

Atipik Antipsikotiklerle Ortaya Çıkan Bir Geç Diskinezi ve Süpersensitivite Psikozu Olgusu

Dr. Ali Çayköylü, Dr. Nazan Aydın, Dr. Filiz Karalar¹

ÖZET:

ATIPIK ANTİPSİKOTİKLERLE ORTAYA ÇIKAN BİR GEÇ DİSKİNEZİ VE SÜPERSENSİTİVİTE PSİKOZU ÖLGUSU

Geç diskinezi, yatkınlığı olan bireylerde genellikle uzun süreli antipsikotik kullanımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Klasik antipsikotiklerin kullanımı geç diskineziye yakalanma riskini artırmaktadır. Atipik antipsikotiklerden olanzapin ile bu riskin çok azaldığı hatta hiç olmadığı ileri sürülmektedir. Süpersensitivite psikozunda, geç diskinezi oluşumunda etkili olan mekanizmaya benzer bir mekanizmanın rol oynadığı ve bu iki durumun birlikte görülebileceği bildirilmektedir. Bu yazıda bir olgu üzerinde geç diskinezi ve süpersensitivite psikozu tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: geç diskinezi, süpersensitivite psikozu, atipik antipsikotikler, olanzapin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:37-40

ABSTRACT:

TARDIVE DYSKINESIA AND SUPERSENSITIVITY PSYCHOSIS DUE TO ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS: A CASE REPORT

Tardive dyskinesia emerges in the patient predisposed to the condition as a result of using long term antipsychotics. The usage of classical antipsychotics increase the risk of tardive dyskinesia. It has been claimed that the decrease or almost not having risk of tardive dyskinesia with olanzapine that is an atypical antipsychotic. It has been stated that in both supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia the causing mechanism are similar and these conditions may occur at the same duration of time. In this case-report, tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis will be discussed on the same case.

Key words: tardive dyskinesia, supersensitivity psychosis, atypical antipsychotics, olanzapine

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:37-40

GİRİŞ

Tardiv (geç) diskinezi, yatkınlığı olan bireylerde antipsikotiklerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak ilaç kullanmayı sürdürürken veya ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkan istemsiz hiperkinetik hareketlerle belirgin bir sendromdur (1, 2, 3, 4).

Tardiv diskinezi deyimi ilk defa 1964 yılında Faurbye ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Önceleri sadece antipsikotiklerin bu sendroma yol açtığı iddia edilirken, daha sonra trisiklik antidepressanların, antikonvülzanların, antihistaminiklerin, antiemetiklerin ve hatta benzodiazepinlerin de geç diskineziye neden olabileceği bildirilmiştir (5).

Klasik antipsikotikler genellikle kullanımı güvenli ilaçlar olarak kabul edilmekle beraber; parkinsonizm, akut ve geç distoni, akatizi, malign nöroleptik sendrom ve geç diskinezi gibi rahatsız edici yan etkiler yüzünden kullanım güçlüğü olan ilaçlardır.

Geç diskinezi oluşumunda en çok kabul gören

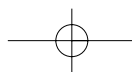
hipotez, nigrostriatal dopamin yolağı ile ilgili olanıdır. Antipsikotik kullanımına bağlı olarak önce striatal post-sinaptik dopamin reseptör aktivitesinde azalma, daha sonra ise "denervasyon süpersensitivitesi" olarak bilinen aktivite artışı ortaya çıkar. Başlangıçtaki hipoaktivite parkinsonizm, hiperaktivite de geç diskinezi belirtilerine yol açar (1, 2, 5, 6).

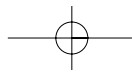
Chouinard (1978, 1980,1991) buna ek olarak, bu ilaçlar tarafından uzun süreli dopamin blokajı sonucu aynı değişikliklerin mezolimbik yolakta da meydana geldiğini iddia etmektedir. Araştırmacı mezolimbik yolakta gelişen bu değişikliklerin, daha sonra süpersensitivite psikozuna yol açacağını ileri sürmüştür (6, 7, 8).

