

Çocuk ve Ergenlerde Beş Farklı Psikiyatrik Bozuklukta Olanzapin Kullanımı

Dr. Özlem Gencer Bozabalı, Dr. Burak Baykara, Dr. Ayşen Baykara¹

ÖZET:

ÇOCUK VE ERGENLERDE BEŞ FARKLI PSİKİYATRİK BOZUKLUKTA OLANZAPİN KULLANIMI

Bir atipik antipsikotik ajan olan olanzapin, yetişkin hasta popülasyonunda özellikle de şizofreni sağaltımında etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilacın çocuk ve ergen yaş grubunda kullanımına ilişkin yayınların azlığı dikkat çekmektedir. Bu yazıda polikliniğimize başvuran ve farklı psikiyatrik bozukluğu olan 5 olguda, olanzapinin etkinliği ve yan etkileri tartışılmaktadır. DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanıları konan olgulardan ilki 13 yaşında 'Tourette bozukluğu' (TB) olan bir erkek hasta; ikincisi 15 yaşında 'otistik bozukluğu' olan bir kız hasta; üçüncüsü 17 yaşında 'bipolar-I bozukluğu' olan bir erkek hasta; dördüncüsü 12 yaşında 'başka türlü adlandırılmayan yeme bozukluğu' olan bir kız hasta; beşincisi ise 10 yaşında 'çocukluk şizofrenisi' olan bir erkek hastadır. Olanzapinin etkinliği tüm olgularda Klinik Global İzlenim-Düzelme (KGI-D) ile değerlendirilirken; olgulardan ilkinde ayrıca Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ); ikincisine Turgay Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV,1994) Belirti Tarama Ölçeği (TDBTÖ) uygulanmıştır. Olgularda olanzapin 5-15 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Olanzapin sağaltımı sonrasında TB'lu olguda YGTADÖ puanında 10. haftanın sonunda 1 puanlık bir azalma saptanmış ve ilaç az etkili olması nedeniyle sonlandırılmıştır. 2. olguda TDBTÖ'de 12. haftanın sonunda 9 puanlık bir azalma görülmüştür. 3 ve 4. olgularda KGI-D'ye göre belirgin düzelme olduğu görülmüştür; 'çocukluk şizofrenisi' olan olguda yine KGI-D'ye göre orta derecede düzelme olduğu belirlenmiştir. Sadece iki olguda kilo alımı dışında belirgin bir yan etki saptanmamıştır. Tourette bozukluğunda belirgin bir düzelme elde edilememekle birlikte, diğer bozukluklarda değişik düzeylerde yararların görülmesi dikkate alındığında; bu yazının, olanzapinin çocuk ve ergen yaş grubuna özgü bozukluklardaki etkinliğinin ve yan etki profilinin belirlenmesine yönelik yapılacak çalışmalara yol gösterebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: olanzapin, Tourette bozukluğu, otistik bozukluk, duygudurumu bozukluğu, yeme bozukluğu, erken başlangıçlı şizofreni

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:179-185

ABSTRACT:

OLANZAPINE USE IN FIVE DIFFERENT PSYCHIATRIC DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Olanzapine, an atypical antipsychotic agent, is used efficiently in adult schizophrenic patients. However studies about olanzapine medication in children and adolescents are significantly infrequent. In this study, efficiency and side effects of olanzapine were discussed. Five subjects with different diagnosis were evaluated in our child and adolescent psychiatry outpatient clinic. The first subject was a 13 years old male, with Tourette's disorder. The second was a 15 years old female, with autistic disorder. The third was a 17 years old male, with bipolar disorder. The fourth was a 12 years old female, with eating disorder NOS. The last one was 10 years old male, with early onset schizophrenia. For all the subjects, the efficiency of olanzapine treatment was evaluated by Clinical Global Impression (CGI). In addition to CGI, Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) and DSM-IV Symptom Checklist by Turgay (DSCT) was used for the assesment of cases 1 and 2, respectively. Olanzapine was medicated at 5-15 mg daily doses. In the first subject 1 point decrement was measured in YGTSS at the end of the 12. week. Then the medication was discontinued due to little clinical improvement. In the second subject 9 point decrement was measured in DSCT at the end of the 12. week. Significant improvement was assessed in CGI for subjects third and fourth, however moderate improvement is assessed in CGI for early onset schizophrenia. Weight gain was observed in patients 2. and 3.; no other significant side effect was observed. Taking into consideration that, despite it's uneffectiveness in Tourette's disorder, it's benefits in clinical improvement for different diagnosis, this paper aims to enlighten the efficacy and the side effect profile of olanzapine in disorders of child and adolescent age group. Olanzapine advantages regarding it's side effects will facilitate planning research on its use in the child and adolescent population for different indications and will ease its use by the clinicians.

Key words: olanzapine, Tourette's disorder, autistic disorder, mood disorders, eating disorder, early onset schizophrenia

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:179-185

GİRİŞ

Antipsikotik ilaçlar, çocuk ve ergen yaş grubunda dürtüsel ve saldırgan davranışlar, ajitasyon gibi birçok belirti ile mani, şizofreni, otizm, tik bozuklukları, mental retardasyon gibi birçok bozukluğun sağaltımında

yaygın olarak kullanılmaktadırlar (1,2). Tipik antipsikotikler söz konusu durumlarda etkili olmakla birlikte akut distoni, parkinsonizm, akatizi gibi ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri ve olası tardiv diskinezi riskleri nedeniyle giderek daha az tercih edilmeye başlanmışlardır (1,2). Tedaviye dirençli hastalarda klozapin gibi atipik antipsikotiklerin

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Özlem Gencer Bozabalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İnciraltı / İzmir - Turkey
Telefon / Phone: +90 (232) 259 5959 / 3558 Mobil / Mobile (GSM): +90 (533) 355 7662 Elektronik posta adresi / E-mail address: obozabalı@deu.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Kasım 2002 / November 12, 2002

yararlılığı da bir başka tercih nedeni olmaktadır. Son yıllarda çocuk ve ergenlerde de çeşitli bozukluklarda atipik antipsikotiklerin kullanılmasının giderek yaygınlaştığı bildirilmektedir (2).

