

Akatizide Serum Demir Düzeyleri

Ali ÇAYKÖYLÜ, İrfan COŞKUN, Orhan DENİZ, Hülya AKSOY, Füsün SEVİMLİ, İsmet KIRPINAR

ÖZET

Akatizi nöroleptik alanlarda sık görülen, rahatsız edici ve patogenezi bilinmeyen bir yan etkidir. Demir yetersizliği akatizide bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. Nöroleptik tedavisi alan hastalarda demir metabolizması değişiklikleri ile akatizi gelişmesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, 30 akatizili hasta eşleştirilmiş 30 akatizisi olmayan hastayla karşılaştırıldı. İki grup arasında serum demiri, transferrin, saturasyon yüzdesi ve ferritin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Ancak total demir bağlama kapasitesi akatizili grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgular demir metabolizması değişiklikleri ile akatizi arasındaki ilişkiyi araştıran ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Akatizi, demir, nöroleptikler

Düşünen Adam; 1977, 10 (2): 20-25

SUMMARY

Akathisia is a common and distressing side effect of neuroleptics with unknown pathogenesis. Iron deficiency have been proposed as a risk factor in akathisia. In order to study the relationship between iron metabolism changes in patients with having neuroleptic and akathisia development, we have compared 30 patients with akathisia to 30 matched patient without akathisia. There were no significantly differences in serum iron, transferrin, percentage saturation and ferritin levels between two groups. But total iron-binding capacity was higher in patients with akathisia than patients without akathisia. These findings indicate the requirement of further studies research the association between akathisia and iron metabolism changes.

Key words: Akathisia, neuroleptics, iron

GİRİŞ

Akatizi sık görülen ve patofizyolojik temeli belirsiz bir ekstrapiramidal belirtidir. Klinik olarak huzursuzluk öznel ve nesnel işaretleri ve hareket etme dürtüsü ile belirli olup, sıklıkla antipsikotik tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkar (1,2,3). Gibb ve Lees akatizi teriminin tarihçesini verdikleri yazılarında Yunanca'da "oturamama" anlamına gelen akatizi teriminin, ilk defa 1902 yılında Haskovec tarafından, anksiyete ve histeri gibi psikolojik durumlara bağlı olarak ortaya çıkan bir görüngü olarak

kullanıldığını, Sicard'ın benzer bir sendromu idiyopatik ve postensefalitik Parkinson sendromunda gösterdiğini ve Sigwal ve ark. 1947'de belki de ilk defa, promethazine alan hastalarda ilaca bağlı akatiziyi tanımladığını belirtmektedirler (4).

Bugün için patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Parkinson hastalığı tablosunun bir komponenti olarak ortaya çıkması, normal dopaminerjik etkinliğin bozulmasının sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Tipik anti-ekstrapiramidal sendrom ilaçları, akatiziyi düzeltmede tam etkili değildir. En

etkili ilaçlar beta adrenerjik reseptör antagonistleri olarak bildirilmektedir (1,5,6).

Akatizi, sık olarak ilaca bağlı bir yan etki olarak ortaya çıkmaktadır. Bu konuda ilk geniş araştırma 1961'de Ayd tarafından antipsikotik ilaç alan geniş bir hasta grubunda yapılmıştır. Araştırmacı, 3775 antipsikotik ilaç kullanan hastayı değerlendirdiği çalışmasında akatizinin görülme sıklığını % 21.2 olarak tespit etmiştir (7). Sachdev (8) farklı antipsikotik ilaç kullanan hastalarda ortaya çıkan akut akatizi oranlarını değerlendirdiği gözden geçirme yazısında klopazinle % 0-39, remoksidridle % 0-81, sülpiridle % 7.9-44 ve amisülpiridle % 21.5 oranlarında akatizi göstermiştir. Sachdev (9) ilaca bağlı akatizi epidemiyolojisi üzerine yaptığı bir başka çalışmasında antipsikotik ilaç uygulamasında kronik akatizi görülme sıklığını genel olarak % 25 (% 10-75) olarak bildirmiştir.

Nöroleptik ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan akatizinin akut, geç ve yoksunluk diye 3 tipi tanımlanmıştır. Tedavinin ilk 3 ayında görülen akut akatizi, 3 aydan daha geç dönemde ortaya çıkan ise geç akatizi olarak tanımlanmaktadır (2,10).

