

ERGENLERDE RUHSAL BOZUKLUKLARIN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ : GÖZDEN GEÇİRME

Özlem Erman*

ÖZET

Ergenlerde, ruhsal bozuklukların ilaçla tedavisinde kullanılmakta olan psikotrop ilaçların, gerek etkinliği, gerekse güvenilirliği konusunda yapılmış olan çalışmaların sayısı son derece azdır; bilgilerin çoğu erişkinlerle yapılmış olan çalışmalara dayanmaktadır. Bu yazıda, ergenlerde depresyon, anksiyete bozuklukları ve şizofreninin farmakolojik tedavisi ile ilgili yapılmış olan çalışmalar ve bu yaş grubunda tedaviye yanıt etkileyebilecek bazı farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler : Ergen, psikofarmakoloji, depresyon, anksiyete bozukluğu, şizofreni

SUMMARY : PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PSYCHIATRIC DISORDERS IN ADOLESCENTS : A REVIEW

The number of studies related to the efficacy and reliability of psychotropic drugs which are being used for the treatment of psychiatric disorders of adolescents is very few. Most of the data is derived from the studies related to adults. In this paper, the studies on pharmacological treatment of adolescent depression, anxiety and schizophrenia are reviewed and some of the pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects which might affect the response to the treatment in this age group are summarized.

Key words : Adolescents, psychopharmacology, depression, anxiety disorder, schizophrenia

Çocuk ve ergen psikiyatrisinde ilaç kullanımına ilişkin ilk yayınlar, 1937 yılında Bradley'in aşırı hareketli çocuklarda bir amfetamin türevi olan benzedrin; 1950 yılında Bender'in otizm ve taşkınlık gösteren organik olgularda rezerpin kullanımına ilişkindir (Aysev 1992). 1979'da Amerikan Çocuk Psikiyatrisi Akademisinin yıllık raporunda araştırmalarda ilaç kullanımı % 1,9 olarak belirtilmiştir (Aysev 1992). Yakın zamana kadar çocuk ve ergen psikiyatrisinde farmakolojik tedaviler, bazı psikoterapötik ve davranışçı tedavilerin uygulanabilmesine yardımcı olması amacıyla kullanılmakta iken (Ryan ve Puig-Antich 1987) psikofarmakoloji, giderek ruhsal bozukluklarda sağaltımın önemli bir parçası haline gelmiştir.

ERGENLERDE İLAÇ TEDAVİSİNİ ETKİLEYEN ETKENLER

Çocuk ve ergenler, bazı farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler nedeniyle ilaç tedavilerine erişkinlerden farklı yanıt vermektedirler (Popper 1993, Ryan ve Puig-Antich 1987, Hein 1987, Geller 1991). Farmakokinetik, ilaçların emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atımlarının; farmakodinamik ise ilaçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkilerinin incelenmesidir. Bir başka deyişle, farmakokinetik vücudun ilaca ne

yaptığı, farmakodinamik ise ilacın vücuda ne yaptığıdır (Kayaalp 1984).

Emilim : Klinik deneyimler, psikotropik ilaçların emiliminin çocuklarda erişkinlerden daha hızlı olabileceğini düşündürmektedir. Winsberg ve arkadaşları (1974) imipramin emiliminin ergenlik öncesi dönemde daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir. Emilimin hızlı olması, kanda tepe noktaları oluşturup, dalgalanmaların daha fazla olmasına neden olacağından, ilacın bölünmüş küçük dozlar halinde verilmesi önerilmektedir (Riddle 1991).

Dağılım : İlaçların bedendeki dağılımı, beden sıvılarının ve yağ dokusunun beden hacmine oranı, kardiyak output, bölgesel kan akımı, organ perfüzyonu, plazma proteinlerine bağlanma oranları ve asit-baz dengesi gibi etkenlere bağlıdır (Hein 1987). İlaçların plazma konsantrasyonları şu formülle belirlenir:

$$\text{İlacın plazma konsantrasyonu (Cp)} = \frac{\text{Absorbe olan doz (D)}}{\text{Dağıldığı hacim (V)}}$$

Lityum gibi suda çözünen ilaçlar vücut sıvılarında dağılırken, lipofilik ilaçlar yağ dokusunda dağılır ve depolanır. Bedendeki toplam sıvının ve hücre-dışı (ekstraselüler) sıvının beden ağırlığına oranı yaşla birlikte belirgin olarak azalır. Yeni doğanda hücre-dışı sıvı, beden ağırlığının % 40 - 50'si iken, 10-15 yaşlarda %15 - 20'sini oluşturur (Riddle 1991). Çocuklarda, lityumun dağıldığı hacmin fazla

* Arş. Gör. Dr., Ankara Üniv. Tıp Fak. Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı, Ankara.

olmasına bağlı olarak belirli bir kan düzeyine ulaşması için daha fazla ilaç verilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, sıvı kayıpları lityumun toksisitesine neden olabileceğinden dehidratasyon riski olan durumlarda (ateşli hastalıklar, aşırı terleme, gastrointestinal rahatsızlıklar, diüretik ilaç kullanımı), ilacı kesme ve doktora başvurma konusunda hasta ve ailesi uyarılmalıdır (Fetner ve Geller 1992). Antidepresanlar ve nöroleptikler gibi lipofilik ilaçların dağılımında, bedendeki yağ dokusunun oranı önemlidir. Yetişkinler, yağ dokusunun fazlalığına bağlı olarak, lipofilik ilaçları daha uzun süre depolayabilirler. Çocuklarda, antidepresan ve nöroleptiklerin kesilmesi ile ani ve hızlı gelişen yoksunluk durumu, yağ dokusunun görece azlığı ile ilişkili olabilir (Geller ve ark 1987, Law ve ark 1981, Petti ve Law 1981).

İlaçların plazma proteinlerine bağlanma oranı yeni doğanlarda belirgin olarak düşüktür. Ancak çocuk ve ergenlerde bu oran erişkinlerdekine yakındır. Klinik uygulamada, proteinlere bağlanma oranı, ölçülen antidepresan düzeyini etkilediği için önemlidir. Ateşli hastalıklar sırasında, plazma proteinleri arttığından, bağlı ilaç miktarı da artar ve ölçülen kan düzeyleri, ilaç miktarı değişmediği halde yüksek bulunur (Fetner ve Geller 1992). Karaciğer ve böbrek hastalıklarında olduğu gibi plazma proteinlerinin azaldığı durumlarda ise, kan düzeylerinin normal sınırlarda bulunmasına karşın, serbest ilaç miktarı artacağından toksisite gelişebilir (Fetner ve Geller 1992, Hein 1987).

Metabolizma : Karaciğerin metabolizma hızı, yenidoğanda düşüktür, 6. ayda artmaya başlar, 1-5 yaşlar arasında en yüksek seviyededir, bundan sonra giderek azalır ve 15 yaşında erişkin düzeyine ulaşır (Hein 1987). Buna bağlı olarak, karaciğerde metabolize olan ilaçların yıkılması, çocuklarda daha hızlı olur. Bu nedenle doz aralıklarının daha dar olması ve yeterli kan düzeyine ulaşabilmek için mg/kg olarak, erişkinlerden daha yüksek dozda ilaç verilmesi gerekmektedir (Popper 1993). Metabolizmalarının hızlı olması nedeniyle, ilaçlar kararlı plazma düzeylerine daha kısa sürede ulaşırlar. Kan düzeyi ölçümleri daha erken yapılabilir (Popper 1993).

Karaciğerin metabolizma hızı, genetik olarak belirlenir ve aynı yaştaki bireyler arasında bile büyük bireysel farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle, ilaçlar kan düzeyleri izlenerek kullanılmalıdır (Hein 1987, Geller ve ark 1989).

Atılım : Çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı erişkinlerden daha yüksektir. Bu nedenle lityum gibi böbrek yoluyla atılan ilaçların atılımı daha hızlı olur (Fetner ve Geller 1992, Weller ve ark. 1986, Vitiello ve ark. 1988). Bazı ilaçlar lityumun böbrekten atılımını engelleyebilirler. Özellikle genç kızlar menstruasyon dönemlerinde, steroid olmayan analjezik ilaçları kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Bu ilaçlar, lityumun böbrekten atılımını engelleyerek toksisiteye neden olabilirler (Jefferson ve ark 1981).