Bilindiği gibi, ilk iki atipik antipsikotik olan klozapin ve risperidon'dan sonra, üçüncü atipik antipsikotik olarak olanzapin kullanılmaya başlanmıştır (3). Yapısal olarak klozapine oldukça benzeyen olanzapin, dopaminerjik (D₁₋₄), serotonerjik (5HT₂, 5HT₃, 5HT₆), histaminerjik (H₁), muskarinik (M₁₋₅) ve adrenerjik (α₁) reseptörler üzerinde etkilidir. EPS yan etkileri düşük dozlarda oldukça azdır (2). Sağlıkım sırasında ortaya çıkan en belirgin yan etkileri iştah artışı ve buna bağlı kilo alımı, konstipasyon, bulantı-kusma, baş ağrısı, somnolans, insomni, konsantrasyon güçlükleri, karaciğer transaminazlarında geçici yükselme olarak tanımlanmaktadır (4). Ergenlerde olanzapin ve risperidonla erişkinlerden daha yüksek oranlarda kilo artışı görüldüğü belirtilmektedir (5). Son yıllarda özellikle erişkin şizofrenili hastalar ile yapılan çalışmalarda olanzapinin glukoz ve yağ metabolizması üzerine olan etkileri tartışılmaktadır. Bu çalışmalarda olanzapin kullanımı ile birlikte hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hiperleptinemi görüldüğü bildirilmiştir (6,7). Olanzapinin yetişkinlerde kullanımına ilişkin birçok çalışma olmakla birlikte, çocuk ve ergen yaş grubunu içeren çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Sekiz şizofrenik çocuk ve ergenin tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak gözden geçirildiği bir yazında (8), klozapinin potansiyel agranülozitoz ve granülositopeni yan etkileri nedeniyle haftalık kan takibi gerektirdiği ve bu nedenle kullanımının pediatrik yaş grubunda sınırlı olduğu belirtilmektedir. Daha önceki klozapin sağaltımına yanıt vermiş ve stabil olan çocuk ve ergenlerin dahil edildiği bu çalışmanın amacı, bu yaş grubunda olanzapin sağaltımının etkinliğini saptamak olarak tanımlanmaktadır. Önceden kullanılan klozapin dozuna doğrudan orantılanarak ayarlanan olanzapin dozunun 5-20 mg/gün aralığında kullanıldığı bildirilmektedir. Sonuç olarak olanzapinin bu grupta klozapin kadar etkin olduğu ve klozapine yanıt veren çocuk ve ergenler için haftalık kan takiplerine gerek duyulmaması nedeniyle iyi bir alternatif olabileceği belirtilmektedir. Bununla ilgili bir başka çalışmada, erken başlangıçlı şizofreni tanısı ile izlenen 8 çocuk ve ergende 17.5±2.3 mg/gün olanzapin kullanıldığı ve 2 hastada (%25) iyi yanıt alınırken 1 hastada (%12.5) kısmi yanıt alındığı bildirilmiştir (4). Ayrıca bu çalışmalar dışında da 'yaygın gelişimsel bozukluk'(YGB) (9), 'Tourette bozukluğu' (TB) (10) ve 'anoreksiya nervoza' (AN) (11) da olanzapin kullanımına ilişkin yayınlar bulunmaktadır.

Bu yazıda, çocuk ve ergen yaş grubunda olanzapinin etkinliği ve yan etki profili beş farklı tanı grubundaki olgular aracılığıyla değerlendirildi.

OLGU SUNUMLARI

Olgu - 1

R., Aralık 1987 doğumlu 13 yaşında erkek hasta. 2 yıl önce polikliniğe ilk başvurduğu dönemdeki yakınmaları sınırlılık, ders başarısında düşme ve tiklerinin olmasıydı. Yakınmalarının başvuru tarihinden bir yıl kadar önce başladığı ifade edilmekteydi. Motor tikler saç düzeltme ve bükme davranışı, el sallama, göz kırpması ve burun kaşıma iken; vokal tik olarak geniz temizleme tanımlanmaktaydı. Tiklerin zaman zaman artma ve azalmalarla seyrettiği ve son 3 ay süresince tiklerin sürekli olduğu belirtilmekteydi. Özgeçmişinde herhangi bir özellik tanımlanmamaktadır. Soygeçmişinde, babasında geçirilmiş depresyon ve halen tedavisi sürmekte olan panik bozukluğu öyküsünün tanımlanmaktadır. Ruhsal bakışında, yaşında gösteren, giyimi ve hijyeni olağan olan erkek hastanın konuşması anlaşılır, ancak yer yer şivesel özellikler arz ediyordu. Duygulanımı anksiyöz ve iritablardı. Duygu durumu da iritabl olarak tanımlanmaktaydı. Dikkatini verme ve sürdürmede zorluk yaşadığı; anlama ve kavramada güçlüğü olduğu izlenimi edinildi. Düşünce süreci olağandı ve içeriğine anne-baba ve ablayla yaşadığı ilişki sorunları ve ders başarısızlığı hakimdi. Dışarı vuran davranışlarında coşkusal immatürite, psikomotor huzursuzluk ve motor tikler (özellikle göz kırpması) izlenmekte; benlik saygısının azaldığı dikkat çekmekteydi. Ayrıca gün boyu evden dışarı çıkmak istemediği, arkadaş ilişkilerine ve diğer sosyal etkinliklere karşı isteksiz olduğu ve bunlara ek olarak sürekli uyumak istediği anne-babası tarafından belirtilmekteydi. Yardımcı incelemeler: Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (12) (ÇDÖ):21 puan; Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Gözden geçirilmiş (13) (WISC-R): Sözel IQ:95, Performans IQ: 102 ve Toplam IQ:98; Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği (14,15) (YGTADÖ): Hareket Tikleri Toplam Puanı (HTTP):9, Ses Tikleri Toplam Puanı (STTP):7, Genel Bozulma Puanı (GBP):30 ve Toplam puan (TP):46; Çocuk nörolojisi konsültasyonu normal olarak değerlendirildi. Hastanın klinik görüşme ile bu belirti ve bulgular ışığındaki tanısı, DSM-IV (16) tanı ölçütlerine göre 'Tourette bozukluğu + major depresyon' olarak düşünüldü.

