

# RISPERIDON: ÇOCUK VE GENÇLERDEKİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ

S. Ebru Çengel\*

## ÖZET

**Amaç:** Yeni bir antipsikotik olan risperidon, klasik antipsikotiklere göre daha az ekstrapiramidal yan etki oluşturmaması, tedaviye dirençli hastalarda etkili olması gibi nedenlerle tercih edilen ilaçlar arasına girmiştir. Bu yazıda risperidonun çocuk ve gençlerdeki kullanımına ilişkin çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bilgisayarda literatür taraması yapılarak risperidonun çocuk ve gençlerde klinik kullanımı, etkinliği ve yan etkileri ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. Risperidon ile ilgili 900 civarında araştırma yayınlandığı anlaşılmaktadır, ancak sadece %5'ini (48 yayın) çocuk ve gençlerle ilgili yayınların oluşturduğu görülmüştür. Bu yaş grubuna ilişkin çalışmalar açık çalışmalar ve olgu sunumları ile sınırlı kalmıştır. **Sonuç:** Çocuk ve gençlerde risperidon psikiyatrik bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluklar, Tourette bozukluğu, davranım bozukluğu ve mental retardasyona eşlik eden davranış sorunları gibi bir çok psikiyatrik bozukluğun tedavisinde etkin olabilecek bir ajan olarak bildirilmiştir. **Tartışma:** Risperidonu atipik antipsikotik olarak değil, yeni bir antipsikotik olarak sınıflamak daha uygun görünmektedir. Çocuk ve gençlerde risperidonun kullanımına ilişkin veriler halen yeterli görünmemektedir ve daha fazla sistematik çalışmanın yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Risperidon, çocuk, gençlik.

## SUMMARY: RISPERIDONE CLINICAL EFFICACY AND SIDE EFFECTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

**Objective:** Risperidone is a novel antipsychotic that appears to be efficacious in the treatment of treatment-resistant patients, producing less extrapyramidal symptoms than conventional antipsychotics. In this paper, it has been aimed to retrieve all reports on the use of risperidone in children and adolescents. **Method:** A computerized literature search was conducted to retrieve all reports about the clinical usage, effectiveness and the side effects of risperidone in children and adolescents. It has been found that approximately 900 reports on risperidone were published but only 5 percent (48 reports) of them were related to children and adolescents with many psychiatric disorders like psychotic disorders, pervasive developmental disorders, Tourette's syndrome, conduct disorder, behavioral disturbances in mental retardation. Weight gain and sedation has been determined as the most common side effects of risperidone. **Discussion:** It seems more appropriate to differentiate risperidone as a novel antipsychotic than as an atypical one. Data on the use of risperidone in children and adolescents are still sparse, and further research is needed.

**Key words:** Risperidone, child, adolescence.

## GİRİŞ

1950'lerin başında, antipsikotiklerin bulunmasıyla psikofarmakoloji alanında yeni bir çağ başlamıştır. Klasik antipsikotikler olarak adlandırılan bu ajanlar yan etkileri nedeniyle beraberlerinde bir çok sorunu da getirmiştir. Klasik antipsikotik ajanların şizofreni tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın bu ilaçların hastaların %20'sinde etkisiz kaldığı ve ciddi nörolojik yan etkileri olduğu saptanmıştır. Ayrıca çocuk ve gençlerin bu ilaçlara yanıtlarının erişkin-

lere göre daha zayıf olduğu gösterilmiştir (Real-muto ve ark. 1984). Bütün bu sorunlar yeni antipsikotik arayışına zemin hazırlamıştır. Üstün bir antipsikotikten beklenen özellikler şöyle sıralanabilir:

1. Etki alanının geniş olması (özellikle negatif belirtiler gibi tedaviye dirençli belirtilerde, pozitif belirtilerde ve afektif belirtilerde etkili olmaları).
2. Özellikle ekstrapiramidal belirtiler, geç diskinezi ve malign nöroleptik sendrom gibi tedaviye devamı engelleyen yan etkilerin sıklığı ve şiddetinin az olması, hatta hiç olmaması.

\* Dr., Araş. Gör., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

3. Tedaviye dirençli hastalarda etkin olmaları ve etkinliğinin uzun süreli tedavide devam etmesi.
4. Etkileri ve yan etkileri açısından gerekli laboratuvar testler ile takibinin az olması (düzenli tam kan sayımı, ilaç kan düzeyi takibi gibi).
5. Çocuk ve gençlerde etkin ve güvenli olmaları, yan etkilerinin daha az olması.

Bütün bu sayılan özelliklere sahip üstün bir ilaç geliştirme arayışı klopazinin bulunması ile önemli bir aşama kaydetmiştir. Klozapinin nöbet eşiğini düşürmesi ve agranülositoz gibi yan etkilerinin olması ilk seçenek ilaç olmasını engelleyen en önemli nedenlerdir. 1993'te risperidonun ve 1996'da olanzapinin kullanıma sunulmasıyla, bu yeni ilaçların istenilen üstün ilaçlar olup olmadıkları sorusu doğmuştur. Yeni geliştirilmiş bu antipsikotikler (klozapin, melperon, piquindon, remoksiprid, risperidon, olanzapin) daha az ekstrapiramidal belirti oluşturmaları ve negatif belirtilerde etkin olmaları gibi özellikleri ile öncekilerden farklıdır. Bu farklılıklar nedeniyle atipik antipsikotikler olarak adlandırılmışlardır. Yeni antipsikotiklerin klinik profillerinin değişik olmasını açıklamada, farmakolojik etkilerindeki farklılıklar önemli ipuçları olabilir. Bu ilaçların reseptör düzeyindeki etkilerinde şu farklılıklar görülmektedir. Orta beyin merkezi tegmental bölgede (A10) depolarizasyona yol açan klasik ajanlardan daha fazla anatomik seçicilik gösteren yeni antipsikotiklerin etkinliği özellikle mezolimbik ve mezokortikal dopamin sistemlerinde yoğunlaşmaktadır. Klasik antipsikotiklerden farklılaşan bir diğer özellikleri de, serotonin reseptörleri üzerinde güçlü antagonist etkilerinin olmasıdır. Özellikle 5 HT2 reseptörü, 5 HT1c reseptörü ve 5 HT1a reseptörü üzerine etkileri atipik antipsikotiklerin üstünlükleri için öne sürülen ana mekanizmalardır.

