

Valproata Ek Olarak Düşük Doz Olanzapin Kullanımına Bağlı Şiddetli Ekstrapiramidal Bulgular: Bir Olgu

Demet Dankı¹, Nesrin Dilbaz², Ihsan Tuncer Okay³

ÖZET:

Valproata ek olarak düşük doz olanzapin kullanımına bağlı şiddetli ekstrapiramidal bulgular: Bir olgu

Olanzapinin diğer atipik antipsikotiklerle ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkileri açısından karşılaştırıldığı birçok çalışmada bu ajanın risperidon'dan daha az, klozapinle eş değer düzeyde EPS belirtileri oluşturduğu bildirilmiştir. Olanzapinle ortaya çıkan az sayıda akatizi, distoni ve tardiv diskinezi belirtileri bildirilmiştir. Psikotik tablolarla seyreden durumlarda kullanılan antipsikotiklerin EPS yan etkilerine sebep oldukları bilinmektedir. EPS belirtileri için risk faktörleri arasında antipsikotiğin etki gücü, dozu, başlama zamanı, hastaya ait faktörler (yaş, cinsiyet), daha önceki EPS hikayesi ve duygudurum belirtilerinin bulunması yer almaktadır. Bu olgu sunumu ile mental retardasyon, genç yaş ve afektif semptomların EPS belirtileri açısından risk faktörleri olduğuna ve bu hastalarda olanzapinin çok düşük dozlarında bile şiddetli EPS semptomları oluşabileceğine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Olgumuz davranım bozukluğu tanısı ile valproik asit 1000 mg/gün kullanan, sınırdan mental retardasyonu olan ve uykusuzluğu ve davranım bozukluğu semptomlarını düzeltmede faydalı olabileceği sebebiyle 5 mg/gün olanzapin başlanan, kısa bir süre sonra şiddetli EPS belirtileri geliştiren adölesan bir bayan hastadır. Olanzapin kesilmesi ve biperiden-propranolol başlanması ile birlikte semptomlarda günler içinde belirgin bir düzelmeye gözlenmiştir.

EPS belirtilerinin tedavisinde öncelikle mevcut antipsikotik tedavisi azaltılıp ya da kesilip, klinik durumuna göre antikolinergik, β bloker, E vitamini başlanmalı, antipsikotik ilaç olarak da klozapin gibi EPS yan etkisi az olan başka bir antipsikotik ilaca geçilmelidir. Olanzapinin EPS belirtilerini düzelttiğine yönelik çalışmalar da mevcuttur.

Anahtar sözcükler: Olanzapin, ekstrapiramidal sistem, mental retardasyon, davranım bozukluğu, ilaç etkileşimleri, valproat

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:42-46

ABSTRACT:

Severe extrapyramidal symptoms due to valproate plus low dose olanzapine: A case report

In many studies comparing extrapyramidal system (EPS) side effects due to olanzapine and other atypical antipsychotics, it has been shown that olanzapine induces these effects less than risperidone and comparable to clozapine. There are a few cases reported on olanzapine-induced akathisia, dysthonia and tardive dyskinesia.

By presenting this case report, we aimed to emphasize that mental retardation, young age and affective symptoms are risk factors for EPS symptoms and that these patients can develop EPS symptoms despite the utilization of very low doses of olanzapine.

The case presented here is a 17-year old, female mentally retarded patient with behavioral disturbance using valproic acid 1000 mg/day. Olanzapine 5 mg/day was added to this treatment regimen due to insomnia and probability of improving behavioral disturbance symptoms; shortly after its addition she developed severe EPS symptoms. After discontinuation of olanzapine and starting propranolol and biperidene treatment, her symptoms showed a significant reduction which was evaluated by the Simpson Angus Extrapyramidal Side Effects Scale, Barnes Akathisia Scale and Brief Psychiatric Rating Scale.

Treatment of EPS side effects include reducing or discontinuing the antipsychotic medication, using anticholinergic agents, β blockers, vitamin E and initiating another antipsychotic drug with less propensity for EPS. There are also reported cases about olanzapine to reduce EPS symptoms.

