli derecede azalma olduğu dikkat çekmektedir. Aripiprazolun OKB tedavisinde etkin olduğuna dair literatürde erişkin OKB

hastalarında açık uçlu bir çalışma ve çocuk, ergen ve erişkin OKB hastalarıyla ilgili olgu sunumları mevcuttur.

Sonuç olarak; aripiprazolün çocuk ve gençlerde manik ve psikotik belirtiler, saldırganlık, DEHB belirtileri ve OKB belirtilerinin tedavisinde etkin ve güvenli bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kilo alımı ve metabolik sendroma yol açmaması ve prolaktin düzeyini artırmasının daha az olmasından dolayı diğer antipsikotiklere göre avantajlı gözükmektedir. Ancak aripiprazolün hem tek başına hem de diğer ilaçlarla kombinasyonu ile ilgili çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

- DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* 2004; 26: 649-666.
- Storch EA, Lehmkuhl H, Geffken G, Touchton A, Murphy TK. Aripiprazole augmentation of incomplete treatment response in an adolescent male with obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2008; 25: 172-174.
- Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1432-1441.
- Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, et al. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 2007; 12: 683-689.
- Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 756-764.
- Stigler KA, Diener JT, Kohn AE, Li L, Erickson CA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 14-week, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 265-274.
- Masi G, Cosenza A, Millepiedi S, Muratori F, Pari C, Salvadori F. Aripiprazole monotherapy in children and young adolescents with pervasive developmental disorders: a retrospective study. *CNS Drugs* 2009; 23: 511-521.
- Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 197-205.
- Curtis AR, Richards RW. The Treatment of Psychogenic Excoriation and Obsessive Compulsive Disorder Using Aripiprazole and Fluoxetine. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 199-200.
- Rugino TA, Janvier YM. Aripiprazole in children and adolescents: clinical experience. *J Child Neurol* 2005; 20: 603-610.
- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P (Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji) Dergisi* 1996; 4: 251-259.
- Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA ve ark. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13: 107-114.
- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM) 1976: 218-222.
- Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L. Extrapiramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980; 7: 233.
- Endicott J, Spitzer R, Fleiss J, Cohen J. The global assessment scale. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 766-771.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 789-812.
- Erol N, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Çocuk ve Gençlerde Ruh Sağlığı:Yeterlik alanları, davranış ve duygusal sorunların dağılımı. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, ve Şimşek Z (Editörler) Ankara: Eksen Tanıtım Ltd., 1998: 25-75.
- Yücelen AG, Rodopman-Arman A, Topçuoğlu V, Yazgan MY, Fisek G. Interrater reliability and clinical efficacy of Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale in an outpatient setting. *Compr Psychiatry* 2006;47:48-53.
- Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, Kotarski M, Aleardi M, Wozniak J. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectrum*. 2007; 12: 683-689.
- Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF, De Souza CK, Rohde LA. Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *CNS Spectrum*. 2007; 12: 758-762.

21. Werner C, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Johnson B, Owen R, et al. Long-term efficacy and safety of aripiprazole in pediatric patients with bipolar I disorder. Poster presented at the XXVIth Congress Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 2008, Munich, Germany.
22. Findling RL, Short EJ, Leskovec T, Townsend LD, Demeter CA, McNamara NK, Stansbrey RJ. Aripiprazole in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 347-354.
23. Masi G, Cosenza A, Millepiedi S, Muratori F, Pari C, Salvadori F. Aripiprazole monotherapy in children and young adolescents with pervasive developmental disorders: a retrospective study. *CNS Drugs* 2009; 23: 511-521.
24. Kültür SEÇ, Tiryaki A, Taşın E. Zekâ geriliğinde görülen davranış sorunları için aripiprazol: Olgu bildirimleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni -Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2009; 19: 293-296
25. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression, *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 13-20
26. Goddard AW, Shekhar A, Whiteman AF, McDougale CJ. Serotonergic mechanisms in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Drug Discov Today* 2008; 13: 325-332.
27. McDougale CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801.
28. Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 14): S11-S17.
29. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology-Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2. Baskı, New York: Cambridge University Press, 2000.
30. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, and Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 115-119.
31. Gao K, Muzina D, Gajwani P, Calabrese JR. Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders. *J Clin Psychiatry* 2006; 64: 1327-1340.
32. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bernstein SE, Murphy DL. Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 819-821.
33. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 622-632.
34. Marcus RN, Owen, R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson,WH, Aman MG. A Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of Aripiprazole in Children and Adolescents With Irritability Associated With Autistic Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 1110-1119.
35. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596-601.
36. Weiden PJ. Switching antipsychotics as a treatment strategy for antipsychotic-induced weight gain and dyslipidemia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl. 4): S34-S39.
37. U.S. Food and Drug Administration (FDA), www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021713s004,021436s0071bl.pdf – 2009.
38. Li Z, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 493: 75-83.
39. Gibson AP, Crismon ML, Mican LM, Fischer C. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: a retrospective evaluation. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22:101-105.