Son yıllarda psikoz tedavisinde oldukça etkili, yan etkileri daha az olan ve atipik antipsikotik olarak adlandırılan yeni antipsikotikler kullanıma girmiştir. Atipik antipsikotikler, nigrostriatal yolağın ziyade mezolimbik yolaktaki dopaminerjik reseptörleri bloke etmektedir. Ayrıca nigrostriatal yolağın serotoninerjik blokaj yaparak, bu bölgede dopamin salınımına neden olurlar. Atipik antipsikotiklerin çok iyi anti-

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD - Erzurum

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç Dr. Ali Çayköylü, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD - Erzurum
E mail: acaykoy@atauni.edu.tr





psikotik etkinlik göstermelerine rağmen, yan etkilerinin klasik nöroleptiklerden daha az oluşu bu mekanizma ile açıklanmaktadır (1).

Olanzapin, klozapine benzer bir moleküler yapıya sahip ve bu ilacın prelinik ve klinik özelliklerini paylaşan yeni kuşak bir antipsikotiktir. Ekstrapiramidal yan etki oluşturma olasılığının düşük olduğu bildirilmektedir (9). Olanzapinin kullanımıyla, diğer antipsikotiklerin yol açtığı geç diskinezi bulgularının belirgin olarak iyileştiğini ileri süren raporlar bile vardır (3, 10).

Biz bu çalışmada olanzapin tedavisi alan bir olgu üzerinde geç diskinezi ve supersensitivite psikoza tartışmayı amaçladık.

OLGU

Bay C, 39 yaşında, 16 yıllık evli, üç çocuk sahibi, ilkokul mezunu, bir kamu kuruluşunda işçi olarak çalışıyor.

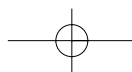
Sorunları ilk kez sekiz ay önce absürd konuşma ve davranış, çocukları ve eşinin polisler tarafından götürüleceğini, öldürüleceğini iddia ederek önlem almaya çalışma, çocuksu oyun ve davranışlar gösterme şeklinde başlamış. Bu yakınmalarla götürüldüğü bir beyin cerrahi uzmanı tarafından 15mg/gün trifluoperazin reçete edilmiş. Ancak ilacı iki gün kullanmasına rağmen belirtilerde düzelme olmayınca, bu kez bir psikiyatri uzmanına götürülmüş ve bu uzman tarafından hastaya 800mg/gün sülpirid, 100mg/gün thioridazin, 37.5mg/gün difenhidramin önerilmiş. Bu ilaçları beş gün süreyle kullanan hastanın yakınmaları azalmakla birlikte sürekli gezinme isteği, yutma güçlüğü, terleme gibi başka yakınmalar ortaya çıkmış.

İlk yakınmaların başlamasından yaklaşık 1 ay sonra hasta, bu yakınmalarla kliniğimize başvurdu ve yatırıldı. Yatışı sırasında yüzeysel affekt, anksiyete, insomnia, işitsel ve görsel hallüsinasyonlar, perseküsyon hezeyanları, negativizm, iştahsızlık, psikomotor yavaşlama, hafif yutma güçlüğü, akatizi gibi yakınma ve bulgular saptanarak şizofreniform bozukluk ve nöroleptiklere bağlı parkinsonizm ve akatizi (ekstra piramidal sendrom: EPS) ön tanılarını kondu. Fizik muayene ve yapılan tetkiklerde organik bir bozukluk yoktu. Hastada sülpirid kesildi ve oral yolla 3mg/gün biperiden, 100mg/gün thioridazin başlandı. İlerleyen günlerde ekstrapiramidal belirtilerde gerileme olmasına karşın depresif belirtiler gözlenmesi üzerine tedaviye 50mg/gün fluvoksamin

