

## Ergenlik öncesi risperidon kullanımı: Meta-analitik değerlendirme

Burcu Ersöz Alan<sup>1</sup>, S. Ebru Çengel Kültür<sup>2,\*</sup>

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Doçenti

\*İletişim: ecengel@hacettepe.edu.tr

**SUMMARY:** Ersöz Alan B, Çengel Kültür SE. (Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The use of risperidon in prepubertal children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 78-86.

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of antipsychotics and their effect on pubertal development have not been clarified. However, their use has increased in prepubertal children. In this study, the pharmacokinetics, efficacy and side effects of risperidone, which is the most commonly used second-generation antipsychotic in pre-adolescence, were reviewed. PubMed and Google Scholar were scanned using the key words “risperidone, pre-pubescent, pre-school, younger age”. Studies that did not discriminate for age range and those written in a language other than English or Turkish were excluded. Risperidone has a shorter half-life in prepuberty. It was observed that although risperidone has been approved only for autism, it has been frequently used off-label to treat irritability and aggression associated with developmental disorders, and despite its low evidence level, it was found effective and well tolerated. In most of the studies, prepubertal children were not evaluated separately. It is impossible to foresee the effects of risperidone on the progress of the developmental disorders and the long-term side effects, so the risk/benefit ratio should be well considered, especially for prepubertal off-label usage.

*Key words: risperidone, pre-pubescent, pre-school, younger age.*

**ÖZET:** İkinci kuşak antipsikotiklerin ergenlik öncesinde kullanımları artmış; ancak ergenlik öncesinde farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkları ile ergenlik gibi fizyolojik gelişim dönemlerine etkisi açıklığa kavuşmamıştır. Bu yazıda ülkemizde en sık kullanılan ikinci kuşak antipsikotik olan risperidonun ergenlik öncesi dönemde farmakokinetik etkisi, etkinliği ve yan etkileri gözden geçirilmiştir. Pubmed ve Google Akademik “risperidon, ergenlik öncesi, okul öncesi, küçük yaş” kelimeleri kullanılarak taranmış; çalışmalarından bulgularını yaş aralığı ayırımı yapmadan sunanlar ve İngilizce ile Türkçe dışında bir dilde yazılanlar dışlanmıştır. Risperidonun ergenlik öncesinde yarı ömrünün daha kısa olduğu, gelişimsel bozukluklardan otizmde endikasyon almış olsa da irritabilite ve agresyonun tedavisinde endikasyon dışı kullanıldığı ve kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte etkin olup genelde iyi tolere edildiği saptanmıştır. Çalışmaların çoğunda ergenlik durumunun göz ardı edildiği ve ergenlik öncesinde risperidon kullanılmasının ergenliğe etkisinin yeterince araştırılmadığı anlaşılmaktadır. Ergenlik öncesinde risperidon kullanımının gelişimsel hastalıkların seyrini ne şekilde değiştireceğinin ya da uzun vadede yan etkilerinin öngörülebilmesi nedeniyle endikasyon dışı kullanımda yarar/zarar oranı iyi değerlendirilmelidir.

*Anahtar kelimeler: risperidon, ergenlik öncesi, okul öncesi, küçük yaş.*

Antipsikotikler (AP) yaygın olarak iki kategoride sınıflanmıştır: birinci kuşak antipsikotikler (BKA) ve ikinci kuşak antipsikotikler (İKA). BKA'lar tipik antipsikotikler olarak da adlandırılırlar ve 1950'lerde geliştirilmişlerdir. İKA'lar

D<sub>2</sub> reseptör blokajını seçici olarak limbik bölgede yapıp, 5-HT<sub>2a</sub> reseptörlerini de bloke etmeleri ve bunun sonucunda hiperprolaktinemi, ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri açısından daha tolere edilebilir olmaları nedeniyle BKA'larla

karşılaştırıldığında atipik antipsikotikler olarak adlandırılmışlardır. 1980'lerde geliştirilen İKA'ların yan etki profilindeki bu farklılıkları AP endikasyonu olan durumlarda ilk sırada tercih edilmelerine yol açmıştır.<sup>1</sup> İKA'lar tıbbi ve psikiyatrik hastalıklardaki psikotik belirtilerin tedavisinde endikasyon almış olsalar da kişilik bozuklukları, mental retardasyon, demans gibi çeşitli durumlarda görülen dürtüsellik ya da saldırganlık belirtilerinin ve dejeneratif ya da idiyopatik nöropsikiyatrik bozuklukların (Tourette bozukluğu gibi) tedavisinde de kullanılmaktadırlar.<sup>2</sup>

Gelişmekte olan beyin ve diğer organlara psikofarmakolojik tedavinin ne şekilde etki edeceği etik kurallar gereği küçük yaş grubunda yeterince araştırılmamıştır, bu nedenle bu yaş grubunda öncelikli tedavinin psikososyal müdahaleler şeklinde olması önerilmektedir.<sup>3</sup> Bununla birlikte çocuk ve ergenlerde ilaç kullanımına bakan çalışmalarda İKA'ların kullanımlarının zamanla artmış olduğu görülmektedir.<sup>4</sup> Ülkemizde 2003'de yapılan bir çalışmada okul öncesi yaşlarda en sık kullanılan ilaç grubunun AP'lar (%40.2) olduğu ve bunlar arasında en sık İKA'ların kullanıldığı belirtilmiştir.<sup>5</sup> Hastalıkların biyolojik yönlerinin daha iyi farkına varılması ya da psikososyal müdahalelerin daha fazla zaman gerektirip maliyetin daha fazla olması nedeniyle hızlı yanıt alınmasının tercih edilmesi bu durumu açıklayabilen etkenlerdendir. Yazında çocuklarda en çok araştırılan ve tedavide en çok kullanılan İKA'nın risperidon olduğu görülmektedir.<sup>6</sup> FDA onayı alarak 18 yaş altı hastalarda kullanılmaya başlanan ilk İKA olan risperidon; çocuk ve ergenlerde bipolar affektif bozukluk (BAB) manik epizod ya da karma epizodun akut tedavisinde 10-17 yaş arası için, şizofrenide 13-17 yaş arası için, otizm spektrum bozuklukları'na (OSB) bağlı huzursuzluğu ve agresyonu tedavi etmek için beş yaşın üzerinde endikasyon almıştır.<sup>7</sup> Türkiye'de çocuk ve ergenlerde kullanımı Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan ilk atipik antipsikotik olan risperidonun, çalışmalarda ülkemizde de en fazla reçete edilen atipik antipsikotik olduğu görülmüştür.<sup>5,8</sup>