Tablo-1. Ergenlerde Farmakokinetik Özellikler

| | DEĞİŞİKLİK | SONUÇ | UYGULAMA |
|-------------|--|---|--|
| EMİLİM | Psikotropik ilaçlar daha hızlı emilir (Winsberg 1974)* | Kan düzeyinde dalgalanmalar daha fazla | Doz aralığı daha sık olmalı |
| DAĞILIM | Çocuklarda hücre dışı sıvı oranı daha fazla (Edelman 1974)* | Li kan düzeyi düşer | Daha yüksek Li dozu gerekir |
| | Çocuklarda yağ dokusu oranı daha az (Widdowson 1974)* | Lipofilik ilaçların depolanması daha az, çekilme belirtileri daha belirgin (Geller ve ark 1987) | İlaçlar ani kesilmemeli |
| METABOLİZMA | Çocuklarda plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek, ergenlerde erişkin düzeyine yakın | Kan düzeyine etkisi minimal (Winsberg 1974)* | |
| | KC enzimlerinin metabolik hızı daha yüksek (Morselli 1982)* | Kandan eliminasyon hızı | mg / kg olarak daha yüksek doz verilmeli |
| ATILIM | KC ağırlığı daha fazla (Alvarez 1975)* | Doz aralarında çekilme belirtileri daha sık | Bölünmüş ufak dozlar verilmeli |
| | Çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı yüksek (Fetner ve Geller 1992) | Kararlı kan düzeyine çabuk ulaşır | Erken kan düzeyi ölçümü yapılabilir |
| | | Li renal klirensi yüksek (Jefferson 1982)* | Daha yüksek Li dozu gerekir |

* Aktaran Riddle 1991

ERGENLİK DÖNEMİ DEPRESYONUNUN PSİKOFARMAKOLOJİSİ

Yakın zamana kadar depresyonun ortaya çıkışının bilişsel ve psikolojik olgunluğu gerektirdiği düşüncesi, çocuklukta gerçek bir depresyonun olamayacağı inancına neden olmaktadır (Ryan 1992). Daha sonra yapılan çalışmalarla, çocuklukta depresyonun varlığı kabul edilerek, erişkinler için geliştirilen depresyon ölçütlerinin bu yaş grubunda da kullanılabileceği gösterilmiştir (Ryan ve Puig-Antich 1987). Bugün DSM-III-R'de çocuk ve ergen depresyonu için tanı kriterleri erişkinlerle aynıdır. DSM-III-R'de belirtilen tek fark erişkinlerdeki çökkün duygudurumun yerini çocuk ve ergenlerde huzursuzluğun (irritabilitenin) alabilmesidir.

Depresif bozukluğun, çocuk ve ergen tipinden erişkin tipine belirgin devamlılık gösterdiğine ilişkin kanıtlar vardır (Harrington ve ark 1990). Yapılan izleme çalışmalarında, okul yaşlarında başlayan depresyonun, düzeldikten sonra yüksek oranda nüksettiği, süregenleştiği ve bipolarite oranının yüksek olduğu ortaya konmuştur (Kovacs ve ark 1984). Epidemiyolojik çalışmalar çocukluktan ergenliğe kadar duygulanım bozukluğu oranlarının ikiye katlandığını ortaya koymaktadır (Fleming ve Offord 1990). Weller ve arkadaşları (1985) deksametazon supresyon testinin (DST), çocuk ve ergenlerde kullanımını incelemişler, DST'nin depresyon-

daki çocuklarda %70, ergenlerde ise %43 oranında duyarlı olduğunu bulmuşlardır.

Depresyonun ailesel geçişi ile ilgili olarak da önemli kanıtlar vardır. Yapılan aile çalışmalarında bireyde major depresif bozukluk ne kadar erken yaşta ortaya çıkarsa, ailede duygulanım bozukluğu yükünün o kadar ağır olduğu görülmektedir. (Weissman ve ark 1987, Puig-Antich ve ark. 1989).

Sonuç olarak ergenlerde, depresyonun erişkin depresyonu ile benzer bir klinik tablo oluşturması, ergen depresyonu ile erişkin depresyonunun devamlılığı, nöroendokrin çalışmalarda alınan benzer sonuçlar ve ailesel geçiş ile ilgili veriler, erişkin depresyonunda etkinliği kanıtlanmış ilaçların, depresyondaki ergenlerde de aynı düzeyde etkili olacağını düşündürmüştür. Bunu kanıtlamak için, erişkinlerle yapılan ilaç çalışmalarına benzer çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu konuda, ergenlerle yapılan çalışmaların sayısı gerek erişkin, gerekse çocuklarla yapılan çalışmalara göre son derece azdır.

Çocuk ve ergenlerde heterosiklik antidepressanların etkinliği ile ilgili çalışmalar iki ana yöntemle yapılmaktadır. İlki kan düzeyi-klinik yanıt çalışmaları, ikincisi ise çift-kör plasebo kontrollü çalışmalardır. Tablo-2 'de bu çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Tablo-2. Ergenlerde Depresyonun Farmakolojik Tedavisi ile İlgili Çalışmalar

| Yazar - yıl | Örneklem | Yaş | Yöntem | İlaç - doz | Klinik etki |
|------------------------|--|---------|----------------------------|---|--|
| Geller ve ark. 1986 | N : 34 M. Depresyon | Ergen | Kan düzeyi - yanıt | Nortriptilin 20-50 mg/gün | % 63.6 olumlu yanıt alınmış ve kan düzeyi ile klinik yanıt ilişkili bulunmuş. |
| Geller ve ark. 1985 | N : 8, M. Depresyon N : 6, Psikotik Depresyon | 12 - 17 | Kan düzeyi - yanıt | Nortriptilin-70-150 mg/gün Nortriptilin + Klorpromazin 20-35 mg/gün + 50-100 mg/gün | nortriptilin + klorpromazin alan grupta aynı kan düzeyi için daha düşük doz nortriptilin kullanılmış |
| Geller ve ark. 1990 | M. Depresyon | Ergen | Çift kör plasebo kontrollü | Nortriptilin | Plaseboda üstünlük anlamlı değil |
| Ambrosini 1989 | N : 22 M. Depresyon | Ergen | Kan düzeyi - yanıt | Nortriptilin | Kan düzeyi ile klinik yanıt arasında ilişki bulunamamış |
| Ryan ve ark 1986 | N : 34 Depresyon | 10 - 17 | Kan düzeyi - yanıt | İmipramin | Kan düzeyi ile klinik yanıt arasında ilişki bulunamamış. |
| Strober ve ark. 1990 | N : 35 M. Depresyon | Ergen | Kan düzeyi - yanıt | İmipramin 5 mg/kg/gün | Kan düzeyi ile yanıt arasında ilişkili bulunamamış. |
| Kramer ve Feugine 1981 | N : 10 Depresyon | Ergen | Çift kör plasebo kontrollü | Amüriptilin 200 mg/gün | Plaseboda üstünlük anlamlı değil |
| Boulos ve ark. 1991 | M? Depresyon | Ergen | Çift kör plasebo kontrollü | Desipramin | Plaseboda üstünlük anlamlı değil |
| Joshi ve ark. 1989 | N : 14 M. Depresyon | 9 - 15 | Kan düzeyi - yanıt | Fluoksetin 10-40 mg/gün | % 71.4 olumlu yanıt |
| Simeon 1990 | N : 31 M. Depresyon | 13 - 18 | Plasebo kontrollü | Fluoksetin 60 mg/ gün | Plaseboda üstünlük anlamlı değil |

Depresyon tanısı almış olan ergenlerde, trisiklik antidepressanların kan düzeyi ile klinik yanıt arasında, çocuk ve erişkinlerdekine benzer bir ilişki (Puig-Antich ve ark. 1987, Preskorn ve ark. 1982), bir çalışma dışında saptanamamıştır. Bu yaş grubunda, antidepressanlar açık çalışmalarda belirli bir düzeyde etkili bulunsalar da, plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebodan üstünlükleri gösterilememiştir.