eklendi. Onbeş gün sonra bütün belirtilerinde büyük ölçüde düzelme gözlenen hasta ev iznine gönderildi. Üç günlük izin dönüğü uykusuzluk, etraftaki insanlardan şüphelenme, kendi ve ailesinin öldürüleceği korkusu, aşırı sıkıntı, işitsel ve görsel hallüsinasyonlar saptanan hastada bu hızlı değişim ve ilaçlara karşı görülen duyarlılığın organik bir bozukluğa bağlı olabileceği düşüncesiyle rutin muayene ve tetkikleri yenilendi, bilgisayarlı beyin tomografisi ve EEG tetkikleri yapıldı ve diğer kliniklerle konsülte edildi. Organik bir bozukluk belirlenemeyince fluvoksamin'in psikoza alevlendirmiş olabileceği kanaatine varıldı. Fluvoksamin kesilerek 20mg/gün zoklopentiksol ve 3mg/gün biperiden tedavisine geçildi. Kısa sürede tekrar psikotik semptomların yatışmasına karşın akatizi, psikomotor yavaşlama, bradimimi, dirsek rijiditesi gibi belirtilerin ortaya çıktığı görüldü. Bunun üzerine zoklopentiksol 10mg/gün'e azaltılarak, tedaviye difenhidramin 50mg/gün eklendi. Psikotik belirtilerin görülmemesi ve ekstrapiramidal belirtilerin devam üzerine zoklopentiksol tamamen kesildi. Kısa süre içinde işitsel ve görsel hallüsinasyonlar gibi psikotik semptomların tekrar alevlenmesi nedeniyle, bu sefer ekstrapiramidal yan etki oluşturma riskinin düşük olduğu bilinen olanzapin önce 5mg/gün ve sonra 7.5mg/gün verilmeye başlandı. Yaklaşık on beş gün sonra psikotik semptomlar ve EPS belirtilerinin azaldığı gözlemlendi. EPS belirtileri azalmaya difenhidramin ve biperiden kullanımına son verildi. Hasta bir süre daha klinikte olanzapin verilerek takip edildi. Semptomların önemli ölçüde düzelmesi ve stabil hale gelmesi sonucu olanzapin 7.5 mg/gün reçete edilerek taburcu edildi.

Hasta 2 aylık bir süre hiç kontrole gelmedi. Polikliniğimize tekrar başvurduğunda ilacına düzenli olarak devam ettiği, son 15 güne kadar psişik ve fiziksel durumunun oldukça iyi olduğu, ancak 15 gündür eşi, çocukları ve kendisinin öldürüleceği ve polisler tarafından takip edildikleri şüphesi, kulağına gelen kendi aralarında konuşan ve tam anlayamadığı sesler, insanlardan uzaklaşma, iş yapamama, sıkıntı, uykusuzluk, ağzını şapırdatma, çenesinde titreme, yerinde duramama, omuz ve kollarında silkinme hareketi, ellerinde titremeye benzer hareketler gibi yakınmaları olduğu ifade edildi.

Psikiyatrik görüşmede endişeli bir yüz ifadesine sahipti. Öz bakımında yetersizlik ve psikomotor huzursuzluk dikkati çekiyordu. Duygulanımına bunaltı hakimdi. Korkulu gözlerle etrafı kontrol



ederken kalkıp oturuyor, kendiliğinden konuşmuyor, sorularına tereddütle kısa yanıtlar veriyordu. Düşünme içeriği bozulmuştu; perseküsyon sanrıları vardı. Kendi aralarında konuşan insan sesleri şeklinde işitme hallüsinasyonları belirlendi.

Nörolojik muayenede üst ekstremitelerde omuz silkme şeklinde miyoklonik hareketler, dudak şapırdatma, yalanma ve el parmaklarında piyano çalma hareketi gibi istemsiz hareketler gözleniyordu. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Tekrarlanan EEG, beyin BT ve MR incelemelerinde bir bozukluk görülmedi. Karaciğer, böbrek, troid fonksiyonları ve kan tablosunda patolojik bir bulgu yoktu.

Klinik Gidiş

Hasta kliniğe yatırıldığında, perseküsyon sanrılarına bağlı olarak yoğun anksiyete ve korku içindeydi. Burada yalnız kalamayacağını ifade ediyor, her fırsatta birlikte geldikleri kardeşini arıyordu. Kardeşi refakatçi olarak kabul edildi.