Antipsikotik uygulamasında sık ortaya çıkmasına ramen, akatizi sadece bu ilaçlara özgü bir yan etki değildir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin antagonistleri, heterosiklik anti-depresanlar, karbamazepin, etosüksimid, kalsiyum kanal blokerleri ve lityumla da akatizi olguları bildirilmiştir. Ayrıca beyin hastalıklarında da (ensefalitis letarjika, Parkinson, travmatik beyin lezyonları, subtalamus ve bazal ganglionları tutan abseler) görülebilmektedir. Antipsikotik alan olguların alkol almalarının akatizi olasılığını artırdığına, sigara için kadınlarda akatizinin nesle belirtilerinin daha sık olduğuna dair çalışmalar vardır. Ayrıca akatizi ve geç diskinezi arasında bağ olduğu kabl edilmektedir (3,10,11).

Akatizi ekstrapiramidal belirtiler içinde bugün bile nedenleri en az anlaşılanıdır. Akatiziyi açıklayacak inandırıcı nöroanatomiik bağıntılar gösterilememiştir. Genellikle yüksek doz antipsikotik uygulanması veya dozdaki ani yükseltmelerin akatizi eğilimini artırdığı kabul edilmektedir (3,7,8,12).

Patofizyolojik temeli açıklamak üzere ileri sürülen etkenlerden diğeri ise demir yetersizliğidir. Demir eksikliğinin akatiziye predispozan bir faktör olduğu ve akatizi olasılığını artırdığına ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır (3,10,13-16). Nöroleptik tedavinin ya serum demir ve transferrin seviyelerini düşürerek akatiziye neden olduğu, ya da başlangıçta düşük olan demir ve transferrin düzeylerinin nöroleptik tedavinin ilk haftalarında akatizi eğilimini artırdığı ileri sürülmektedir (16).

O'Loughlin ve ark. akut akatizi gelişen 8 hastada başlangıçta normal sınırlarda olan demir ve transferrin düzeylerinin 2-3 haftalık izleme sonunda akatizi skorlarındaki yükselmeye eşlik eden düşüşler gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak akatizi gelişen psikiyatrik hastalarda, serum demiri veya transferrin düzeyleri gibi demir metabolizmasına ilişkin değişkenlerde farklılık bulmayan çalışmalar da vardır (8,9).

Biz bu çalışmada nöroleptik tedaviye uyumu bozan önemli bir yan etki olan akatizinin patofizyolojisini açıklamak üzere öne sürülen ve önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar yayınlanan demir metabolizmasına ilişkin değişiklikler ve akatizi gelişimi arasında bağ kurulabileceği şeklindeki varsayımımızı sınadık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 1996-Ocak 1997 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği'nde yatırılarak tedavi altına alınan, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı alan hastalarda gerçekleştirildi (17). Çalışma için seçilen hastalar ya daha önceden nöroleptik kullanmamış veya 2 aydan fazla düzenli nöroleptik kullanma öyküsü olmayan ve en az 2 ay hiç ilaç almayan hastalardı.

Nörolojik ve dahili bir hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya katılan hastalara nöroleptik ve biperidenden başka ilaç verilmedi. Ek ilaç alma zorunluluğu doğan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların sosyodemografik özelliklerini kendi oluşturduğumuz bir formla kaydettik. Bu koşulları taşıyan hastalara klinik özellikleri gözönünde bulundurularak, aynı stratejiler izlenerek nöroleptik ilaç uygulandı. Hastalara verilen ortalama nöroleptik

dozlarını bunların haloperidol eşdeğeri olarak belirledik. 3 hafta sonunda Barnes Akatizi Skalası ve Simpson-Angus Skalası ile akatizi derecelerini saptadık.

Barnes Akatizi Skalası (18) akatizinin şiddetini 6 itemle (0-akatizi yok, 1-şüpheli akatizi, 2-hafif akatizi, 3-orta derecede akatizi, 4-belirgin akatizi, 5-şiddetli akatizi) belirten bir ölçektir. Simpson-Angus Ekstrapiramidal Belirti Ölçeği (19) ise Parkinsoniyen sendrom, akatizi ve distoni alt ölçeklerinden oluşmuş olup akatizi 0-3 arasında derecelendirilmiştir. Barnes Akatizi Skalası'ndan en az 2 ve daha fazla puan alan hastalar akatizili olarak kabul edildi. Simpson-Angus akatizi alt ölçeği ise iki grubun akatizi ortalama değerlerini karşılaştırmak için kullanıldı.