Ancak bu çalışmaların az sayıda olması, ayrı ayrı ele alınan örneklem gruplarının ve toplam denek sayılarının az olması ve çalışmalarda temel yöntemsel sorunlar, sonuçların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu metodolojik güçlüklerin başında, ergenlerde depresyonun, diğer psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülmeye (komorbidite) sıklığının yüksek olması gelmektedir (Kashani ve Orvachel 1988, Last ve ark. 1987). Yanısıra dönemin gelişimsel özellikleri, psikopatolojiyi etkileyerek belirtilerin görünümünü değiştirebilmektedir. Bu tanısal güçlükler ek olarak standart belirti değerlendirmeye ölçeklerinin ve belirti dışı değerlendirmelerin (toplumsal ve mesleki işlevlerle ilgili) eksikliği diğer bir güçlüktür. Yapılmış olan çalışmanın süreleri 3-10 hafta arasında değişmektedir. Oysa tedavi süresinin uzatılmasının, sonuçları %50 oranında etkileyebileceği belirtilmektedir (Ambrossini ve ark. 1989). Depresyon tanısı almış olan ergenlerin %25'inde, 2 hafta içinde spontan iyileşme olacağı bildirilmekte iken (Ambrossini ve ark. 1993) çalışmalarda, antidepressan ya da plaseboya başlamadan önce 2 hafta beklenmemiş olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Ergenlerde depresyon tedavisinde antidepressanların etkinliğinin neden erişkinlerden daha az olduğu sorusunun yanıtı bugün kesin olarak bilinmemekle birlikte çeşitli olasılıklar ileri sürülmüştür. Ergenlik dönemi, beynin noradrenerjik sistemi üzerinde önemli etkisi olan kortikosteroidlerin ve cinsiyet hormonlarının yüksek olduğu bir dönemdir. Ryan ve arkadaşları (1986) yaptıkları çalışmada major depresyonu olan ergenlerin, imipramine çocuklardan daha az yanıt vermelerinin nedeninin, ergenlerde artan cinsiyet hormonlarının antagonistik etkileri olabileceğini belirtmişlerdir. Diğer bir açıklama da, duygulanım düzenlenmesi üzerinde etkili olan nörotransmitter sistemlerinin bu yaşlarda yeterince olgunlaşmamış olması konu-

sundadır. Beynin noradrenerjik sisteminin anatomik ve işlevsel olarak genç erişkin yaşlara kadar tam olarak gelişmediği söylenmektedir (Goldman ve Brown 1982, Smolen ve ark. 1985). Bu nedenle adrenerjik etkili ilaçlar erişkin yaşlardan önce tam bir etki sağlayamayabilir (Ryan 1992).

Varolan bilgilerin yetersizliğine rağmen, antidepressanlar, ergenlerde görülen depresyonda, tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadırlar. Antidepressanları kullanırken, bilinmesi gereken en önemli farmakokinetik özellik, bu ilaçların karaciğerde metabolizma hızlarının genetik olarak farklılık göstermesi nedeniyle kararlı durum plazma düzeylerinin 6-72 kat farklı olabilmesidir (Fetner ve Geller 1992). Bu büyük bireysel farklılıklardan dolayı, verilen sabit doz bazı hastalarda tedavi edici düzeyi sağlarken, hızlı metabolize edenlerde yetersiz kalıp, yavaş metabolize edenlerde toksik olacaktır. İlaç kimin hızlı kimin yavaş metabolize ettiğini klinik olarak yordamanın bir yolu olmadığından bu ilaçlar mutlaka kan düzeylerine bakılarak uygulanmalıdırlar (Ryan 1992, Fetner ve Geller 1992). Garfinkel (1990), antidepressanları, kan düzeylerine bakılarak kullanmanın yararlarını, ilaç tedavisine uyumu (kompliansı) izleyebilmek, klinik yanıt oranını arttırmak, toksisiteyi önlemek, maliyeti düşük tutabilmek ve yasal sorunları önlemeye yardım edebilmek şeklinde özetlemiştir. Kan düzeylerine bakılmadığı durumlarda ise dozların mg/kg olarak verilmesi ve doz arttırımının EKG takibi ile yapılması önerilmektedir.

Antidepressanlara yanıt vermeyen major depresyonlu erişkinlerde, tedaviye lityumun eklenmesi, kontrollü ve açık çalışmalarda olumlu sonuçlar vermiştir (deMontigny ve ark. 1983, Heninger ve ark. 1983). Bu bilgiden yola çıkarak ergenlerde, antidepressanların etkinliğinin lityum ya da MAO inhibitörleri gibi ilaçlarla arttırılması çalışmaları yapılmaktadır (Ryan ve ark. 1988a ve 1988b, Strober ve ark. 1992).

Bu çalışmalarda, trisiklik antidepressanlara yanıt vermemiş olan ergenlerin bir kısmında tedavilerine lityum ya da monoaminooksidaz inhibitörü (MAOI) eklendiğinde belirgin düzelme görülmüştür. Ancak bu çalışmalar az sayıda ve kontrolsüz çalışmalardır ve bu alanda da kontrollü çalışmalara gereksinim vardır (Ambrossini ve ark. 1993, Ryan ve ark. 1988b, Strober ve ark. 1992).

Tablo-3. Ergenlerde Trisiklik Antidepresanların Lityum veya MAOI ile Birlikte Kullanıldığı Çalışmalar

| Yazar - Yıl | Örneklem | Yaş | Yöntem | İlaç | Klinik Etki |
|------------------------|-----------------------|-------|--------------|--------------|------------------------------|
| Ryan ve ark 1988a | N: 14 M. Depresyon | Ergen | Açık çalışma | TSA + Lityum | ~%43 vakada belirgin düzelme |
| Ryan ve ark 1988b | N: 23 M. Depresyon | Ergen | Açık çalışma | TSA + MAOH | %74 vakada belirgin düzelme |
| Strober ve ark 1992 | N: 24 M. Depresyon | Ergen | Açık çalışma | TSA + Lityum | %49 vakada belirgin düzelme |

TSA : Trisiklik antidepresan

MAOI : Monoaminooksidaz inhibitörü

ERGENLİK DÖNEMİNDEKİ ANKSİYETE BOZUKLUKLARININ PSİKOFARMAKOLOJİSİ

DSM III-R'de çocuk ve ergenler için dokuz anksiyete bozukluğu tanı sınıfı vardır. Bunlardan üçü, yalnız çocuk ve ergenlik döneminde görülen ayrılık anksiyetesi bozukluğu, aşırı anksiyete bozukluğu ve çekinme bozukluğudur. Diğer altısı ise tüm yaş grupları için geçerli olan, panik bozukluğu, agorafobi, travma sonrası stres bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, basit fobi, obsesif kompulsif bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan anksiyete bozukluğudur.

Anksiyete bozuklukları çocuk ve ergenlerde sık görülen bozukluklardır. Genel nüfusta yaygınlığı, uygulanan yöntem ve olguların tanımlanmasına göre %5-50 arasındadır (Lewis 1991). Erişkinlerde olduğu gibi, çocuk ve ergen anksiyete bozuklukları sıklıkla başka bir birinci eksen tanısı ile, bir diğer anksiyete bozukluğu ile ya da bazı medikal hastalıklarla birlikte görülür (McGee ve ark. 1990, Weiss ve Rosenberg 1985, Garland ve Smith 1990). Kashani ve Orvaschel (1988) 150 ergenin %69'unda anksiyete ve depresyonun birlikte bulunduğunu saptamışlardır. Yanısıra, aşırı anksiyete bozukluğu olan bir grup ergenin %58'inin en az bir diğer anksiyete bozukluğu kriterlerini karşıladıkları yayınlanmıştır (Last ve ark. 1987). Bu önemli komorbidite ve tanısız heterojenite çocuk ve ergen anksiyete bozuklukları ile ilgili psiko-farmakolojik çalışmalarda dikkate alınması gereken bir özelliktir. Farklı bozukluklar, belli ilaçlara farklı yanıtlar verebilir ve komorbidite prognozu etkileyebilir.