Risperidonla yapılan çalışmalarda çocuk ve ergenlerin birlikte yer aldığı, ergenlik öncesi-sonrası ayırım belirtilmeden bulguların sunulduğu görülmektedir. Oysa fizyolojik ve psikososyal etkenlerin ergenlikte

değişmesi bulguların ergenlik durumuna göre de yorumlanmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir. Ergenlikte başta nöral ağların yeniden yapılanması olmak üzere beyinde ve vücutta olan birçok değişikliğe (kas-yağ oranının değişmesi gibi) risperidonun etkisi ile bu değişikliklerin risperidonun farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine etkisinin bilinmesi hasta izlemine katkı sağlayacaktır. AP'lar birincil olarak psikotik belirtilerle giden bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır ve psikotik belirtilerle giden bozuklukların insidansı ve prevalansı da ergenlikle birlikte artış göstermektedir. Bu nedenle ergenlik sonrası AP kullanımında doğal olarak bir artış beklenir. Bununla birlikte, ergenlik öncesinde AP kullanımının nörogelişimsel bozukluklara eşlik eden durumlarla sınırlı kalması, yan etkileri açısından yeterli bilgi olmaması gibi nedenlerle AP kullanımına ilişkin çalışmaların oldukça az olduğu görülmektedir. Ergenlik öncesi dönemde kullanım alanındaki sınırlılığa karşın son yıllarda İKA'ların ortaya çıkışı ile yan etki açısından daha güvenli olduğu düşünülerek bu ilaçların kullanımında bir artış görülmektedir. İKA'ların özellikle ergenlik öncesi kullanımında yarar/zarar oranı iyi değerlendirilmelidir. Bu yazıda çocuklarda en sık kullanılan İKA olan risperidonun ergenlik öncesi farmakokinetiği, kullanımı ve yan etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Pubmed ve Google Akademik "risperidon, ergenlik öncesi, okul öncesi, küçük yaş" kelimeleri kullanılarak taranmış; ortaya çıkan çalışmalardan bulgularını yaş aralığı ayırımı yapmadan sunanlar ve İngilizce ile Türkçe dışında bir dilde yazılanlar dışlanmıştır. Puberte kızlarda ortalama 10.4, erkeklerde ise 10.9 yaşlarında başlar.<sup>9</sup> Ancak çalışmaların çoğunda ergenlik durumundan ziyade yaş aralığı tanımlamasında 12 yaş öncesi ve sonrası şeklinde vurgu yapıldığı saptandığından yazıların çoğunu dahil edebilmek için ergenlik için 12 yaş sınır kabul edilmiştir. Bu yazıda 12 yaş ve öncesinin bulgularını ayrı belirten çalışmalar değerlendirilmeye alınmıştır. (Tablo I).

### Bulgular

#### Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler

Risperidon 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, D<sub>2</sub> ve α<sub>1</sub> adrenerjik reseptörlerine daha fazla afinite gösteren

bir benzizoksazol türevidir. Düşük dozlarda İKA etkisi daha belirgindir. Yiyeceklerden etkilenmeden %70-85 oranında emilir, karaciğerde CYP 2D6 enzimi tarafından metabolitlerine ayrılır, aktif metaboliti 9-hidroksirisperidon (9-OH-risperidon) da aynı enzim tarafından metabolize olur. Risperidonun %90'ı, aktif metabolitinin %77'si plazma proteinine bağlanır. Risperidon oral alımdan yaklaşık bir saat sonra tepe plazma konsantrasyonuna erişir ve hızlı ile yavaş metabolize edenlerde değişmekle birlikte yarı ömrü 3-20 saattir. Aktif metaboliti ise 3-17 saat sonra tepe plazma konsantrasyonuna erişir ve yarı ömrü 21-30 saattir. Vücuttan atılımının çoğu böbrekler aracılığıyla olur.<sup>2</sup>

Ergenlik öncesinde erişkinle kıyasla karaciğer daha büyük, yağ dokusu daha az ve proteine bağlanma oranı daha düşüktür; beyin gelişiminin sürmesi sonucu nörotransmitterler gerek anatomik gerek işlevsellik açısından da farklılık gösterir.<sup>10-12</sup> Oysa risperidonun ergenlik öncesi farmakokinetik özelliklerini araştıran sadece iki çalışma vardır. Yaşları 3-7 arasında değişen ve tek doz 0.015-0.03 mg/kg risperidon kullanan altı otistik çocukta risperidonun ve 9-OH-risperidonun tepe plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanının erişkinle aynı; ortalama yarı ömrün ise risperidonun iki, metabolitinin 11-16 saat olarak erişkinden %30-35 daha kısa olduğu görülmüştür.<sup>13</sup> Calarge ve Miller<sup>14</sup> ise serum risperidon konsantrasyonunun ergenlikle birlikte arttığını bulmuşlardır.