Hastada olanzapin kullanımına kadar olan süreçte haloperidol 1.5-3 mg/gün ve imipramin 75-100 mg/gün kullanıldı. Depresif belirtilerin beklenen düzeyde gerilemesi üzerine imipramin kesilerek, aynı dozda haloperidole fluoksetin 20 mg/gün eklendi. Haloperidol kullanımına bağlı EPS ve sedasyonu yan etkileri ortaya çıktı ve bunlar hastanın tedaviye uyumunu bozdu. Fluoksetin, 8 ay sonra depresif belirti ve bulguların düzelmesi nedeniyle kesildi. İritabilite ve saldırgan davranışlar azalmasına rağmen devam etmekteydi. Yukarıda söz edilen yan etkiler nedeniyle haloperidol sağaltımının da sonlandırılmasının ardından, risperidon 0.5 mg/gün başlanarak kademeli olarak artırıldı ve 2-3 mg/gün doz aralığında kullanıldı. Başlangıçta (2-3 ay) tikler ve uygun olmayan davranışlar açısından oldukça iyi yanıt alınmasına rağmen, yanıtı giderek direnç oluştu. Hastanın vokal tiki ise tamamen ortadan kalktı. Ancak, klinik tablosuna yeni motor tikler eklendi. Hastada yeterli yanıt alınmadığı düşünülerek, risperidon kesildi ve olanzapin 5 mg/gün başlandı. Olanzapin başlandığı gündeki YGTADÖ değerleri HTTP:13, STTP:0, GBP:30 ve TP:43 idi. 4 ay boyunca hasta aylık izlendi ve yeterli klinik yanıtın alınmaması yanısıra YGTADÖ'de belirgin değişiklik olmaması üzerine olanzapin dozu 15 mg/gün'e çıkıldı. Olanzapine başlandıktan sonraki 4. ayın sonunda YGTADÖ puanları HTTP:11, STTP:0, GBP:30 ve TP:41 olarak saptandı. Hastanın tikleri üzerinde etkinliğinin görülmemesi, iritabilite ve saldırgan davranışlarında da değişiklik olmaması üzerine olanzapin tedavisi kesildi. Klinik Global İzlem Alt Ölçeği Klinik Düzeltme (17) (KGI-D) puanı: 4 (değişiklik yok) olarak değerlendirildi. Yeterli yanıt alınamamakla birlikte kullanılan üç antipsikotik içerisinde etkinliğinin göreceli olarak en iyi olduğu ve önemli bir yan etkisinin gözlenmediği göz önünde bulundurularak, hastaya tekrar risperidon başlandı ve bir önceki kullanımdan daha yüksek dozlara çıkılması planlandı.

Olgu - 2

S., Temmuz 1985 doğumlu, 15 yaşında kız hasta; polikliniğimize ilk kez 4 yaşında iken başvurulduğundaki belirtileri ailesi tarafından konuşmama, ilgi dağınıklığı, sürekli sallanma, iplerle oynama, kendi eksenini etrafında dönme olarak tanımlanmıştı. Bebekliğinden beri sallanma, ipleri kıvrıp sallama, iplerle oynama, kendi eksenini etrafında dönme davranışlarının olduğu belirtilmekteydi. Yemeğini kendisinin yiyemediği ve akran ilişkisinin hiç olmadığı ifade edilmekteydi. Eve misafir çocuğu geldiğinde nadiren onunla oyun oynadığı, nadiren göz göze gelebildiği ve nadiren elle temas kurabildiği belirtilen diğer özellikler arasında yer almaktaydı. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi bir özellik tanımlanmamaktaydı. Ruhsal muayenesinde şişman ve zeka geriliği görünümü olan hastanın konuşması olmadığı için verbal ilişki kurulamadı. Duygudurumunun kısıtlı, iritabilitesinin belirgin oluşu dikkat çekmekteydi. Bilinci açık olmakla birlikte kooperasyon kurulamadığından düşünce süreci ve içeriği değerlendirilememiştir. Dışa vuran davranışlarında sürekli hareket halinde oluşu, elini sıklıkla ağzına götürüşü, çevresindeki nesnelere uzanmaya çalışması gözlenmiştir. İştahının arttığı ve uyku düzeninin normal olduğu tanımlanmaktaydı. Yardımcı incelemeler: Çocuk nörolojisi konsültasyonu sonucunda istenen bilgisayarlı beyin tomografi'sinde (BBT) serebellar ve serebral herhangi bir patoloji izlenmezken; uyku elektroensefalografisinde (EEG) jeneralize ve hafif şiddette paroksizmal bir düzensizliğin varlığı saptanmıştır. Hastada bu belirti ve bulgular ışığında, klinik görüşme ile DSM-IV tanı ölçütlerine göre 'otistik bozukluk' (OB) tanısı düşünülmüştür.

Hastada ilk başvurudan olanzapin tedavisi başlanan zamana kadar geçen sürede tiyoridazin (10-20 mg/gün, yaklaşık 1 yıl süreyle) ve haloperidol (1.5 – 5 mg/gün, arada kesintiler olmakla birlikte toplam 3 yıl kadar) kullanıldı. Bu süreçte ilaç tedavisi yanısıra grup terapisi ve özel eğitime de başlayan hasta, grup terapisini 1 yıl sürdürdü. Hastanın önce 2 yıl, sonra 3 yıl süreyle aileden kaynaklanan çeşitli nedenlerle birimizle ilişkisi kesintiye uğradı. Son kontrolünden yaklaşık 4.5 yıl sonra, ailenin de onayı alınarak olanzapin başlandı. Olanzapin tedavisi öncesi yapılan kontrolde iritabilite, hiperaktivite, nesnelere ağzına götürme davranışı, hırçınlık, konuşmanın olmaması yakınmaları belirgindi. Aneden alınan öyküde hastanın poliüri, polidipsi, iştah artışı, konstipasyon, zaman zaman ortaya çıkan enürezis nokturna yakınmaları olduğu öğrenildi. Hastaya ilaç tedavisi öncesi birtakım ölçekler ve laboratuvar testleri uygulandı. Chouinard ve Ross-Chouinard'ın Ekstrapiramidal Belirti Derecelendirme Ölçeği'nde (EBDÖ) (18):5 puan; Turgay DSM-IV Kökenli Yaygın Gelişimsel Bozukluklar Belirti Tarama Ölçeği'nde (TDBTÖ) (19):99 puan alırken; çocuk nöroloji konsültasyonu: normal; hemogram: normal; ALT ve AST: normal ve Prolaktin: 12.6ng/ml olarak belirlendi. Olanzapin sağaltımı 5 mg/gün dozunda başlandı ve bir aylık sürede yeterli klinik yanıt alınamaması üzerine 15 mg/gün dozuna çıktı. İlk görüşmede dikkati çeken bir nokta ise ağırlığının 72.5 kg (97p. üzeri) olması idi.

