

Geç diskinezi klopabin: Sağaltıma dirençli duygudurum bozukluğu tanılı dört olgu¹

Fisun Akdeniz,² M. Aşın Noyan,² Baybars Veznedaroęlu²

ÖZET

Geç diskinezi antipsikotik ilaç kullanımının görece geç dönemlerinde ortaya çıkan bir hareket bozukluğudur. İleri yaşı, kadın cinsiyeti ve duygudurum bozukluğu tanısının geç diskinezi riskini artırdığı belirtilmektedir. Klinik gözlemlerde geç diskinezi olan ve klopabin kullanan hastalarda diskinezik hareketlerde dramatik iyileşmeler gözlenmiştir. Son yıllarda duygudurum düzenleyici ilaç girişimlerine dirençli duygudurum bozukluğu tanılı hastalarda klopabin sağaltımı önerilmektedir. Geç diskinezi olan ve duygudurum düzenleyici sağaltım girişimlerine dirençli oldukları için iki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı iki ve şizoaffectif bozukluk tanılı iki hastaya klopabin sağaltımı başlanmıştır. Geç diskinezinin değerlendirilmesi Rockland Simpson Geç Diskinezi Değerlendirme Ölçeği ile Ocak 1994'te ve Ocak 1998'de yapılmıştır. Hastaların yaşları 37-54 arasındadır. Klopabin öncesi antipsikotik ilaç kullanım süreleri 19-168 ay arasındadır. Üç ile 18 aylık klopabin kullanımı sonrası tüm olguların toplam diskinezi puanlarında azalma görülmüştür. Duygulanım bozukluğu tanılı (iki uçlu duygudurum bozukluğu veya şizoaffectif bozukluk tanılı) ve sağaltımlara dirençli olgularda geç diskinezi gözleendiği zaman klopabin önerilecek ilaç olmalıdır. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2000; 1(4):235-240)

Anahtar sözcükler: Geç diskinezi, duygudurum bozukluğu, sağaltıma direnç, klopabin

Clozapine in tardive dyskinesia: four treatment resistant patients with mood disorder

SUMMARY

Tardive dyskinesia (TD) appears relatively late in the treatment with antipsychotic drugs. Advanced age, female gender, and diagnosis of mood disorder were associated with increased risk of TD. With clozapine treatment, patients with pre-existing tardive dyskinesia began therapy, and their symptoms improved dramatically. Two bipolar and two schizoaffective patients with the diagnosis of TD had been initiated clozapine treatment, because they were treatment-resistant to mood stabilizers. For the assessment of TD, Rockland-Simpson Tardive Dyskinesia Scale were used in January 1994 (before the initiation of clozapine treatment) and in January 1998. The age of the patients ranged from 37 to 54. The duration of the neuroleptic treatment prior to clozapine was 19 to 168 months. After 3 to 18 months of clozapine treatment, the rating scores were reduced in all four patients. The occurrence of TD in a treatment-resistant patients with mood disorder (bipolar or schizoaffective disorder) is a criterion that should be addressed during patient selection for clozapine treatment. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2000; 1(4):235-240)

Key words: tardive dyskinesia; mood disorder; treatment-resistant; clozapine

¹ Efes Günleri-Uluslararası Bipolar Günleri, Kuşadası, 1998 poster bildirisi olarak sunulmuştur.

² Yrd.Doç.Dr., Ege Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD Bornova/İzmir.

Yard.Doç.Dr. Fisun AKDENİZ, Ege Üni. Tıp Fak. Psikiyatri ABD 35100 Bornova/İzmir.

e-posta: fisunakdeniz@superonline.com

GİRİŞ

Geç diskinezi (GD) antipsikotik ilaç kullanımı sonunda ortaya çıkan anormal istemsiz hareketlerle karakterize bir bozukluktur. Uzun süre antipsikotik ilaç sağıltımı alan hastaların yaklaşık % 15-20'sinde görüldüğü bildirilmiştir. İleri yaş, kadın cinsiyeti, beyin işlev bozukluğunun varlığı, mental retardasyon, duygudurum bozukluğu tanısı, antipsikotik ilacın tipi, dozu, kullanım süresi ve tipi (kesikli-sürekli kullanım), beraberinde antikolinerjik ilaç kullanımı, diabetes mellitus ve antipsikotik ilaç kullanımı ile birlikte erken ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkiler GD için risk etkenlerindendir.¹⁻⁷ Duygudurum bozukluğu tanısı ile sağıltılan hastalar kısa süre ve düşük dozlarda antipsikotik ilaç kullanmalarına rağmen erken yaşlarda geç diskinezi geliştirebilirler. Antipsikotik ilaçlara maruz kalan iki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı hastaların % 9-64'ünde GD görüldüğü bildirilmektedir.⁸ Ayrıca yineleyici dozlarda ve kesikli antipsikotik ilaçlara maruz kalanlar ve ileri yaştaki hastalarda riskin daha da arttığı bildirilmektedir.⁸⁻¹⁰ Bu hastalar sıklıkla şizofrenik bozukluk tanısı ile izlendikleri için; manik, karma ve depresif epizod sırasında psikotik belirtiler gözlemlendiği için; ya da duygudurum düzenleyicilerine yeterli yanıt vermedikleri için diğer duygudurum bozukluğu tanılı hastalara göre daha uzun süre antipsikotik ilaçlara maruz kalırlar.¹⁰ Duygudurum bozukluğu tanısı konan bir hastada GD geliştiği zaman bu diskinezinin geri dönüşünün ve sağıltımının güç olduğu belirtilmektedir.³