Ergenlerde anksiyete bozukluklarının tedavisinde benzodiazepinler, antidepresanlar, buspiron, nöroleptikler, antihistaminikler, propa-

nolol gibi çok çeşitli ilaçlar denenmiştir. Ancak ergenlerdeki diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, anksiyete bozukluklarının farmakolojik tedavisinde kullanılan bu ilaçların etkinliklerini ve risklerini değerlendiren, uygun şekilde yürütülmüş çift-kör plasebo kontrollü çalışmaların sayısı son derece azdır.

BENZODİAZEPİNLER

Ergenlerde anksiyete bozukluklarının tedavisinde benzodiazepinlerle yapılan çalışmalarda örneklem grupları sıklıkla çocuk ve ergen yaş gruplarını bir arada içermektedir. Yalnızca ergenlerle yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Çocuk ve ergenlerin anksiyete bozukluklarının tedavisinde benzodiazepinlerin kullanımına ilişkin yapılmış olan çalışmalar Tablo - 4'de özetlenmiştir.

Düşük potanslı benzodiazepinlerden olan kloridiazepoksit ve diazepamın çocuk ve ergenlerde kullanımına ilişkin yapılmış olan eski dönem çalışmalarında, tanıların heterojen olması, standart semptom değerlendirme ölçeklerinin kullanılmaması ve çift-kör plasebo kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle sonuçları değerlendirmek güçtür. Yüksek potanslı benzodiazepinlerden klonazepam ve alprazolam, bu yaş grubunda son zamanlarda üzerinde en fazla durulan ve çalışma yapılan ilaçlardır (Simeon ve Ferguson 1987). Alprazolamın, aşırı anksiyete bozukluğu ve çekinme bozukluğu olan çocuk ve gençlerin tedavisinde önemli olabileceği bildirilmiştir (Simeon ve Ferguson 1987, Simeon ve ark. 1992). Klonazepam ise gençlerde panik bozukluğu ve buna eşlik eden aşırı anksiyetenin tedavisinde etkili bulunmuştur (Kutcher ve Mackenzie 1988, Biederman 1987).

Tablo-4. Ergenlerde Anksiyete Bozukluklarının Tedavisinde Benzodiazepinlerin Kullanımı ili İlgili Çalışmalar

| Yazar - Yıl | Örneklem | Yaş (yıl) | Yöntem | İlaç-doza mg / gün | Klinik Etki |
|-------------------------|----------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------|---|
| Kraft 1965* | N: 130 Tanı heterojen | 7-17 | Açık çalışma | Klördiazepoksit 30-60 mg | %40 vakada yanıt iyi/çok iyi |
| D' Amato 1962* | N: 9 Okul reddi | 8-11 | Açık çalışma | Klördiazepoksit 10-30 mg | 8 hasta 2 haftada okula dönebilmiş |
| Lucas - Pasley 1969* | N: 15 Heterojen | 7-17 | Plasebo kontrolü | Dazepam 5-20 mg | Plaseboda üstün değil |
| Bernstein ve ark 1990 | N: 6 Okul reddi | 9-17 | Çift-kör plasebo kontrollü | Alprazolam 1-3 mg | Belirgin düzelme |
| Simeon ve Ferguson 1987 | N: 12 Aşırı AB** -ÇB*** | 8-16 | Vaka kontrollü | Alprozolam 0.25-1.5 mg | Plaseboya göre belirgin düzelme |
| Simeon ve Ferguson 1987 | N: 30 Aşırı AB** -ÇB*** | 12-6 | Çift kör plasebo kontrollü | Alprozolam 1.57 mg | Plaseboda üstünlük istatistiksel olarak anlamlı değil |
| Simeon ve ark 1992 | N: 21 Aşırı AB** | 8-16 | Çift kör plasebo kontrollü | Alprozolam 0.5-3.5 mg | Plaseboda üstünlük istatistiksel olarak anlamlı değil |
| Klein 1991 | N: 18 Ayrılık AB**** | 6-17 | Açık çalışma | Alprozolam 0.5-6 mg | Belirgin düzelme |
| Biederman 1987 | N: 3 Anksiyete B. | 8-11 | Açık çalışma | Klonazepam 0.5-3 mg | Belirgin düzelme |
| Kutcher-Mackenzie 1988 | Panik B. | 16-19 | Açık çalışma | Klonazepam 1-2 mg | Belirgin düzelme |
| Kutcher 1990 | N: 12 Panik B. | | Çift kör plasebo kontrollü | Klonazepam 1-2 mg | Orta derecede ve belirgin düzelme |

* aktaran Kutcher ve ark 1992

** Aşırı AB : Aşırı anksiyete duyma bozukluğu

*** ÇB : Çekinme bozukluğu

**** Ayrılık AB : Ayrılık anksiyetesi bozukluğu

Bununla birlikte, bu yaş grubunda, her iki ilacın da kötüye kullanımı, uzun dönemde etkileri ve yoksunluk belirtileri ile ilgili bilgilerin eksikliği ve tedavi edici dozlarının belirsiz olması kullanımlarını güçleştirmektedir (Kutcher ve ark. 1992). Bu alanda bu eksiklikleri de gidermeye yönelik kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Anksiyeteli adolesanların tedavisinde benzodiazepinlerden biri kullanılacaksa, ilaca günde tek ve düşük dozda başlanmalıdır. Bu ilaçlar için önerilen başlangıç ve tedavi dozları ile maksimum dozları Tablo-5'de verilmiştir (Kutcher ve ark. 1992).

Benzodiazepinlerin kullanımı ile ilgili önemli sorunlardan biri yoksunluk belirtileridir. Bunlar, ilacın kesilmesi ile oluşan ve önceden bildirilmemiş olan belirtilerdir. Karında rahatsızlık hissi, ataksi, konsantrasyon bozukluğu, soğuk algınlığına benzer yakınmalar gibi hafif,

ya da konvülsiyon, deliryum gibi ciddi düzeyde olabilir (Albeck 1987, Breier ve ark. 1984, Herman ve ark. 1987). Burada önemli olan, yoksunluk belirtilerinin, rebound fenomeni ve nüksden ayırılmasıdır. Yoksunluk ve rebound için ilacın daha yavaş azaltılması gerekirken, nükste ilacın yeniden başlanması gerekebilir. Konvülsiyon riski, yüksek potanslı ve kısa etkili ilaçların kesilmesi sırasında daha fazladır. Alprazolam özellikle yüksek dozda kullanıldığında en sık konvülsiyon yapan ilaç olarak bildirilmiştir (Breier ve ark 1984, Kutcher ve ark. 1992). Benzodiazepinlerin kullanımı ile oluşan inhibisyon yoksunluğu ve saldırganlık gibi paradoksal tepkilerin ergenlerde, erişkinlerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Kutcher ve ark. 1992). Çocuk ve adolesanlarda benzodiazepin kullanımı sırasında bilişsel yetilerde ya çok az zayıflama olduğu ya da hiç olmadığı saptanmıştır (Simeon ve Ferguson 1987).

Tablo-5. Ergenlerde Anksiyete Bozukluklarında Benzodiazepinler için Önerilen Dozlar

| İLAÇ | Başlangıç Dozu | Tedavi Dozu | En Yüksek Doz |
|------------|-------------------|-----------------|----------------|
| Klonazepam | 0.25-1.0 mg/gün | 1.0-4.0 mg/gün | 4.0-6.0 mg/gün |
| Diazepam | 1.0-5 mg/gün | 5.0-20 mg/gün | 20-40 mg/gün |
| Alprazolam | 0.125-0.25 mg/gün | 0.25-2.5 mg/gün | 3.0-4.0 mg/gün |

ANTİDEPRESANLAR

Anksiyete bozukluklarının tedavisinde trisiklik antidepresanların kullanımına ilişkin yapılan çalışmaların hemen hepsi okul reddi ve ayrılık anksiyetesi bozukluğu olan çocuk ve ergenlerle yapılmıştır.

