

ÇOCUK VE ERGENLERDE ARIPIPRAZOL KULLANIMIYLA İLGİLİ BİR GÖZDEN GEÇİRME

Burak DOĞANGÜN*, Gül KARAÇETİN**, Levent KAYAALP***

ÖZET

Amaç: Aripiprazol, dopamin-serotonin sistem dengeleyicisi olarak adlandırılan üçüncü kuşak antipsikotiklerin ilk örneğidir ve farklı reseptör etkinliği nedeniyle diğer antipsikotiklere alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yazının amacı aripiprazolün çocuk ve ergenlerdeki kullanımı ile ilgili çalışmaların gözden geçirilmesidir. **Yöntem:** PubMed, Science Direct, Türkçe Medline, Türk Medline ve Türk Psikiyatri Dizini arama motorları kullanılarak aripiprazolün çocuk ve ergende klinik kullanımı, etkinliği ve yan etkileriyle ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. Aripiprazolün çocuk ve ergende kullanımıyla ilgili 51 tane yayın bulunmuş, olgu bildirimleri ve toksisite ile ilgili bildirimler çalışma kapsamının dışında bırakılarak 20 yayın çalışma kapsamına dâhil edilmiştir. **Sonuç:** Aripiprazol çocuk ve ergenlerde; bipolar bozukluk, tik bozukluğu, şizofreni, yaygın gelişimsel bozuklukta görülen saldırganlık, iritabilite ve kendini yaralama davranışı üzerine etkilidir. Çocuk ve ergenlerde aripiprazol kullanımıyla birlikte en sık görülen yan etkiler akatizi ve sindirim sistemi bozukluklarıdır. Kilo alımı konusunda farklı sonuçlar bildirilmiş olup, kilo alımını etkileyen en önemli faktörün yaş olduğu bildirilmiştir. Aripiprazol prolaktin seviyeleri ve elektrokardiyografi üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmamaktadır. **Tartışma:** Aripiprazol çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk, tik bozuklukları, şizofreni ve yaygın gelişimsel bozukluklarda görülen davranış bozuklukları için etkin ve güvenli bir seçenek olarak gözükmeyle birlikte bu konuda yapılacak ileriye dönük, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Çocuk, ergen, aripiprazol

SUMMARY: A REVIEW ABOUT THE USE OF ARIPIPRAZOLE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Objective: Aripiprazole is the prototype of a third generation of antipsychotics; the so-called dopamine-serotonin system stabilisers and because of its different receptor profile, it is used as an alternative to other antipsychotics. The objective of this paper was to review the published papers about aripiprazole use in children and adolescents. **Method:** A computerized literature search was conducted using PubMed, Science Direct, Turkish Medline, Turk Medline and Turkish Psychiatry Index databases to retrieve studies about the usage, effectiveness and the side effects of aripiprazole in children and adolescents and 51 articles concerning its usage were found. 19 studies were included in this review after excluding the case reports and reports about intoxication with aripiprazole. **Results:** Aripiprazole was found to be effective in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder, tic disorder and in the treatment of maladaptive behaviors like aggression, irritability and self-mutilation in pervasive developmental disorders. Aripiprazole was also effective in adolescents with schizophrenia. The most common side effects with aripiprazole use in children and adolescents was detected as akathisia and gastrointestinal irritability. Different results had been reported about weight gain with its usage, the most important determining factor for weight gain was reported as age. Aripiprazole did not make significant changes in prolactin levels and electrocardiography results. **Discussion:** Aripiprazole was found to be effective and well tolerated for the treatment of bipolar disorder, tic disorders in children and adolescents, but prospective, double-blind placebo controlled studies are needed.

Key words: child, adolescent, aripiprazole.

GİRİŞ

Klasik antipsikotiklere göre yan etkilerinin daha az olması nedeniyle atipik antipsikotikler son yıllarda giderek artan oranda çocuk ve ergenlerde kullanılmaktadırlar (Alacqua ve ark. 2008).

Atipik antipsikotikler çocukluk çağı şizofrenisi, tik bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar, bipolar bozukluk, davranım bozukluğu, deliryum gibi birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar (Findling ve ark. 2005). Ayrıca saldırganlık, kendini yaralama davranışı ve dürtüsellik gibi semptomların tedavisinde de atipik antipsikotiklerden yararlanılmaktadır (Cheng-Shannon ve ark. 2004).

Erişkin hastalarla yapılan çalışmalarda atipik

*Uzm. Dr., İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

**Arş. Gör. Dr., İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

***Prof. Dr., İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak., Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

antipsikotiklerin kilo alımı, glikoz metabolizmasında bozulma, kan kolesterol ve lipid düzeylerinde artış, miyokardit ve kardiyomiyopati gibi yan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Guo ve ark. 2006). Kilo alımı, diyabet ve prolaktin artışı gibi yan etkilerinin olmasından dolayı atipik antipsikotiklerin çocuklarda kullanımı konusunda farklı görüşler ortaya konulmuş ve bu ilaçların kullanımında risk/fayda oranının gözetilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Çocuklarda iyi tolere edilen ve en sık kullanılan atipik antipsikotikler olan risperidon ve olanzapinin en sık görülen yan etkileri kilo alımı ve uykuya meyildir (Jensen ve ark. 2007). Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik kullanımı hiperpiglisemi, diyabet, hiperlipidemi, QT aralığında uzama, titreme ve tükürük salgısında artışa yol açabilmektedir (Fedorowicz ve Fombonne 2005, Harrison-Woolrych ve ark. 2007, Rugino ve Janvier 2005). Ayrıca çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik kullanımı hiperprolaktinemiye yol açmaktadır (Alacqua ve ark. 2008). Hiperprolaktinemi jinekomasti, galaktore, ergenliğin gecikmesi veya amonere ve kemik yoğunluğunda azalma gibi etkilere yol açabilmektedir. Bu yan etkilerin gerekli tıbbi müdahale yapılmasına rağmen erişkinlik çağında da devam etme olasılığı vardır (Pappagallo ve Silva 2004).

Aripiprazol, dopamin D2 reseptörü (D2) ve serotonin 1A reseptörü (5-HT1A) üzerine kısmi agonistik etkisi olan yeni bir atipik antipsikotik sınıfının ilk molekülüdür. Ayrıca serotonin 2A reseptörü (5-HT2A) üzerine antagonistik etkisi vardır. Aripiprazolün D2 reseptörleri üzerine kısmi agonist olması dopamin düzeyinin yüksek olduğu durumlarda D2 reseptörlerine antagonistik etki göstermesine ve dopamin düzeyinin düşük olduğu durumlarda agonistik etki göstermesine yol açar, bu özelliğinden dolayı aripiprazolün nigrostriatal sistemde dopaminerjik aktiviteyi azaltarak ekstrapiramidal belirtiler oluşturmaktansa dopaminerjik nöronları dengelediği bildirilmiştir (Kastrup ve ark. 2005).

Ayrıca aripiprazol histamin H1 reseptörü ve α 1 adrenerjik reseptörler üzerinde düşük etkiye sahiptir ve muskarinik reseptörler üzerinde etkisi yoktur. Bu farklı reseptör etki özelliğinden dolayı erişkin örneklerle yapılan çalışmalarda aripiprazolün diğer atipik antipsikotiklere karşılaştırıldığında kilo alımı, glikoz ve lipid

seviyelerinde artış, diyabet başlangıcı, QT aralığının uzaması ve kan prolaktin düzeyinde artış gibi yan etkilerinin daha az olduğu gösterilmiştir (Marder ve ark. 2003, Taylor 2003). Çocuk hastalarda aripiprazolün etkinliği ve güvenilirliği bipolar bozukluk, manik atak ve çocukluk çağı şizofrenisinde gösterilmiş olup yurt dışında aripiprazolün çocuk ve ergende bu iki hastalık için kullanımında FDA onayı alınmıştır. Ülkemizde aripiprazol 10 ile 17 yaş arası çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk manik ve karma atakların akut tedavisinde onay almıştır. Yurt dışında çocuk ve ergende aripiprazol kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen ülkemizde bu konuyla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı aripiprazolün çocuk ve ergende kullanımıyla ilgili son dönemde yapılan çalışmaların gözden geçirilmesidir.