Pek çok araştırmacı ve klinisyen şizofrenik bozukluk sağıltımı dışında, sağıltımlara dirençli duygudurum bozukluğunun sağıltımında klopapin kullanımını önermektedir.¹¹⁻¹⁵ Klopapinin diğer bir kullanım alanı da GD sağıltımıdır. 1980 yıllarından beri pek çok yayında tipik antipsikotiklere bağıli diskinezik hareketlerin, Parkinson Hastalığının ve hatta esansiyel tremorun sağıltımında klopapin önerilmektedir.¹⁶⁻¹⁸ Klopapin kullananlarda GD belirtilerinin dramatik olarak düzeldiği bildirilirken,¹⁹ daha önce antipsikotik ilaç kullanmamış olan klopapin kullanan hastalarda geç diskinezi riskinin azaldığı açıklık kazanmamıştır.²⁰

Tipik ya da klasik antipsikotik ilaç kullanan kimi hastalarda ilacın kesilmesi ile birlikte istemsiz hareketlerin şiddetinde artış gözlenir. Ya da antipsikotik ilaç sağıltımı ile kimi hastalarda var olan geç diskinezi baskılanır ya da maskelenir. Atipik antipsikotik ilaçlarla gözlenen ve bildirilen ekstrapiramidal yan etkiler ve geç diskinezi düzelmenin tipik antipsikotiklerin doz artırılması ile gerçekleşen diskinezinin baskılanması ile bağılantılı olup olmadığı açıklık kazanmamıştır. Bu durumu araştırmanın bir yolu atipik antipsikotik ilacın kesildikten sonra geç diskinezinin tekrar ortaya çıkıp çıkmayacağının gözlenmesidir. Ancak etik nedenlerle bu durum araştırılmamaktadır. Diğer bir olası araştırma yolu ise, ilacı kullanırken zaman içinde geç diskinezi belirtilerinde basamaklı olarak düzelme olup olmadığının gözlenmesidir. Ancak bu durumu ilaç kullanımından bağımsız olarak kendiliğinden (spontan) düzelme ile ayırmak güçtür. Yayınlanan çalışmaları gözden geçirdiğimiz zaman, atipik antipsikotik ilaç kullanımı sırasında geç diskinezi belirtilerinin azalması-nın ilaç kullanma süresinin artması ile birlikte olduğu dikkat çekmektedir.²¹

YÖNTEM VE GEREÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği Affektif Hastalıklar Birimi tarafından izlenen geç diskinezi tanılı duygudurum bozukluğu olan olguların izleminde klopapin kullanımı dikkat çekmiştir. Klopapin kullanan ve üç yıl öncesi geç diskinezi tanısı konan dört olgu saptanmıştır. İki uçlu duygudurum bozukluğu tanılı iki hastanın cinsiyeti kadın, şizoaffektif bozukluk tanılı iki hastadan birinin cinsiyeti erkektir.

Geç diskinezinin değerlendirilmesi için "Rockland Simpson Geç Diskinezi Değerlendirme Ölçeği" (RS-GD) kullanılmıştır. Ölçek Noyan ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye çevrilmiş ve güvenilirlik çalışması yayımlanmıştır.²² Geç diskinezi değerlendirme ölçeği ile yüz, boyun-gövde, üst ve alt ekstremiteler ve tüm bedendeki istemsiz hareketler incelenmiştir. Parkinsonizmi değerlendirmek için Chouinard tarafından geliştirilmiş olan ölçek kullanılmıştır. Olguların ilk

değerlendirmeleri ve geç diskinezi tanıları Ocak 1994'te (tüm olgularda klozapin sağaltımı başlamadan önce) yapılmıştır. İkinci değerlendirme Ocak 1998'de, tüm olgular klozapin kullanırken tekrarlanmıştır. Klozapin, olgular tüm duygudurum düzenleyici ilaç stratejilerine dirençli oldukları için başlanmıştır. Olguların klozapin kullanım süreleri 3-18 ay arasındadır.