Trisiklik antidepresanların, okul reddi ve ayrılık anksiyetesinde olumlu sonuçlar verdiği görülmüş ancak plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebodan üstünlükleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Gittelman - Klein ve Klein 1971, Berney 1981, Bernstein ve ark. 1990).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve anksiyetenin birlikte görüldüğü çocuk ve ergen-

lerde, antidepresanlarla yapılmış bir grup çalışmada ise, özellikle anksiyetesi yüksek olan gruplarda, aşırı hareketlilikte azalma ve dikkatte artma olduğu bildirilmektedir (Cox 1982, Pliszka 1989, Garfinkel ve ark. 1983, Beiderman ve ark. 1989).

Tüm bu çalışmalarda alınan sonuçlar, çocuk ve ergenlerde anksiyete belirtilerinin trisiklik antidepresanlara olumlu yanıt verebileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilaçların anksiyete belirtilerine yönelik olarak kullanılışı sırasında en uygun dozun ne olduğu ve kan düzeyi-yanıt ilişkileri belirlenmemiştir. Bunun yanısıra küçük çocuklarda kazayla; ergenlerde intihar amacıyla istemli olarak aşırı doz alınması riski, tedavi sırasında görülebilen kardiyak yan etkiler ve ani ölümler bu ilaçların kul-

Tablo-6. Ergenlerde Anksiyete Bozukluklarının Antidepresanların Kullanımı ili İlgili Çalışmalar

| Yazar - Yıl | Örneklem | Yaş (yıl) | Yöntem | İlaç-doç | Klinik Etki |
|---------------------------------|-------------------------|-----------|----------------------------|---|---|
| Gittelman - Klein ve Klein 1971 | N: 35 Okul reddi | 7 - 15 | Çift-kör plasebo kontrollü | İmipramin ort 159 mg/gün + davranış tdv | İmipramin + psikoterapi, plasebo + psikoterapiden önemli ölçüde etkin bulunmuş |
| Klein ve ark 1992 | N: 25 Ayrılık A.B* | 6 - 15 | Çift-kör plasebo kontrollü | İmipramin ort 150 mg/gün | plasebodan üstünlük gösterilememiş |
| Cox 1982 | N: 14 DEHB** + anks. | 7 - 11 | Açık çalışma | İmipramin | Belirgin düzelme |
| Bernstein ve ark 1990 | N: 17 Okul reddi | 9 - 14 | Açık çalışma | İmipramin - Alprazolam | Her iki ilaç arasında istatis- tiksel olarak anlamlı fark bulunmamış |
| Bernstein ve ark 1990 | N: 24 Okul reddi | 9 - 14 | Çift-kör plasebo kontrollü | İmipramin - Alprazolam | İlaçlarla plasebo arasında ve her iki ilaç arasında istatis- tiksel olarak anlamlı fark bulunmamış |
| Berney 1981 | N: 45 Okul reddi | 9 - 15 | Açık çalışma | Klomipramin maks. 75 mg/gün | plasebodan üstünlük gösterilememiş |
| Garfinkel ve ark 1983 | DEHB** + anks. | 6 - 15 | plasebo kontrollü | Metilfenidat- Klomipramin | Anksiyetesi yüksek olanlarda klomipramin daha etkili bulunmuş |

Ayrılık A.B*: Ayrılık anksiyetesi bozukluğu
DEHB**: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

lanımları ile ilgili temel kaygıları oluşturmaktadır (Kutcher ve ark. 1992).

BUSPİRON

Buspiron, antidepresan etkisi de olan, benzodiazepin olmayan anksiyolitik bir ajandır (Goldberg 1984). Erişkinlerde, yaygın anksiyete bozukluğunda benzodiazepinlere benzer etkinlikte ve yan etkilerinin daha hafif düzeyde olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Cohn ve Wilcox 1986, Kastenholz ve Crimson 1984, Skolnick ve ark. 1984). Ancak anksiyeteli çocuk ve ergenlerde bu ilacın kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu alanda yapılmış az sayıda açık çalışmada belirgin anksiyolitik etki alınmıştır (Kranzler 1988, Kutcher ve ark. 1992). Buspironun, ergenlerdeki terapötik endikasyonları belirlenmemiş olmakla birlikte, aşırı anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluklarında yararlı olabileceği bildirilmiştir (Kutcher ve ark. 1992).

Buspiron, ciddi yan etkileri göreceli olarak az olan bir ilaçtır. Terapötik dozlarda plasebodan daha fazla sedasyona neden olmaz. Güvenlik sınırları oldukça geniştir, buspirona bağlı hiç bir ölüm vakası bildirilmemiştir (Newton ve ark. 1982). Benzodiazepinlerin aksine, buspironun anksiyolitik etkisi 2-4 hafta gibi uzun bir sürede başlar.

Ergenlerde bazı anksiyete bozukluklarının tedavisinde, güvenlik sınırının geniş, ciddi yan etkilerinin az olması, bağımlılık ya da yoksunluk tepkilerine yol açma potansiyelinin düşük olması nedeniyle uygun seçenek olabilir. Ancak bu yaş grubundaki etkileri ile ilgili yeterli bilgi olmadığından, ilk seçenek olarak önerilmemektedir (Kutcher ve ark. 1992).

PROPRANOLOL

Anksiyolitik etki düzeneği tam olarak bilinmemekle birlikte, erişkinlerle yapılan çalışmalarda propranololün, bazı anksiyete bozukluklarında etkili olabileceği gösterilmiştir (Meibach ve ark. 1987). Çocuk ve ergenlerde bir tür panik bozukluğu olduğu düşünülen hiperventilasyon sendromlu 14 tedaviye dirençli hastanın 13'ünde propranolol ile olumlu sonuç alınmış ancak ilacın kesilmesinden sonra hastaların çoğunda nöks görülmüştür (Garland ve Smith 1990, Joorabchi 1977). Bir diğer çalışmada, travma sonrası stres bozukluğu tanısı almış 11 çocukta 4 haftalık propranolol tedavisinden sonra yakınmalarda önemli düzelmeler kayde-

dilmiş ancak ilaç kesilmesi sonrası yine nöks görülmüştür (Famularo 1988).

Propranololün bradikardi, sedasyon, bayılma, bronkokonstriksiyon gibi bilinen yan etkileri nedeniyle, çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluklarında rutin kullanımı desteklenmemektedir. Diğer tedavilere yanıt vermeyen durumlarda, ancak tıbbi açıdan iyi bir izlemin mümkün olduğu hallerde kullanılabileceği bildirilmektedir (Kutcher ve ark. 1992).

NÖROLEPTİKLER

Çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluklarının tedavisinde, nöroleptiklerin kullanımına ilişkin 1961-1975 yılları arasında yayınlanmış birkaç çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçlarının kesin olmayışı, ilaçların bilinen ciddi yan etkileri ve geç diskinezi riskinin çocuklarda daha fazla olması nedeniyle günümüzde primer anksiyete bozukluklarının tedavisinde endikasyonlarının olmadığı düşünülmektedir (Kutcher ve ark. 1992).

ANTİHİSTAMİNİKLER

Antihistaminiklerden difenhidramin ve hidrokizin, çocuk ve ergenlerde anksiyolitik etkilerinden dolayı geçmişte kullanılmıştır. Ancak günümüzde antikolinergik etkiler, nöbet eşliğinde azalma, aşırı uyuklama gibi yan etkileri ve ergenlerde bağımlılık yapma riskleri nedeniyle anksiyete bozukluklarının tedavisinde önerilmemektedirler (Malcolm ve Miller 1972, Kutcher ve ark. 1992).

ADOLESANLARDA OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKLUĞUN (OKB) PSİKOFARMAKOLOJİSİ

Yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda, 14-18 yaş arasındaki 5000 ergende OKB'un yaygınlık oranı yaklaşık %1 olarak saptanmıştır (Whitaker ve ark. 1990, Flament ve ark. 1985).