Çalışma sayısının azlığı ergenlik öncesinde risperidonun farmakokinetiği ve farmakodinamiği hakkında genelle yapılmasını engellemektedir. Karaciğerin büyük olması 9-OH-risperidon oluşumunu arttırırken 9-OH-risperidonun daha fazla metabolize edilmesine de neden olabilir. Proteine bağlanma oranının düşüklüğü etkinlik kadar yan etkileri de arttırabilir. Bu nedenlerle çocuklarda ilaç dozunun mg/kg şeklinde hesaplanması risperidon için de geçerli gözükmemektedir. Ancak OSB gibi nöropsikiyatrik hastalıkların nörotransmitterler üzerine olan etkisi de farmakodinamiği ve dolayısıyla yan etkileri belirleyeceğinden yavaş titrasyonun güvenilir olduğunu düşündürmektedir.

#### *Kullanım Şekli*

Yurt dışı prospektüsünde OSB'ye bağlı irritabiliteyi tedavi etmek için beş yaş ve

üzerinde endikasyon almış ve vücut ağırlığı 20 kg altında ise 0.25 mg/gün, üstünde ise 0.5 mg/gün olarak tolere etme durumuna göre günde tek ya da iki kez başlanması belirtilmiştir. En az 14 gün kullanılması; yanıt alınmazsa en az iki haftada bir vücut ağırlığı 20 kg altında ise 0.25 mg/gün, üstünde ise 0.5 mg/gün doz artırımının yapılması belirtilmiştir. En yüksek doz vücut ağırlığı 20 kg altında ise 1 mg/gün, üstünde ise 2.5 mg/gün olarak belirlenmiştir.<sup>7</sup> Kanada ve ABD'de yapılan çok merkezli çalışmalarda mental retardasyon (MR) tanısı konulan çocuk ve ergenlerde yıkıcı davranış bozukluklarına ve eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtilerine yönelik 0.02-0.06 mg/kg/gün doz aralığında kullanımının etkili olduğu görülmüştür.<sup>15</sup> Tablet, oral solüsyon, ağızda çözünür tablet ve uzun salınımlı intramüsküler uygulanan depo şekilleri olup ergenlik öncesinde kullanım ve doz ayarlama kolaylığı açısından oral solüsyon tercih edilmektedir.

#### *Etkinlik*

FDA onayı alarak 18 yaş altı hastalarda kullanılmaya başlanan ilk İKA olan risperidon<sup>7</sup>, zamanla kendine zarar verme, tik, anksiyete, impulsivite ve irritabilite gibi belirtilerin eşlik ettiği durumlarda endikasyon dışı kullanılmaya başlanmıştır.<sup>4</sup> Ergenlik öncesi yaş grubuyla sınırlandırıldığında risperidonun beş yaşından itibaren kullanılma endikasyonu aldığı görülür; ergenlik öncesinde de risperidon ile yapılan çalışmaların daha çok OSB tanısıyla olduğu göze çarpmaktadır.<sup>7</sup> Bunun nedeni ergenlik öncesi şizofreni ve BAB tanılarının ender görülmesi ve gelişimsel olarak daha zor tanı konulmasının yanında ilaç çalışmalarının bu yaş grubunda etik nedenlerle daha zor yapılması da olabilir.

Pediyatrik Psikofarmakoloji Otizm Ağı Araştırma Ünitesi'nde (Research Units of Pediatric Psychopharmacology Autism Network - RUPP) yapılan çalışma sonucunda 5-16 yaş arasında otizmde görülen huzursuzluğa yönelik risperidon kullanımı ABD'de FDA tarafından onaylanmıştır<sup>16</sup> ve OSB'de risperidon kullanımının etkinliğini, yan etkilerini araştıran pek çok açık-uçlu ve çift kör çalışma yapılmıştır (Tablo I). Yazında en küçük yaş olarak otizm tanısı konulan 23 ve 29 aylık iki çocukta kullanıldığı görülmektedir;<sup>17</sup> ancak Tablo I'de de görüldüğü gibi beş yaşından küçük çocuklar da çalışmalara alınmıştır. Risperidonun endikasyon