12. haftanın sonunda 3.5 kg kadar kilo artışı izlendi. Hemogram ve ALT-AST'de belirgin değişiklik izlenmedi. Prolaktin seviyeleri bir miktar yükselmişti (12.6ng/ml den 14.4 ng/ml düzeyine). Siyalore yakınmasındaki artış belirgindi. Annesinin ifade ettiğine göre poliüri ve polidipsi yakınmaları azalmış, fakat son birkaç menstrüel siklуста düzensizlikler ortaya çıkmış ve kanama miktarında azalma izlenmişti. EBDÖ puanında bir değişiklik yoktu. TDBTÖ ise 90 puana in-

mişti. Ölçekteki belirgin değişiklikler; hiperaktivitede, ağrıya dayanabilme gücünde, seslere aşırı duyarlılıkta, öfke nöbetlerinde, ışığa aşırı tepkide, anormal uyku alışkanlığında ve kendini yaralayan davranışlarda azalma şeklinde idi. KGİ-D puanı 3 (biraz düzelme) olarak değerlendirildi.

Kontrolleri ayda bir olarak planlandı. Ancak planlanan kontrollere hasta getirilmedi. Hastaya telefonla da ulaşılamadı.

Olgu - 3

M., Eylül 1983 doğumlu, 17 yaşında, erkek hasta; halen lise 3. sınıfa devam ediyor. Polikliniğimize ilk kez başvurduğunda bol alkol alma, sigara içme, eve geç gelme (03:00-05:00 gibi), barlara gitme, çok para harcama, evden para çalma, çok konuşma, uyku uyumama, iştahsızlık, saldırgan davranışlar (özellikle annesini dövme, balta ile oda kapısını kırma gibi) yakınmaları tanımlanmaktaydı. Yakınmalarının başvuru tarihinden 6 ay kadar önce başladığı öğrenildi. Daha önce aynı ildeki başka bir çocuk psikiyatrisi birimine başvurdukları belirtildi. Bir süre ayaktan izlendikten sonra 1 ay yatarak tedavi gördüğü ve bu dönemde 'bipolar bozukluk' tanısı aldığı ifade edildi. Söz konusu çocuk psikiyatrisi biriminde ayaktan veya yatarak izlendiği sırada haloperidol (20 mg/gün'e kadar çıkılmış) + klorpromazin + lityum kombinasyonu kullanıldığı; daha sonra lityum kesilerek, antipsikotiklerin yanına karbamezapin eklenildiği; ancak hastanın uygulanan tedavilerden yararlanma olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde, vakumla doğum ve perinatal asfiktiksi öyküsü olduğu belirtilmekteydi. Ayrıca 2.5 yaşında kekeleyemeye başladığı söylenen hastanın, halen zaman zaman çok azalmış olsa da kekeleyememesinin sürdüğü izlenmektedir. Her istediği yapılarak, "şımartılarak" büyütülen bir çocuk olarak tanımlanan M.'nin, 11 yaşına dek yiyeceklerin ağzına verilerek beslendiği ve ödevlerinin de annesi tarafından yapıldığı ifade edilmektedir. Soygeçmişinde annenin babasında alkol bağımlılığı; anneanede ise obsesif kompulsif bozukluk olduğu öğrenildi. Hastanın annesi sonraki dönemde yetişkin psikiyatri polikliniğine yönlendirildi ve oradaki değerlendirme sonucu bipolar bozukluk tanısı aldı. Hastanın okul durumunun sorgulanmasında bu yıla kadar başarılı olduğu öğrenildi. Ancak ilköğretim döneminde sınıf içinde dolaşma, derse geç girme, ders dinlememe gibi sorunların varlığı tanımlanmaktaydı. Yardımcı inceleme olarak EEG'si çekildi ve normal olarak değerlendirildi. Ruhsal muayenesinde konuşmasının süratli ve duygulanımının öforik olduğu izlenmekteydi. Dışa vuran davranışlarında dürtü denetimindeki güçlükleri, grandiyozitesi, davranım sorunları dikkat çekmekteydi. Bunlara ek olarak insomni ve iştah azalması tanımlanmaktaydı. Hastanın klinik görüşme ile bu belirti ve bulgular ışığındaki tanısı, DSM-IV tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tip I (Manik epizod) olarak düşünüldü.

Hastada olanzapin tedavisi başlanana kadar geçen dönemde kullanılan ilaçlar: dönüşümlü olarak lityum karbonat (1500 mg./gün), valproat (1000-1500 mg./gün), diazepam, klorpromazin (300 mg./gün), alprazolam (3 mg./gün), haloperidol (30mg./gün). Ortaya çıkan EPS yan etkileri nedeniyle haloperidole devam edilemedi. Lityum karbonat 1500 mg./gün alırken kan düzeyi 0.8 meq / lt idi. Lityum karbonat 1500 mg./gün ve diazepam (30 mg/gün) dışında diğer ilaçları kesildi. 20 gün sonra olanzapin 10 mg./gün başlandı ve öncesinde herhangi bir laboratuvar tetkiki yapılmadı. 2 ay sonra lityum kan düzeyi yüksek geldiği için doz 900 mg/gün'e indirildi. Olanzapin başlandıktan bir hafta sonra manik tablo yatıştı ve 1.5 ay sonra dürtü denetim güç-

lüğü tama yakın düzeldi. Alkol almayı, sigara içmeyi bıraktı, ben merkezci davranışları kısmen sürdürüyordu. Saldırgan davranışları çok azaldı. Düzensiz olsa da okula gitmeye başladı. Uyku ve iştah düzeldi. Anne ve babaya rehberlik yapıldı. Davranışçı yöntemler bir plan dahilinde önerildi. Hastada kilo alımı (8 kg) saptandı. Ancak hem lityumun hem de daha sonra kullanılan valproatın da kilo alımına yol açabileceği bildirildiğinden, söz konusu etkinin hangi ilaca bağlı ortaya çıktığı belirlenemedi. Kilo artışı olanzapin başlandıktan 8 ay sonra durdu. KGI-D puanı: 1 (çok belirgin düzelme) olarak değerlendirildi.