Bu yazıda yeni antipsikotiklerden olan risperidonun farmakolojik özelliklerine kısaca değinildikten sonra çocuk ve gençlerde kullanımına ilişkin veriler, elden geldikince erişkinlerle karşılaştırmalı olarak gözden geçirilmeye çalışılmıştır. Risperidonun çocuk ve gençlerde klinik kullanımı, etkinliği ve yan etkileri ile ilgili çalışmalara bilgisayarda literatür taraması yapılarak ulaşılmıştır. Risperidon ile ilgili 900 civarında araştırma yayınlandığı anlaşılmaktadır. Bu ya-

yınların yaklaşık %5'ini (48 yayın) çocuk ve gençlerle ilgili yayınların oluşturduğu görülmüştür. Bu yaş grubuna ilişkin çalışmalar açık çalışmalar ve olgu sunumları ile sınırlı kalmıştır.

### Farmakolojik özellikler

Risperidon bir benzisoksazol derivativesidir ve güçlü bir 5 HT2 (5 HT2a reseptörü üzerinde güçlü, 5 HT1a, 5 HT1c, 5 HT1d reseptörleri üzerinde orta düzey etki) ve D<sub>2</sub> reseptör antagonistidir. Ayrıca  $\alpha$ 1 ve  $\alpha$ 2 - adrenerjik reseptörleri ve histamin (H1) reseptörü üzerine de antagonist etkisi vardır. Risperidon güçlü ve selektif LSD (lizerjik asid dietilamid) antagonistidir fakat muskarinik reseptörler üzerinde bu antagonist özelliğini göstermez. İlacın bu özelliklerini daha iyi anlayabilmek için, bu yazıda risperidon, klasik antipsikotiklerden haloperidol ve atipik antipsikotiklerden klozapin ve olanzapin ile kısaca karşılaştırılmaya çalışılmıştır. Bu karşılaştırmaya atipik antipsikotiklerin de eklenmesine risperidonun atipik antipsikotik grubuna dahil görünmesi ve bu ajanlar arasında da etkileri açısından bazı farkların olmasından dolayı ihtiyaç duyulmuştur.

Risperidonun reseptör düzeyindeki etkileri açısından, haloperidol gibi klasik antipsikotiklerden farklılıkları vardır. En önemli ve risperidonun atipik antipsikotik grubuna dahil edilmesine yol açan fark, serotonin reseptörleri üzerinde potent antagonist etkisinin olmasıdır. Klozapin, risperidon ve olanzapinin 5 HT2 reseptör afinitesi D2 reseptör afinitesinden fazladır, bunlar arasında 5 HT2 reseptör afinitesi en çok olan ise klozapindir (Kapur ve ark. 1999). Risperidonun serotonin reseptörleri üzerinde potent antagonist etkisinin olması negatif belirtilerin tedavisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir. Klinik çalışmalar da bunu destekler görünmektedir. Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin ile risperidonu karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Antipsikotiklerin ekstrapiramidal belirti oluşturmaları, D2 reseptörü üzerinde antagonist etkileriyle açıklanmaktadır. Bir çalışmada risperidon günlük dozu ve D2 reseptör tutulumu arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Risperidonun doz cevap eğrisi haloperidol ve klozapinle karşılaştırıldığında, risperidonun

haloperidole daha çok benzediği bulunmuştur (Dresel ve ark. 1998). Bununla birlikte klinik olarak etkin dozlarda klozapinin (%16-68), risperidon (%63-89) ve olanzapine (%43-89) göre çok daha az D2 reseptör tutulumu yaptığı gösterilmiştir. Risperidon 5 mg/gün dozda, 20 mg/gün dozda olanzapine eşit D2 tutulumu yapmaktadır (Kapur ve ark. 1999). Bu sonuçlar klinik verilerle uyumludur. Risperidonun ekstrapiramidal yan etki oluşturma sıklığının doz bağımlı olarak arttığı, bir çok çalışmada belirtilmiştir. D2 reseptör afinitelerindeki farklılıklar hem tedavideki etkinliklerini hem de ekstrapiramidal belirti ve prolaktin artışı oluşturma potanslarını anlamak açısından önem kazanmaktadır. Ayrıca bu ilaçların atipik olarak adlandırılmasının ne kadar doğru olduğu sorusunun cevabı açısından da önemlidir. Bu soruların cevaplarının verilebilmesi için D2 reseptör tutulumlarının karşılaştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Risperidon (4-8 mg) olanzapin (10-20 mg) ve klozapine (200-400 mg) göre muskarinik reseptörlere daha az afinite göstermektedir (Bymaster ve ark. 1997). Bu nedenle ağız kuruluğu, bulanık görme, kognitif bozulma ve idrar retansiyonu gibi yan etkilerin daha az olacağı düşünülebilir.

Risperidonun oral alım sonrası, gastro-intestinal yoldan emilimi hızlıdır. En yüksek plazma düzeyine bir saatte ulaşılır, 9-OH-risperidon için bu süre üç saattir. Karaciğerde sitokrom P450 2D6 enzim sistemi (CYP2D6, debrisoquin hidroksoilaz) yoluyla aktif metaboliti 9-OH-risperidona metabolize olur. Risperidonun kendisi bu enzim sisteminin zayıf bir inhibitörüdür (Davis ve Janicak 1996). İlacın plazma konsantrasyonu ile doz arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır. Yarılanma ömrü risperidon için 3.6 saattir, 9-OH-risperidon için 22 saattir. Toplam etki dikkate alındığında yarılanma ömrü ortalama 24 saattir. Toplam yarılanma ömrü ilacın iki ya da tek dozda uygulanmasını olanaklı kılar. Kararlı kan düzeyine ulaşma zamanı çoğu erişkin hastada risperidon için 1 gün iken aktif metaboliti için 5 gündür. Risperidonun çocuk ve gençlerdeki farmodinamiğine ilişkin çalışma bulunamamıştır. Çocuk ve gençlerin psikoaktif ajanları, erişkinlere göre daha hızlı metabolize ettiği bi-

linmektedir. Bu nedenle, görece daha yüksek dozlara gerek olduğu düşünülebilir. Ayrıca, çocuk ve gençlerde doz, kan düzeyi ve antipsikotiklere klinik cevap arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. Kısa ve uzun süre kullanımları ve klinik cevap arasındaki ilişki de çalışılması gereken konular arasındadır.