Çalışmanın yapıldığı 9 ay süresince akatizi gözlenen 30 ve gözlenmeyen 30 hastadan nöroleptik tedavinin başlamasından 3 hafta sonra sabah saatlerinde kan örnekleri oturma pozisyonunda ve turnikesiz olarak alındı. Bu kan örnekleri derhal biyokimya laboratuvarında, 5000 devirde 10 dk santrifüj edilip 20° C'de deep freeze de toplandı. 9 ay sonunda toplanan

serumlarda demir ferritin, saturasyon yüzdesi, TDBK ve transferrin düzeyleri bir biyokimya uzmanı tarafından ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirmeler için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi olan Student t testi, ki-kare testi ve regresyon analizi kişisel bilgisayarda statgraph paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hastalara ait sosyodemografik ve antipsikotik ilaç dozlarıyla ilgili veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Akatizi görülen ve görülmeyen hastaların belirlenen kan tetkiklerinin ortalama sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda yüksek potensli nöroleptikler kullanıldı ve akatizili ve akatizis hasta grupları arasında nöroleptik dozları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Her iki grupta da doz yükseltilmesi aynı stratejiler takip edilerek yapıldı. Her iki grup arasında akatizi için birer risk faktörü olduğu iddia edilebilecek yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum sigara kullanımı gibi değişkenler ara-

Tablo 1. Akatizili ve akatizili olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Akatizili grup	Akatizili olmayan grup	p değeri
Yaş	34.86±11.65	34.46±11.70	0.894 AD
Cinsiyet			
Erkek	11	9	
Kadın	19	21	0.784 AD
Medeni durum			
Evlü	14	11	
Bekar-dul	16	19	0.601 AD
Sosyo-ekonomik düzey			
İyi	2	4	
Orta	22	20	
Kötü	6	6	0.683 AD
Eğitim düzeyi			
Yok	8	5	
İlk	18	17	
Orta	2	6	
Yüksek	2	2	0.436 AD
Alkol			
Var	2	3	
Yok	28	27	0.640 AD*
Sigara			
Var	14	12	
Yok	16	18	0.794 AD*
Antipsikotik dozu**	18.66±1.96	20.33±1.66	0.512 AD
Angus-Simpson ölçeği	4.23±0.58	1.26±0.44	<0.0001 A
Ortalama değeri			
Barnes akatizi ölçeği	2.63±0.19	0.36±0.09	<0.0001 A
Ortalama değeri			

A: anlamlı, AD: anlamlı değil, * Yates düzeltmeli, ** Haloperidol eşdeğeri.

Tablo 2. Demir metabolizması değişkenlerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Akatizili grup	Akatizili olmayan grup	p değeri
Serum demir	84.43±4.53	92.03±8.67	0.440 AD
Serum transferrin	238.8±6.66	229.73±6.05	0.318 AD
Ferritin	104.23±15.68	114.68±12.95	0.609 AD
TDBK	340.93±7.03	320.66±5.37	0.025 A
Satürasyon %	27.16±1.64	30.1±2.27	0.301 A

AD: anlamlı değil, A: anlamlı.

sında anlamlı istatistiksel farklılık bulunamadı. Bu verilerin analizi sonucunda akatizili grupta non-akatizik gruba göre TDBK istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Nöroleptiklerin hem akut hem de kronik kullanımları sırasında ortaya çıkan ve sıkıntı verici bir içsel motor huzursuzluk ve yerinde duramama ile belirgin olan akatizi, önemli ekstrapiramidal yan etkilerdendir. Antipsikotik tedaviyi güçleştiren ve hasta hekim işbirliğini etkileyen, hastaları saldırganlık ve intihar davranışı içine sokabilen önemli bir sorun kaynağıdır (2,4,12,20,21,22).

Etiyopatogenezle ilgili birtakım varsayımlar ileri sürülmüştür. Bunlardan biri ve en çok üzerinde durulanı demir metabolizmasıyla ilgili bir bozukluk olduğu varsayımdır. Son zamanlarda akatizi ve demir arasındaki ilişkinin varlığı tartışmaya açılmıştır (3,14,16,23,24).