Olanzapin başlandıktan 1.5 ay sonra, kan düzeyini ayarlamadaki sorun nedeniyle lityum kesilerek valproat başlandı. Hasta valproat 500 mg/gün ve olanzapin 10mg/gün kullanılarak 10 ay süreyle izlendi. Hastanın manik atağının oldukça gürtlü oluşu ve çeşitli psikotrop ilaçlara rağmen uzun süre yanıt alınmaması nedeniyle manik atağın yatışmasına rağmen profilaktik olarak olanzapine devam edilmiştir.

Son kontrol bakısında herhangi bir psikopatolojik bulgu saptanmadı. Ergenlik dönemi özellikleri gösteren hastanın okul ve ev uyumu ile ders başarıları iyi olarak tanımlanmaktadır. Hasta halen valproat 500 mg/gün kullanılmaktadır.

Olgu - 4

C., Mayıs 1988 doğumlu, 12 yaşında, kız. Polikliniğe ilk başvurduğundaki yakınmaları hiç bir şey yememe, su dahi içmeme olarak tanımlanmaktaydı. Öyküde 10 günden beri hiçbir şey yemediği ve içmediği öğrenildi. Bize gelmesinden 1 hafta önce aynı ildeki başka bir çocuk psikiyatrisi birimine başvurulduğu ve orada ayaktan serum takıldığı belirtilmekteydi. Bir gün sonra ailenin hastanemiz acil servisine başvurduğu ve oradan da çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğine yatırıldığı ifade edildi. Hasta, burada yatarken çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları anabilim dalından konsültasyon istenmesi üzerine görüldü. Küçüklüğünden beri yemek seçen iştahsız ve zayıf bir çocuk olduğu; ancak 2.5-3 aydan bu yana giderek daha az yemeğe başladığı tanımlanmaktaydı. Bu sorundan önce de 40-43 kg. ağırlığında olan hastanın boyu 1,62cm. (75-90 persantil) idi. Başvuru sırasındaki ağırlığı 37 kg. (3-10 persantil) ve vücut kitle indeksi 14.12 kg/m² (5 persantilin altı) idi. Özgeçmişinde belirgin bir özellik tanımlanmıyordu. Soygeçmişinde anne-babasının 3 yıl önce boşandıkları, C. için 1 yıl birlikte oturdukları ve 2 yıldır da ayrı yaşadıkları öğrenildi. C.'nin babasını görmek istemediği, sadece telefonla konuşmaları belirtmekteydi. Yardımcı incelemeler olarak Cümle Tamamlama Testi (CTT) ve Resim Testi (RT) uygulandı. Anne ile ilgili ambivalan duygu ve düşünceler, babaya yönelik öfke saptandı. Fizik bakıda ileri derecede zayıf ve halsiz görünümü ve yaşına göre uzun boylu oluşu dikkat çekmekteydi. Ruhsal bakısında, zaman zaman negatif afektif deşarjları olsa da duygulanımı uygundu. Performans anksiyetesi tanımlanmaktaydı. Zeki olduğu izlenimi vermekteydi. Düşünce içeriği ni, yemek isteği ancak yememe fikirleri oluşturuyordu. Babaya yönelik agresivite, anneye yönelik de ambivalan duyguları (agresivite ve suçluluk duygusu) mevcuttu. Beden imgesi normal, benlik saygısı yüksek olarak değerlendirildi. Hastanın klinik görüşme ile bu bulgu ve belirtiler ışığında DSM-IV ölçütlerine göre tanısı Başka Türü Adlandırılmayan Yeme Bozukluğu (BTAYB) olarak düşünüldü.

Nazogastrik sonda takıldı ve parenteral beslendi. Bireysel psikoterapi yanında, klomipramin (25-50 mg/gün) 1.5 ay süreyle kullanıldı. Herhangi bir yararlanma olmadı. Bu-

nun üzerine sitolopram (1 hafta 10 mg., sonra 20 mg/gün) kullanıldı. On gün sonra nazogastrik sonda çıkartılabildi. Çok az yemek yiyebiliyordu. Terapi sürecinde oldukça iyi bir içgörüsü olduğu ve belirtileri ile olumsuz duygularını ilişkilendirebildiği fark edildi. Haftada bir psikoterapisi sürececek biçimde planlanarak taburcu edildi.

Taburcu edildikten sonra yemek yemeyi kesti. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından verilen mamalardan başka bir şey yemiyordu. Onları da pipetle içiyordu. Üç ay sitalopram kullandıktan sonra yararlanım olmaması üzerine kesildi ve 1 hafta ilaç tatili yapıp, daha sonra olanzapin 10 mg/gün başlandı. Olanzapin başlamadan önceki rutin biyokimya tetkikleri normaldi. Hemogramında ise, hemoglobin ve hematokrit değerleri normalin altındaydı. Kilosu yine 37 kg. idi. Olanzapin'in başlanmasından 2 ay sonra yemek yiyebiliyordu ve kendinden hoşnut, duygu durumu neşeli idi. Halsizlik yakınması yoktu, fizik olarak görünümü düzelmişti. Yeni yerleştikleri ilde okula ve arkadaşlarına uyumu iyiydi. Ağırlık olarak 43 kg.(10-25 persantil) ve vücut kitle indeksi 16.41 kg/m² (5 persantilin üstü) olmuştu. En son kontrolünde ergenlik dönemi özellikleri gösteriyordu ve herhangi bir psikopatoloji saptanmamıştı. KGI-D puanı: 1 (çok belirgin düzelme) olarak değerlendirildi.

Olgu - 5

A., Ocak 1990 doğumlu, 10 yaşında, erkek hasta ilk başvuru yakınmaları konuşmasında bozukluk, söz dinleme, yaramazlık, tutarsız-anlamsız-saçma konuşma, bazı harfleri yanlış söyleme, olur olmadık yerde çok küfür etme, bir kelime ya da cümleyi tekrar tekrar söyleme, anlama ve kavramada yaşatlarına göre geri olması olarak tanımlanmaktaydı. Üç yaşında konuşmaya başladıktan sonra bu yakınmaların ortaya çıktığı, konuşmada harfleri giderek düzgün söylemeye başladığı; ancak anlamsız, garip ve yersiz konuşmalarının sürdüğü öğrenildi. Özgeçmişinde normal bir gebeliğin ardından prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olarak (3 hafta erken ve 2000 gr ağırlığında) doğduğu belirtilmekteydi. Yürümesinin 2 yaşında, konuşmasının 3 yaşında (cümle kurma) başladığı ifade edilmekteydi. Ruhsal olarak bebeklik döneminde çok ağlayan, az uyuyan bir bebek olduğu tanımlanmaktaydı. Temmuz 1994'de geçirdiği trafik kazası sonrası sol kornea-skleral perforasyon olduğu belirtilmekteydi. Soygeçmişinde herhangi bir hastalık öyküsü tanımlanmıyordu. Yardımcı incelemeler olarak yapılan Denver gelişim testinde hastanın kişisel-sosyal, ince devinimsel-uyumsal, dil ve kaba devinimsel gelişim alanlarında gecikme saptandı. Çocuk nörolojisi konsültasyonu sonucunda istenen EEG ve BBT sonuçları normal olarak değerlendirildi.