Erişkinlerle yapılan çalışmalarda etkin doz 4-8 mg/gün arasında bulunmuştur. Doz ayarlaması yapılırken 3 günde bir 2-4-6 mg'a çıkıp, 1-2 hafta sonra klinik etkinin kontrolü önerilmektedir. En son çıkılan dozda uzun süre kalınması ve doz değişimlerinin 2 günde bir 1 mg azaltma ya da arttırma şeklinde olmasının daha iyi olacağı düşünülmektedir. Erişkinlerde ortalama etkin doz olan 6 mg/gün risperidonun, gençlerde belirgin ekstrapiramidal yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir (Masi 1997). Bu yan etkinin 2 mg/gün iki dozda azalabileceği bildirilmiştir (Cozza ve Edison 1994). Bununla birlikte 4 mg/gün dozda bir gençte yönelim bozukluğu, sedasyon, asteni bildirilmiştir (Fras ve Major 1995). Lombroso (1995) çocuk ve gençlerde kullanılırken, risperidona 0.5 mg/gün (akşam) dozda başlanıp, haftada 0.5 mg/gün ile yavaş doz arttırımı yapılması ve maksimum 2.5 mg/gün olarak verilmesini önermiştir. Günde 0.5 mg'lık artışlarla ekstrapiramidal belirti oluşma riski belirgin artmaktadır. Ekstrapiramidal belirtileri azaltmak açısından düşük dozda başlanması ve doz arttırımının yavaş yapılması önem kazanmaktadır. Masi (1997) gözden geçirme yazısında daha sistematik çalışmalar yapılana kadar, risperidonun kullanımında çocuklarda 2 mg/gün ve gençlerde 3-4 mg/gün dozlarından daha yüksek dozlarda dikkatli olunmasını önermiştir. Ayrıca Nair (1998) çalışmasında erişkin hastalarda günde tek doz ve günde iki doz uygulamaları arasında iyileşme ve yan etkiler açısından belirgin fark olmadığını belirtmektedir. Çocuk ve gençlerde bununla ilgili çalışma bulunamamıştır. Fakat çocuk ve gençlerde genel olarak bölünmüş dozlarda uygulanmış olduğu görülmektedir.

#### Klinik kullanım

Çocuk ve gençlerde antipsikotikler psikotik bozukluk, yaygın gelişimsel bozukluklar, Tourette bozukluğu, davranım bozukluğu ve mental re-

Tablo I: Risperidonun Etkinliği (Açık Çalışmalar)

Yazar	N	Yaş:Yıl (ort.)	Tanı(n) */***	Süre Hafta	Doz:mg/gün (Ort.)	Düzelme (hasta sayısı) (Ölçek**)
Quintana ve Keshavan (1995)	4	12-17	Ş	-	4.5	Negatif belirtilerde substantial düzelme (3).
Armenteros ve ark. (1997)	10	11-18	Ş	6	4-10(6.6)	Belirgin düzelme (PANSS, BPRS, CGI).
McDougle ve ark. (1997)	18	(10.2+/-3.7)	O(11),Ab(3), ÇDB (1), YGB bta (3) + MR (14)	12	(1.8+/-1.0)	Saldırgan, tekrarlayıcı ve impulsif davranışlarda belirgin düzelme (12) (CGI).
Findling ve ark. (1997)	6	5-9	O	8	(1.1)	CPRS (p<0.005), CGI (p<0.001) skorlarında düzelme.
Schreier (1998)	11	5.5-16 (9.8)	Afektif belirtiler + saldırganlık	-	0.75-2.5	%73'ünde klinik cevap (8).
Fisman ve Steele (1996)	14	9-17	YGB	28	0.75-1.5	Bozucu ve obsesyonel davranışlarda, ajitasyon, anksiyete, sosyal farkındalıkta düzelme (13) (CGAS).
Bruun ve Budman (1996)	38	-	Tourette	4	0.5-9 (2.7)	%58'inde belirgin düzelme (22) (YGTSS) %18'inde değişme yok (7) %3'ünde kötüleşme (1) %21.0'i yan etki ile tedaviyi bırakmış (8).
Lombroso ve ark. (1995)	7	(12.9±1.9)	Tourette (5) veya KMT (2) + OKB (3) + DEHB (2)	11	max.2.5	Skorda %18-66 belirgin düzelme (YGTSS), OKB'da düzelme (1) (YBOCS).
Grcevic ve ark. (1996)	16	9-20 (14.9)	Ş (13), Ş (2), Şizofreniform (1)	retro- spektif	2-10 (5.93)	CGI, BPRS toplam ve negatif belirti skorlarında düzelme.
Hardan ve ark. (1996)	20	8-17	YGB	32-60	1.5-10	13'ünde klinik düzelme.
Nicolson ve ark. (1998)	10	4.5-10.8	O	12	1-2.5 (1.3)	Düzelme (8) (CGI).
Horrigan ve Barnhill (1997)	11	6-34 (18.3)	O (11) + MR (10)	>16	0.5 bid	Saldırgan, kendine zarar verici ve patlayıcı davranışlarda ve uyku hijyeninde düzelme.
Perry ve ark. (1997)	6	7-14 (10.7)	YGB	4-32	1-6 (2.7)	CGI (p<0.001) skorlarında düzelme. İlacın etkinliği 2 yıldan uzun devam etmiş (3).