YÖNTEM

Çocuk ve ergende aripiprazol kullanımıyla ilgili yapılan çalışmaların gözden geçirilmesi amacıyla PubMed, Science Direct, Turkish Medline, Turk Medline ve Türk Psikiyatri Dizini arama motorları kullanılarak çocuk ve ergende aripiprazol kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar sistematik bir şekilde gözden geçirilmiştir. Arama için kullanılan anahtar kelimeler çocuk, ergen ve aripiprazol ve bu kelimelerin İngilizce karşılıkları olan "Child, adolescent, aripiprazole" kelimeleridir. Bu araştırma sonucunda Pubmed arama motorundan 45 ve Sciencedirect arama motorundan 6 tane olmak üzere toplam 51 tane yayın bulunmuştur. Bu yayınların 49'unun tam metnine ulaşılabilmiş olup, olgu bildirimleri ve toksisite ile ilgili bildirimler çalışma kapsamının dışında bırakılmış, ölçütlerimize uygun 21 tane yayın çalışma kapsamına dâhil edilmiştir. Bu yayınların 7 tanesi bipolar bozukluk, 6 tanesi Tourette Sendromu (TS)/tik bozukluğu, iki tanesi yaygın gelişimsel bozukluk (YGB), iki tanesi şizofreni, bir tanesi yıkıcı davranım bozukluğunda aripiprazol kullanımıyla ilgili olup, üç tanesi tolerabilite ve etkinlikle ilgili çalışmalardır.

Bipolar Bozukluk Tanısı Alan Çocuk ve Ergenlerde Aripiprazol Kullanımı:

Çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk kronik ve

Tablo 1 : Çocuk ve Ergen Bipolar Bozukluğunda Aripiprazol Tedavisinin Sonuçları

Enkapsülasyon	Enkapsülasyon Türü	Süre (hafta)	Doz (mg/gün)	Yaş (Ortalama)	Etkinlik	Yan etkiler
Denklin 1004	Oral Sıkı	12	B: 5-15 İ: 5-10	14	Hastaların %40'unda b ilginlerleri %41 kötü %41 iyi %16 nötr	Uykusuzluk, yetersizlik, titreme, aykırı, ağız kuraklığı, salıngınlık, ataksi, kaygı
Bipolar 1004	Geniş Ağız Dozları	63	B: 9 ± 4 İ: 10 ± 3	30	KGI-D ile ölçülen %67 arama ile ölçüldü	Uykusuzluk, akatiksi ve sinirlik sistemi etkileri
Bipolar 1005	Geniş Ağız Dozları	1-10 (Ortalama: 3.3)	B: 5 İ: 5-10 (Ortalama: 7.9)	11	KGI-D ile ölçülen %91 arama ile ölçüldü	Kilo kaybı, yetersizlik, kuraklık, ağız kuraklığı
Mach 1005	Geniş Ağız Dozları	6 hafta vaziyet	10-30	15	BDI-Y ve RCDS ile ölçülen 13 MDB hastasının 11'inde, BB YMO 1 hastanın 1'inde ölçüldü	İştahsızlık, aykırı davranışlar, bulantı ve kusma semptomları
Bipolar 1007	Açık Ağız Geniş Ağız	6	<11 yaş: B: 5 n=3 >11 yaş: B: 10 n=3 (Ortalama: 9.4 ± 1.1)	19; 15'i günlüğe tutuldu bilinmiyor	Hastaların %85'inde KGI-D ölçümleri belirlenmedi, YMO puanları %30 arama ile ölçüldü	1 hastada EPS
Tansinon 1007	Açık Ağız Geniş Ağız	6	<10kg: B: 1 n=3 >10kg: B: 5 n=3	10; 1 hasta günlüğe tutuldu bilinmiyor	Hastaların %90'ında ağız kuraklığı, %30 uykusuzluk, %30 uykusuzluk, %30 uykusuzluk nadirleşti. KGI-Ş puanları ile ölçüldü bilinmiyor	Kilo kaybı, titreme, aykırı davranışlar, yorgunluk, uykusuzluk, aykırı davranışlar, gülmek, depresif belirtiler, iştahsızlık ve aykırı davranışlar, titreme, sinirlik, kaygı
Nylinon 1008	Flaslı kontrolü, çift- kör	30	10 veya 30	19.6	YMO, CGAS, GBI, CGI-BP, ADHD-RS-IV ölçümleri yapıldı ve sonuçları ölçüldü	Bu ilaç: uykusuzluk, EPS, yorgunluk

B: Başlangıç, İ: İfade, or: ortalama

KGI-Ş: Klinik Global İzlem Şiddet Ölçeği (Clinical Global Impression of Severity: CGI-S) KGI-D: Klinik Global İzlem-Düzelme Ölçeği (Clinical Global Impression of Improvement: CGI-I)

GAS: Klinik Global Değerlendirme Ölçeği (Clinical Global Assessment Scale)

YMO: Young Mania Derecelendirme Ölçeği (Young Mania Rating Scale: Y-MRS)

BB: Bipolar Bozukluk

MDB: Major Depresif Bozukluk

EPS: Ekstrapiramidal semptom

BDI-Y (Beck Depression Inventory-Youth)

RCDS (Reynolds Child Depression Screen)

SNAP: Swanson, Nolan ve Pelham Ölçeği

CGAS: Children's Global Assessment Scale

CGI-BP: Klinik Global İzlem-Bipolar Bozukluk versiyonu şiddet ölçeği

GBI: General Behaviour Inventory

ADHD-RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorders Rating Scale

tedavi edilmediği zaman akademik, sosyal ve aile ilişkileri alanlarında ciddi bozulmalara yol açabilen bir psikiyatrik bozukluktur (Wilens ve ark. 2004). Son yıllarda atipik antipsikotikler artan oranda bipolar bozukluk tanısı almış erişkinlerin ve gençlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Biederman 2005). Atipik antipsikotiklerin dopaminerjik etkilerinin yanında serotonerjik etkilerinin de olmasını sağlayan farmakolojik özellikleri bu ilaçların duygudurum düzenleyici özellik kazanmasını sağlamıştır. Çocuk ve ergen bipolar bozukluğunda aripiprazol kullanımını inceleyen 7 tane çalışma yapılmıştır (Tablo 1).

Çocukluk çağı bipolar bozukluğunda aripiprazol kullanımını inceleyen araştırmaların ilki Durkin tarafından (2004) yayınlanan bir olgu serisidir. Bu olgu serisine, yaşları 5-17 arasında değişen 24 hasta dâhil edilmiştir. 24 hastanın 19'una (%79) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) eşlik etmektedir. 5-15 mg/gün arasında başlanan aripiprazol tedavisi 5-20 mg/gün şeklinde idame dozuyla devam edilmiştir. Etkinlik, hasta ve anne ve babaların bildirimleriyle değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda % 42 kötü (n=10), % 42 iyi(n=10) ve %16 (n=4) mükemmel şeklinde sonuçlar elde edilmiştir. Kötü bildirim olan 10 hasta tedaviyi ilk veya ikinci dozda yaşadıkları yan etkiler nedeniyle bırakmışlardır. Bu yan etkiler uykuya meyil (n=2), uykusuzluk (n=1), titreme (n=1), bayılma (n=1), aşırı huzursuzluk (n=1), saldırganlık (n=1) ve kaygının artmasıdır (n=1). İyi-mükemmel bildirim olan hastalarda yan etkiler yavaşlama (n=1), yüz hareketleri ve kekemelik (n=1) ve sabahları yorgun hissetme (n=1) şeklindedir. Bu çalışma ile aripiprazolün çocuk ve ergen bipolar bozukluğunun tedavisinde yararlı bir ilaç olabileceği, bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (Durkin 2004).