**Tablo I.** Ergenlik öncesi yaş gruplarında risperidon ile yapılan çalışmalar.\*

Çalışma	Psikiyatrik bozukluk	Yöntem (yaş, örneklem sayısı, doz, süre, desen)	Temel bulgular	Yan etki
Biederman ve ark, 2005 <sup>24</sup>	BAB	4-6 y, s: 16, 1.4 ± 0.5 mg/gün, 8 hafta, açık uçlu	YMDS ve KGİ skorlarında azalma	Kilo artışı: 2.2 + 0.4 kg. PRL artışı: 12.0 ± 10.4 ng/dl
Findling ve ark, 1997 <sup>25</sup>	OSB	5-9 y, s: 6, 1.1 mg/gün, 8 hafta, açık uçlu	CPRS ve KGİ'da düzelleme	Sedasyon Kilo artışı
Nicolson ve ark, 1998 <sup>26</sup>	OSB	4.5-10.8 y, s: 10, 0.1 mg/kg, 12 hafta, açık uçlu-prospektif	KGİ'da düzelleme (8/10 çocuk)	Sedasyon Kilo artışı (3.5 kg)
Masi ve ark, 2001 <sup>27</sup>	YGB	3.6-6.6 y, s: 24, 0.5 mg/gün, 16 hafta, açık uçlu	CPRS ve CARS skorlarında düzelleme	İyi tolere edilmiş. 3 hastada %10'dan fazla kilo artışı
Masi ve ark, 2001 <sup>28</sup>	YGB ve MR	3 y 9 ay- 6 y 6 ay, s: 10, 0.027 mg/kg-gün 16 hafta, açık uçlu-olgu serisi	CARS, KGİ, CPRS skorlarında azalma	2 hastada taşikardi ve flushing
Masi ve ark, 2003 <sup>29</sup>	OSB	3.6-6.6 y, s: 53, 0.55 ± 0.2 mg/gün, 7.9 ± 6.8 ay, natüralistik	KGİ ve CGAS'de davranış ve affekt sorunlarında düzelleme	PRL artışı (65% [24/37]) İştah artışı (15% [8/53])
Diler ve ark, 2002 <sup>30</sup>	OSB	3-7.5 y, s: 16, 1.53 mg/gün, 6 ay, açık uçlu	KGİ ve CARS skorlarında düzelleme	Sedasyon (4/16) Kilo alımı (2/16) Akatizi (1/16)
Mukaddes ve ark, 2004 <sup>31</sup>	OSB	4-8 y, s: 19, 0.5-1.5 mg/gün, 6 hafta, açık uçlu-prospektif	Conners ve KGİ skorlarında düzelleme	Kilo artışı Gece uykusunda artma
Shea ve ark, 2004 <sup>32</sup>	OSB	5-12 y, s: 79, 8 hafta, randomize-çift kör-plasebo kontrollü	ABCL-huzursuzluk, NCBRF, KGİ skorlarında azalma	Somnolans, kilo artışı, nabız artışı, sistolik kan basıncı artışı
Gagliano ve ark, 2004 <sup>33</sup>	OSB	3-10 y, s: 20, 0.75-2 mg/gün, 24 hafta, prospektif	CPRS skorlarında 8 hastada düzelleme, 10 hastada minimal yanıt	Kilo artışı (3.7 ± 1.7 kg) PRL artışı (166 ± 88 UI/ml'den 504 ± 207 UI/ml)
Nagaraj ve ark, 2006 <sup>34</sup>	OSB	2-9 y, s: 40, 1 mg/gün, 6 ay, çift-kör	12/19 hastada CARS'a, 17/19 hastada CGAS'ne göre düzelleme	İştah artışı, kilo alımı. %20'sinde hafif sedasyon 3 hastada geçici diskinezi
Luby ve ark, 2006 <sup>35</sup>	OSB	2.5-6 y, s: 24, 0.5-1.5 mg/gün, 6 ay, prospektif çift-kör	CARS total skorunda azalma Vineland skorlarında düzelleme	Sedasyon, iştah artışı, hipersalivasyon, kilo artışı (2.96 kg) leptin düzeyinde artış
Pandina ve ark, 2007 <sup>36</sup>	OSB	5-12 y, s: 55, 1.37 ± 0.78 mg/gün, 8 hafta, randomize-çift kör-plasebo kontrollü	ABCL-huzursuzluk alt skorunda azalma	Somnolans (% 74)
Capone ve ark, 2008 <sup>37</sup>	Down sendromu, ağır zeka geriliği, OSB	7.8 ± 2.6 y, s: 23, 0.66 ± 0.28 mg/gün, 95.8 ± 16.8 gün, açık uçlu natüralistik	ABCL'de hiperaktivite, stereotipi, letarji, huzursuzluk ve uygunsuz konuşma skorlarında azalma	Kilo artışı (16/23) (2.8 ± 1.5 kg)
Aman ve ark, 2002 <sup>38</sup>	DB, IQ<85	5-12 y, s: 84, 0.02-0.06 mg/kg/gün, 6 hafta, çift kör-plasebo kontrollü	NCBRF-davranım bozukluğu alt skalasında ve ABCL'de düzelleme	Somnolans, baş ağrısı, kusma, dispepsi, kilo artışı (2.2 kg), PRL artışı, EPS, rinit
Turgay ve ark., 2002 <sup>39</sup>	DB, IQ<85	5-12 y, s: 77, 0.02-0.06 mg/kg-gün, 48 hafta, açık uçlu	NCBRF-davranım bozukluğu alt skalasında düzelleme	Somnolans, baş ağrısı, kilo artışı (8.5 kg)
Ercan ve ark, 2011 <sup>40</sup>	DB	42.4 ay, s: 8, 8 hafta, 0.78 mg/gün, açık uçlu	KGİ'da %78 azalma	PRL artışı
Coskun ve ark, 2011 <sup>41</sup>	DB	26-64 ay, s: 25, 2-60 hafta, 0.25-1 mg/gün, retrospektif	KGİ'da düzelleme	Sedasyon, iştah artışı, kilo alımı, baş ağrısı, enuresis, dermatolojik sorunlar

ABCL: Aberrant Behavior Checklist, BAB: Bipolar Affektif Bozukluk, CARS: Childhood Autism Rating Scale, CPRS: Children Psychiatric Rating Scale, CGAS: Children's Global Assessment Scale, DB: Davranım Bozukluğu, EPS: Ekstrapiramidal sistem yan etkisi, KGİ: Klinik Global İzlenim Ölçeği, MR: Mental Retardasyon, NCBRF: Nisonger Child Behaviour Rating Form, OSB: Otizm Spektrum Bozuklukları, PRL: Prolaktin, YGB: Yaygın Gelişimsel Bozukluk, YMDS: Young Mani Derecelendirme Skalası.