İlk görüldüğü tarihten itibaren ayaktan eğitsel terapiye alındı. Anneden ayrılmaya tepki gösteriyor, işbirliği yapmıyor ve eşyaları fırlatıp atıyordu. Herhangi bir yönlendirme yapıldığında garip sırtmaları oluyordu. "Kokuyo" (korkuyor) diyerek, arada bir ürkerek bakıyordu. Davranışçı yöntemler uygulandı, ancak herhangi bir sonuç alınmadı. İki yıl sonunda konuşmada bir gelişme oldu. Davranışları gözlemlendiğinde işitsel ve/veya görsel varsanıların olduğu izlenimi alınıyordu. Grimas, içrele yıkıcı davranışlar sürecine bağlı ekolali, ileri derecede küfürlü konuşma, annesine adı ile hitap etme, diş gıcırdatma, klang çağırışım saptandı. Klinik görüşme, ile DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanı olarak erken başlangıçlı şizofreni (EBS) düşünüldü (1998 yılında). Olanzapin kullanımına kadar geçen sürede haloperidol damla (maksimum 2 mg/gün) 1.5 yıl süre ile kullanıldı. Bunun sonucunda özel eğitime katılım ve

Tablo 1. Çocuk ve Ergenlerde Olanzapinin Klinik Deneyimi

Olgular	Yaş/ cinsiyet	Tanı(lar)	Daha önce uygulanan tedaviler	Olanzapin dozu	Kullanım süresi	Terapötik etki	Klinik Global İzlem-Klinik Düzelme	Yan etkiler
Olgu 1 R	14/E	Tourette Boz. ve Major Depresyon	Haloperidol İmipramin Fluoksetin Risperidon	5-15 mg./gün	4 ay	Etkisiz	4 Değişiklik yok	Yok
Olgu 2 S	16/K	Otistik Boz.	Tiyoridazin Haloperidol	5-15 mg./gün	3 ay	Kısmen etkili	3 Biraz düzelme	Kilo artışı Siyalore Oligomenore
Olgu 3 M	17/E	Bipolar Boz. tip I	Lityum Valproik asit Diazepam Klorpromazin Alprazolam Haloperidol	10 mg./gün	10 ay	Etkili	1 Çok belirgin düzelme	Kilo artışı (ilaç başlandıktan 8 ay sonra kilo artışı durdu)
Olgu 4 C	13/K	BTA Yeme Bozukluğu	Klomipramin Sitalopram	10 mg./gün	5 ay	Etkili	1 Çok belirgin düzelme	Yok (Kilo artışı var. İstene etki)
Olgu 5 A	11/E	(Çok) Erken Başlangıçlı Şizofreni	Haloperidol	5 mg./gün	12 ay	Kısmen etkili	2 Orta derecede düzelme	İştah artışı ve kilo artışı (8 ay sonra aşırı kilo artışı durdu)

söz dinleme arttı, hırçınlık ise kısmen azaldı. Diğer belirtilerde ise bir değişiklik olmaması üzerine yetersiz yanıt alındığı düşünülerek haloperidol kesildi. Olanzapin 5 mg/gün başlanarak ayda bir kontrollerle izleme alındı. Olanzapin başlamadan önce herhangi bir laboratuvar tetkiki yapılmadı.

Olanzapin başlandıktan 2 ay sonraki kontrolünde ilk defa görüşme odasına yalnız girdi. İlk kez karşılıklı araba sürme oyunu oynandı ve boyama yapıldı. Küfürlü konuşmaları düzeldi. Garip sırtmaları ve kendi kendine anlamsız konuşmaları ise sürüyordu. Varsanı izlenimi veren davranışları olmuyordu. Yan etki olarak iştah artışı ve kilo alma saptandı. İlaç başladıktan 10 ay sonraki son kontrol bakısında sakin görünümdeydi ve ilişkilerde hırçınlık yoktu. Düşünce akışı düzelmiş, sanrı izlenimi veren davranışları gözlenmiyordu. Grimas ve parazit mimikler yoktu. İlişkiye giriyordu. Daha uzun süre oyun oynama, boyama yapma mümkün oluyordu. KGİ-D puanı:3 (orta derecede düzelme) olarak değerlendirildi.

Yan etki olarak saptanmış olan iştah artışı ilaç başladıktan 6 ay sonra azaldı ve kilo artışı 8 ay tamamlandıktan sonra durdu. On ay içinde toplam 7,5 kg. aldı.

TARTIŞMA

Tüm olgularda daha önce birden fazla antipsikotik ve/veya antidepresan ilaç kullanılmasına rağmen yeterli klinik yanıt alamamamız bizi yeni bir seçenek aramaya yöneltti. Olgularımıza olanzapin başlarken psikotizm, saldırganlık, dürtüsellik ve tik gibi belirtilerin azalmasını veya tamamen ortadan kalkmasını ve tipik antipsikotik kullanımıyla ilişkili yan etkilerin (EPS gibi) de mümkün olduğunca az görülmesini hedefledik.