\* Ş: Şizofreni, ŞA: Şizoafektif B., O: Otizm, AB: Asperger B., ÇDB: Çocukluğun Dezintegratif B.,  
YGB: Yaygın Gelişimsel B., YGB bta: YGB başka türlü adlandırılmayan, MR: Mental Retardasyon,  
OKB: Obsesif Kompulsif B., KMT: Kronik Motor Tik B., DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite B.

\*\* CPRS: Children's psychiatric rating scale, CGI: Clinical global impression scale, CGAS: Children's global assessment scale,  
YGTSS: Yale global tic severity scale, YBOCS: Yale Brown obsessive compulsive scale, BPRS: Brief psychiatric rating scale.

\*\*\* Çalışmalarda O, AB gibi ayrıntılı tanı belirtilmemiş olduğundan YGB olarak sınıflama yapılmıştır.

Tablo II: Risperidonun Etkinliği (Olgu Sunumları)

Yazar	N	Yaş:Yıl (ort.)	Tanı(n) */***	Süre Hafta	Doz:mg/gün (Ort.)	Düzelme (hasta sayısı) (Ölçek***)
Schwam ve ark. (1998)	1	3	YGB	3	0.5	Belirtide kısa sürede düzelme
Sternlicht ve Wells	1	6	DEHB+DB+Ş	-	Metilfenidat ile kombine tedavi verilmiş	Ailesinde Ş. Tanısı olan, ADHD ve Olası veya kesin çocukluk dönemi başlangıçlı şizofreni tanı kriterlerini karşılayan çocuklarda kombine risperidon-metilfenidat verilmesi ile belirtilerde belirgin düzelme sağlanabileceği bildirilmiştir.
Cozza ve Edison (1994)	2	15	Ş	-	2	Tedavinin ilk haftasında belirgin düzelme görülmüştür. Hem negatif hemde pozitif belirtilerde düzelme bildirilmiştir.
Lykes ve Cueva (1996)	2	8 ve 11	Ş	-	3 ve 5.5	Belirtilerde, sırasıyla orta ve belirgin düzeyde düzelme bildirilmiştir.
Zuddas ve ark. (1996)	1	14	Ş	32	3	Belirtilerde düzelme bildirilmiştir. Gencin tedavi ile çevre ve arkadaşlık ilişkilerinde artma görülmüştür.
Crockford (1997)	1	12	Ş	12	5	Belirtilerde biraz düzelme bildirilmiş. Kilo alımı ve bulumik belirtiler nedeniyle tedaviye devam edilmediği belirtilmiştir.
Demb (1996)	3	10,7 ve 6	O+MR	-	3,1 ve 1	Bozucu davranışlar, hiperaktivite, kendine zarar verme davranışlarında düzelme bildirilmiştir.
Sourander (1997)	1	8	Ş	16	0.07 mg/kg	Pozitif belirtiler de %61, negatif belirtiler de %67 düzelme (PANSS) bildirilmiştir.
Frischauf (1997)	1	12	O	-	1.5	Risperidon, 40 mg/gün buspiron ile kombine kullanılmıştır. Konuşmada artma, depresyonda düzelme, saldırgan, bozucu davranışlarda azalma bildirilmiştir.

\* Ş: Şizofreni, O: Otizm, YGB: Yaygın Gelişimsel B., MR: Mental Retardasyon,  
DEHB: dikkat Eksikliği Hiperaktivite B., DB: Davranım B.

\*\* PANSS: Positive and Negative Syndrome

\*\*\* Çalışmalarda O, AB gibi ayrıntılı tanı belirtilmemiş olduğundan YGB olarak sınıflama yapılmıştır.

tardasyona eşlik eden davranış sorunları gibi bir çok psikiyatrik bozuklukta kullanılmaktadırlar. Toren ve Laor (1998) çocuk ve gençlerde atipik nöroleptiklerin kullanımına ilişkin gözden geçirme yazılarında özellikle klozapin, risperidon ve olanzapinin şizofreni, bipolar bozukluk ve yaygın gelişimsel bozukluklarda etkin olduğunu ve risperidonun Tourette bozukluğunda etkin olabileceğini belirtmişlerdir.

Şizofrenide nöroleptik kullanımı ile ilgili en önemli sorunlar, tedaviye dirençli hasta grubunun olması, ekstrapiramidal yan etkiler, özellikle kronik kullanımda oluşan geç diskinezi, tedaviye dirençli negatif belirtiler olarak sıralanabilir. Bütün bu sorunlar çocuk ve gençler için çok daha ağır ve sıktır. Çocuklukta başlayan şizofreni tanısı alan çocukların şizofreni tanısı alan erişkinlerin kötü prognozlu kısmını temsil edebileceği bildirilmiştir (Gordon ve ark. 1994).

Erişkinlerle yapılan açık ve kontrollü çalışmalarda risperidonun şizofreninin pozitif, negatif ve afektif belirtilerinde etkin olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca risperidonun tedavi edici etkisi tedavinin sıklıkla birinci ve genellikle ikinci haftalarında hızlı başlamakta ve doz artımına ihtiyaç duyulmadan belirgin ilerleme gözlenebilmektedir.