\*Küçük yaş grubunu içerse de örnekleminde 12 yaşından büyük hastaları içeren çalışmalara tabloda yer verilmemiştir.

dışı kullanımı olarak değerlendirilebilecek olan bu durum OSB'nin daha erken yaşlarda tanı konulmasına, nörobiyolojik temellerinin farkına varılmasıyla agresyon gibi hedef belirtilerde hızlı yanıt istenmesine bağlı olabilir.

Findling ve arkadaşları<sup>18</sup> ilk kez çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada davranım bozukluğu (DB) tanısı konulan 20 hastada risperidonun iyi tolere edilip agresyonu azalttığını saptayarak plaseboya üstünlüğünü göstermişlerdir.<sup>18</sup> Yazında risperidonun agresyonu ve yıkıcı davranışı azaltmaya yönelik kullanımı ile ilgili yayınlara da rastlanılmaktadır (Tablo I). Ancak bu konuda özellikle normal zeka düzeyine sahip, eşlik eden tanısı olmayan çok küçük yaş grubu çocuklarla yapılmış çalışmaların sayısı azdır. Bunun nedeni mental gelişimi normal olup yıkıcı davranım bozukluğu tanısı konulan okul öncesi çocuklarda DEHB eşlik etmiyorsa agresyona yönelik öncelikle psikoterapötik müdahaleler, işe yaramıyorsa risperidonun önerilmesidir.<sup>3,19</sup> Cesena ve arkadaşları<sup>20</sup> ortalama  $4.9 \pm 0.8$  yaşında sekiz hastanın geriye dönük incelemeleri sonucu yaptıkları olgu sunumunda KGİ'de (Klinik Global İzlenim Ölçeği) anlamlı düzelme saptamışlardır; ancak bu olgularda komorbidite ve ek ilaç kullanımı olduğu göz önüne alınmalıdır.

Risperidonun ergenlik öncesi OSB, MR ve DB dışında kullanımı olgu sunumları şeklindedir. Okul öncesi dönemde akut stres bozukluğu tanısı konulan üç olgunun belirtileri risperidon ile azalmıştır.<sup>21</sup> Tourette bozukluğu ile yapılan çalışmalarda örnekleme ergenlik öncesi ve sonrası ayırımının yapılmadığı görülmektedir; ergenlik öncesi yaş grubunun ağırlıkta olduğu

bir çalışmada da risperidonun etkin olduğu belirtilmektedir.<sup>22</sup> Tourette bozukluğu ve BAB tanısı konulan on yaşındaki bir çocukta belirtilerin risperidon ve lityum ile düzeldiği bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Bu çalışmaların çoğunda bozukluğun ana belirtilerinden ziyade bozukluğa sıklıkla eşlik eden belirtiler tedavi edilmiştir. Sonuç olarak, ergenlik öncesi yaş grubunda yapılan çalışmalarda tedavi belirti düzeyinde de olsa özellikle OSB ve MR'ye eşlik eden agresyonun ve huzursuzluğun belirtilerinin tedavisinde risperidonun etkili olduğu görülmektedir.<sup>24-41</sup>

#### İzlem

İKA kullanımında da - özellikle risperidon olmak üzere - D<sub>2</sub> reseptör antagonizmasının %80 ve üzeri oranlarda olması durumunda EPS yan etkileri (akut distonik reaksiyon, akatizi, parkinsonizm) görülebilir. Çocuklarda D<sub>2</sub> reseptör yoğunluğu daha fazla olduğundan riskin de artmış olabileceği belirtilmektedir.<sup>10</sup> Otizm tanısıyla 1-2 mg/gün risperidon başlanan prepubertal çocuklarda yapılan çift-kör, plasebo kontrollü, kısa süreli çalışmalarda risperidonun parkinsonizm ve distoni olasılığını %8-26 oranında arttırdığı saptanmıştır.<sup>16,39</sup> Açık uçlu bir çalışmada da 11-36 ay arası süren izlemde benzer oranlar saptanmıştır.<sup>42</sup>

D<sub>2</sub> blokajı sonucu olan yan etkilerden hiperprolaktinemiye bağlı yan etkileri inceleyen Roke ve arkadaşları<sup>43</sup> gözden geçirme yazılarında en fazla çalışmanın risperidon ile yapıldığını, risperidon sonucu PRL yükselmesi saptanan hastaların %4.8'inde jinokomasti, galaktore, menstrüel düzensizlikler gibi belirtilerin

Tablo II. Antipsikotik tedavisini izlem tablosu .

Değerlendirilecek kriter	Değerlendirme sıklığı
Aile hikayesi (diabetes mellitus, hipertansiyon ve diğer metabolik hastalıklar)	Başlangıçta ve yıllık
Yaşam biçimi	Başlangıçta ve her kontrolde
Boy, ağırlık, vücut kitle indeksi <sup>a</sup>	Başlangıçta ve her kontrolde
Kan basıncı, nabız <sup>a</sup>	Başlangıçta, 3. ayda, sonra 6 ayda bir
Açlık kan şekeri, Lipit profili <sup>a</sup>	Başlangıçta, 3. ayda, sonra 6 ayda bir
Prolaktin	Başlangıçta <sup>b</sup> , titre edildiğinde, sonra 3 ayda bir <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Değerlendirmede yaşa ve cinsiyete göre düzenlenmiş persentil eğrileri ve norm aralıkları esas alınmalıdır.

<sup>b</sup>Özgeçmiş ve/veya soygeçmişte risk varsa.