Aripiprazolün çocukluk çağı bipolar bozukluğunda kullanımıyla ilgili ikinci çalışma Barzman ve arkadaşları tarafından yaşları 5-19 arasında değişen 30 hastanın dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesiyle yapılmıştır. Bu çalışmaya katılan hastaların 16 tanesi tip I, dört tanesi tip II ve 9 tanesi başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk ve bir tanesi şizoaffektif bozukluk-bipolar tip tanıları ile izlenmekte

olup, 16 hastada eşlik eden DEHB bulunmaktadır. Hastaların hastalıklarının şiddeti Klinik Global İzlem-Şiddet Ölçeği (KGI-Ş) ile semptomlarındaki düzelme Klinik Global İzlem-Düzelme Ölçeği (KGI-D) ile genel işlevsellikleri Klinik Global Değerlendirme Ölçeği (CGAS) ile değerlendirilmiştir. Ortalama 9±4 mg/gün ile başlanan aripiprazol tedavisinde ortalama 10±3 mg/gün idame dozuna ulaşılmış ve KGI-D ile ölçülen düzelme oranı % 67 olarak bulunmuştur. KGI-Ş ve CGAS değerlerinde de anlamlı düzelmeler bulunmuştur. Çok ciddi bir yan etki görülmemiş olup en sık görülen yan etkiler uykuya meyil (% 33, n=10), akatizi (% 23, n=7) ve sindirim sistemiyle ilgili bozukluk (%7, n=2) olmuştur. Bu çalışma sonucunda bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde aripiprazolün etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır (Barzman ve ark. 2004).

Çocuk ve ergen bipolar bozukluğunda aripiprazolün etkinliğini araştıran üçüncü çalışma Biederman ve arkadaşları tarafından yaşları 4-17 arasında değişen 41 hastanın dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesiyle yapılmıştır. Bu çalışmaya katılan hastaların 30 tanesi DSM-IV bipolar bozukluk ölçütlerini karşılarken, 11 hasta başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk (BB-BTA) tanısı almıştır. 28 hastada (%68) eşlik eden DEHB, 5 hastada (%12) eşlik eden YGB tanıları bulunmaktadır. 29 hasta (%71) daha önceden diğer atipik antipsikotiklerle tedavi edilmiş ve yeterli cevap alınamamış veya ciddi yan etkiler oluşmuştur. Aripiprazol tedavisi 5 mg/gün olarak başlatılmıştır ve hastaların bireysel cevaplarına göre idame dozu 5-40 mg/gün arasında olacak şekilde düzenlenmiştir (ortalama 16±7.9 mg/gün). Tedavi süresi 1-84 hafta arasındadır (ortalama 18.3±15.3 hafta). Olguların hastalık şiddeti KGI-Ş ile ölçülmüş ve aripiprazol tedavisiyle birlikte KGI-Ş değerleri 5.3±0.9'dan 3.4±1.2'ye kadar düşmüş, KGI-D değerlerinde %71'lik bir düzelme saptanmıştır. Aripiprazol bu hastalarda iyi tolere edilmiş olup, ciddi bir yan etki görülmemiştir. En sık görülen yan etkiler mide bulantısı (%7, n=3), uykusuzluk (%7, n=3), kusma (%5, n=2) ve aşırı huzursuzluktur (%5, n=2). Bu çalışmayla daha önceden diğer ilaçlarla başarı elde edilemeyen bipolar bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde aripiprazolün etkin ve güvenilir bir tercih olabileceği sonucuna varılmıştır. Duygudurum

düzenleyicilerinin mani belirtilerini düzeltmede

etkin olduğu fakat etkilerini göstermek için uzun süre gerektiği ve hastalığın tekrarlama oranının yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda, aripiprazol duygudurum düzenleyicileriyle karşılaştırıldığında uygun ve etkin bir seçenektir (Biederman ve ark. 2005).

Mech (2005) DSM-IV'e göre bipolar bozukluk I, karma tip veya major depresif bozukluk tanısı almış, yaşları 7-17 arasında değişen 6 çocuk ve 9 ergende 10 mg ile 30 mg arasında değişen aripiprazol tedavisinin 6 haftadan daha uzun bir süre boyunca etkinliğini geriye dönük dosya taramasıyla değerlendirmiştir. İki tanesi bipolar bozukluk, 13 tanesi major depresif bozukluk tanısı almış ve 6 tanesinde eşlik eden DEHB olan 17 hastada aripiprazol tedavisinin etkinliği depresyon için Beck Depression Inventory-Youth (BDI-Y) ve Reynolds Child Depression Screen (RCDS), mani için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ), DEHB için Barkley Inventory ile ölçülmüştür. Birincil tanısı depresyon olan 13 hastanın beşinde duygudurumda düzelme, 6'sında dikkat ve hiperaktivitede düzelme saptanırken iki hastanın belirtilerinde düzelme saptanmamıştır. Bipolar bozukluk tanısı alan iki hastanın bir tanesinde duygudurumda ve hiperaktivitede düzelme saptanırken diğer hastada tedaviyle birlikte saptanan bir değişiklik olmamıştır. En sık bildirilen yan etkiler iştah artışı, duygudurumda dalgalanma ve kas seğirmeleri olmuştur. Dört hastada kilo alımı saptanmış ama bu hastaların hepsi aripiprazol tedavisine ek olarak kilo alımına yola açabilecek başka ilaçlar kullandıkları için aripiprazol kullanımıyla kilo alımı arasında neden-sonuç ilişkisi belirlenmemiştir (Mech 2005).

Çocuk ve ergen bipolar bozukluğunda aripiprazolün etkinliğini araştıran diğer çalışma Biederman ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılmış olup bu konuda yapılan ilk açık etiketli ve ileriye dönük çalışmadır. Bu çalışmaya yaşları 6-17 arasında değişen YMÖ'de toplam puanı 15'i geçen 19 hasta dâhil edilmiştir. Bipolar bozukluk ve DEHB arasındaki yüksek birliktelik nedeniyle aripiprazol tedavisine ek tedavi olarak iki hastada metilfenidat hidroklorid, dextroamfetamin sulfat ve karışık amfetamin tuzlarının ve 2 mg/gün dozuna kadar benztropin mesilat tedavisinin devam edilme-

sine izin verilmiş ve ekstrapiramidal belirtiler geliştiğinde benztropin tedavisine son verilmiştir. Aripiprazol tedavisi 12 yaşın altında olan çocuklara 5 mg/gün şeklinde başlanmış ve tolere edilebildiği ve gerektiği takdirde en fazla 15 mg/gün dozuna kadar yükseltilmiştir, 12 yaşın üstündeki çocuklarda 10 mg/gün şeklinde başlanarak en fazla 20 mg/gün dozuna kadar çıkılmıştır, tedavi sonunda ortalama aripiprazol dozu 9.4±4.2 mg/gün olarak belirlenmiştir. Mani belirtilerinin derecesi YMÖ, psikotik semptomlar Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), başlangıçtakine kıyasla klinik şiddet ve düzelme KGI-Ş ve KGI-D ölçekleri ile değerlendirilmiştir. 8 haftalık tedavi boyunca her görüşmede kan basıncı ölçülürken, elektrokardiyografi (EKG), prolaktin (PRL), kan şekeri (KŞ) ve lipid seviyeleri tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan 15'i çalışmayı tamamlayabilmiş, üç tanesi yan etkiler yüzünden çalışmayı bırakmış, bir hasta kontrollere gelmemiştir. Çalışma sonucunda hastaların %95'inde KGI-D ölçeğiyle belirgin veya çok belirgin düzelme ve YMÖ puanlarında %30 oranında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Aripiprazol tedavisi anlamlı bir kilo artışı, QTc aralığında uzama veya PRL seviyesinde artışa yol açmazken iki hastada ekstrapiramidal belirtiler gelişmiştir. Bu çalışma aripiprazolün çocuk ve ergen bipolar bozukluğunun tedavisi için etkin ve güvenilir bir seçenek olabileceği, fakat bu konuda kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği sonucunu ortaya koymuştur (Biederman ve ark. 2007).