Key words: Olanzapine, extrapyramidal system, mental retardation, behavioral disturbance, drug interactions, valproate

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:42-46

GİRİŞ

Atipik antipsikotik kullanımının tipik antipsikotik kullanımına göre olan üstünlüklerinden biri bu ilaçların daha az sayıda ekstrapiramidal sistem (EPS) belirtileri göstermeleridir. Bir hipoteze göre klozapin, risperidon, olanzapin ve ketiapin gibi yeni kuşak antipsikotiklerin dopamin reseptöründen tipiklere göre daha hızlı ayrılmaları ve bu reseptöre tipiklerden daha

seçici etki göstermeleri nedeniyle daha az EPS belirtileri oluşturdukları öne sürülmektedir (1). Atipik antipsikotiklerin yaptığı serotonin (5-HT)_{2A} reseptör antagonizması EPS yan etkilerinin daha düşük olmasını açıklayan bir diğer görüştür. Atipik antipsikotiklerin mezolimbik yolakta oluşturduğu 5-HT_{2A} antagonizması bu bölgedeki dopamin blokajını belirgin ölçüde etkilemez ve dolayısıyla antipsikotik etkiyi azaltmazken, nigrostraital yolakta oluşturdukları 5-

¹Dr., ²Doç., ³Uzm. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Kliniği Altında, Ankara-Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Demet Dankı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Kliniği Altında, Ankara-Turkey

Telefon / Phone: +90-312-310-3030/5307

Elektronik posta adresi / E-mail address: daisydemet@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Haziran 2005 / June 25, 2005

HT2A antagonizması EPS belirtilerini azaltacak düzeyde dopamin blokajını geri çevirmektedir (2).

Olanzapin thienobenzodiazepin grubundan atipik antipsikotik bir ajan olup Ekim 1996 yılında kullanıma girmiştir (3). Olanzapinle yapılan reseptör bağlanma çalışmaları bu ajanın dopamin (D1, D2, D3, D4), serotonin (5-HT2A/C, 5-HT3, 5-HT6), muskarinik (M1), histaminik H1 ve alfa 1 adrenerjik reseptörlere yüksek affinitesi olduğunu göstermektedir (4,5). Bu reseptörlere olan etkinliği dolayısıyla da olanzapinin kilo alımı, sedasyon, ağız kuruluğu, prolaktin artışı ve EPS belirtileri gibi çeşitli yan etkiler gösterdiği bilinmektedir (6).

Olanzapin'in diğer atipik antipsikotikler gibi düşük sıklıkla ve hafif EPS belirtileri oluşturduğu bilinmektedir. Bu avantajlı etkisinden muskarinik reseptörlere olan affinitesi, kronik kullanımının striatal yolların dopaminergik aktivitesini arttırmaması, bazal ganglionlarda sitotoksik serbest radikallerin oluşumunu engellemesi ve serotonin reseptörlerine seçici etki göstermesi sorumlu tutulabilir (7,8).

Yapılan bir PET (Positron Emission Tomography) çalışmasında olanzapin verilen sağlıklı gönüllülerde, olanzapinin dopamin D2 reseptörüne göre daha yüksek düzeyde 5-HT2A reseptör tutulumu oluşturduğu gösterilmiştir (9).

Olanzapinin dopamin reseptörüne olan etkisinin araştırıldığı başka bir görüntüleme çalışmasında SPECT'le (Single Photon Emission Tomography) değerlendirilen hastalarda olanzapine cevap verenlerdeki striatal D2 reseptörü tutulumunun, tipik antipsikotiklere ve risperidona cevap verenlere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (10).

Diğer atipik antipsikotiklerle olanzapinin EPS yan etkileri açısından karşılaştırıldığı birçok çalışmada bu ajanın risperidondan daha az, klozapinle eş değer düzeyde EPS yan etkileri oluşturduğu bildirilmiştir (11-13).

EPS belirtileri üzerindeki bu olumlu özelliklerine rağmen olanzapinle ortaya çıkan nadir sayıda akatizi, distoni ve tardiv diskinezi belirtileri bildirilmiştir (14,15).