Brown ve ark. (15) 13 kronik akatizili hastada serum demir konsantrasyonu ve satürasyon yüzdesini anlamlı olarak düşüğünü, total demir bağlama kapasitesinin (TDBK) arttığını göstermiştir. Barton ve ark. (25) 15 akatizi gelişen hastayı aynı sayıda non-akatizik hasta ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, plazma ferritin düzeylerinin akatizisi olanlarda anlamlı olarak düşük olduğunu ve plazma demir düzeyleri ile akatizi şiddeti arasında anlamlı bir ters ilişki bulunduğunu gösterdiler.

O'Loughlin ve ark. (16) nöroleptik tedavisi alan 30 akut psikiyatrik hastada tedavinin başlangıcı ve 16. gününde yapılan ölçümlerle akatizi gelişen hastalarda serum demir ve transferrin düzeylerinde aka-

tizi gelişmeyenlere göre anlamlı düşmeler geliştiğini gösterdiler.

Barnes ve ark. (13) uzun süredir tedavi gören 105 şizofrenik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kronik akatizi ve serum demir konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki bulamazken, öznel huzursuzluk belirtisi olmayan "psödoakatizi"lilerde serum demir ve satürasyon yüzdelere kronik akatizili hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdiler.

O'Loughlin ve ark. (16) demir ve akatizi arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere iki kuram üzerinde durmaktadır. Bunlardan biri nöroleptik tedavinin giderek serum demir ve transferrin seviyelerini etkilemesi ile akatizi geliştiği, diğeri ise başlangıçta düşük olan demir ve transferrin seviyelerinin nöroleptik tedavinin ilk birkaç haftasında akatizinin gelişmesine neden olduğudur. Her iki durumda da akatizili olgularda serum demirinin düşüklüğü söz konusudur.

Araştırmacılar akatizili ve akatisiz grup arasında nöroleptik tedaviye başlamadan önce demir ve transferrin seviyelerinin farklı olmadığını ancak nöroleptik tedavinin ikinci haftası sonunda akatizi gelişen grupta demir ve transferrin seviyelerinin ilk ölçümlere göre anlamlı olarak düşüş gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmacılar akatiziyi daha çok nöroleptiklerin transferrin seviyesini düşürmesine bağlamıştır.

Transferrin insan vücudunda demirin esas taşıyıcı proteinidir ve insan beyinde demir metabolizmasının regülasyonunda yer alır. Böylece transferrin seviyesindeki düşme birtakım beyin bölgelerinde mevcut demirde göreceli bir azalmaya neden olabilecektir. Nöroleptikler tarafından akut reseptör blokajı ile sinaptik aralıkta taşıyıcı protein azalmasından dolayı demirin görece eksikliği bazı hastalarda akatizi durumuna bağlanabilir (16).

Bizim çalışmamızda akatizili hastalarla akatizisi olmayanlar arasında serum demir ve transferrin seviyeleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadık. Ancak serum demirinde anlamlı olmayan düşmeye karşılık transferrin yine anlamlı olmayan bir artış vardı. Ayrıca akatizik hastaların TDBK, akatizik olmayanlardan anlamlı şekilde daha yüksekti. TDBK

kandaki mevcut transferrinin total miktarını yansıtır. TDBK'nin artışı sıklıkla demir eksikliğine işaret eder (26).

Akatizili hastalarda serum demirindeki düşüşün akatizisiz hastalara göre anlamlı bulunmaması nöroleptik uygulamasında akut etkiyle serum demirindeki düşüşün yanında akut dönemde TDBK'nin anlamlı olarak yükselerek demir düşüşünü kompanse etmesiyle açıklanabilir.

Akatizi ve demir arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda demirin iki farklı yolla beyin işlevlerini etkileyebileceği bildirilmiştir. Bunlardan birisi demirin dopaminerjik sistemde oynadığı rol ve ikincisi demirin aksonların myelinizasyonu üzerindeki etkisidir (27). Beyindeki demir düzeyi azalırse elektiriksel bir impuls oluşur ve dopamin salınımına neden olur. Dopamin ya postsinaptik olarak, yani bir sonraki sinir hücresi tarafından ya da orijinal hücre tarafından perisinaptik olarak bağlanır.