<sup>c</sup>Menstruasyon, galaktore, meme büyümesi varsa; ergenlik gelişimi izlemi söz konusuysa.

gözleendiğini; ancak hiçbir çalışmada kemik mineral dansitometresi ve uzun dönem sonuçlara bakılmadığını belirtmişlerdir. Dunbar ve arkadaşları<sup>44</sup> tarafından yayınlanan retrospektif bir çalışmada büyümeye ve cinsel olgunlaşmaya etki etmediği görülse de çalışma sayısı genelleme yapmak için azdır. Oysa bu yan etkilerin ergenlikteki fiziksel değişim üzerine (kemik gelişimi, ergenlik başlangıç yaşı gibi) uzun dönem sonuçları olabileceği gibi dolaylı olarak psikolojik etkileri de olabilir.<sup>45</sup> EPS ve hiperprolaktinemi yan etkilerinin tedavisi erişkin ile benzer olup, önerilen yan etkinin tedavisi için ilaç tedavisi uygulamak ya da düzelmemesi durumunda başka ilaca geçmektir.<sup>10</sup>

Dozla ilişkili, tolerans gelişebilen yan etkilerden sedasyon gözden geçirme yazılarında risperidon ile %29-89 oranında bildirilmektedir.<sup>45</sup> Tedavinin ilk iki haftasında daha sık olup ilaç alım saatinin akşama çekilmesiyle bozucu etkisinin azalması beklenir.<sup>10</sup>

Diğer yan etkiler arasında  $\alpha_1$  reseptör antagonizması sonucu ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi görülebilir. EKG değişiklikleri enderdir.<sup>10</sup> İlacın oturularak alınması ve alındıktan hemen sonra ayağa kalkılmaması bu yan etkiyi azaltır. Bu yan etkiler ergenlik öncesi yaş grubunda özellikle çalışılmamış olmakla birlikte sekiz yaşındaki bir olguda 0.25 mg/gün risperidon tedavisinin ikinci haftasında aralıklı sinüs duraklamalarının ardından bayılma gözlenmiştir.<sup>46</sup> Risperidon muskarinik reseptör blokajı yapmadığından antikolinergik yan etkiler beklenmez.

Örnekleme yaş ortalaması  $8.6 \pm 3.6$  yıl olan ve bir kısmının ek ilaç kullandığı 120 hasta ile yapılan bir çalışmada risperidonun kullanımı ile ilk ayın sonunda hastaların %52.5'inde karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma görülse de sadece sekiz yaşındaki bir erkek olguda ALT üç, AST iki katına çıkmış, ilaç kesilince değerler normale dönmüştür.<sup>47</sup> Risperidonun hepatotoksik etkisiyle ilgili ergenler ve erişkinlerde olgu sunumları şeklinde bildirimler yapılmıştır; ancak karaciğer üzerine yaptığı etki ile ilgili çalışmalarda örneklem hem ergenlik öncesi hem de ergenlik sonrası yaş grubunu içermesi nedeniyle sadece ergenlik öncesi yaş grubuyla ilgili veri yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte, uzun dönemde kilo artışı yapması sonucu yağlı karaciğer

riskinin artabileceği de unutulmamalıdır.

İKA'ların kilo artışı ve metabolik yan etkilerine çocuk ve ergenler erişkinlerden daha duyarlı bulunmaktadır.<sup>45,48,49</sup> Bununla birlikte çocuk ve ergenlerde metabolik değişiklikler nedeniyle tedaviyi sonlandırma eşik değerleri netleşmemiştir. İlk üç ayda vücut ağırlığının %7 ve üstünde artması ya da herhangi bir zamanda vücut kitle indeksi (VKİ) 85-95 persentil olup bununla ilişkili en az bir hastalığın (hiperglisemi, dislipidemi, hiperinsülinemi, hipertansiyon, uyku ile ilgili ya da ortopedik sorunlar) görülmesi ya da VKİ'nin 95 persentil üstünde olması durumunda yeni tedavi planı oluşturulması ve gerekirse ilgili bölümlerle görüşülmesi önerilmektedir. Tablo II'de Correll'in<sup>45</sup> önerileri temel alınarak izlemin nasıl olması gerektiği belirtilmiştir. Erişkinlerden temel farkı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ya da ABD Hastalık Koruma ve Korunma Merkezi (CDC) tarafından oluşturulan persentil eğrileriyle çocuğun normal gelişiminden ne kadar saptığının izlemde bakılması gerekliliğidir.

Bu yan etkiler dışında ergenlik öncesinde olgu bildirimleri şeklinde obsesif-kompulsif belirtiler,<sup>50</sup> enürezis,<sup>51</sup> gastrointestinal sistem kanaması ve epistaksis,<sup>52</sup> spontan ereksiyonlar,<sup>53</sup> pedal ödem,<sup>54</sup> paroksizmal algı değişikliği<sup>55</sup> bildirilmiştir.