Kliniğe yatıştan sonra olanzapin tedavisi sonlandırıldı. Diazepam 5mg/gün oral başlandı, beş gün içinde 15 mg/gün'e çıkıldı. Alternatif antipsikotik ajan olarak klozapin tedavisine bir süre bekledikten sonra geçme kararı alındı. Yaklaşık bir hafta sonunda bunaltı, uykusuzluk ve iştahsızlıkta düzelmeler gözlemlendi. Psikomotor huzursuzluk ve korku hali azaldı. Diskinetik hareketler ve sanrılar devam ediyordu. Yatışın 14. gününde, ilk hafta içinde görülen bulgulara gerileme hali duraklamıştı. Hasta ve yakınlarının, ailevi koşullarının daha uygun olduğu bir ildeki merkezde tedaviye devam etmekte ısrarlı olmaları yüzünden klozapin tedavisine geçilemedi ve hasta taburcu edildi.

Tartışma

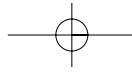
Geç diskinezi tanısı koymak için kesin ölçütler ortaya konulmamıştır. İlk belirtinin genellikle dilde görülen solucanvari hareketler olduğu kabul edilir. Bu hareketler zamanla belirginleşir. Sinek yakalıyor gibi dil hareketleri, alt dudakta sarkma, dudaklarda büzüşme, emme ve çiğneme hareketleri, dudak şapırdatma, göz kırpması, baş ve boyun bölgesinde tremor, baş sallama, gövdede bükülme ve dalgalanma, kol ve bacaklarda kıvrılma, koreiform hareketler izlenebilir. Bazen tabloya akatizinin eşlik edebileceği de bildirilmektedir (1, 5).

Geç diskinezi tanısı koymak için Schooler ve Kane ölçütleri olarak bilinen, üç özelliğin varlığı çoğu kez gerekli görülmektedir. Bunlar: 1) en az üç ay süreyle antipsikotik kullanımı; 2) en az bir bölgede orta şiddette veya en az iki bölgede hafif şiddette istemsiz hareketlerin gözlenmesi; 3) hareket bozukluğuna neden olan diğer durumların dışlanabilmesi (1, 5). Bizim olgumuz bu 3 ölçütü de karşılıyordu.

Geç diskinezi oluşumunu etkileyen ilaçla ilişkili ve ilişkisiz etmenler tanımlanmıştır. İlaçla ilişkili etmenler arasında antipsikotiğin tipi, dozu, kullanım süresi, kan düzeyi, kümülatif dozu yanında antipsikotiğe ara verme, polifarmasi, öyküde ekstrapiramidal belirtilerin varlığı, antikolinerjikler ve alkol sayılmaktadır. Klasik antipsikotiklerle geç diskinezi sıklığının %15-30 arasında olduğu, olanzapin ve klozapin gibi atipik antipsikotiklerle bu oranın çok düştüğü veya hiç görülmediği bildirilmektedir (1, 2, 4, 5, 10). O'Brien (1998) ve Kimberley (1998) gibi çalışmacılar olanzapin ile geç diskinezide belirgin iyileşme bile gözlediklerini bildirmişlerdir (3, 11). Geç distoni ve geç diskinezi gibi hareket bozukluklarının klozapinle olmasa bile olanzapinle ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmacılar, bu durumdan olanzapin'in klozapine göre D2 reseptor bağlanma afinitesinin daha fazla olmasını sorumlu tutmaktadırlar (12).

Geç diskinezi oluşumunda kullanılan ilaçlar dışında; ileri yaş, kadın olma, önceki fiziksel tedaviler (lökotomi, insulin koma, ECT), organik bozukluklar, lateral ventrikül genişlemesi, bilişsel bozukluk, negatif belirtilerin baskın olduğu şizofreni, affektif bozukluklar, ilk maruz kalma yaşının genç olması, diyabet ve fenilketonüri gibi metabolik hastalıkların varlığı gibi etmenler de suçlanmaktadır (5).