2007 yılında Tramontina ve arkadaşları bipolar bozukluk ve eşlik eden DEHB'si olan çocuklarda aripiprazolün mani ve DEHB belirtileri üzerinde etkinliğini araştıran 6 haftalık, ileriye dönük, açık etiketli bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya yaşları 8-17 arasında değişen, daha önceden aripiprazolün bipolar bozukluk ve eşlik eden DEHB üzerindeki etkilerini inceleyen çift-kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmanın plasebo grubuna dâhil edilmiş, YMÖ'de toplam puanı 15'i geçen, mani belirtilerinden önce DEHB belirtileri başlamış hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmanın başlamasından önceki 10 hafta içerisinde psikotrop ilaç kullanan, YGB, şizofreni, madde bağımlılığı, mental retardasyon, ciddi intihar veya cinayet riski olan ve aripiprazole bağlı aşırı duyarlılık cevabı geliştirmiş

hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Mani belirtileri YMÖ ile DEHB belirtileri Swanson, Nolan ve Pelham Ölçeği-dördüncü versiyonuyla (SNAP-IV), hastalık derecesi KGİ-Ş ile değerlendirilmiştir. Tolerabilite için daha önceden aripiprazol kullanımıyla bildirilmiş yan etkileri içeren bir belirtiler kontrol listesi ve Barkley's Side Effects Rating Scale (SERS) kullanılmıştır. Aripiprazol tedavisi 50kg'ın altında olan çocuklara 2 mg/gün, 50kg'ın üstündeki çocuklara 5mg/gün şeklinde başlanarak, klinik cevaba ve yan etki gelişimine göre haftalık 5mg artışlarla en fazla 20 mg/gün dozuna kadar çıkmıştır. 6 hafta sonunda hastalardan 8'i tedaviyi tamamlayabilmiş, bir hasta yan etkiler yüzünden, diğer bir hasta da klinik olarak anlamlı depresyon ve intihar fikirleri yüzünden tedaviyi yarım bırakmıştır. Çalışma sonucunda hastaların %70'inde (n=7) mani belirtilerinde %30 oranında azalma, %20'sinde (n=2) mani belirtilerinde iyileşme, %20'sinde (n=2) SNAP değerlerinin normal sınırlara geldiği, KGİ-Ş puanlarında anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir. Aripiprazol tedavisi genellikle iyi tolere edilmiş, küçük fakat anlamlı bir kilo artışı olduğu bildirilmiştir. Bir hasta akatizi, baş ağrısı, iştah kaybı, uykusuzluk, kaygı gibi yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakmıştır. En sık bildirilen yan etkiler tükürük salgısında artış (n=7), yorgunluk (n=7), uykuya meyil (n=6), şaşkınlık (n=6), depresif belirtiler (n=6), iştah artışı (n=5) veya iştahta azalma (n=5), terleme (n=5), titreme (n=5), sinirlilik (n=5) ve kaygı (n=5) olarak bildirilmiştir. SERS değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda aripiprazolün çocuk ve ergende bipolar bozukluk ve eşlik eden DEHB tedavisinde etkin bir seçenek olabileceği, fakat bu konuda kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği sonucunu ortaya koymuştur (Tromantina ve ark. 2007).

Nyilas ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında yaşları 10 ile 17 arasında değişen, DSM-IV kriterlerine göre bipolar bozukluk I tanısı almış 296 çocuk ve ergen dâhil edilmiş, hastalar ilk önce 4 hafta boyunca çift-kör bir çalışma içinde randomize bir şekilde plasebo ve 10 veya 30 mg/gün aripiprazol tedavisi almışlardır. 4 haftalık tedaviyi tamamlayan hastalar 26 hafta daha süren çift-kör bir tedavi programına alınmıştır. Aripiprazol tedavisinin etkinliği tedavi öncesi, dördüncü hafta ve 30.haftada YMÖ, CGAS,

Klinik Global İzlenim-Bipolar Bozukluk versiyonu şiddet ölçeği (CGI-BP), General Behaviour Inventory (GBI) ve Attention Deficit Hyperactivity Disorders Rating Scale (ADHD-RS-IV) ölçekleriyle değerlendirilmiştir. Tolerabilite ve güvenlik ortaya çıkan yan etkilerin sıklığı ve şiddeti, kan biyokimyası ve metabolik parametrelerle değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 30 haftalık tedavi boyunca 10 mg ve 30 mg olmak üzere her iki doz aripiprazol tedavisi birinci haftadan itibaren plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur ($p<0.002$), programlanmış görüşme zamanları olan dördüncü ve 30. haftalarda YMÖ'de tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeler saptanmıştır ($p<0.0001$). Yapılan birden fazla değerlendirme sonucunda CGAS, GBI, CGI-BP, ADHD-RS-IV ölçeklerinin hepsinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır. En sık bildirilen yan etkiler uyku hali, ekstrapiramidal belirtiler ve yorgunluk olmuştur (Nyilas ve ark. 2008).

Tik Bozukluklarında Aripiprazol Kullanımı

Tik bozuklukları; TS, kronik motor ve vokal tik bozukluğu (KMVTB), geçici tik bozukluğu (GTB) ve başka türlü adlandırılmayan tik bozukluğunu (TB-BTA) içerir. Çocukluk çağında tiklerin erken tanı ve tedavisi önemlidir çünkü işlevselliği bozacak derecede ağır tikler çocuğun kişiler arası ilişkilerini, akademik performansını ve sosyal aktivitelerini etkileyebilir (Bloch ve Leckman 2007).

TS'de L-Dopa ve santral sinir sistemi stimulanları gibi dopamin aktivitesini arttıran ilaçların belirtileri artırdığı ve bu hastaların kaudat nükleuslarında dopamin aktivitesinin artmış olduğunun gösterilmesi sonucu TS'nin dopaminerjik aktivitenin artışı sonucu olduğunu öne süren dopamin varsayımı ortaya atılmıştır. Uzun zamandan beri TS ve diğer tik bozukluklarının tedavisinde dopamin antagonistleri kullanılmaktadır (Seo ve ark. 2008).