Bu konudaki diğer bir önemli nokta da erişkinlerdeki OKB'un %70'inin 10-23 yaşlar arasında başlıyor olmasıdır (Rasmussen ve Tsuang 1986). Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozukluğun kliniği erişkinlerde görülen tabloya benzemektedir (Swedo ve ark. 1989). Bu hastaların %25'inin birinci derece akrabalarında da OKB olduğu gösterilmiştir (Piacentini ve ark. 1992). Erişkinlerle paralel olan klinik tablo ve ailesel geçiş ile ilgili veriler

Tablo-7. Ergenlerde OKB'nin Farmakolojik Tedavisi ile İlgili Çalışmalar

| Yazar - Yıl | Örneklem | Yaş | Yöntem | İlaç-doza | Klinik Etki |
|------------------------|-----------------------------|---------|-------------------------------|-------------------------------|---|
| Leonard ve ark. 1988 | N : 48 OKB | Ergen | Çift kör çapraz | Klomipramin Desipramin | Klomipramin Desipraminden üstün |
| Riddle ve ark. 1990 | N : 10 OKB + Tourette B. | 8 - 15 | Açık çalışma | Fluoksetin 10-40 mg/gün | % 50 belirgin düzelme |
| Leibovitz ve ark. 1990 | N : 8 OKB | Ergen | Çift kör plasebo kontrollü | Fluoksetin | % 50 düzelme |
| Pigott ve ark. 1990 | N : 11 OKB | Erişkin | Çift kör çapraz | Klomipramin Fluoksetin | Klinik etkinlik eşit ancak Fluoksetin ile yan etki daha az |
| Flament ve ark. 1985 | N : 19 OKB | 10 - 18 | Çift kör plasebo kontrollü | Klomipramin 100-200 mg/gün | Klinik ve istatistiksel olarak plasebodan anlamlı üstün |

erişkinlerde uygulanan tedavilerin bu yaş grubunda da etkili olabileceğini düşündürmüş ve bu yönde çalışmalar yapılmıştır.

Tablo-7'de bu çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Ergenlerde görülen obsesif kompulsif bozukluklarda, klomipramin açık, çift-kör plasebo kontrollü ve çift-kör çapraz çalışmalarda etkili ve plasebodan ve desipraminden anlamlı derecede üstün bulunmuştur (Flament ve ark 1985, Leonard ve ark 1988). Selektif serotonin geri alım blokörü olan fluoksetinle de klomipramine benzer sonuçlar alınmıştır. Klomipramin ile fluoksetin arasında etkinlik açısından fark bulunmakla birlikte fluoksetinin klomipraminden daha kolay tolere edilebildiği ve ilaç kesildiğinde daha az nüks oluştuğu bildirilmektedir (Leibovitz ve ark 1990, Pigott ve ark. 1990).

Çocuk ve ergenlerin hastalıklarının başlangıç süresinin kısa olması, yaygın işlev kayıplarının henüz çok fazla olmaması nedeniyle, davranışçı tedavilere erişkinlerden daha fazla yanıt verebilecekleri varsayılmaktadır (Piacentini 1992). Bu nedenle ilaç ve davranışçı tedavilerin birlikte uygulandığı kontrollü çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır (Piacentini ve ark.)

ŞİZOFRENİ VE DİĞER PSİKOTİK BOZUKLUKLARIN PSİKOFARMAKOLOJİSİ

Şizofreni çocuklarda çok nadir görülen bir bozukluktur. Ancak pubertenin başlamasıyla bu bozuklukların sıklığında önemli ölçüde artış olur (Werry 1992). Şizofrenik psikozların % 4'ünün 15 yaşın altında ve % 0.5'inin 10 yaşın altında başladığı belirtilmiştir (Remschmidt

1993). Erişkinlerde, nöroleptiklerin etkinliği çok sayıda çift-kör plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiş olmasına karşın bu alanda da ergenlerle yapılmış olan çalışmaların sayısı, sağlıklı tartışma yapılabilmesi için yetersizdir (Campbell ve Spencer 1988). Tablo. 8'de bu çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Nöroleptiklerin, karaciğerde metabolize edilmesi çocuk ve ergenlerde daha hızlı olmakla birlikte, bu yaş grubunda D₁ ve D₂ reseptörlerinin yoğunluğu daha fazladır. Çocuk ve ergenlerin nöroleptiklerin etkilerine ve yan etkilerine daha hassas olmaları bu farmakodinamik etki ile açıklanmaya çalışılmıştır (Lewis 1991).

Nöroleptiklerin çocuk ve ergenlerde en rahatsızlık verici yan etkisi sedasyondur (Campbell ve Spencer 1988, Realmuto ve ark. 1984). Haloperidol gibi yüksek potanslı olanlar bile yetişkinlerden daha sık sedasyona neden olurlar. Nöroleptiklerin neden olduğu ekstrapiramidal belirtilerin sıklığında yaşa bağlı farklılıklar vardır. Bu belirtiler, okul öncesi çocuklarda göreceli olarak nadir görülürken, 10-19 yaşlar arasında distoni ve parkinsonizm belirtileri en yüksek sıklık düzeyine ulaşır (Campbell 1985, Gelenberg ve Mandel 1977). Akatizi ise bundan farklı olarak 20-30 yaşlar arasında en sık görülür. Sürekli hareket halinde olma, tedirginlik gibi belirtilerle ortaya çıkan akatizinin çocuklarda hiperaktiviteden ayırılması güç olabilir. Çocuk ve ergenlerde nöroleptiklerin neden olduğu geç diskinezinin sıklığı çeşitli çalışmalarda % 8-51 arasında bulunmuştur (Campbell ve ark. 1983). Geç diskinezinin çocuklarda kısa dönem nöroleptik kullanımından sonra bile görülebileceği bildiril-

Tablo-8. Ergenlerde Şizofreninin Farmakolojik Tedavisi ile İlgili Çalışmalar

| Yazar - Yıl | Örneklem | Yaş | Yöntem | İlaç-doza | Klinik Etki |
|-----------------------------|---|---------|----------------------------|---------------------------------------|--|
| Pool ve ark 1976* | N: 75 Şizofren | Ergen | Çift kör plasebo kontrollü | Haloperidol-9.8mg Loksapin-87.5 mg | Her iki ilaç plasebodan üstün |
| Realmuto ve ark 1986* | N: 21 Kr. Şizofren | Ergen | Çift kör plasebo kontrollü | Tiyotiksen Tiyaridazin | % 50 vakada belirgin düzelme |
| Slefen ve Remschmidt 1986** | N: 21 Kr. Şizofren | 12 - 18 | Açık çalışma | Klozapin | % 52.4 vakada belirgin ölçüde düzelme % 29 vakada kısmen düzelme |
| Remschmidt ve ark. 1992** | N: 41 Şizofren | 16 - 20 | Açık çalışma | Klozapin | % 75.6 vakada önemli ölçüde düzelme % 31.7 vakada yanıt alınmamış % 17 vakada lökopeni nedeniyle tedavi kesilmiş |
| Birmaher ve ark 1992 | N: 3 Kr. Şizofren | 17 - 18 | Olgu sunumu | Klozapin | Belirgin klinik düzelme |
| Mozes ve ark 1994 | N: 3 Şizofren Çok erken başlangıçlı | 10 - 12 | Olgu sunumu | Klozapin | Belirgin klinik düzelme |

* aktaran McClellan veWerry 1992

** aktaran Remschmidt 1993

miştir (Campbell ve ark. 1983). Ergenlerde nöroleptik malign sendromun görülebileceği ve en erken görülme yaşının 12 olduğu bildirilmiştir (Merry ve ark. 1986, Diamond ve Hayes 1986, Geller ve Greydanus 1979).

Erişkinlerde olduğu gibi, nöroleptikler çocuk ve ergenlerde de prolaktin artışına neden olur. Ancak hiperprolaktineminin, psikoseksüel gelişim ya da fertilité üzerinde uzun dönemdeki etkileri henüz bilinmemektedir.

Son 5 yıl içinde, atipik bir nöroleptik olan klozapinle ergenlerde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar, nöroleptiklere dirençli, şiddetli yan etkiler ortaya çıkmış, kronik şizofren ergenlerde yapılmış ve %30-50 oranında olumlu yanıt alınmıştır (Remschmidt 1993). Bu çalışmaların yanısıra çocuk ve ergenlerde klozapin kullanımına ilişkin olgu sunumları yayınlanmıştır (Birmaher ve ark. 1992, Mozes ve ark. 1994). Ancak agranülositoz ve epileptik nöbet eşğini düşürmek gibi ciddi yan etkileri nedeniyle, klozapin iyi seçilmiş olgularda ve ancak çok düzenli izlemin mümkün olduğu şartlarda kullanılmalıdır.