OLGULAR

Olgu 1

Bayan E.O., 57 yaşında evli, ev hanımı, iki uçlu duygudurum bozukluğu tip I, hızlı döngülü gidiş gösteren ve duygudurum düzenleyici sağaltım girişimlerine dirençli bir olgudur. İlk ruhsal yakınmaları ve antipsikotik ilaç kullanımı 42 yaşında olmuştur. Hastalığı süresince antipsikotik ilaçlar kullanmıştır. Depresif epizodları melankolik özellikli ve psikotik bulgulu, manik epizodları ise genellikle orta şiddette ve psikotik bulgusuzdur. Hastalığın seyri sırasında depresif epizodların toplam süresi 33 ay, manik epizodların toplam süresi ise 9 aydır. Dildeki diskinezik (istemsiz) hareketler ilk kez hasta 52 yaşında iken izleyen psikiyatr tarafından saptanmıştır. Üç yıllık izlem sırasında diskinezik hareketlerin ve hastalığın gidişinin şiddetlendiği gözlenmiştir. Nisan 1997'de klozapin sağaltımına başlanmıştır. Klozapin başlanıncaya kadar kümülatif tipik antipsikotik ilaç kullanım süresi 19 ay, lityum kullanım süresi 108 ay, karbamazepin kullanım süresi 20 ay ve valproat kullanım süresi 18 aydır. Ocak 1998'de geç diskinezi değerlendirilmesi sırasında günde 100 mg klozapin ve 600 mg lityum karbonat kullanıyordu. Klozapin öncesi dilin dışarı çıkması, tremor, koreoatetoid tarzda istemsiz hareketler ve gövdede sallanma hareketleri vardı. Klozapin başladıktan sonra oro-fasial istemsiz hareketlerin şiddetinde değişiklik olmazken, gövdedeki diskinezik hareketlerin şiddetinde azalma ve hastalığın seyrinde düzelme görülmüştür. Toplam RS-GD puanları 18'den 9'a düşmüştür.

Olgu 2

Bayan N.Ö., 54 yaşında evli, ev hanımı, iki uçlu duygudurum bozukluğu tip I, hızlı

döngülü gidiş gösteren ve duygudurum düzenleyici sağaltım girişimlerine dirençli bir olgudur. İlk ruhsal yakınmaları ve antipsikotik ilaç kullanımı 32 yaşında olmuştur. Depresif epizodların şiddeti ağır ve melankolik özellikli, manik epizodların şiddeti ise orta olmaktadır ve hiçbir zaman psikotik bulgu yaşamamıştır. Depresif epizodların toplam süresi 30 ay ve manik epizodların toplam süresi 32 aydır. Kümülatif antipsikotik ilaç kullanım süresi 61 ay, lityum kullanım süresi 163 ay ve valproat kullanım süresi 24 aydır. Hasta 49 yaşında iken ağız çevresindeki istemsiz hareketleri dikkat çekmiştir. Üç yıllık izlem sırasında diskinezik hareketlerinin şiddeti ve hastalık seyri kötüleşmiştir. Klozapin başlanmadan önce hem oro-fasial, hem de periferik diskinezik hareketleri vardı. Klozapin sağaltımına Haziran 1996'da başlanmıştır. Ocak 1998'de günde 100 mg klozapin ve 75 mg venlafaksin kullanmaktaydı. Klozapin kullanımı sırasında özellikle bacak ve ayaklarındaki istemsiz hareketleri kaybolmuş ve oro-fasial istemsiz hareketlerinin ve duygudurum bozukluğunun şiddeti (epizod sıklığı ve şiddeti) azalmıştır. Toplam diskinezi puanları 32'den 12'ye düşmüştür.