Çocukluk çağı tik bozukluklarında aripiprazolün etkinliği 6 çalışmada incelenmiştir (Tablo 2). Yaptığımız araştırma sonucunda aripiprazolün tik bozukluğu olan çocuklarda kullanımıyla ilgili ilk yayının Murphy ve arkadaşları (2005) tarafından yayınlanan bir vaka serisi olduğunu bulduk. İki ergen ve dört çocukta oluşan 6 kişilik bu vaka serisinin özelliği

Tablo 2 : Çocuk ve Ergen Tik Bozukluklarında Aripiprazol Tedavisinin Sonuçları

Çocuk Hastası	Çocuk Hastanın Yaşı	Yaş (hafta)	Doz (mg/gün)	Vaka Sayısı	Tanı	Etkinlik	Yan etki
Murphy ve ark. 2005	Olgu Serisi	12	3-30	6	TS+OKB	YGTSS skorlarında %50 düşüş	Diş gıcırdatma, Yorgunluk, kilo alması, ağzın kuruluğu
Davies ve ark. 2006	Olgu Serisi	20	13-10	3 çocuk (11 olgu)	TS (İtmesizle Karşılıklı DEHB)	MDWES skorlarında 10>?, 10>11, 9>9 oranında düşüş	İzbehislik ve bulantı. Daha az sıklıkla gırtlak, uykuya geçiş ve olgunluk sebebiyle bulantıyı engelleyen ilaçlar
Duvas 2006	Aripiprazolun Etkinliğinin Değerlendirilmesi	8	13-10	13	TS	14 hastada nörolojik kontrol	4 hastada kilo alması, 4 hastada kilo kaybı, 1 hastada kilo kaybı
Yoo ve ark. 2006	Pilot Çalışması	8	13-13	6 çocuk ve 6 ergen	6 TS ve 6 TS+DEHB	YGTSS puanlarında %4 oranında düşüş	14 hastanın 4'ünde kusma, uykuya geçiş, kilo alması gibi yan etkiler
Yoo ve ark. 2007	Açık etiketli	8 hafta	13-10	24	12 TS, 4 KMTB, 3 GTB	YGTSS puanlarında %23 oranında düşüş	Ağız kuruluğu (%23), kilo alması (%30.8), baş ağrısı (%16.6), ekstremitelerdeki titremeler (%13.3) ve alerji (%13)
Soo ve ark. 2008	Açık etiketli	12	0.12 ± 4.06	13	10:TS, 4 KMTB, 1 KVTB	Motor tiklerde %10-100, Vokal tiklerde %4-100 düşüş	Bulantı ve uykuya geçiş

TS: Tourette Sendromu

KMTB: Kronik Motor Tik bozukluğu

KVTB: Kronik Vokal Tik bozukluğu

KMVTB: Kronik Motor ve Vokal Tik bozukluğu

GTB: Geçici Tik Bozukluğu

YGTSS:Yale Global Tic Severity Scale

tümünün TS' ye eşlik eden OKB'si olan hastalardan oluşması ve gözlemsel bir çalışma olarak düzenlenmişken tik belirtilerinin azaltılması için aripiprazol tedavisi başlandıktan sonra geriye dönük olarak aripiprazolün tik belirtileri üzerindeki etkisinin incelenmiş olmasıydı. 12 hafta boyunca 5-20 mg (0.008-0.6mg/kg) arasında değişen (ortalama 11.7mg veya 0.21mg/kg) dozlarda aripiprazol tedavisi sonrasında tik belirtilerinde azalma gözlenmiştir. Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (Leckman ve ark. 1989) ile ölçülen hastaların tedavi öncesinde 22-38 arasında değişen (ortalama 31.2) değerlerin %56 oranında düşerek 8-18 (ortalama 13.7) olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler incelendiğinde, 6 hastanın üçünde hafif ve geçici yan etkiler

bildirilmiştir; hastalardan bir tanesinde üç-dört gün içinde kendiliğinden geçen diş gıcırdatma, bir tanesinde yine üç-dört gün içinde kendiliğinden geçen yorgunluk hissi ve ağız kuruluğu, üçüncü hastada ise dozun azaltılmasıyla geçen el titremesi olduğu ifade edilmiştir. 6 hastanın beşinde 0.6-3.0 kg arasında değişen (ortalama 1.9 kg) kilo artışı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile aripiprazolün TS'de tiklerin azaltılmasında etkin olduğu sonucuna varılmıştır (Murphy ve ark. 2005).

Daha sonra Davies ve arkadaşları tarafından üç tanesi çocuk olmak üzere 11 TS'den oluşan vaka serisi yayınlanmıştır. Yaşları sırasıyla 12, 8 ve 7 olan bu üç çocuk hastanın 8 yaşında olanında

eşlik eden DEHB mevcuttu. İki tanesi daha önceki tedavilere yanıtız olan üç çocuk hastanın 15-20 mg/gün aripiprazol tedavisiyle tik belirtilerinde düzelme MOVES (Gaffney, 1994) ölçeğindeki değişimle değerlendirilmiştir. Tedavi öncesindeki MOVES ölçeğindeki puanları 16, 18 ve 9 olan hastaların tedavi sonrası puanlarının 7, 11 ve 7'ye düştüğü bildirilmiştir. Bu üç çocuk hastada en sık görülen yan etki iştahsızlık ve bulantı olmuş, diğer daha nadir görülen yan etkiler çarpıntı, uykuya meyil ve organik bir sebep bulunamayan göğüs ağrısı olmuştur (Davies ve ark. 2006).

Duane, yaşları 9-25 arasında değişen yaş ortalaması 15 olan 12 erkek ve üç kızdan oluşan 15 TS hastasında aripiprazolün etkinliğini incelemiştir. 8 hafta boyunca 2,5-15 mg arasında değişen dozlarda aripiprazol tedavisi sonucunda 14 hastada mükemmel derecede tik kontrolü sağlanmıştır. Dört hastada mide bulantısı, dört hastada beş yüzdilik değerden fazla kilo alımı gözlenirken olanzapinden aripiprazol tedavisine geçilen bir hastada vücut ağırlığında beş yüzdilik değerden fazla düşüş gerçekleşmiştir. Dört hastada akatizi gelişmiş, tedavi sonlandırılması sadece bir hastada gerçekleşmiş ve bunun sebebi de mide bulantısı olarak bildirilmiştir. Bu hasta örneğinde ergenlik öncesi durum ve kilo azlığı yan etki riskiyle ilişkili bulunmamıştır (Duane 2006).

TS olan ve daha önceki antipsikotik tedavileri aşırı uyuma, kilo alımı, nokturi ve mide bulantısı gibi nedenlerden dolayı bırakılan 6 çocuk ve 8 ergenin dahil edildiği 8 haftalık bir pilot çalışmada 2,5-15 mg arasında değişen (ortalama 10,89 mg veya 0,22 mg/kg) aripiprazol tedavisiyle YGTSS'nin Kore uyarlamasında tik belirtilerinde % 40,1'lik bir düşüş bildirilmiştir. 14 hastanın dördünde kusma, aşırı derecede uyuma, kilo alımı gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu hastalardan sadece bir tanesi ciddi mide bulantısı nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmış, bulantı ve kusma diğerlerinde kendiliğinden veya doz azaltımıyla geçmiştir (Yoo ve ark. 2006).

Yoo ve arkadaşları tarafından 24 çocuk üzerinde yapılan açık etiketli bir çalışmada ortalama 9,8±4,8 mg/gün aripiprazol tedavisiyle, 8 hafta içinde YGTSS'nin Kore versiyonuyla ölçülen tik

belirtilerinde % 53 oranında düşüş gerçekleşmiştir ve bu rakam aripiprazolün tik belirtilerini düşürmede güçlü olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada aripiprazolün 5 mg/lık başlangıç dozunun etkin olduğu ve tik belirtilerindeki düşüşün %62'sinin ilk iki haftada gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada aripiprazolle birlikte en sık görülen yan etkiler aşırı uyuma (%37,5), mide bulantısı (%20,8), başağrısı (%16,6), ekstrapiramidal belirtiler (%8,3) ve akatizi (%8,3) olmuştur. Hastaların vücut ağırlığı, boy, laboratuvar sonuçları veya EKG bulgularında değişiklik saptanmamıştır (Yoo ve ark. 2007).