Atipik antipsikotiklerin yaygın gelişimsel bozukluklarda kullanımına olan ilgi, bu ilaçların hem serotonin hem de dopamin sistemlerinde etkili olması ve yan etkilerinin hasta tarafından daha iyi tolere edilmesi nedenleriyle artmaktadır. Yaygın gelişimsel bozukluk ve mental retardasyon tanıları almış olan 29 ve 30 yaşında iki erkek erişkinin sırasıyla 8 mg/gün ve 6 mg/gün risperidon ile tedavi edilmiş olduğu olgularda 7-8 ay süre sonundaki değerlendirmede, risperidon tedavisiyle bu hastaların yıkıcı davranışlarında belirgin, kognitif becerilerde orta düzeyde iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir (Purdon ve ark. 1994). Yaygın gelişimsel bozukluklarda kullanımına ilişkin erişkinlerle yapılmış çift kör plasebo kontrollü bir çalışma vardır. McDougale ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bu çalışmada yaş ortalamaları 28.1±7.3 yıl olan otistik bozukluk (17 kişi) ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (14 kişi) tanıları alan toplam 31 hastaya risperidon 2.9±1.4 mg/gün

dozda verilmiştir (12 hafta). Çalışma sonunda risperidonun kısa dönem tedavide plaseboya üstün olduğu ve tekrarlayan davranışlar, anksiyete, saldırganlık, depresyon, iritabilite ve tüm davranış belirtilerinde iyileşme sağladığı görülmüştür. Çocuk ve gençler ile yapılmış çift kör, kontrollü çalışma henüz yapılmamış olsa da sonuçlar ümit verici görünmektedir.

Risperidonun çocuk ve ergenlerde klinik kullanımıyla ilgili tüm veriler olgu sunumları ve açık çalışmalar ile sınırlı kalmıştır (Tablo I ve Tablo II). Bu çalışmaların çoğunda risperidon tedaviye dirençli hastalarda kullanılmıştır. Tablo I'de özetlenen çalışmalarda, risperidonun daha çok yaygın gelişimsel bozuklukların tedavisinde kullanıldığı anlaşılmıştır. İlaç, özellikle saldırgan, yıkıcı, kendine zarar verme gibi davranışlarda etkin görünmektedir. Psikotik bozuklukta kullanımında, hastaların en az iki değişik antipsikotikle uzun süre tedavi edilmiş ve tedaviye yeterli cevap alınmamış hastalar olduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmalar da, risperidon pozitif belirtilerde etkin olmakla birlikte, negatif belirtilerin tedavisinde de etkin olarak bulunmuştur. Lombroso ve arkadaşlarının (1995) ve Bruun ve Budman'ın (1996) çalışmalarında Tourette sendromu ve tik bozukluklarında risperidonun etkin olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalarda risperidon daha önce geleneksel tedavi yöntemleri ile tedavi edilmiş hastalarda kullanılmıştır.

Yan etkilerinin klozapinle kıyaslandığında daha az olması ve tedaviye dirençli bazı hastalarda etkin olmaları, risperidon gibi yeni antipsikotiklerin ilk tercih ilaçları olup olamayacağına ilişkin çalışmaların son zamanlarda artmasına yol açmıştır.

#### Yan etkiler

Ayd (1995) 12 ay süreyle risperidonla tedavi edilmiş 300'den fazla erişkin hastanın sonuçlarına göre risperidonun iyi tolere edilen, benzodiazepinler ve antiparkinson ilaçlarla güvenli olarak kombine edilebilen klinik olarak etkili bir ilaç olduğunu belirtmiştir. Tedavinin sonlandırılmasına yol açan yan etkiler ajitasyon, baş dönmesi, ekstrapiramidal belirtiler (tremor, akatizi, rijidite), halsizlik, salivasyon artışı, bulantı

ve somnolans olarak bildirilmiştir. Antikolinergik etkisinin az olmasına karşın ağız kuruluğu, bulanık görme ve bir oğuda idrar retansiyonu saptanmıştır. 10 mg/gün'den yüksek dozlarda konsantrasyon zorluğu, sedasyon, halsizlik, uyku süresinde azalma ve çok nadiren cinsel işlev bozukluğu ve yürüme bozukluğu yapabileceği belirtilmektedir. Yine Ayd (1995) risperidonun varolan tremor, rijidite gibi ekstrapiramidal belirtileri ve geç diskineziyi artırmayacağı gibi azaltabileceği ve bazı hastalarda parkinson belirtilerini arttırmadan antidiskinetik etkisinin olduğunu belirtmiştir. Henüz risperidon kullanımıyla agranülositoz bildirilmemiştir. Risperidon antikolinergik etkisi olmamakla birlikte, güçlü  $\alpha$ -1 reseptör blokajından dolayı ortostatik hipotansiyona ve refleks taşikardiye yol açabilmektedir. Bu nedenle de tedaviye düşük dozlarla başlamak gereklidir. Prolaktin düzeylerinde doza bağlı bir artış görülebilir, bu da erektil ve ejakülatuar disfonksiyona neden olabilir. EKG'de Q-T aralığında hafif uzamaya yol açsa da klinik olarak belirgin değildir. Burun tıkanıklığı, karın ağrısı, enürezis bildirilen diğer yan etkiler arasındadır.

Marder ve Meibach (1994) risperidonun etkin dozunu belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, ekstrapiramidal yan etkisi açısından haloperidol ile karşılaştırma da yapılmıştır. Bu çalışma da 2, 6, 10 ve 16 mg/gün risperidon ile 20 mg/gün haloperidol karşılaştırılmıştır. 6 mg/gün ve daha düşük dozlarda ekstrapiramidal yan etkiler açısından plasebo ile belirgin fark görülmezken, 20 mg/gün haloperidole göre daha az ekstrapiramidal belirti bildirilmiştir. Risperidon ile 10 mg/günden daha yüksek dozlarda erişkinlerde ekstrapiramidal belirti sıklığının arttığı belirtilmiştir. Doza bağlı oluşan diğer yan etkiler sedasyon, ortostatik hipotansiyon, insomni, irritabilite, baş ağrısı, kilo alımı olarak bildirilmiştir (Marder ve Meibach 1994). Segal ve arkadaşlarının (1998) çalışmasında 10 mg/gün haloperidol ve 6 mg/gün risperidon, bipolar affektif bozukluk-manik atak tanısı alan kişilerde kullanılmıştır. Bu çalışmada iki ilaç arasında, bu dozlarda klinik etkinlik ve ekstrapiramidal yan etki açısından belirgin fark olmadığı saptanmıştır. Yazarlar, şizofreni tanısı alan kişilerde, sonuçların daha farklı olabileceğini belirtmiştir.