Psikotik tablolarla seyreden durumlarda kullanılan antipsikotiklerin EPS yan etkilerine sebep oldukları bilinmektedir. EPS belirtileri için risk faktörleri arasında antipsikotiğin etki gücü, dozu, başlama zamanı, hastaya ait faktörler (yaş, cinsiyet), daha önceki EPS hikayesi ve duygudurum belirtilerinin bulunması yer almaktadır (16-19).

Bu olgu sunumu ile mental retardasyon ve davranım bozukluğu tanıları bağlamında olanzapinin düşük dozlarda bile şiddetli EPS belirtileri ortaya çıkarabileceğine dikkat çekmeyi amaçladık.

OLGU

Polikliniğimize başvuran 17 yaşında bekâr, kadın hastanın en önemli yakınmaları "özellikle ellerinde olmak üzere tüm vücudunda yaygın tremor", "kol ve bacaklarında kasılma hissi", "kafasında sallanma", "yerinde duramama", "huzursuzluk" ve "uykusuzluk" idi.

Yakınmalarının öyküsü alındığında 7 yaşından bu yana "Çocuklukta Başlayan Davranım Bozukluğu" tanısı ile izlenen ve ilaç kullanmayan hastaya bir yıl önce "sinirlilik", "saldırganlık", "toplumu rahatsız eden davranışlarda bulunma" şeklinde yakınmalarla gittiği doktor tarafından valproik asit 1000 mg/gün başlanmış. Valproik asiti düzenli kullanırken 5 ay sonra uykusuzluk problemi nedeniyle olanzapin 5 mg eklenmiş. Olanzapini kullanmaya başladıktan 1 hafta sonra ellerinde, kol ve bacaklarında titremeler, başında sallanma hareketi, huzursuzluk hissi, yerinde duramama, kol ve bacaklarında kasılma hissi ve uykusuzluk şikayetleri başlamış. Yakınları bu şikayetlerin geçeceğini ve bir kısmını da hastanın bilinçli yaptığını düşünerek doktora götürmemişler. Bu dönemde hasta 5 mg/gün olanzapin kullanımına devam etmiş. Yakınmaları için ailesi veya hasta herhangi bir önlem almamış. Yakınmalarının gittikçe şiddetlenmesi sonucu hasta ve yakınları polikliniğimize başvurmuş.

Özgeçmişinde hastanın 3 yaşına kadar olan motor ve mental gelişiminde herhangi bir anormallik yoktu. Üç yaşında geçirdiği febril konvülsiyondan sonra hırçınlık, saldırganlık gibi davranışları oluşmaya başlamış ve 7 yaşında "Davranım bozukluğu ve sınırdaki mental retardasyon" (IQ:78) tanısı konmuş. Onun dışında travma, ameliyat, madde-alkol kullanımı, epilepsi veya nörolojik bozukluk öyküsü mevcut değildi. Soy geçmişinde özellik olarak 16 yaşında "Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu" tanısı olan bir erkek kardeşi mevcuttu.

Fizik muayenesi rijidite, akatizi ve tremor haricinde normaldi.

Nörolojik muayenesinde akatizi, rijidite, ellerde daha belirgin olmak üzere her 4 ekstremitede tremor, motor muayenesinde dişli çark belirtisinden dolayı ki-

sitlilik mevcuttu. Duyu ve serebellar muayene rijidite ve akatazisten dolayı değerlendirilemedi.

Ruhsal muayenede sıkıntılı, yerinde duramayan, öz bakımı normal olarak gözlemlendi. Bilinci açık, oryante ve koopereydi. Spontan ve istemli dikkati, konsantrasyonu azalmıştı. Konuşması dizartrikti. Zekası sınırdan izlenimi veriyordu. Algı kusuru saptanmadı. Düşünce oluşumu ve yapısında gerçeği değerlendirmesi, yargılaması ve soyutlaması olağandı. Düşünce akışında, çağrışımları düzenli, amacına uygun ve amacına ulaşıyordu. Duygudurumu disforik, duygulanımı kısıtlıydı. Psikomotor aktivitede artış, ellerinde ve 4 ekstremitesinde tremor, başında sallanma, dört ekstremitede rijidite ve dişli çark belirtisi, yerinde duramama ile birlikte akatizisi mevcuttu.

Laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarında patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Hasta bu şikayetlerle polikliniğimize kabul edilip ayaktan izleme alındı. Rutin kan ve görüntüleme tetkikleri istendikten sonra mevcut yakınmalarının olanzapine bağlı olduğu düşünüldü ve olanzapin kesilerek biperiden 4 mg/gün ve propranolol 40 mg/gün başlandı. Valproik asit 1000 mg/gün dozunda kullanılmaya devam edildi. Hastanın 3 gün içinde mevcut yakınmalarında tama yakın düzelme gözlemlendi. Kol ve bacaklarındaki rijidite ve tremoru, dişli çark belirtisi, akatizisi kayboldu. Üç gün arayla uygulanan Simpson-Angus Ölçeği (SAÖ), Barnes Akatizi Ölçeği (BAÖ) ve Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeklerinin (KPDÖ) değerlerine yansıyan belirgin bir düzelme gözlemlendi (1. gün saptanan değerler: SAÖ:28 , BAÖ:11, KPDÖ:41, 3. gün saptanan değerler: SAÖ: 5, BAÖ: 3, KPDÖ: 27)

Hastanın biperiden ve propranololu kesildi. Valproik asit 1000 mg/gün olarak tedaviye devam edildi.

On gün sonra yapılan kontrol muayenesinde uykusu düzenli olduğundan ve pozitif psikotik belirtisi olmadığından valproik asite ek olarak başka bir antipsikotik ilaç başlanmadı. Bir yıldır düzenli olarak valproik asiti kullanmakta olan hastanın serum valproat düzeyi ilk izleminden bu yana normal sınırlar içerisindeydi.

TARTIŞMA

Atipik antipsikotik ilaçların psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, davranım bozuklukları gibi çeşitli klinik durumlarda tercih sebebi olmaları bu

ajanların olumlu yan etki profilleri ile ilişkilidir. Düşük sıklıkta olsa da bu ajanlar EPS belirtilerine sebep olmaktadır.

EPS belirtileri antipsikotik kullanımı sonucu özellikle nigrostriatal yolaktaki dopamin antagonizmasına bağlı gelişen diskinezi, distoni ve parkinsonyen belirtileri içerebilen hareket bozukluklarının tümüne verilen genel bir terimdir.

Olanzapinin yan etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada bu ajanın 10-20 mg/gün dozlarında bile plaseboya yakın EPS belirtileri gösterdiği belirtilmiştir (20). Olgumuzda bundan farklı olarak 5 mg/gün dozda EPS belirtileri olduğu ve olanzapinin kesilmesi ile belirtilerin kısa zamanda düzeldiği gözlemlenmiştir.

Olanzapinle ilgili yayınlanan tardiv diskinezi ve tardiv distoni olgularına bakıldığında EPS belirtilerinin özellikle olanzapinin kronik kullanımında ve 10 mg/gün ve üstündeki dozlarda olduğu belirtilmiştir (21-23).

Bu ajanının düşük düzeyde EPS belirtisi oluşturmaya ek olarak başka antipsikotiklerin oluşturduğu EPS belirtilerine olan etkisini inceleyen bir çalışmada Baldwin ve arkadaşları EPS semptomları gösteren 10 hastada 5 ya da 10 mg/gün olanzapin uygulanmasından 4 hafta sonra, EPS için SAÖ, BAÖ ve Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği (AIHÖ) değerlerinde düşme olduğunu gözlemişlerdir (15). Bu sonuç bizim olgumuzla çelişse de olanzapin kullanan hastalarının tanılarının, diğer klinik durumlarının ilaç yan etkilerinin gelişmesi açısından ne kadar fark yaratabileceğini göstermektedir. Olgumuzun psikotik bozukluk tanısı olmaması, davranım bozukluğunun hafif düzeyde devam etmesi ve uykusuzluk problemi nedeniyle olanzapin başlanması EPS belirtileri gelişme ihtimalini arttırabilir. Davranım bozukluğunda atipik antipsikotiklerin kullanıldığı bilinmekle birlikte, psikotik bozukluğu olmayan hastaların psikotik bozukluğu olan hastalara oranla antipsikotik ilaçların yan etkilerine daha duyarlı oldukları da göz önünde bulundurulması gereken durumlardan birisidir.