Hastamızda metabolik veya organik bir bozukluk belirlemedik. Geç diskinezi oluşumunda rol oynadığı düşünülen diğer etmenler için dikkat çekici bir bulgu yoktu. Üç aylık olanzapin kullanımının son 15 gününde, geç diskinezi belirtilerinin başlaması ile eş zamanlı olarak psikotik semptomlar alevlenmişti. Bu durum hasta tarafından ilaç tedavisinin sonlandırılmış olabileceğini düşündürmekle birlikte, hasta ve yakınlarını ısrarlı sorgulamalarımız sonucu ilaç tedavisine ara verilmediği kanaatine vardık. Ancak olanzapinden önce başka antipsikotik ve antikolinerjik ilaçların kullanılmış ve EPS belirtilerinin ortaya çıkmış olması dikkat çekicidir. Bu yan etkilerin düşük doz ilaçla çok kısa sürede ortaya çıkışı EPS ve geç diskinezi gelişiminde kişisel



yatkınlığın önemini ima etmektedir.

Geç diskinezinin altta yatan patofizyolojisini açıklayabilen kesin bir model yoktur. Ancak dopamin reseptörlerindeki aşım duyarlılık sıklıkla vurgulanmaktadır. Bu varsayım striatumdaki D2 reseptörlerinin uzamış nöroleptik kullanımına bağlı antagonizmini öne sürmektedir (4). Özellikle klozapinle yapılan gözlemlere dayanan alternatif bir açıklama ise bazal ganglionlardaki D1 ve D2 reseptör etkinlikleri arasındaki bir dengesizliğin geç diskineziye yol açabileceği şeklindedir. (13)

Chouinard (1978,1980,1991) uzun süreli anti-psişikotik kullanma sonucunda striatal yolakta dopamin reseptör bağlama alanlarında artışın geç diskineziye neden olan süpersensitiviteyi açıkladığını, bunun

yanısıra bu ilaçlar tarafından uzun süreli dopamin blokajı sonucu aynı değişikliklerin mezolimbik yolakta da meydana geldiğini iddia etmektedir. Mezolimbik yolakta gelişen bu değişikliklerin, daha sonra süpersensitivite psikozuna yol açacağı ileri sürülmüştür (6, 7, 8). Hastamızda geç diskinezi bulgularının psikotik belirtilerdeki kötüleşme ile beraber ortaya çıkması, bu varsayımla paralellik göstermektedir.

Geç diskinezinin oluşumunu, henüz varsayımsal modellerle anlayabiliyoruz. Klinisyenlerin, atipik antipsikotiklerin ender de olsa geç diskineziye yol açabileceklerini akılda tutmaları; hem hastaların tedaviye uyumu ve hem de geç diskinezi gelişimini açıklayacak daha kapsamlı modellere veri sağlama açısından önemlidir.

Kaynaklar:

1. Yüksel N. Antipsikotik İlaçlar Ed. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998:58-121
2. Birsöz S. Psikotik Bozuluklar ve Antipsikotik İlaçlar. Ed. Birsöz S, Turgay A. Psikiyatride İlaç Tedavisi. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994:167-198
3. Kimberly HL, Johnson CG, Littrell S, Peabody CD. Marked Reduction of Tardive Dyskinesia With Olanzapine. Arch Gen Psychiatry 1998; 55:279-280
4. Tollefson GD, Beasley CJ, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. Am J Psychiatry 1997; 154:1248-1254
5. Owens DGC. Tardive dyskinesia. In: A Guide to the Extrapyramidal Side-effects of Antipsychotic Drugs. Cambridge, UK: Cambridge University Press,1999:166-226
6. Chouinard G, Jones BD, Annable I. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Am J Psychiatry 1978; 135:1409-1410
7. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: Clinical and pharmacologic characteristics. Am J Psychiatry 1980; 137:16-21
8. Chouinard G. Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. Schizophr Res 1991; 5:21-33
9. Breier A, Hamilton SH. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. Biol Psychiatry 1999; 45:403-411
10. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. Br J Psychiatry 1991; 158:503-510
11. O'Brien J, Barber R. Marked improvement in tardive dyskinesia following treatment with olanzapine in an elderly subject. Br J Psychiatry.1998; 172:186-189
12. Dunayevich E, Strakowski SM. Olanzapine-induced tardive dystonia. Am J Psychiatry 1999; 156:1662
13. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. Science 1990; 250:1429-1432