Olgu 3

Bayan H.Ç., 50 yaşında evli, ev hanımı, şizoaftektif bozukluk-bipolar tip tanısı konan, sağaltımlara dirençli bir olgudur. İlk ruhsal yakınmaları ve antipsikotik ilaç kullanımı 24 yaşında olmuştur. Depresif ve manik epizodlar ağır şiddette ve psikotik bulgudur. Depresif epizodlarının toplam süresi 31 ay, manik epizodlarının toplam süresi 30 ay ve karma epizodlarının toplam süresi 2 aydır. Kümülatif antipsikotik ilaç kullanım süresi 60 ay, lityum kullanım süresi 150 ay, karbamazepin kullanım süresi 86 ay ve valproat kullanım süresi 24 aydır. Çenedeki istemsiz hareketleri ilk kez hasta 45 yaşında iken dikkat çekmiştir. Oro-fasial istemsiz hareketleri egemendi ve üst ekstremitelerinde de ılımlı düzeyde istemsiz hareketleri vardı. Üç yıllık izlemde diskinezik hareketlerin ve hastalığın şiddeti artmıştır. Klozapin kullanımına Temmuz 1997'de başlanmıştır. İkinci kez geç diskinezisi değerlendirildiği sırada günde 100 mg klozapin ve 900 mg lityum kullanmaktaydı. Klozapin başladıktan sonra istemsiz hareketlerin

şiddetinde ılımlı azalma ve şizofrenik bozukluk yönünden hastanın kısmi düzelme gösterdiği belirlenmiştir. Toplam diskinezi puanı 13'den 8'e düşmüştür.

Olgu 4

Bay H.Ş., 37 yaşında evli, işsiz, şizofrenik bozukluk-bipolar tip tanısı ile izlenen, sağaltımlara dirençli bir olgudur. İlk ruhsal yakınmaları ve antipsikotik ilaç kullanımı 18 yaşında olmuştur. Olgu uzun yıllar şizofrenik bozukluk olarak değerlendirildiği ve sağaltıma uyumu bozuk olduğu için depo formundaki yüksek doz-yüksek potensli antipsikotik ilaçlara ve elektrokonvülsif terapiye maruz kalmıştır. Depresif ve manik epizodların şiddeti ağır ve epizod süreleri uzundur. Depresif epizodların toplam süresi 32 ay ve manik epizodların süresi 49 aydır. Kümülatif antipsikotik ilaç kullanım süresi 168 ay, lityum kullanım süresi 78 ay ve valproat kullanım süresi 4 aydır. Hasta 31 yaşında iken el parmaklarındaki istemsiz hareketler dikkat çekmiştir. Üç yıllık izlem sırasında diskinezik hareketlerin şiddeti artarken, hastalık kötü gidiş göstermiştir. Ekim 1997'de klopabin sağaltımına başlanmıştır. Hasta değerlendirildiği sırada günde 150 mg klopabin ve 1200 mg lityum karbonat kullanıyordu. Sunulan olgular içinde en kısa süre klopabin kullanan hastadır. Klopabin kullanımı sırasında alt ekstremitelerdeki istemsiz hareketlerin ve parkinsonizmin şiddetinin azaldığı görülmüştür. Toplam diskinezik hareket puanları 17'den 13'e düşmüştür.

SONUÇ

Dört olgunun antipsikotik ilaç kullanım süreleri (19-168 ay arasında), günlük ortalama antipsikotik ilaç dozları (10-450 mg/gün klorpromazin eşdeğer dozu arasında) ve klopabin kullanım süreleri (3-18 ay arasında) birbirlerinden çok farklıdır. Bu nedenle olgulardaki istemsiz hareketlerin şiddetini karşılaştırmak ya da ilaca bağlı düzelmeden söz etmek güçtür. Bu kısıtlılıklar göz önünde tutularak, ikinci olgunun klopabin kullanım süresi en uzun ve klopabin kullanımı ile birlikte diskinezik hareketlerin şiddetindeki azalma en belirgindir. Dördüncü olgunun klopabin kullanım süresi en kısa ve klopabin

kullanımı sırasında istemsiz hareketlerin şiddetinde azalma en azdır. Yine en son olguda diskinezik hareketlerin çoğu ekstremitelerdedir, periferik tip geç diskinezi. Gövde-ekstremiteler tutulumu için genç olmak, yüksek potansli kümülatif antipsikotik ilaç dozuna maruz kalmak ve elektrokonvülsif sağaltımın risk etkenleri olduğu bildirilmiştir.¹ Dördüncü hasta genç bir hastadır ve 37 yaşındadır, diğer hastalara göre daha uzun süre antipsikotik ilaç kullanımına ve özellikle de parenteral antipsikotik ilaç kullanımına ve hastalığın ilk yıllarında elektrokonvülsif sağaltıma maruz kalmıştır. Klopabinin anti-diskinezik etkinliği varsa, oro-fasial ve periferik diskineziye etkisinin farklı olup olmadığı bilinmemektedir. Hasta daha sonra sağaltıma uyumsuzluğu nedeniyle klopabin kullanımını bıraktığı için klopabinin periferik tip geç diskinezi üzerindeki etkileri gözlenememiştir. Olgu sayısının azlığına rağmen, klopabin kullanan duygudurum bozukluğu tanılı hastaların duygudurum epizodlarının şiddetinin, sıklığının ve sürelerinin azaldığı gözlenmektedir. Duygudurum düzenleyicilerine yanıt vermedikleri ve geç diskinezileri olduğu için yukarıda tanımlanan olgulara klopabin başlanmıştır. Klopabin kullanımı ile birlikte hem duygudurum bozukluğunun, hem de geç diskinezinin iyileştiği görülmüştür.