Bizim olgumuzda olanzapin kullanımından 1 hafta gibi kısa bir süre sonra ve 5 mg/gün gibi düşük bir dozda EPS belirtileri gözlenmesi dikkat çekicidir. EPS belirtilerinin bu kadar kısa bir sürede ve düşük dozda oluşmasında hastanın mental retardasyon ve davranım bozukluğu tanısı olan ve bu özellikleri nedeniyle EPS yan etkilerine daha duyarlı bir adolesan olması rol oynuyor olabilir. Ayrıca valproat ve olanzapinin özellikle CYP 2C19 izoenzimi

üzerinden etkileşmesi sonucunda özellikle olanzapinin kan düzeyinin yükselmesi beklenebilir. Türkiyede olanzapinin kan düzeyini ölçme olanağı henüz olmadığından, bu konuda fikir yürütmek ve bir sonuca varmak spekülasyon olabilir. Buradan çıkarılacak ders antipsikotiklerle birlikte kullanılacak ilaçların etkileşmelerinin düşük dozda bile kullanılsa antipsikotik kan düzeylerini artıracığı, dolayısıyla normalde EPS yan etkileri çıkarmayacak dozda kullanılsa bile; ilaç etkileşmesi nedeniyle EPS yan etkilerinin çıkabileceğini gözönüne almak gerekir.

Mental retardasyonda psikotrop ilaçlar %17-56 gibi yaygın bir kullanım alanına sahiptir (24). Özellikle davranım bozukluğuyla eş tanımlı mental retardasyonda kullanılan atipik antipsikotiklerin gerek daha düşük sıklıkta ve şiddette EPS belirtileri göstermeleri, gerekse bilişsel fonksiyonlardaki olumlu etkileri nedeniyle tercih sebebi oldukları bilinmektedir (25,26). Advokat ve arkadaşlarının 51 mental retarde hasta ile yaptıkları tipik antipsikotik, atipik antipsikotik ve plasebo verilen bir çalışmada, tipik antipsikotik alanlarda atipik antipsikotik ve plasebo alanlara oranla daha belirgin şiddette EPS belirtileri geliştiği, atipik antipsikotik ve plasebo alanların arasında ise EPS belirtileri yönünden fark olmadığı belirtilmiştir (27).

Adölesanlarda antipsikotik kullanımının yetişkinlere göre daha sık EPS belirtileri oluşmasının sebeplerinden birisi de adölesanların striatumlarında daha yüksek yoğunlukta dopamin D2 reseptörünün bulunması olabilir (1). Olanzapinin özgül serotonin blokajı yapması, azalmış EPS riski ile ilişkili olmakla birlikte çocuk ve adölesanlardaki serotonin ve dopamin sistemlerinin

nörogelişimleri ile olanzapinin arasındaki etkileşimlerin araştırılması bu yaşlarda neden daha yüksek oranda EPS belirtileri oluşabileceğini aydınlatmada bir başlangıç olabilir (28). Bu sonuçtan farklı olarak Bozabalı ve arkadaşları sundukları olgu serisinde yaşları 10-17 arasında değişen ve farklı psikiyatrik bozukluk tanıları mevcut olan 5 hastaya 10 hafta boyunca 5-15 mg/gün dozlarında olanzapinin vermişler ve hiçbir hastada EPS belirtisine rastlamadıklarını belirtmişlerdir (39).

Olgumuzda 5 mg/gün olanzapinin kullanımının 1. haftasında gelişen ve giderek şiddeti artan parkinsonyen belirtiler, distoni ve akatizi mevcuttu. Olanzapinin kesilmesi ve propranolol-biperiden başlanması ile günler içerisinde EPS belirtilerinde kaybolma gözükmesi bu yakınmaların olanzapinin kullanımına bağlı geliştiğini destekler niteliktedir. Bu belirtilerin tedavisinde öncelikle antipsikotik tedavisi azaltılıp ya da kesilip, mevcut klinik durumuna göre antikolinergik, β bloker, E vitamini başlanmalı, antipsikotik ilaç olarak da EPS yan etkisi az olan klozapin gibi başka bir antipsikotik ilaca geçilmelidir (30).