### Tartışma

Risperidon doz bağımlı olarak BKA ile İKA arasında yer alan, gelişimsel bozuklukların belirti düzeyinde tedavisinde tercih edilebilen ve kullanımı giderek yaygınlaşan bir İKA'dır. 2004-2008 yılları arasında risperidon kullanımının 3-6 yaşları arasında %11.3, 7-12 yaşları arasında ise %17.1 oranında arttığı belirtilmektedir; 7-12 yaşları arasında da en sık tercih edilen İKA olmuştur.<sup>6</sup> Yine bu dönemde (2004-2008), 3-12 yaşları arasında tedavisinde AP başlanan tanılar (üç basamaklı ICD-9 kodlarına göre) çocukluğun hiperkinetik sendromu, epizodik duygudurum bozukluğu ve davranım bozukluğu (DB) olmuştur.<sup>6</sup> Klinik uygulamalarda bu tanılar ön plana çıkarken yayınlarda bu yaş grubunda ilaç çalışmalarının en sık OSB tanısında yapıldığı görülmektedir. Bu durum İKA'ların bu yaş grubunda FDA onayını sadece OSB tanısında almasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte 12 yaş altında AP'ların endikasyon dışı kullanımının sık olduğunu da göstermektedir. Endikasyon dışı

kullanımlarında risperidonun etkin olduğunun ve iyi tolere edilebildiğinin belirtilmesi kanıt düzeyi yüksek çalışmaların planlanmasını sağlayacaktır. Her ne kadar OSB için kullanım standartları belirlenmişse de endikasyon dışı kullanımlarda hangi dozda, ne kadar süre sonra titre edilerek, kullanımına ne kadar süre devam edileceği henüz açık değildir. OSB’de kiloya göre doz uygulaması yapılmaktadır; OSB’ye eşlik eden huzursuzluk ve agresyonun tedavisinde endikasyon almış olsa da risperidonun çekirdek belirtilerde de düzelme sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>30,34</sup> Bununla birlikte risperidonun OSB gidişinde etkisi yeterince araştırılmamıştır. Uzun dönemde risperidonun ergenlik öncesinde kullanımının gelişimsel hastalıkların gidişini ne şekilde değiştireceği ve yan etkilerinin uzun dönemde sonuçları öngörülememektedir. Çalışmalarda her ne kadar yaş grupları arasında etkinlik açısından fark olmadığı anlaşılrsa da ergenlik gibi fizyolojik değişimlerin de göz önünde bulundurulduğu, homojen dağılımlı, geniş örneklemlı, uzun süreli çalışma çok azdır. Klinik uygulamada risperidon gibi AP’ların bir kez başlanması durumunda kolaylıkla kesilememesi ve çocukların yıllarca bu ilaçları kullanması olasıdır. Ergenlik öncesi dönemden başlayarak kullanımda prolaktin artışı ve metabolik yan etkiler gibi uzun dönemde olumsuz sonuçları olabilecek yan etkiler açısından halen yeterli klinik gözlemimiz ve çalışma yoktur. Ayrıca var olan izlem çalışmaları risperidon kullanımının ergenlik öncesi dönemde olabilecek riskleri ve bunun ergenliğe yansımaları tam olarak aydınlatamamaktadır. Çalışmaların çoğunda ergenlik durumları göz ardı edilerek ya “pediatrik hasta” olarak hem çocuk hem de ergenler dahil edilmekte ya da “okul öncesi - küçük yaş” şeklinde yaşa vurgu yapılmaktadır. Ayrıca ergenlik başlangıcı bireysel ve çevresel pek çok etken tarafından belirlendiği gibi günümüzde erken ergenliğin artmış olması da dikkate alınmalıdır. Ergenliğin risperidon gibi ilaçların metabolizmasına olası etkileri ya da bu ilaçların ergenlik sürecine etkileri bilinmemektedir. Ergenlik beyin ve vücutta değişimin en hızlı ve dramatik olduğu dönemlerden biridir. Sonuçta örneğin ergenlikle birlikte insidansı artan metabolik sendromun risperidonun metabolik yan etkileri sonucu daha sık görülüp görülmeyeceği; hormonal yan etkinin ergenlik başlangıç yaşına ve kemik gelişimine etki edip etmeyeceği gibi

sorular yanıtızsız kalmaktadır. Ayrıca yan etkiler hastaların ya da ailelerin beyanına dayanılarak sorgulandığından nesnel değerlendirilme için yeterli olamamaktadır. Bu durum çalışmalar için de geçerlidir, çoğu çalışmada yan etkiler objektif yöntemlerle değerlendirilmemektedir.

Çocuk ve ergenlerde tedavide ilaç kullanımı daha önce de bahsedilen nedenlerden ötürü yaygınlaşmaktadır. Genel olarak bakıldığında etkin ve tolere edilebilir bir ilaç olup çocuk ve ergenlerde FDA onayı olan ilk İKA olsa da risperidon ile ilgili bilgilerimiz halen kısıtlıdır. İlaç kullanımında çocukların küçük erişkinler olmadığını vurgulanması gibi ergenlik öncesi çocuklar da ergen değildir ve ergenlik durumunu belirtmeden yapılan çalışmaların sonucuna göre genelleme yapılmaması uygun olur. Risperidonun nörogelişimsel bozukluğun seyrine, çocuk ve ergenlerin değişen fizyolojik durumlarına nasıl etki ettiğinin ve uzun dönemde yan etki sonuçlarının araştırılmasına ihtiyaç vardır. Genel olarak çocuklarda risperidon kullanırken, özellikle de kanıt düzeyi düşük bilgimiz olması nedeniyle endikasyon dışı kullanımda yarar/zarar oranı iyi değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Whitaker A, Rao U. Neuroleptics in pediatric psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 243-276.
2. Schatzberg FA, Nemenoff CB. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. Arlington: American Psychiatric Association Publishing, 2013: 219-389.
3. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1532-1572.
4. Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care* 2012; 26: 139-145.
5. Özbek A, Gencer Bozabalı Ö. Okul öncesi çocuklarda psikotrop ilaç kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 57-64.
6. Governale L, Mehta H. Outpatient use of atypical antipsychotic agents in the pediatric population: years 2004-2008. US Food and Drug Administration Web site 2009: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM193204.pdf>.
7. L.P. Janssen Risperdal (risperidone): US prescribing information (online). <http://www.risperdal.com/risperdal/shared/pi/risperdal.pdf>
8. Karaman D, Kara K, Durukan İ. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda tedavi uygulamaları. *Anatol J Clin Investig* 2012; 6: 225-230.