Çocuk ve gençlerde antipsikotiklere toleransın görece daha az olabileceği ve ekstrapiramidal belirti oluşma riskinin daha yüksek olacağı bildirilmiştir (Mandoki 1995). Bu nedenle farmakolojik etkiler bölümünde belirtildiği gibi risperidon düşük dozda başlanıp, titrasyonu yavaş yapılmalıdır. Yazına bakıldığında çocuk ve gençlerde kullanımında oluşabilen en sık yan etkilerin kilo alımı ve sedasyon olarak bildirildiği görülmüştür (Tablo III). Olgu sunumlarından oluşan bazı sonuçlar aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Rowan ve Malone (1997) şizofreni tanısıyla risperidon (0.5 mg/gün ile başlanıp, 8 günde 3.5 mg/gün doza çıkılmış) verilen ve daha önce hiç antipsikotik tedavi almamış 12 yaşında bir erkek çocukta, tedavinin birden kesilmesi sonrasındaki ilk günde oluşan motor ve vokal tikler bildirmişlerdir. Bu oğuda Tourette benzeri belirtiler kesilme diskinezi olarak değerlendirilmiştir. Silberg (1998) kısa dönem klasik antipsikotik kullanımı olan 28 yaşında erkekte bir yıldır risperidon ile tedavi edilmekteyken diskinetik hareketler geliştiğini bildirmiştir. Bu genç diskinezi oluşturma potansiyeli açısından değerlendirilmesi gereken bir olgu olarak sunulmuştur. Gençlerde de bildirilmiş genç diskinezi olguları vardır (Feeney ve Klykylo 1996). Ayrıca davranım bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite tanılarıyla izlenen 12 yıl 5 ay yaşındaki bir çocukta 0.5 mg/gün risperidon ile parkinson tremoru bildirilmiştir (Malcolm 1999).

1993-1996 yılları arası Amerika'daki Ulusal Sağlık Enstitüsüne başvuran hastalardan risperidon kullanan 13 psikiyatrik çocuk arasından 2 erkek çocukta obezite, karaciğer enzimlerinde bozulma, yağlı karaciğer saptanmıştır. Bu yan etkilerde ilacın kesilmesinden sonra düzelme görülmüştür. Bu çalışmada, erkek çocuklarda hepatoksisite riski olabileceğini belirterek, idame tedavide kilo monitorizasyonu ile birlikte karaciğer fonksiyonunun periyodik kontrolünün yapılmasını önermişlerdir (Kumra ve ark. 1997). Ayrıca Landau ve Martin (1998) 13 yaşında dikkat eksikliği hiperaktivite tanısı ile 3 yıldır izlenen ve psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkmasından sonra, klonidin 0.1 mg/gün ve risperidon 0.5 mg/gün ile kombine ilaç tedavisi başlanan bir gençte, tedavinin 3'üncü gününde karaciğer

Tablo III: Risperidonun Yan Etkileri

Yazar	N	Yaş:Yıl (ort.)	Tanu(n) */***	Yan Etkileri
Quintana ve Keshavan (1995)	4	12-17	Ş	3 hastada yan etki görülmemiştir.
Armenteros ve ark. (1997)	10	11-18	Ş	Belirgin yan etki görülmemiştir.
McDougle ve ark. (1997)	18	(10.2±3.7)	O (11), AB (3), ÇDB (1), YGB bta (3) + MR (14)	Kilo alımı en sık yan etki (reversibl) olarak bildirilmiştir.
Findling ve ark. (1997)	6	5-9	O	Kilo alımı ve sedasyon en sık yan etkiler olarak bildirilmiştir.
Schreier (1998)	11	5.5-16 (9.8)	Afektif belirtiler+saldırganlık	Subterapötik dozlarda duygu durum düzenleyici kullanılmasına (4 kişi) karşın hafif sedasyon ve kilo alımı bildirilmiştir.
Fisman ve Steele (1996)	14	9-17	YGB	5 hastada tedavi başlangıcında sedasyon bildirilmiştir. Ajitasyon ve ekstrapiramidal belirti görülmemiştir.
Burun ve Budman (1996)	38	-	Tourette	1 hastada tiklerde kötüleşme görülmüş. 8 hasta tolere edemedikleri yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir.
Grevech ve ark. (1996)	16	9-20 (14.9)	Ş (13), ŞA (2), Şizofreniform bozukluk (1)	5 hastada hafif sedasyon, 3 hastada ekstrapiramidal belirtiler görülmüştür.
Hardan ve ark. (1996)	20	8-17	YGB	12 hastada yan etki yok. 2 hastada hafif yan etkiler, 3 hastada belirgin kilo alımı, 2 kız hastada galaktore görülmüştür.
Nicolson ve ark. (1998)	10	4.5-10.8	O	Geçici sedasyon ve kilo alımı görülmemiş. 3 ayda tardif diskinezi veya ekstrapiramidal belirti gözlenmemiştir.
Horrigan ve Barnhill	11	6-34 (18.3)	O (11) + MR (10)	En belirgin yan etki kilo alımı iken ekstrapiramidal belirti bildirilmemiştir.
Perry ve ark. (1997)	6	7-14 (10.7)	YGB	5 hastada kilo alımı, 1 hastada 5 ay tedavi ile varolan tik ve fobik belirtilerde artma, 1 hastada hepatotoksisite, 1 hastada kesilme diskinezisi (bu hastada haloperidolde aynı belirti olmuş) gözlenmiş. Diğer yan etkiler olarak geçici sedasyon, salivasyon artışı, stereotipilerde artış bildirilmiştir.
Lombroso ve ark. (1995)	7	(12.9±1.9)	Tourette (5) veya KMT (2) + OKB (3) + DEHB (2)	4 hastada uyuşukluk, 1 hastada akut distoni, OKB'ğu olan ve fluoksetinle kombine tedavi edilen bir hastada rijidite, hepsinde kilo alımı, 4 hastada iştah artışı, 1 hastada fotofobi bildirilmiştir.