Seo ve arkadaşları tarafından yaşları 7,3-19,2 arasında değişen 10 TS, dört Kronik Motor Tik Bozukluğu ve bir Kronik Vokal Tik bozukluğundan oluşan vaka grubunda yapılan açık etiketli bir çalışmada 12 hafta içinde YGTSS skorları ikinci, üçüncü, beşinci ve 9. haftalarda ölçülmüştür. Aripiprazolün başlangıç dozu 2,5-7,5 mg/gün arasında değişmektedir (ortalama 5,33 ± 1,29 mg/gün). İkinci, üçüncü, beşinci ve 9. haftalarda ortalama dozlar sırasıyla; 5,33 ± 0,88mg/gün, 6,83 ±2,00 mg/gün, 7,33 ±3,06 mg/gün ve 8,33 ±3,86mg/gün şeklindedir. Aripiprazolün son dozu 0,1-0,58 mg/kg arasında değişmekte olup ortalama 8,17 ± 4,06 mg/gün veya 0,20 mg/kg şeklinde belirlenmiştir. Üçüncü haftada YGTSS puanlarında anlamlı bir düşüş saptanmış ve bu düşüş çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir. Motor tik belirtilerindeki azalma %10-100 arasında değişirken vokal tik belirtilerindeki azalma %8-100 arasında değişmektedir. Tedavi sürecinde kronik vokal tiki olan bir hasta yeni bir motor tik edinmiş ve TS olan bir hastanın vokal tikleri kötüleşmiştir. Bu çalışmada bildirilen en sık yan etki bulantı ve uykuya meyil olup her iki yan etki de bir hasta haricinde kendiliğinden iki hafta içinde geçmiştir. Hastaların bazal metabolik indekslerinde tedavi öncesiyle kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Seo ve ark. 2008).

Yaygın Gelişimsel Bozukluk Tanısı Alan Çocuk ve Ergenlerde Aripiprazol Kullanımı

YGB'nin sağaltımında birincil olarak eğitimsel yaklaşımlar benimsenmiştir. Kendine ve başkasına yönelik saldırganlık, hiperaktivite ve ajitasyon kontrol altına alınmadığında farmakolo-

Tablo 3 : Çocuk ve Ergen Yaygın Gelişimsel Bozukluklarında Aripiprazol Tedavisinin Sonuçları

Çalışma	Çalışma Türü	Süre (Hafta)	Günlük Doz (mg)	Orta Seyma	Etkinlik	Yan Etki
Stigler ve ark. 2004	Açık etiketli	20-24 (ort.22)	10-15 (ort.12)	3 + Otistik 1 AS	KGİ-D "çok düzelme" veya "çok fazla düzelme"	3 hastada iktisula hafif sarsıntılı 1 hastada kilo kaybı, 1 hastada kilo alımı kayınması, 1 hastada kilo artışı
Valicenti-McDermott ve Demb 2006	Çapraz körlük Doğa taranesi	11-103	10.55 ± 6.9	32 gelişimsel geriliği olan çocuk (14 otistik, 18 DKB)	Sallıngınlıkta %34 düzelme [YGB olan çocukları %9, (%37'ided)], Hiperaktivitede %40, 13 çocukta %100 düzelme	En sık uyku bozukluğu, özellikle 11 yaşında çocuk gıbetimale baliğin kilo alması

jik müdahale gerekmektedir (Stigler ve ark. 2004). Otistik çocuklarda tipik antipsikotikler saldırganlık, hiperaktivite ve basmakalıp davranışların azalmasına yardımcı olurken akut distoni, diskinezi, uykuya meyil ve kognitif küntleşme gibi istenmeyen yan etkiler ortaya çıkartmışlardır. Yapılan çalışmalar atipik antipsikotiklerin YGB'de görülen saldırganlık, iritabilite ve kendini yaralama davranışı üzerine etkili olduğunu göstermiştir (Chavez ve ark. 2007).

YGB olan çocuklarda aripiprazol kullanımıyla ilgili iki çalışma yapılmıştır (Tablo 3). Bu konuda yapılan ilk çalışma Stigler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmaya yaşları 5-18 arasında değişen (ortalama 12.2 yaş) beş tane YGB tanılı çocuk alınmıştır. Bu çocukların iki tanesinde eşlik eden zekâ geriliğinin olduğu belirtilmiştir. Aripiprazolün başlangıç dozu 5-10 mg/gün arasında olup, hedef belirtileri tedavi etmek amacıyla tolere edilebildiği ölçüde doz artırılarak, 10-15 mg/gün arasında değişen dozlarda (ortalama 12 mg/gün) 20-24 hafta süreyle uygulanmış ve hastaların tümü tedaviye cevap vermiştir. KGİ-D ölçeklerinde belirgin düzelme veya çok belirgin düzelme bulunmuştur. Hastaların hiçbirisinde ekstrapiramidal belirtiler veya kalp atımı veya kan basıncında artış saptanmamıştır. Beş hastadan ikisinde hafif uyuklama hali bildirilmiştir. Hastaların ikisi kilo kaybetmiş, bir tanesinin kilosu değişmemiş, bir

tanesi kilo almıştır. Daha önceki çalışmalarda beyindeki dopamin ve serotonin sistemindeki bozuklukların YGB'de görülen davranım bozukluğunda rol oynadığı bilgisinden yola çıkarak, aripiprazolün D2 ve 5-HT1a reseptörü üzerinde kısmi agonist, 5-HT2a reseptörü üzerindeki antagonist etkisinin etkinlik ve tolerabilite için önemli olabileceği bildirilmiştir (Stigler ve ark. 2004).

Valicenti-McDermott ve Demb gelişimsel geriliği olan çocukların tedavi edildiği bir kliniğe Nisan 2003- Haziran 2004 ayları arasında başvuran ve aripiprazol tedavisi başlanan 24'ü otistik, 32 gelişimsel geriliği olan çocuğun dosyalarını geriye dönük olarak incelemişlerdir. Yaşları 5-19 arasında değişen ve 18'inde zekâ geriliği olan hastaların 13'ünde DEHB/yıkıcı davranım bozukluğu, 7'sinde duygudurum bozuklukları, ikisinde tepkisel bağlanma bozukluğu ve ikisinde uyku bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Aripiprazol tedavisinin başlangıç dozu ortalama 7.1 ± 0.32 mg (0.17 mg/kg/gün) olup, idame dozu 10.55 ± 6.9 mg (0.27mg/kg/gün) olarak belirlenmiştir. Hastaları takip eden klinisyenlerin klinik global izlemelerine göre hastaların % 54'ünde saldırganlıkta, % 48'inde hiperaktivitede düzelme ve 13 çocuğun beşinde dürtüsellikte azalma bildirilmiştir. Aripiprazol kendini yaralama davranışı olan 9 çocuktan üçünde, uyku problemi olan 9 çocuktan dördünde, karışıklık özelliği olan dört çocuktan ikisinde,

duygudurum belirtileri olan dört çocuktan birinde, kaygı belirtileri olan üç çocuktan birinde ve düşünce bozukluğu olan üç çocuğun hepsinde etkili olmuştur. Aripiprazol, YGB olan 24 hastanın 9'unda (%37'si) etkili olmuştur. Aripiprazolün en sık bildirilen yan etkisi uykuya meyil ve özellikle 12 yaş altı çocuk grubunda belirgin kilo artışı olmuştur. Bu çalışma sonucunda yazarlar aripiprazolün gelişimsel geriliği olan çocuklarda etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini fakat yaptıkları çalışmanın geriye dönük dosya taraması şeklinde olmasının ve standartlaştırılmamış izlemlerle sonuçların bildirilmesinden dolayı bu konuda yapılacak kontrollü, ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir (Valicenti-McDermott ve Demb 2006).