Eğer bir sonraki sinir hücresi tarafından bağlanırsa, dopamin D2 reseptörüne bağlanır ve sinir hücresini uyarak impuls bir hücreden diğerine itilir. Eğer dopamin aynı hücre tarafından bağlanırsa D1 reseptörüne bağlanır ve hücreden daha fazla dopamin salınımını engelleyen negatif bir feed back oluşturur. Demir eksikliği vakalarında D2 reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı azalır.

Bunun sonucunda dopaminin bir sonraki hücreyi uyarıcı etkisi azalarak iletilen impulsların sayısı da azalır. D2 reseptörlerinin sayısındaki ve duyarlılığındaki azalmaya yol açabilecek olaylar üzerinde 3 muhtemel açıklama üzerinde durulmaktadır.

1. Demir nörotransmitterlerin bağlandığı dopamin reseptör alanının bir parçası olabilir.
2. Reseptörün yer aldığı membran-lipid tabakası ile demirin ilişkisi halen tartışılmaktadır.
3. Demirin D2 reseptörlerinin sentezine katıldığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (13,15,16,23,24,27-30).

Bir akatizi varyantı olarak ortaya çıktığı ileri sürülen tardiv diskinezili olgularda da demir metabolizması değişikliklerinin rolü olduğu son zamanlarda ileri sürülmüştür (22,31,32).

D2 dopamin reseptörlerinin demir içeren bir protein olduğu ve düşük serum demirinin D2 reseptörlerinde hipofonksiyona sebep olduğu ve buun da antipsikotik ilaç kullanan hastaları akatiziye daha duyarlı kıldığı bildirilmiştir (28,29,30). Yine antipsikotik ilaçların demirle bağlanma kapasitesinin akatizi oluşturabilmelerine bağlı olduğu ortaya konmuştur (23,24). Ayrıca antipsikotik tedavinin belirli beyin bölgelerinde demirin birikmesine yol açabilmesi ihtimali, merkezi sinir sisteminde demirin bağlanması ve bunu izleyerek depolanmasına bağlı olarak demirin işlevsel azalmasıyla sonuçlanabilir (31,32).

Bu varsayımların en güçlüsü hangi nedenle olursa olsun beyinde D2 reseptörlerinin inaktivasyon ve hipofonksiyonu hipotezidir (1,2,4,10,14,16,23,24). Braude ve Barnes (22) bunun dopamin reseptör blokajı şeklinde anlatılmasının kolay olmadığını bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda bulduğumuz demir ve ferritin seviyelerindeki düşmeye karşın transferrin seviyelerinde anlamlı olmayan yükselmeler, nöroleptiklerin toksik etkiyle kan-beyin bariyerinden aşırı demir geçişini sağlayarak beyin bazı bölgelerine demir artışı sağlarken serum demirinde anlamlı olmayan düşmelere neden olduğunu bulan çalışma sonuçları ile uyumlu görülmektedir (31). Bu, ya beyne aşırı miktarda geçen demirin oksik etkisiyle dopamin D2 reseptör hipoaktivitesi oluşması ya da demirin beyin bazı bölgelerinde aşırı birikmesi sonucu D2 reseptörü işlevinin yerine getirilmesi için ortamda yeterince kalmamasıyla açıklanabilir (13,31,33).

Çalışmamızdaki demir metabolizması ölçümlerinin serumda ve tedaviye başlanmadan önce yapılmış olması sonuçları kısıtlayıcı etmenlerdir. Konunun iyi tasarlanmış ileri dönük çalışmalarla ve özellikle beyin-omurilik sıvısında yapılacak ölçümlerle irdelenmesi, nöroleptik uygulanması sırasında ortaya çıkan bu ciddi sorunun önlenmesi yanında nöroleptiklerin etki düzeneği ile ilgili ek bilgilere de ulaşmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Riley DE, Lang AE: Movement disorders. Neurology in Clinical Practise. Second Edition. USA, Butterworth-Heinemann, 1996.
2. Eadie MJ: Neuroleptic-induced movement disorders. First Edition. Drug therapy in neurology. Longman Group UK Limited,

1992.