\* Ş: Şizofreni, ŞA: Şizoafektif B., O: Otizm, AB: Asperger B., ÇDB: Çocukluğun Dezintegratif B.,

YGB: Yaygın Gelişimsel B., YGB bta: YGB başka türlü adlandırılmayan, MR: Mental Retardasyon,

OKB: Obsesif Kompulsif B., KMT: Kronik Motor Tik B., DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite B.

\*\* Çalışmalarda O, AB gibi ayrıntılı tanı belirtilmemiş olduğundan YGB olarak sınıflama yapılmıştır.



transaminaz enzimlerinde bozulma bildirmişlerdir. Bu çocuğun karaciğer biopsisi sonrası steatohepatit tespit edilmiştir. Bu nedenle de özellikle kilolu olan veya risperidon verilmesi ile hızlı kilo alımı olan çocuklarda karaciğer fonksiyon testleri ile monitorizasyon yapılmasını önermişlerdir. Risperidon ve klasik antipsikotik kullanan gençlerde yapılan 6 aylık bir çalışmada risperidon ile belirgin daha fazla kilo artışı olduğu saptanmıştır (Kelly ve ark. 1998).

Risperidon toksisitesinde birincil olarak hafif merkezi sinir sistemi etkileri ve geri dönebilen nöromusküler ve kardiovasküler etkiler görüldüğü saptanmıştır (Acri ve Henreting 1998). Bu olguların (29 erişkin ve genç, 2 çocuk olmak üzere toplam 31 hastadan oluşuyor ve doz aralığı 1-180 mg) 15'inde risperidon tek ilaçtır ve letarji (7 kişi), spazm, distoni (3 kişi), taşikardi (6 kişi), hipotansiyon (3 kişi), disritmi (1 kişi) bildirilmiştir. 3.5 yaşında bir çocukta yanlılıkla tek doz 4 mg risperidon alımı sonrası gözlerde bilateral yukarı kayma, ekstremitelerde sıçrayıcı hareketler, motor huzursuzluk bildirmiş ve iv. difenhidramin tedavisine iyi yanıt alınmıştır (Cheslik ve Erramouspe 1996). Aşırı doz durumunda gastrointestinal lavaj, aktif kömür ve kardiyo vasküler sistem monitarizasyonu ve destekleyici tedavi önerilmektedir.

Atipik antipsikotik kullanımıyla oluşan malign nöroleptik sendrom (MNS) olguları bildirilmiştir. Bununla birlikte yan etki profilleri MNS kriterleri ile örtüştüğünden, MNS ile ilişkisiz nörotoksititeye neden olabileceklerinin gözardı edilmesi gerektiği belirtilmektedir (Hasan ve Buckley 1998).

Risperidonun klasik antipsikotiklere göre prolaktin düzeylerinde daha fazla artışa neden olduğu bildirilmiştir. Shiwach ve Carmody (1998) erkeklerde yaptıkları çalışmada prolaktin düzeylerinde artış ve testosteron düzeylerinde azalma olduğunu saptamışlardır. Klinik olarak jinekomasti ve cinsel işlev bozukluğu tespit etmişlerdir. Bu yan etkiler, ilaç bırakıldığında geri dönebilen yan etkilerdir.

Hudson ve Cain (1998) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, karşı gelme bozukluğu ve depresyon tanlarıyla izlenen 11 yaşında bir erkek çocukta, 1 hafta risperidon kullanılması

sonrasında hemorajik sistit bildirmişlerdir. Bu olgu dışında bildirilmiş olgu saptanmamıştır. Hemorajik sistit yan etkisi, ilaç bırakıldığında geri dönebilen bir yan etki olarak görünmektedir.

## SONUÇ

Risperidon ile yapılan çalışmalarda, erişkinlerde klasik antipsikotiklere göre negatif belirtilere karşı daha etkili olduğu, daha az ekstrapiramidal belirti oluşturduğu ve klinik etkinin daha hızlı oluştuğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (Marder ve arkadaşları 1997). Çocuk ve gençlerde bu farklılıkları anlamaya yönelik çift kör-kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Yine de, risperidonun çocuk ve gençlerde güvenle kullanılabileceğini ve bir çok alanda etkin olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. Bu çalışmaların çoğu yaygın gelişimsel bozukluğun tedavisi ile ilgilidir. Bu, çocuklarda yaygın gelişimsel bozukluğun psikotik bozukluklara göre daha sık görülmesi ile açıklanabilir. Davranım bozukluğu, mental retardasyona eşlik eden hiperaktivite, stereotipik hareketler gibi belirtiler antipsikotiklerin etki alanlarına dahildir. Risperidonun bu alanlarda kullanımına ilişkin olgular mevcuttur. Bu olgularda, ilacın etkin olduğu bildirilmiştir.

Geç diskinezi yan etkisi çocuk ve gençler için daha fazla önem taşımaktadır. Risperidon ile geç diskinezi oluştuğunu bildiren olgular yazında yer almaktadır. Ayrıca büyüme, pubertal gelişim ve kongnitif fonksiyonlar üzerine uzun süreli etkilerinin anlaşılabilmesi için, daha sistematik izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Farmakolojik etkileri bakımından, risperidon serotonerjik reseptörler üzerine etkisi ile klozapine benzese de, önemli farklılıklar da göstermektedir. En önemli fark, D2 reseptörleri üzerine potent antagonist etkisinin olmasıdır. Bu farmakolojik özelliği ile klasik antipsikotiklere yakınlasmaktadır. Haloperidol ile risperidonun karşılaştırıldığı çalışmalar da, iki ilacın değişik dozları arasında karşılaştırma yapılmamıştır. 6 mg/gün risperidonun, ekstrapiramidal yan etkiler açısından 10 mg/gün haloperidole göre belirgin fark göstermezken, 15-20 mg/gün halo-