Olanzapin tüm olgulara 5-10 mg/gün dozunda başlandı

ve 5-15 mg/gün doz aralığında devam edildi. Olguların ikisinde (olgu 1 ve 2) olanzapin kullanım süresi 4 ay iken, birinde (olgu 3) 10 ay idi. Olgu 1'de 4. ayın sonunda ilaç kesildi. Bunun nedeni olanzapinin TB'lu hastada herhangi bir sağaltıcı etkinliğinin saptanamamasıydı. Olgu 2'nin 4. ayın sonunda bizimle ilişkisi kesildiği için, hastaya ilişkin 4. aydan sonra herhangi bir bilgi elde edemedik. Diğer iki olguda tedaviye halen olanzapin ile devam edilmektedir. Bu durumda en kısa kullanım süresi 4 ay, en uzun kullanım süresi (halen devam edilmekte) 12 aydır. Olanzapin dozu üç hastada (olgu 1, 2 ve 5) 5 mg/gün ve iki hastada (olgu 3 ve 4) olarak başlandı ve 5-15 mg/gün aralığında kullanıldı. Beş olgunun ikisinde (olgu 3 ve 4) oldukça iyi klinik yanıt aldık. YBBTA ve bipolar bozukluk tanılarıyla izlediğimiz bu iki olguda sağaltım belirgin düzelmeye sonuçlandı. Olanzapinin çocukluk çağı bipolar bozuklukta etkinliğine ilişkin henüz tam bir fikir oluşmamasına rağmen, erişkin hasta grubunda monoterapi de plaseboya üstün ve bipolar bozuklukta etkili olduğu bildirilmiştir (20,21). Akut manili yetişkinlerde (22) ve prepubertal çocuklarda (23) duygudurum düzenleyicileriyle (lityum veya valproat) birlikte olanzapinin kullanımına hızlı ve etkin bir yanıt alındığı belirtilmektedir. Olgumuzda manik tablonun hızlı bir şekilde düzeldiğini görmemiz; olanzapinin (akut manide) etkin bir seçenek olabileceğini destekler niteliktedir.

Yeme bozukluklarında olanzapin kullanımı ise, yazımızdaki mevcut tanı grupları arasında en az literatüre sahip olanıdır. Bu konuda var olan iki yayının ilkinde (11) 'anoreksiya nervoza' (AN) tanılı 2 kadın olgu ve ikincisinde AN ve/veya 'bulimiya nervoza' tanılı 3 kadın olgu (24) sunulmuştur. La Via ve arkadaşlarının (11) olgu sunumu olan birinci yayında yer alan iki olgudan ilki 15 yaşında bir ergen ve ikincisi 27 yaşında bir yetişkin olup, her ikisinde de olanzapin 10

mg/gün dozunda kullanılmıştır. Bu olgular araştırmacılar tarafından kendi programlarının "en zor hastaları" olarak tanımlanmaktaydı. Her iki olgunun da kilo almaları (ilk olgu 14.kg, 2. olgu 5.3 kg) yanısıra ajitasyon ve dirençlerinde de azalma görüldüğü belirtilmektedir. Jensen ve Mejhelde (24)'ün olgu sunumlarında yer alan 3 yetişkin olguda ise 5 mg/gün olanzapin ile 2 aylık sürede hem kilo artışının sağlandığı, hem de beden imgelerinin düzeldiği ve hastaların kendilerini uygun bir biçimde "sağlıklı ve normal yetişkinler" olarak algıladıkları bildirilmektedir. Her iki yayın sonuçları da olanzapinin AN'da etkin olduğunu düşündürmektedir. Bizim olgumuz da bu yayınları destekler niteliktedir. Ancak olanzapinin yeme bozukluklarında etkin ve güvenilir olduğunu söyleyebilmek için daha fazla sayıda ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

EBS tanısi ile izlediğimiz hastamızda (Olgu 5) klinik belirtilerde orta düzeyde bir düzelme izledik. Çocukluk çağı şizofrenisinde olanzapin kullanımı ile ilgili az sayıdaki yayın gözden geçirildiğinde (8); klozapin tedavisine yanıt veren, erken başlangıçlı şizofreni tanılı 8 çocuk ve ergende 5-20 mg/gün dozunda kullanılan olanzapinin en az klozapin kadar etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca klozapin gibi sık kan kontrollerine gerek duyulmayışı da olanzapin açısından olumlu bir özellik olarak vurgulanmaktadır. Kumra ve arkadaşlarının (4) 6-18 yaş aralığındaki çocukluk çağı başlangıçlı şizofrenili 8 olguda 12.5 -20 mg/gün dozunda olanzapin kullanılan bir başka yayında, olgulardan 2'sinin tedaviye iyi yanıt verdiği saptanmış, 1'nin ise kısmi yanıt verdiği ve olanzapinin bu bozuklukta "orta etkinlikte" olduğu bildirilmiştir (4). KGİ-D sonucu EBS'de orta derecede düzelme saptamamız bu anlamda mevcut yayınlarla uyumludur. Ancak başlangıçtaki tanı güçlükleri nedeniyle tanısal ve izlem açısından niteliksel ve/veya niceliksel olarak daha detaylı ölçümler yapamamış olmamız; olanzapinin hastamızdaki etkinliğini tam olarak belirlememizi engellemekte ve bu açıdan çalışmamıza bir sınırlılık getirmektedir.

'Otistik bozukluğu' olan olgumuzda (olgu 2) 12 haftalık süreçte olanzapinin bir çok belirtiyi azalttığını saptadık. Bu belirtiler hiperaktivite, ağrıya dayanabilme gücü, seslere aşırı duyarlılık, öfke nöbetleri, ışığa aşırı tepki, anormal uyku alışkanlığı, ve kendini yaralayan davranışlardı. 12 haftalık tedavinin başlangıcında TDBTÖ'nde 99 puan alan olgu, süre sonunda aynı ölçekten 90 puan almıştı. Bu veriyi olanzapinin OB'ta kısmi etkili olduğu biçiminde değerlendirdik. YGB'nda olanzapin kullanımına ilişkin bir çalışmada hem çocuk ve ergen grubu hem de yetişkin hastalar ele alınmış ve olgular 12 haftalık sürecin başında ve sonunda değerlendirilmiştir. Beşi OB ve 3'ü YGB olan 8 olguda 7.8±4.7 mg/gün olanzapin kullanılmıştır. Sonuçta motor huzursuzluk veya hiperaktivite, sosyal kısıtlılık, duyuşsal yanıtlar, dil kullanımı, kendine zarar verici davranışlar, saldırganlık, irritabilite, ank-

siyete ve depresyon belirtilerinde anlamlı oranlarda düzelme görülürken; tekrarlayıcı davranışlarda bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (9). Bir başka çalışmada ise olanzapinin 10mg/gün dozunda üçüncü günde hedef belirtilerde %75 azalma sağladığı bildirilmiştir (25). Benzer belirtilerin bizim hastamızda da azaldığını saptamakla birlikte, etkinlik oranı açısından farklılık dikkati çekmektedir.