İki uçlu duygudurum bozukluğunun sağaltımında, özellikle duygudurum düzenleyici sağaltım stratejilerine dirençli olguların sağaltımında, yaygın olarak antipsikotik sağaltımına başvurulduğu ve yine bu hasta grubunun ekstrapiramidal yan etkiler ve geç diskinezi açısından daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. Ayrıca, tipik antipsikotiklerin iki uçlu duygudurum bozukluğunun gidişini olumsuz yönde etkilediği ve depresif epizodlara yol açtığı ile ilgili iddialar da vardır.²³ Yeni atipik antipsikotik ilaçların (risperidon, olanzapin ve ketiyapin) kullanımından önce yoğun tipik antipsikotik ilaçlara maruz kalmış sağaltımlara dirençli duygudurum bozukluğu tanılı olgularda klopabin kullanılmış ve epizod sıklığında ve şiddetinde azalma olduğu görülmüştür. Yeni atipik antipsikotik ilaçların duygudurum bozukluğu sağaltımında etkili oldukları ile ilgili yayınlar artmaktadır.^{8,24}

Risperidon, olanzapin ve ketiyapinin geç diskinezi üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar²⁵⁻²⁶ olduğu için daha çok olgu gözlemi ve klinik araştırmaya gereksinim vardır.

Klozapin etkinliği ve yan etki profili açısından duygudurum bozukluğunun sağaltımında ve özellikle geç diskinezi olan olgularda iyi bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Kane JM, Jeste DV, Barnes TRE ve ark: Tardive Dyskinesia: a Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington DC, American Psychiatric Press, 1992.
2. Doğaner İ, Noyan MA, Akdeniz FA ve ark: İki uçlu duygudurum bozukluğunda klinik ve sağaltım özellikleri ile geç diskinezi ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7:93-100.
3. Noyan MA: Geç diskinezi: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7:284-292.
4. Kane JM: Tardive dyskinesia in affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl. 5):43-47.
5. UK700 Group: Tardive dyskinesia in psychosis: are women really more at risk? *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:288-293.
6. Muscettola G, Barbato G, Pampallona S ve ark: Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:203-208.
7. Jeste DV: Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl. 4):27-42.
8. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA: Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl. 4):33-38.
9. Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE ve ark: Intermittent neuroleptic treatment and risk for tardive dyskinesia: Curacao extrapyramidal syndromes study III. *Am J Psychiatry* 1998; 155:565-567.
10. Brotman MA, Fergus EL, Post RM, Leverich GS: High exposure to neuroleptics in bipolar disorder patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:68-72.
11. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO: Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992; 32:270-280.
12. Kimmell SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY: Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(Suppl. 9):91-93.
13. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ: Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:411-417.
14. Dubovsky SL, Buzan RD: Novel alternative and supplements to lithium and anti-convulsants for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:224-242.
15. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL ve ark: Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998; 48:91-104.
16. Spirak B, Mester R, Abesgaus J ve ark: Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:318-322.
17. Bennett JP, Landow ER, Dietrich S, Schuh LA: Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease: moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction. *Mov Disord* 1994; 9:409-414.
18. Levin H, Reddy R: Clozapine in the treatment of neuroleptic-induced blepharospasm: a report of four cases. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:140-143.
19. Glazer WM: Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl. 4):21-26.
20. Kane JM, Woerner MG, Pollack ve ark: Does clozapine cause tardive dyskinesia? *J Clin Psychiatry* 1993; 54:327-330.

21. Glazer WM: Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl. 3): 16-21.
22. Noyan MA, Akdeniz F, Doğaner İ, Coşkunol H: Rockland Simpson Geç Diskinezi Değerlendirme Ölçeği güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1999; 10:13-20.
23. Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990.
24. Ghaemi SR, Goodwin FK: Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:354-361.
25. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE ve ark: Atypical antipsychotic agents: a critical review. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57:238-255.
26. Lykouras L, Yannakis R, Hatzimanolis J, Christodolou GN: Two cases of risperidone-induced tardive dyskinesia and a review of the literature. *Eur Psychiatry* 1999;14:245-247.