Olanzapinin psikotik bozuklukların yanı sıra iki uçlu duygudurum bozukluğunda, dirençli depresyonda, dirençli ve psikotik özellikli obsesif kompulsif bozuklukta, davranım bozukluklarında kullanımı giderek artmaktadır. Giderek genişleyen kullanım alanı da düşünülerek, bu olgu sunumunda olanzapinin düşük dozlarının da EPS belirtileri oluşturabileceğinin göz önünde bulundurulması, özellikle duygudurum belirtileri ve mental retardasyonu olan adölesanlarda daha dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

Kaynaklar:

- Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, Bergeron C, Becke LE, Reynolds GP, Bird EO, Riederer P, Jellinger K, Watanabe et al. Human Brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1987;1:399-404
- Stahl SM, Taneli B, Taneli Y, çev. editörleri. *Temel Psikofarmakoloji* Yelkovan yayıncılık, 2000:416
- Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl 10):55-62
- Bymaster FP, Calligro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tyne NC, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:87-96
- Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14 (Suppl 2):S111-123
- Evren CE. Olanzapin: Yeni atipik antipsikotik. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998;8:74-80
- Bymaster FP, Calligro DO, Falcone JF, Marsh AD, Moore NA, Tyne NC, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:87-96
- Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:97-104

9. Casey DE. Tardive dyskinesia, in *Psychopharmacology: The Third Generation of progress*. Edited by Meltzer HY. New York, Raven Press, 1987;1411-1419
10. Nyberg S, Farde L, Halldin CA. PET study of 5-HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:17
11. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, Ell PO, Nohria V, Kerwin RW. Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel antipsychotic olanzapine: a 123I IBZM single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacology* 1996;124:148-153
12. Sacristan JA, Gomez JC, Ferre F, Gascon J, Perez Bravo A, Olivares JM. Incidence of extrapyramidal symptoms during treatment with olanzapine, haloperidol and risperidone: results of an observational study. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:25-32
13. Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, Kikinon L, Tyano S, Weizman R, Ratzoni G. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *J Neural Transm* 2003;110:545-560
14. Carlson CD, Cavazzoni PA, Berg PH, Wei H, Beasley CM, Kane JM. An integrated analysis of acute treatment-emergent extrapyramidal syndrome in patients with schizophrenia during olanzapine clinical trials: comparisons with placebo, haloperidol, risperidone, or clozapine. *Clin Psychiatry* 2003;64:898-906
15. Baldwin DS, Montgomery SA. First clinical experience with olanzapine (LY 170053): results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:239-244
16. Addonizio G, Alexopoulos GS. Drug-induced dystonia in young and elderly patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:869-871
17. Lewander T, Westerberg SE, Ogren SO, Von Bahr C, Kohler C. Remoxipride, a selective antagonist of dopamine D₂ receptors, in the treatment of delusional psychoses. *Encephale* 1990;16:153-157
18. Casey DE, Keepers GA. Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Ser* 1988;5:74-93
19. Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE. Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1113-1117
20. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM Jr, Potvin JH, Kiesher GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl 5):S205-211
21. Lu LM, Lane HY. Olanzapine-induced tardive dyskinesia. *BMJ* 2003;182:81-82
22. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl 8):26-29
23. Dunayevich E, Strakowski SM. Olanzapine-induced tardive dystonia. *Am J Psychiatry* 1999;156 (Suppl 10):1662
24. Robertson J, Emerson E, Gregory N, Hatton C, Kessissoglou S, Hallam A. Receipt of psychotropic medication by people with intellectual disability in residential settings. *J Intellect Disabil Res* 2000;44:666-676
25. Van Bellinghen M, De Troch C. Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning: a double blind, placebo-controlled pilot trial. *J Child Adol Psychopharmacol* 2001;11:5-13
26. Cueta MJ, Peralta V, Zarzuella A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Sch Res* 2001;48:17-28
27. Advokat CD, Mayville EA, Matson JL. Side effect profiles of atypical antipsychotics, or no psychotropic medications in persons with mental retardation. *Res Dev Disabil* 2000;21:75-84
28. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1439-1446
29. Bozabalı ÖG, Baykara B, Baykara A. Çocuk ve ergenlerde 5 farklı psikiyatrik bozuklukta olanzapin kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002;12:179-183
30. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl 10):S13-17