9. Nazlı EN. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2009; 40: 164-168.
10. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*. Cambridge, MA: Hogrefe & Huber Publishers, 2007: 115-126.
11. Jatlow PI. Psychotropic drug disposition during development. In: *Psychiatric Pharmacosciences of Children and Adolescents*. Washington: American Psychiatric Press, 1987: 27-44.
12. Werry JS. *An Introduction to Clinical Pharmacology in Pediatric Psychopharmacology: The Use of Behavior Modifying Drugs in Children*. New York: Brunner/Mazel Publishers Inc, 1978: 3-8.
13. Casaer P, Wallegem D, Vandenbussche I, Huang ML, De Smedt G. Pharmacokinetics and safety of risperidone in autistic children. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 89.
14. Calarge CA, Miller DD. Predictors of risperidone and 9-hydroxyrisperidone serum concentration in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 163-169.
15. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1091-1098.
16. McCracken JT, McGrough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems (Research units of Pediatric Psychopharmacology Autism Network). *N Engl J Med* 2002; 347: 314-321.
17. Posey DJ, Gothelf D, Brand-Gothelf A, McDougle CJ. Risperidone in the treatment of two very young children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9: 273-276.
18. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 509-516.
19. Greenhill LL, Jensen PS, Abikoff H, et al. Developing strategies for psychopharmacological studies in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 406-414.
20. Cesena M, Gonzalez-Heydrich J, Szigethy E, Kohlenberg TM, DeMaso DR. A case series of eight aggressive young children treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 337-345.
21. Meighen KG, Hines LA, Lagges AM. Risperidone treatment of preschool children with thermal burns and acute stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 223-232.
22. Kim BN, Lee CB, Hwang JW, Shin MS, Cho SC. Effectiveness and safety of risperidone for children and adolescents with chronic tic or tourette disorders in Korea. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 318-324.
23. Wang PW, Huang MF, Yen CF, Huang RR. Diagnosis and treatment of comorbidities of Tourette's syndrome and bipolar disorder in a 10-year-old boy. *Kaohsiung J Med Sci* 2009; 25: 608-612.
24. Biederman J, Mick E, Hammerness P, et al. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 589-594.
25. Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 155-159.
26. Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 372-376.
27. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. Open trial of risperidone in 24 young children with pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1206-1214.
28. Masi G, Cosenza A, Mucci M, De Vito G. Risperidone monotherapy in preschool children with pervasive developmental disorders. *J Child Neurol* 2001; 16: 395-400.
29. Masi G, Cosenza A, Mucci M, Brovedani P. A 3-year naturalistic study of 53 preschool children with pervasive developmental disorders treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1039-1047.
30. Diler RS, Firat S, Avci A. An open label trial of risperidone in children with autism. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63: 91-102.
31. Mukaddes N, Abali O, Gurkan K. Short-term efficiency and safety of risperidone in young children with autistic disorder. *World J Biolog Psychiatry* 2004; 5: 211-214.
32. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; 114: 634-641.
33. Gagliano A, Germanò E, Pustorino G, et al. Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14: 39-47.
34. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol* 2006; 21: 450-455.
35. Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 575-587.
36. Pandina GJ, Bossie CA, Youssef E, Zhu Y, Dunbar F. Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 367-373.
37. Capone G, Goyal P, Grados M, Smith B, Kamman H. Risperidone use in children with Down syndrome, severe intellectual disability and comorbid autistic spectrum disorders: a naturalistic study. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29: 106-116.
38. Aman MG, Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1337-1346.
39. Turgay A, Binder C, Synder R, Fisman S. Long-term safety and efficiency of risperidone for the treatment



- of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics* 2002; 110: 34-46.
40. Ercan ES, Basay BK, Basay O, Curak S, Ozbaran B. Risperidone in the treatment of conduct disorder in preschool children without intellectual disability. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2011; 5: 10-22.
  41. Coskun M, Zoroğlu S, Ozturk M. Risperidone treatment in preschool children with disruptive behavior disorders: a chart review study. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011; 21: 33-41.
  42. Correll CU, Kane JM. One year incidence rates of tardive dyskinesia rates in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 647-656.
  43. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 403-414.
  44. Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, Schulz M. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 918-920.
  45. Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20: 195-201.
  46. Olgun H, Sepetçigil O, Karacan M, Ceviz N. An unreported side effect of risperidone in children: sinus arrest with long pauses causing syncope. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 465-466.
  47. Erdogan A, Atasoy N, Akkurt H, et al. Risperidone and liver function tests in children and adolescents: a short-term prospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 849-857.
  48. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8 week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 133-145.
  49. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302: 1765-1773.
  50. Diler RS, Yolga A, Avci A, Scahill L. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms in two children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 (Suppl): 89-92.
  51. Herguner S, Mukaddes NM. Risperidone-induced enuresis in two children with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 527-530.
  52. Coskun M, Mukaddes M. Possible risperidone-related gastrointestinal bleeding or epistaxis in two pediatric cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 299-300.
  53. Wadoo O, Chalhoub N. Risperidone-induced sexual dysfunction in a prepubertal child - a case report. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 727-728.
  54. Akdag ST, Fettahoglu EC, Ozatalay E. Pedal edema induced by low-dose risperidone monotherapy in a child. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 481-482.
  55. Bozkurt H, Ayaydin H, Adak I, Zoroğlu S. Risperidone-induced paroxysmal perceptual alteration in a child with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22: 470-471.