Günümüzde, çocuk ve ergen şizofrenisinde ilaç, psikoterapötik yaklaşımlar, aile yönelimli yaklaşımlar ve rehabilitasyona yönelik yaklaşımların uygulandığı çok yönlü tedavi esastır. Antipsikotik ilaçlar ise bu tedavinin kilit noktasını oluşturmaktadır (Campbell ve ark. 1983, Remschmidt 1993).

SONUÇ

Çocuk ve ergenlerde ruhsal bozuklukların ilaçla tedavisi, son zamanlarda üzerinde durulmaya ve çalışmalar yapılmaya başlanmış, gelişmekte olan bir alandır. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların hem niceliksel, hem de niteliksel eksiklikleri dikkat çekicidir. Bugün, çocuk ve ergen psikiyatrisinin belki de en önemli sorunu olan tanısız güçlükler, normal-anormal sınırının iyi çizilememesi ve sınıflandırma sistemlerinin yetersizliği, bu alanda da etkisini göstermektedir. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde, ilaç tedavileri, psikoterapi, aile tedavisi, davranışçı terapiler gibi çeşitli yaklaşımların birlikte uygulandığı kapsamlı bir tedavi programının bir parçasını oluşturduğundan, ilaçların tek başına verildiği araştırmaların yerine kombine tedavi araştırmalarının yapılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Albeck J (1987) Withdrawal and detoxification from benzodiazepine dependence: A potential role of clonazepam. *J Clin Psychiatry* 48 [suppl] : 43-48
- Ambrossini P, Metz C, Bianchi M ve ark. (1989) Open nortriptyline treatment over 10 weeks in depressed adolescent outpatients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 5 : 59-60.
- Ambrossini P, Bianchi M, Rabinovich H ve ark. (1993) Antidepressant treatment in children and adolescents I. Affective disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32 : 1-6
- Aysev A (1992) Çocuk psikiyatrisinde ilaç kullanımı. *İlaç ve Tedavi Dergisi* Cilt : 5 Sayı : 5 E14-E24
- Berney T (1981) School phobia : A therapeutic trial with clomipramin and short term outcome. *Br J Psychiatry* 138 : 110-118
- Bernstein G, Garfinkel B, Barchard C (1990) Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 773-781

- Biederman J (1987) Clonazepam in the treatment of prepubertal children with panic-like symptoms. *J Clin Psychiatry* 48 (10 suppl) : 38-41
- Biederman J (1988) Pharmacological treatment of adolescents with affective disorders and attention deficit disorders. *Psychopharmacol Bull* 24 : 81-87
- Biederman J, Baldessarini R, Wright V ve ark (1989) A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of attention deficit disorder : II. Serum drug levels and cardiovascular findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 773-781
- Biederman J, Faraone S, Keenan K ve ark. (1991) Familial association between attention deficit and anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 148 : 251-256
- Birmaher B, Baker R, Kapur S ve ark (1992) Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31 : 160-164
- Blanz B, Schmith M (1993) Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32 : 223-224
- Bolton D, Steinberg D (1983) The treatment of obsessive compulsive disorder in adolescence : A report of fifteen cases. *Br J Psychiatry* 142 : 456-464
- Boulos C, Kutcher S, Marton P ve ark. (1991) Response to desipramine treatment in adolescent major depression. *Psychopharmacol Bull* 27 : 59-65
- Breier A, Charney D, Nelson J (1984) Seizures induced by abrupt discontinuation of alprazolam. *Am J Psychiatry* 141 : 1606
- Campbell M. (1985) On the use of neuroleptics in children and adolescents. *Psychiatric Annals* 15 : 104-107
- Campbell M, Perry R, Bennett W ve ark. (1983) Long term therapeutic efficacy and drug related abnormal movements : A prospective study of haloperidol in autistic children. *Psychopharmacol Bull* 19 : 80-82
- Campbell M, Spencer E (1988) Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry : Review of past five years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 269-279
- Cohn J, Wilcox C (1986) Low sedation potential of buspirone compared with alprazolam and lorazepam in the treatment of anxious patients : A double-blind study. *J Clin Psychiatry* 47 : 409-412
- Cox W (1982) An indication for use of imipramine in attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* 139 : 1059-1060
- deMontigny C, Courmoyer G, Morissette R ve ark. (1983) Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressants resistant unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 40 : 1327-1334
- Diamond J, Hayes D (1986) A case of neuroleptic malignant syndrome in a mentally retarded adolescent. *J Adolesc Health Care* 7 : 419-422
- Famularo R (1988) Propranolol treatment for childhood post traumatic stress disorder, acute type : A pilot study. *Am J Dis Child* 142 : 1244-1247
- Fetner H, Geller B (1992) Lithium and tricyclic antidepressants. *Psychiatric Clin North America* 15 : 1 223-241
- Flament M, Rapoport J, Berg C ve ark. (1985) Clomipramine treatment of children obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 42 : 977-979
- Fleming J, Offord D (1990) Epidemiology of childhood depressive disorders : A critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 571-580
- Garfinkel B (1990) Psychiatric disorders in children and Adolescents. *Sounders Company Philadelphia Sayfa* : 18
- Garfinkel B, Wender P, Sloman ve ark (1983) Tricyclic antidepressants and methylphenidate treatment of attention deficit disorder in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 22 : 343-348
- Garland J, Smith (1990) Panic disorder on a child psychiatric consultation service. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 785-788
- Gelenberg A, Mandel M (1977) Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 33 : 579-581
- Geller B, Cooper T, Farooki Z ve ark. (1985) Dose and plasma levels of nortriptylin and chlorpromazine in delusionally depressed adolescents and nortriptyline in nondelusionally depressed adolescents. *Am J Psychiatry* 142 : 3 336-338
- Geller B (1991) Psychopharmacology of children and adolescents : Pharmacokinetics and relationship of plasma serum levels to response. *Psychopharmacol Bull* 27 : 4 401-409
- Geller B, Cooper T, McCombs H ve ark. (1989) Double blind, placebo-controlled study of nortriptylin in depressed children using a "fixed plasma level" design. *Psychopharmacol Bull* 25 : 101-108
- Geller B, Cooper T, Carr L (1987) Prospective study of scheduled withdrawal from nortriptylin in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 7 : 252-254
- Geller B, Cooper T, Chestnut E ve ark. (1986) Preliminary data on the relationship between nortriptyline plasma level and response in depressed children. *Am J Psychiatry* 143: 1283-1286
- Geller B, Cooper T, Graham D ve ark. (1990) Double-blind placebo-controlled study of nortriptylin in depressed adolescents using a "fixed plasma level" design. *Psychopharmacol Bull* 26:85-90
- Geller B, Greydanus D (1979) Haloperidol-induced comatose state with hyperthermia and rigidity in adolescence: Two case reports with a literature review. *J Clin Psychiatry* 40: 102-103
- Gittelman-Klein R, Klein D (1971) Controlled imipramine treatment of school phobia. *Arch Gen Psychiatry* 25: 204-207
- Goldberg H (1984) Buspirone hydrochloride: A unique new anxiolytic agent. *Pharmacotherapy* 4: 315-324
- Goldman-Rakic P, Brown R (1982) Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Developmental Brain Research* 4: 339-349
- Gualtieri C, Breuning S, Schroeder S ve ark. (1982) Tridive dyskinesia in mentally retarded children, adolescents and young adults. *Psychopharmacol Bull* 18 : 62-65
- Harrington R, Fudge H, Rutter M ve ark. (1990) Adult outcomes of childhood and adolescent depression. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 465-473
- Hein K (1987) The use of therapeutics in adolescence. *J Adolesc Health Care* 8 : 8-35
- Heninger G, Charney D, Sternberg D (1983) Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 40 : 1336-1342
- Herman J, Rosenbaum J, Brotman A (1987) The alprazolam to clonazepam switch for treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 7 : 175-178
- Jefferson W, Greist J, Baudhian M (1981) Lithium interactions with other drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1 : 124-134
- Joorabchi B (1977) Expressions of the hyperventilation syndrome in childhood. *Clin Pediatr* 16 : 1110-1115
- Kashani ve Orvaschel (1988) Anxiety disorders in mid-adolescence : A community sample. *Am J Psychiatry* 145 : 960-964
- Kastenholz K, Crimson M (1984) Buspirone, a novel benzodiazepine anxiolytic. *Drug Reviews* 3 : 600-607
- Kayaalp O. (1984) Rasyonel Tedavi Yönlüden Farmakoloji. *Ulucaan matbaası Ankara Cilt* 1 : 3-4
- Klein R, Koplewicz H, Kanner A ve ark (1992) Imipramine treatment of children with anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31 : 21-28
- Kovacs M, Feinberg T, Crouse-Novak M ve ark. (1984) Depressive disorders in childhood. I. A longitudinal study of characteristics and recovery. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 643-649
- Kramer D, Feiguine R (1981) Clinical effects of amitriptylin in adolescent depression. *J Am Acad Child Psychiatry* 20 : 636-644
- Kranzler H (1988) Use of buspirone in an adolescent with overanxious disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 789-790
- Kutcher S, Mackenzi S (1988) Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder. *J Clin Pharmacol* 8 : 299-301
- Kutcher S, Reither S, Gardner D ve ark (1992) Pharmacotherapy of anxiety disorders in child and adolescents. *Psychiatric Clin North America* 15