Tourette bozukluğu olan birinci olgumuzda ise olanzapin etkisiz kalmıştır. Hastanın motor tiklerinde, ne iyileşme ne de kötüleşme yönünde hiç bir değişiklik olmamış; saldırgan davranışları açısından da olumlu veya olumsuz bir değişiklik gözlenmemiştir. Bizim olgumuzdaki bu saptamamız, TB'nda olanzapin kullanımı ile tiklerde azalma ve davranışlarda düzelme gözlemlendiğini bildiren (26); tiklerde kısmi kontrolün sağlandığı ileri süren (10) ve YGTADÖ'nde 15 - 44 puan arasında bir azalma tanımlayan (27) araştırmaların sonuçlarıyla çelişmektedir. Ancak Stamenkovic ve arkadaşları (28) daha önce nöroleptik kullanımı olan ve olmayan TB'lu da olgularla yaptıkları bir çalışmada olanzapini her iki grupta etkin bulmakla birlikte; daha önce nöroleptik kullanmamış olgularda daha fazla düzelme kaydettiklerini bildirmişlerdir. Bu açıdan bakıldığında olgumuzun daha önce nöroleptik ve antidepresan tedaviler aldığı ve belirgin bir düzelme görülmediği düşünülerek dirençli bir hasta olabileceği ve olanzapinin etkisizliğinin bununla ilişkilendirilebileceği akla gelmektedir.

Olanzapinin yan etkileri değerlendirilirken bir olgu (olgu 2) dışında standart değerlendirme ölçeklerinin kullanılmaması; çocuk ve ergenlerde bu ilacın yan etki profilini yordamada en önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır. Olanzapinin kullanımı sonucu bir olguda (olgu 1) hiç bir yan etki saptanmazken; 4 olguda ortak bir yan etki olarak kilo artışı gözlenmiştir. Bu bulgumuz, olanzapinin değişik hasta gruplarındaki etkinlik ve yan etkilerinin incelendiği çeşitli yayınlarda da bir çok kez tekrarlanan bir bulgudur (3, 4, 9). Kilo artışı gözlenen olgulardan Olgu 4'de (BTAYB), bu yan etki aynı zamanda istenen etkiydi. En uzun süreyle izlediğimiz 2 olguda (olgu 3 ve 5) ise kilo artışı 8. ayda durdu. Diğer yan etkiler iştah artışı, siyalore ve oligomenore (bir olguda, olgu 2) gözlemlendi.

Sonuç olarak, Tourette bozukluklu olgumuzun vokal tiklerinde belirgin bir düzelme elde edilememekle birlikte, diğer bozukluklarda değişik düzeylerde yararlanım saptanması, olanzapinin bu yaş grubunda belirli endikasyon alanlarında yararlı olabileceğini akla getirmektedir. Ancak bu endikasyon alanlarının saptanmasına yönelik daha fazla sayıda olguyu içeren, daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Olanzapinin yan etkilerinin az olması ise, çocuk ve ergen yaş grubunda bu tür çalışmaların planlanmasını kolaylaştırabileceği gibi; bu yaş grubunda antipsikotik sağaltımını gerektiren durumlarda ve uygun endikasyon alanlarında iyi bir alternatif oluşturabileceğini de düşündürmektedir.

Kaynaklar:

1. Findling RL, Grcevich SJ, Lopez I, Schulz SC. Antipsychotic medication in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 1996;57 (suppl 9):19-23 .
2. Toren P, Laor N, Weizmen A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998;59:644-656.
3. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent. *Children J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:107-113.
4. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, Bedwell J, Lee P, Malanga CJ, Hamburger S, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: an open label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:377-385.
5. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Philip M, Apter A, Weizman R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:337-343.

6. Melkersen K, Hulting AL, Brismar K. Elevated levels of insulin, leptin and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J Clin Psychiatry* 2000;61:741-749.
7. Herran A, Unzueta M, Amado JA, LaMaza MT, Alvarez C, Barquero E. Effect of loong term treatment with antipsychotics on serum leptin levels. *Br J Psychiatry* 2001;179:59-62.
8. Mandoki M. Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 1997;41(suppl):7S-22S.
9. Potenza MN, Holmes JP, Kaner SJ and McDougle CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents and adults with pervasive developmental disorders: an open label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:37-44.
10. Bhadrinath BR. Olanzapine in Tourette syndrome (letter). *Br J Psychiatry* 1998;172:366.
11. La Via MC, Grab N and Kaye WH. Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2000;27:363-366.
12. Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2:132-136.
13. Savaşır I, Şahin N. Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R). Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayını, 1994.
14. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ. The Yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 1988;28:566-573.
15. Zaimoğlu S, Rodopman Arman A, Sabuncuoğlu O. Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeğinin güvenilirlik çalışması. 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresinde sunum. Ankara, 1995.
16. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition, (DSM-IV), Washington DC, American Psychiatric Press, Inc., 1994.
17. Guy W. CGI Clinical Global Impressions: ECDEU Assessment Manual, revised edition. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare 1976;218-222.
18. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L. Extrapyramidal symptom rating scale. *Can J Neurol Sci* 1980;7:233.
19. Turgay A. Turgay Pervasive Developmental Disorders Scale. Copyright and Publication: Integrative Therapy Institute, West Bloomfield, Michigan, 1993.
20. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:702-709.
21. Ravindran AV, Jones BW, al-Zaid K, Lapierre YD. Effective treatment of mania with olanzapine 2 case reports (letter). *J Psychiatry Neurosci* 1997;22:345-346.
22. Ketter TA, Winsberg ME, DeGolia SG, Dunai M, Tate DL, Strong CM. Rapid efficacy of olanzapine augmentation in nonpsychotic bipolar mixed states (letter). *Clin Psychiatry* 1998;59:83-85.
23. Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapin in acutely manic children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:45-49.
24. Jensen VS, Mejhelde A. Anorexia nervosa: treatment with olanzapine. *Br J Psychiatry* 2000;177:87.
25. Horrigan JP, Bornhill KJ, Courvoisier HE. Olanzapine in PDD (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1166.
26. Hage MK. Olanzapine in Tourette's disorder (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:139.
27. Semerci ZB. Olanzapine in Tourette's disorder (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:140.
28. Stamenkovic M, Schindler D, Aschauer HN and Kasper S. Effective open-label treatment of Tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:23-28.