peridole göre daha az ekstrapiramidal belirti oluşturduğu görülmektedir. Klinik çalışmalarda tedaviye-dirençli şizofreni de etkin olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Serotonin mekanizması kabul edildiğinde, klozapinin halen tedaviye-dirençli şizofreninin tedavisinde en üstün ajan olduğu düşünülebilir. Risperidon yan etkilerinin görece daha az olmasından dolayı, tedavide klasik antipsikotilerden sonra, klozapinden önce düşünülmesi gereken bir ajan olarak görünmektedir. Sonuç olarak risperidon hem klasik hem de atipik antipsikotik ajanlara benzer özelliklere sahiptir. Bu ilacı atipik antipsikotik olarak değil de, yeni bir antipsikotik olarak sınıflamak daha uygun görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Acri AA, Henreting FM (1998) Effects of Risperidone in overdose. *Am J Emerg Med* 16(5): 498-501.
- 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.
- Ayd FJ Jr (1995) *Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neurosciences*. Williams and Wilkins, Baltimore-Maryland.
- Bruun RD, Budman CL (1996) Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 57(1): 29-31.
- Bymaster FB, Rasmussen K, Calligaro DO ve ark. (1997) In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: A novel, atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 58(suppl 10): 28-36.
- Cheslik TA, Erramouspe J (1996) Extrapyramidal symptoms following accidental ingestion of risperidone in a child. *Ann Pharmacother* 30(4): 360-363.
- Cozza SJ, Edison DL (1994) Risperidone in adolescents (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 1211.
- Crockford DN (1997) Risperidone, weight gain, and bulimia nervosa (letter). *Can J Psychiatry* 42(3): 326-327.
- Davis JM, Janicak PG (1996) Risperidone: A New, Novel (and Better?) antipsychotic. *Psychiatric Annals* 26(2): 78-87.
- Demb HB (1996) Risperidone in young children with pervasive developmental disorders and other developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 6(1): 79-80.
- Dresel S, Tatsch K, Dahne I ve ark. (1998) Iodine-123-iodobenzamide SPECT assessment of dopamine D2 receptor occupancy of risperidone treated schizophrenic patients. *J Nucl Med* 39(7): 1138-1142.
- Feeney DJ, Klykylo J (1996) Risperidone and tardive dyskinesia (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1421-1422.
- Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M (1997) An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 33(1): 155-159.
- Fisman S, Steele M (1996) Use of risperidone in pervasive developmental disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 6(3): 177-190.
- Fras I, Major LF (1995) Clinical experience with risperidone. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 833.
- Frischauf E (1997) Drug therapy in autism (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(5): 577.
- Gordon CT, Fraizer JA, McKenna K ve ark. (1994) Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 20: 696-712.
- 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.
- Hasan S, Buckley P (1998) Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 155(8): 1113-1116.
- Hardan A, Johnson K, Johnson C ve ark. (1996) Case study: risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(11): 1551-1556.
- Horrigan JP, Barnhill LJ (1997) Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 27(3): 312-323.
- Hudson RG, Cain MP (1998) Risperidone associated hemorrhagic cystitis. *J Urology* 160: 159.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G (1999) Clinical and theoretical implications of 5 HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(2): 286-293.
- Kumra S, Herion D, Jacobsen LK ve ark. (1997) Case study: risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(5): 701-705.

- Kelly DL, Conley RR, Love RC ve ark. (1998) Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 8(3): 151-159.
- Landau J, Martin A (1998) Is liver function Monitoring warranted during risperidone treatment? (letter) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37(10): 1007-1008.
- Lombroso PJ, Scahill L, King RA (1995) Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: A preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 1147-1152.
- Lykes WC, Cueva JE (1996) Risperidone in children with schizophrenia (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(4): 405-406.
- Malcolm DR (1999) Risperdal and parkinsonian tremor. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(3): 230.
- Mandoki MW (1995) Risperidone treatment of children and adolescents increased risk of extrapyramidal side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 5: 49-67.
- Marder SR, Meibach RC (1994) Risperidone in treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 825-835.
- Marder SR, Davis JM ve Chouinard G (1997) The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of North American trials. *J Clin Psychiatry* 58: 538-546.
- Masi G (1997) Atypical neuroleptics in the treatment of early onset schizophrenia. *Panminerva Med* 39: 215-221.
- McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR ve ark. (1997) Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(5): 685-693.
- McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC ve ark. (1998) A double blind, placebo controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55(7): 633-641.
- Nair NP (1998) Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia, the risperidone study group. *J Clin Psychopharmacol* 18(2): 103-110.
- Nicolson R, Awad G, Sloman L (1998) An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37(4): 372-376.
- Pery R, Pataki C, Munoz Silva DM ve ark. (1997) Risperidone in children and adolescents with pervasive developmental disorder: pilot trial and follow-up. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 7(3): 167-179.
- Purdon SE, Lit W, Labelle A ve ark. (1994) Risperidone in the treatment of pervasive developmental disorder. *Can J Psychiatry* 39(7): 400-405.
- Quintana H, Keshavan M (1995) Case study: Risperidone in children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(10): 1292-1296.
- Realmuto GM, Erikson WD, Yellin Am ve Ark. (1984) Clinical comparison of thiorixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 41: 440-442.
- Rowan AB, Malone RP (1997) Tics with risperidone withdrawal (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(2): 162-163.
- Sourander A (1997) Risperidone for treatment of childhood schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 154(10): 1476.
- Schreier HA (1998) Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 8(1): 49-59.
- Schwam JS, Klass E, Alonso C ve ark. (1998) Risperidone and refusal to eat (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37(6): 572-573.
- Segal J, Berk M, Brook S (1998) Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: A double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 21(3): 176-180.
- Shiwach RS, Carmody TJ (1998) Prolactogenic effects of risperidone in male patients: a preliminary study. *Acta Psychiatr Scand* 98(1): 81-83.
- Silberg C (1998) Risperidone induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 31(2): 68-69.
- Sternlicht HC, Wells SR (1995) Risperidone in childhood schizophrenia (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 540.
- Toren P, Laor N, Weizman A (1998) Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 59(12): 644-656.
- Zuddas A, Pintor M, Cianchetti C (1996) Risperidone for negative symptoms (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(7): 838-839.