- Last C, Hersen M, Kazdin A ve ark. (1987) Comparison of DSM III separation anxiety and overanxious disorders: Demographic characteristics and patterns of comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26 : 527-531
- Law W, Petti T, Kazdin A (1981) Withdrawal symptoms after graduated cessation of imipramine in children. *Am J Psychiatry* 138 : 647-650
- Leibowitz M, Hollander E, Fairbanks J ve ark. (1990) Fluoxetine for adolescents with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 143 : 370
- Leonard H, Swedo S, Rapoport J ve ark. (1988) Treatment of childhood obsessive compulsive disorder with clomipramine and desmethylimipramine: A double blind crossover comparison. *Psychopharmacol Bull* 24 : 93-95
- Lewis M. (1991) *Child and Adolescent Psychiatry*. Williams and Wilkins Baltimore
- Malcolm R, Miller W (1972) Dimenhydrinate (dramamine) abuse: Hallucinogenic experiences with a proprietary antihistamine. *Am J Psychiatry* 128 : 1012-1013
- McClellan J, Werry W (1992) Schizophrenia. *Psychiatric Clin North America* 15 : 168-190
- McGee R, Feehan M, Williams S ve ark. (1990) DSM III disorders in a large sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 611-619
- Meibach R, Dunner D, Wilson L ve ark. (1987) Comparative efficacy of propranolol, chlordiazepoxide and placebo in the treatment of anxiety: A double blind trial. *J Clin Psychiatry* 48 : 355-358
- Merry S, Werry S, Merry A ve ark. (1986) The neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Am Acad Child Psychiatry* 25 : 284-286
- Mozes T, Toren P, Chernauzan N ve ark (1994) Clozapine treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 65-70
- Newton R, Casten G, Alous D ve ark (1982) The side effect profile of buspirone in comparison to active control and placebo. *J Clin Psychiatry* 43 : 100-102
- Orvaschel H (1990) Early onset psychiatric disorder in high risk children and increased familial morbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 184-188
- Petti T, Law W (1981) Abrupt cessation of high dose imipramine treatment in children. *JAMA* 246 : 768-769
- Piacentini J, Jaffer M, Gitow A ve ark. (1992) Pharmacologic treatment of obsessive compulsive disorder in child and adolescents. *Psychiatric Clin North America* 15 : 113-140
- Pigott T, Plato M, Bernstein S ve ark. (1990) Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 926-932
- Pliszka S (1989) Effect of anxiety on cognition, behavior and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28 : 882-887
- Popper C (1993) Pharmacologic treatment of anxiety disorders in adolescents and children. *J Clin Psychiatry* 54 : 5 (suppl) 52-63
- Preskorn S, Weller E, Weller R (1982) Depression in children: Relationship between plasma imipramine levels and response. *J Clin Psychiatry* 43 : 450-453
- Puig-Antich J, Blau S, Marx N ve ark. (1978) Prepubertal major depressive disorder: A pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 17 : 695-707
- Puig-Antich J, Goetz D, Davies M ve ark. (1989) A controlled family history study of prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 406-418
- Puig-Antich J, Perel J, Lupatkin W ve ark. (1987) Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 44:81-89
- Rasmussen S, Tsuang M (1986) Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 143 : 317-382
- Realmuto G, Erikson W, Yellin A ve ark. (1984) Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 141 : 440-442
- Remschmidt H (1993) Childhood and adolescent schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 6 : 470-479
- Riddle M, Hardin M, King R ve ark. (1990) Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and obsessive disorder: Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29 : 45-48
- Riddle M (1991) Pharmacokinetics in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook* içinde, Lewis M. Williams and Wilkins. Baltimore 767-795
- Ryan N (1992) Pharmacokinetics of child and adolescent depression. *Psychiatric Clin North America* 15 : 138-50
- Ryan N, Meyer V, Dachille S ve ark. (1988a) Lithium antidepressant augmentation in TCA-refractory depression in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 371-376
- Ryan N, Pug-Antich J, Cooper T ve ark. (1986) Imipramin in adolescent major depression: Plasma level and clinical response. *Acta Psychiatr Scand* 73 : 275-288
- Ryan N, Puig-Antich J, Cooper H, ve ark. (1988b) Pilot clinical report: MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27 : 755-758
- Ryan N, Puig-Antich J (1987) Pharmacological treatment of adolescent psychiatric disorders. *J Adolesc Health Care* 8 : 137-142
- Simeon J, Dinicola V, Ferguson H (1990) Adolescent depression: A placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14 : 791-795
- Simeon J, Ferguson B (1985) Recent development in use of antidepressants and anxiolytic medications. *Psychiatric Clin North America* 8 : 893-907
- Simeon J, Ferguson B (1987) Alprazolam effect in children with anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 32 : 570-574
- Simeon J, Ferguson H, Knott V, ve ark. (1992) Clinical, cognitive, and neurophysiological effect of alprazolam in the children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31 : 29-33
- Skolnick P, Paul S, Weissman B (1984) Preclinical pharmacology of buspirone hydrochloride. *Pharmacotherapy* 4 : 308-314
- Smolen A, Beaton-Wimmer P, Wright L ve ark. (1985) Neurotransmitter synthesis, storage, and turnover in neonatally deafferent sympathetic neurons. *Developmental Brain Research* 23 : 211-218
- Strober M, Freeman R, Rigali J (1990) The Pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: In an open label trial of imipramine. *Psychopharmacol Bull* Vol26, No.1, 80-84
- Strober M, Freeman R, Rigali J ve ark. (1992) The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: II. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31 : 16-20
- Swedo S, Rapoport J, Leonard H ve ark (1989) Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 335-341
- Vitiello B, Behar D, Malone R ve ark. (1988) Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol* 8 : 355-359
- Weiss K, Rosenberg D (1985) Prevalence of anxiety disorder among alcoholics. *J Clin Psychiatry* 46 : 3-6
- Weissman M, Gammon G, John K ve ark. (1987) Children of depressed parents: Increased psychopathology and early onset of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 44 : 847-853
- Weller E, Weller R, Fristad M (1986) Lithium dosage guide for prepubertal children: A preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 25 : 92-95
- Weller E, Weller R, Fristad M (1985) The dexamethasone suppression test in prepubertal depressed children. *J Clin Psychiatry* 46 : 511-513
- Werry J (1992) Child and adolescent (early onset) schizophrenia: A review in light of DSM-III-R. *J Autism Dev Disord* 22 : 601-624
- Whitaker A, Johnson J, Shaffer D ve ark. (1990) Uncommon troubles in young people: Prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 487-496