Şizofreni Tanısı Alan Çocuk ve Ergenlerde Aripiprazol Kullanımı

Erken başlangıçlı şizofreni erişkinlikte başlayan tipten daha nadir gözükmeyle birlikte daha kötü bir gidişata sahiptir. Erken tanı ve tedavinin hastalığın gidişatı üzerinde olumlu etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Tipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin ve geç diskinezi gibi geri dönüşümü olmayan yan etkilerinin olması son yıllarda atipik antipsikotiklerin şizofreninin tedavisinde artan oranlarda kullanılmalarına yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre erken başlangıçlı şizofrenide gri cevher kaybını azaltmada daha etkin olduğu bildirilmiştir (Sikich 2008). Aripiprazol, reseptör etkinliği nedeniyle diğer atipik antipsikotiklerden farklı olarak, akademik başarının önemli olduğu çocukluk çağında uykuya meyil yapmaması, âdet düzensizliği, kilo alımı ve jinekoma gibi yan etkiler yapmaması açısından erken başlangıçlı şizofrenide uygun bir tercih olabilir.

Erken başlangıçlı şizofrenide aripiprazol kullanımıyla ilgili yayınlar olgu bildirimleriyle sınırlıdır ve bu konuda yapılmış tek randomize, plasebo kontrollü çalışma Robb ve arkadaşları tarafından yapılan ve Amerikan Psikiyatri Birliğinin 160. yıllık toplantısında poster olarak sunulan çalışmadır. Bu çalışmada 6 hafta boyunca şizofreni tanısı konulan ergenlere 2 sabit doz (10 ve 30 mg/gün) tedavisi verilmiştir. Çalışmaya katılan ergenlerin %5'i yan etkileri

nedeniyle aripiprazol tedavisini bırakmıştır. 6 hafta sonunda her iki doz aripiprazol tedavisinin Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) skorlarıyla ölçülen etkinliğinin plasebodan anlamlı olarak üstün olduğu bulunmuştur (Sanford ve Keating, 2008). Yaşları 10-17 arasında değişen, %57'si bipolar bozukluk, %24'ü tik bozukluğu ve %5'i şizofreni, yaygın gelişimsel bozukluk veya davranım bozukluğu vakalarından oluşan 21 çocuk ve ergenin dahil edildiği 26 günlük, açık etiketli bir diğer çalışmada aripiprazolün etkinliği araştırılmıştır. Başlangıçta 2 mg/gün olarak başlanılan aripiprazole tedavisi 20, 25 ve 30mg/gün maksimum dozlarında kullanılmış ve hastaların KGİ-D ölçeğinde düzelme veya çok fazla düzelme saptandığı bildirilmiştir (Auby ve ark. 2007)

Yıkıcı Davranım Bozukluğu Tanısı Alan Çocuk ve Ergenlerde Aripiprazol Kullanımı

Çocuk ve ergende yıkıcı davranım bozukluğunda aripiprazolün etkinliğini araştıran tek çalışma Findling ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada davranım bozukluğu olan hastaların %52'sinde iki haftalık aripiprazol tedavisi sonrasında KGİ puanlarında düzelme olduğu bildirilmiştir. Aripiprazolün başlangıç dozu 0.1-0.2 mg/kg/gün şeklinde verilmiştir, kusma ve sersemlik gibi yan etkilerin görülmesi üzerine doz yarısına düşürülmüştür (Findling 2008a).

Çocuk ve Ergende Aripiprazol Tedavisinin Tolerabilitesi

Rugino ve Janvier, 11 tanesi geriye dönük dosya taramasıyla, 6 tanesi ileriye dönük olarak incelenmiş toplam 17 çocuk ve ergen hastada aripiprazol tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaşları 5.1-17.9 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 11.4'tür. Hastaların 7 tanesi bipolar bozukluk, 9 tanesi otizm spektrum bozukluğu ve bir hasta başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk tanıları almışlardır. 5-20 mg/gün dozları arasında aripiprazol tedavisi alan hastaların sadece %25'inde ciddi yan etki olmaksızın saldırganlıkta azalma bildirilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler duygudurumda değişkenlik ve saldırganlık (% 35), mide bulantısı ve kusma, titreme, kilo alımı ve uykuya meyildir. Aripiprazolün diğer sedatiflerle, özellikle

de klonidin ve guanfasin gibi $\alpha 2$ reseptör agonistleriyle birlikte verilmesi ve 58kg altında olan çocuklarda kullanılması artmış değişkenlik ve saldırganlık gibi yan etki riskini arttırmıştır. 8.6 yaşın altında olan üç, 34kg altında olan dört ve $\alpha 2$ agonistleriyle tedavi görmekte olan beş çocuğun hepsinde klinik etkinlik ortaya çıkmadan önce yan etkiler bildirilmiştir. 11 yaşın ve 58 kg'ın üstünde olan ve sedatif ilaç almayan hastalarda %56 oranında iyileşme bildirilmiştir. Bu çalışma ile ileriye dönük çalışmalar tamamlanmaya kadar aripiprazolün küçük çocuklarda dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır (Rugino ve Janvier 2005).

Gibson ve arkadaşlarının aripiprazolün çocuk ve ergende etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları, geriye dönük dosya incelemesiyle yapılan çalışmaya 45 hasta dahil edilmiştir. Yaşları 11-18 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 15.1 ± 1.5 olarak bildirilen hastaların Eksen I tanıları yüksek oranda eşanı içermektedir, 18 hastada bipolar bozukluk, 9 hastada depresif bozukluk, 8 hastada şizofreni spektrumunda bozukluk, 14 hastada PTSD, 10 hastada madde bağımlılığı, 9 hastada yıkıcı davranım bozuk-

luğu, 6 hastada başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk, 6 hastada başka türlü adlandırılmayan duygudurum bozukluğu, 6 hastada DEHB, üç hastada YGB mevcuttu. Aripiprazol tedavisiyle hastaların %51'inin KGI-Ş puanlarında belirgin veya çok belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir. En sık bildirilen yan etkiler uykuya meyil (%11), akatizi (%9) ve sindirim sistemi bozukluğu olmuştur. Bu çalışmada hastalarda anlamlı bir kilo değişikliği olmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda kilo değişikliğine neden olmadığı için aripiprazolün, kilo değişikliğinin benlik algısını etkileyebileceği dönemler olan çocukluk çağı ve ergenlikte atipik antipsikotikler arasında uygun seçenek olabileceği sonucuna varmışlardır (Gibson ve ark. 2007).