3. Buckley PF, Meltzer HY: Treatment of schizophrenia. Textbook of psychopharmacology. First Edition, Washington, American Psychiatric Press Inc 1995.
4. Gibb WRG, Less AJ: The clinical phenomenon of akathisia. J Neurol Neurosurg 49:861-66, 1986.
5. Zembilci N: İlaçların etkisiyle oluşan hareket bozuklukları. Sinir sistemi hastalıkları. 3. baskı, İstanbul Üniv Basımevi ve Film Merkezi, 1995.
6. Stanilla JK, Simpson GM: Drugs to treat extrapyramidal side effects. Textbook of psychopharmacology. First Edition. Washington, American Psychiatric Press Inc 1995.
7. Ayd F: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. JAMA 175:1054-60, 1961.
8. Sachdev P: The epidemiology of drug induced akathisia: Part I. Acute akathisia. Schizophrenia Bulletin 3:431-49, 1995.
9. Sachdev P: The epidemiology of drug induced akathisia: Part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisia. Schizophrenia Bulletin 3:451-61, 1995.
10. Yüksel N: Antipsikotiklere bağlı hareket bozuklukları ve tedavisi. 3P Dergisi 4:19-26, 1996.
11. Marder SR, Van Putten T: Antipsychotic medications. Textbook of psychopharmacology. First Edition. Washington, American Psychiatric Press Inc 1995.
12. Braude WM, Barnes TRE, Gore SM: Clinical characteristics of akathisia. A systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. Br J Psychiatry 143:139-50, 1983.
13. Barnes TRE, Halstead SM, Little PWA: Relationship between iron status and chronic akathisia in an in-patient population with chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 161:791-96, 1992.
14. Barton AC: Plasma iron and trace element status in neuroleptic induced akathisia. Msc Thesis Univ of Aberdeen, 1988.
15. Brown KW, Glen SE, White T: Low-serum iron status and akathisia. Lancet i:1234-36, 1987.
16. O'Loughlin V, Dickie AC, Ebmeier KP: Serum iron and transferrin in acute neuroleptic induced akathisia. J Neurol Neurosurgery Psychiatry 54:363-64, 1991.
17. American Psychiatric Association. DSM-IV diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. APA, Washington, 1994.
18. Barnes TRE: A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry 154:672-76, 1989.
19. Simpson GM, Angus JWS: A rating scale for extrapyramidal side-effects. Acta Psychiatr Scand 44:11-19, 1970.
20. Brent DA, Kupfer DJ, Bromet EJ, et al: The assessment and treatment of patient at risk for suicide. Rev Psychiatry. Vol 7, Washington, American Psychiatric Press Inc 1988.
21. Adler LA, Angrist B, Reiter S, et al: Neuroleptic induced akathisia: a review. Psychopharmacology 97:1-11, 1989.
22. Barnes TRE, Braude WM: Akathisia variants and tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 42:874-78, 1985.
23. Pall HS, Williams AC, Blake DR: Iron, akathisia, and antipsychotic drugs. Lancet 27:1496, 1986.
24. Blake DR, Williams AC, Pall H: Iron and akathisia. Br Med J 292:1393, 1986.
25. Barton A, Bowie J, Ebmeier K: Low plasma iron status and akathisia. J Neurol, Neurosurgery Psychiatry 53:671-74, 1990.
26. Massey AC: Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. The Clinics of North America, First Edition. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992.
27. Baumgartner J: Çocuklarda demir eksikliği ve mental problemler. Sempozyum, 2. bölüm, 16-23, 1996.
28. Ben-Shachar D, Finberg JPM, Youdim MBH: Effect of iron chelators on dopamine D2 receptors. J Neurochemistry 145:999-1005, 1985.
29. Ben-Sahachar D, Jabowitz D, Youdim MBH: Dopamine D2 receptor modulation my brain non-haem iron. Br J Pharmacol 90:2, 1987.
30. Ben-Shachar D, Moudim MBH: Neuroleptic induced dopamine receptor supersensitivity and tardive dyskinesia may involve altered iron metabolism. Br J Pharmacol 90:95, 1987.
31. Campell WG, Raskind MA, Gordon T, et al: Iron pigment in the brain of a man with tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 142:364-65, 1985.
32. Yehuda S, Youdim MBH: Brain iron deficiency: biochemistry and behaviour. In: Youdim MBH (ed). Topics in neurochemistry and neuropharmacology. Taylor and Francis, 1988.
33. Hunter R, Blackwood W, Smith MC: Neuropathological findings in three cases of persistent dyskinesia following phenothiazine medication. J Neurochemistry 7:263-73, 1968.