Findling ve arkadaşları çocuk ve ergen hastalarda aripiprazolün farmakokinetiği ve tolerabilitesini araştırmak için çok merkezli, açık etiketli, sıralı-kohort, doz-arttırımlı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya yaşları 10-17 arasında değişen, birincil psikiyatrik tanısı bipolar bozukluk veya şizofreni olan hastalar dâhil edilmiştir. Aripiprazol tedavisi 2.0 mg/gün

Tablo 4 : Çocuk ve Ergende Aripiprazol Tedavisinin Tolerabilitesi

Çalışma	Çalışma Türü	Süre (hafta)	Günlük Doz (mg)	Yaşlar Sayısı	Etkinlik	Yan Etki
Stigler ve ark. 2004	Açık etiketli	20-24 (or:22)	10-15 (or:12)	5 4 Otisim 1 AS	KGI-D "çok düzelme" veya "çok fazla düzelme"	5 hastadan ikisinde hafif serserlik 2 hastada kilo kaybı, 1 hastanın kilosu korunmuş, 1 hastada kilo artışı
Valicenti-McDermott ve Demb 2006	Geriye dönük Dosya taraması	42-105	10.55 ± 6.9	32 gelişimsel genliği olan çocuk (24 otistik, 18 ME)	Saldırganlıkta %54 düzelme [YGB olan çocukların %'u, (%37'si)], Hiperaktivitede %48, 13 çocuktan 5'inde dürtisellikte azalma	En sık: uykuya meyil, özellikle 12 yaş altı çocuk grubunda belirgin kilo alımı

olarak başlanıp 12 gün boyunca iki günde bir dozu arttırılmış ve dâhil olduğu kohort grubuna bağlı olarak 20, 25 veya 30 mg/gün maksimum doza yükseltilmiştir. Maksimum doz iki hafta boyunca korunmuştur. Her üç kohort grubunda da EKG, yaşamsal bulgular, klinik laboratuvar testler, fizik muayene ve ekstrapiramidal bulgular açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, sersemlik hissi, üst karın bölgesinde ağrı olmuştur. Çalışmanın sonunda 20 mg/gün, 25 mg/gün ve 30 mg/gün aripiprazol tedavisinin genellikle iyi tolere edilebilir ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (Findling ve ark. 2008b) (Tablo 4)

SONUÇ

Yaptığımız gözden geçirme çalışması sonucunda aripiprazolün çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk, bipolar bozukluğa eşlik eden DEHB, tik bozuklukları, şizofreni, gelişimsel gerilik ve YGB'da görülen saldırganlık, aşırı tepkisellik ve kendini yaralama davranışı tedavisinde etkili olduğu sonucuna vardık. Fakat bipolar bozuklukta aripiprazol ile yapılmış çift kör plasebo kontrollü sadece bir çalışmanın olması, diğer çocuk ve ergen psikiyatrik bozukluklarındaki çalışmaların hepsinin olgu serisi, açık, ya da geriye dönük, az sayıda çalışmadan oluşması nedeniyle aripiprazolün etkinliği, yan etki tablosu ve kullanımı hakkında dikkatli olunmalıdır.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki aripiprazol, farklı reseptör afinitesi nedeniyle diğer antipsikotiklerin yol açtığı uykuya meyil, kilo alımı ve prolaktin artışı gibi çocukluk çağı ve ergenlikte ciddi sonuçlar doğurabilecek yan etkilere daha az oranda yol açmakta ya da açmamaktadır. Aripiprazolün EKG ve PRL seviyeleri üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Kilo alımı ve uykuya meyil konusunda farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Kilo alımını etkileyen en önemli faktör yaş gibi gözükmektedir. Bu nedenle daha küçük yaşta çocuklara bu ilaç başlanırken daha düşük dozda başlanılmalı ve kademeli artış yapılmalıdır. Büyüme eğrisinden sapmaya yol açacak, klinik olarak anlamlı bir kilo artışı olduğunda ilacın kesilmesi uygun olacaktır. Aripiprazol tedavisiyle bildirilen akatizinin tedavisinde benzodiazepinler veya antikolinerjikler uygun ajanlar olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- Alacqua M, Trifirò G, Arcoraci V ve ark. (2008) Use and tolerability of newer antipsychotics and antidepressants: a chart review in a paediatric setting. *Pharm World Sci* 30:44-50.
- Auby P, Nyilas M, Mallikaarjun S ve ark. (2007) Aripiprazole in child and adolescent psychiatric disorders: Effectiveness preliminary report. *Eur Psychiatry* 22:102.
- Barzman DH, Del Bello MP, Kowatch RA ve ark. (2004) The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:593-600.
- Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J ve ark. (2005) Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systematic chart review. *CNS Spectr* 10:141-148.
- Biederman J, Mick E, Spencer T ve ark. (2007) An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr* 12:683-689.
- Bloch MH, Leckman JF (2007) Tic Disorders. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, Fourth Edition* içinde, A Martin ve F Volkmar (ed) Lippincott Williams & Wilkins Press, Philadelphia, s:569-583.
- Chavez B, Chavez-Brown M, Sopko MA Jr ve ark. (2007) Atypical antipsychotics in children with pervasive developmental disorders. *Paediatr Drugs* 9:249-266.
- Cheng-Shannon J, McGough JJ, Pataki C ve ark. (2004) Second generation antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:372-394.
- Davies L, Stern JS, Agrawal N ve ark. (2006) A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol* 21:447-453.
- Duane DD (2006) Aripiprazole in childhood and adolescence for Tourette syndrome. *J Child Neurol* 21:358.
- Durkin JP (2004) Aripiprazole in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:505-506.
- Fedorowicz VJ, Fombonne E (2005) Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *J Psychopharmacol* 19:533-550.
- Findling RL, Steiner H, Weller EB (2005) Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 66:29-40.
- Findling RL (2008a) Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 69:9-14.

- Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR ve ark. (2008b) Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol* 28:441-446.
- Gaffney GR, Sieg K, Hellings J (1994) The MOVES: a self-rating scale for Tourette's syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 4:269-280.
- Gibson AP, Crismon ML, Mican LM ve ark. (2007) Effectiveness and tolerability of aripiprazole in child and adolescent inpatients: a retrospective evaluation. *Int Clin Psychopharmacol* 22:101-105.
- Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK ve ark. (2006) Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 67:1055-1061.
- Harrison-Woolrych M, Garcia-Quiroga J, Ashton J ve ark. (2007) Safety and usage of atypical antipsychotic medicines in children: a nationwide prospective cohort study. *Drug Saf* 30:569-579.
- Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ ve ark. (2007) Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16:104-120.
- Kastrup A, Schlotter W, Plewnia C ve ark. (2005) Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 25:94-96.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT ve ark. (1989) The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:566-573.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E ve ark. (2003) Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 61:123-136.
- Mech A (2005) Assessing benefits of aripiprazole in depressed and bipolar children and adolescents: a naturalistic retrospective chart review study. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:364-365.
- Murphy TK, Bengtson MA, Soto O ve ark. (2005) Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:489-490.
- Nyilas M, Forbes A, Loze J ve ark. (2008) Long-term efficacy and safety of Aripiprazole in children (10-17 yo) with mania. *Eur Psychiatry* 23:232-233.
- Pappagallo M, Silva R (2004) The effect of atypical antipsychotic agents on prolactin levels in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:359-371.
- Rugino TA, Janvier YM (2005) Aripiprazole in children and adolescents: clinical experience. *J Child Neurol* 20:603-610.
- Sanford M, Keating GM (2008) Aripiprazole in adolescents with schizophrenia: profile report. *CNS Drugs* 22:529-530.
- Seo WS, Sung HM, Sea HS ve ark. (2008) Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18:197-205.
- Sikich L (2008) Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 69:21-25.
- Stigler KA, Posey DJ, McDougale CJ (2004) Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:455-463.
- Taylor DM (2003). Aripiprazole: a review of its pharmacology and clinical use. *Int J Clin* 57:49-54.
- Tramontina S, Zeni CP, Pheula GF ve ark. (2007) Aripiprazole in juvenile bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open clinical trial. *CNS Spectr* 12:758-762.
- Valicenti-McDermott MR, Demb H (2006) Clinical effects and adverse reactions of off-label use of aripiprazole in children and adolescents with developmental disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:549-560.
- Wilens TE, Biderman J, Kwon ve ark. (2004) Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:1380-1386.
- Yoo HK, Kim JY, Kim CY (2006) A pilot study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16:505-506.
- Yoo HK, Choi SH, Park S (2007) An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. *J Clin Psychiatry* 68:1088-10093.