

# Kısa Süreli ya da Atipik Antipsikotik İlaç Kullanımıyla Ortaya Çıkan Geç Diskinezi Olguları

Aynur Özel<sup>1\*</sup>, Hakan Türkçapar<sup>2</sup>, Olga Güriz<sup>1</sup>,  
Akfer Karaoğlan<sup>3</sup>, Tacettin Kuru<sup>3</sup>

## ÖZET:

Kısa süreli ya da atipik antipsikotik ilaç kullanımıyla ortaya çıkan geç diskinezi olguları

Geç diskinezi (GD) uzun süreli antipsikotik kullanımına bağlı olarak dil, ağız, gövde, kol ve bacaklarda ortaya çıkan, istemsiz hareketlerle karakterize bir hareket bozukluğudur. Nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte GD'nin, nigrostriatal yolakta antipsikotik ilaçların neden olduğu dopamin aşırı duyarlılığıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Yaşlı hastalarda ve yüksek potensli D2 reseptör antagonisti klasik antipsikotik kullanımında GD gelişim riski daha fazladır. GD tanı kriterlerinde en az 3 ay (60 yaş ve üstünde 1 ay) antipsikotik ilaç kullanımı gerekmektedir. Bu yazıda, daha kısa süreli antipsikotik ilaç kullanımıyla ya da atipik antipsikotik ilaç kullanımıyla GD gelişen 4 olgu sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** geç diskinezi, atipik antipsikotikler, risk etkenleri

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:179-182**

## ABSTRACT:

Tardive dyskinesia after short term atypical or antipsychotic drug use

The essential features of neuroleptic-induced tardive dyskinesia (TD) are abnormal, involuntary movements of the tongue, jaw, trunk or extremities that develop in association with the use of antipsychotic medication. Although the exact pathogenesis of TD is unclear, there is some evidence that points to dopamine supersensitivity in the nigro-striatal pathway due to the antipsychotics could contribute to these dyskinetic movements. Risk of TD is higher in elderly people who were treated with high potency D2 receptor antagonist conventional antipsychotics. Research criteria for neuroleptic-induced tardive dyskinesia states that there has been an exposure to antipsychotic medication for at least 3 months (1 month if 60 years and older). Here we present four cases of TD in which TD developed earlier than this period or with the use of atypical antipsychotics.

**Key words:** tardive dyskinesia, atypical antipsychotics, risk factors

**Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:179-182**

## GİRİŞ

Antipsikotik Kullanımına Bağlı Geç Diskinezi (GD), antipsikotik kullanımının neden olduğu varsayılan, tedavinin geç döneminde ortaya çıkan, istemsiz kore-atetoik motor hareketlerle karakterize bir hareket bozukluğudur. Kore-atetoik hareketler en fazla ağız-yüz çevresinde görülürken, tek başına atetoik hareketler, baş-boyun ve pelvik bölgede görülmektedir (1,2). Nadir durumlarda özofagus, diyafram ve pektoral kaslar da tutulmaktadır (3). GD için %0.5 ile %62 arasında değişen görülme sıklığı bildirilmektedir(4). GD belirtileri şiddet ve süre açısından büyük ölçüde çeşitlilik göstermektedir (3). Bu belirtiler sinsi bir şekilde başlayıp, dalgalanan bir seyir izleme eğilimindedir (5). Uzun süreli izlem çalışmalarında hastaların %50'sinde hareket bozukluklarının de-

ğişmeden kaldığı, %10-30'unda azaldığı veya düzeldiği, %10-30'unda ise kötüleştiği saptanmıştır (4).

Geç diskinezinin patogenezi ile ilgili tam bir görüş birliği yoktur. Hiç tedavi görmemiş şizofreni hastalarında yapılan uzun süreli takip çalışmalarında spontan diskinezilerin gözlemlendiğini ve bunun hastalık sürecine ait bir durum olduğunu savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (6). GD patogenezi araştırmalarında kesin bulgulara ulaşamamakla birlikte, striatal dopamin (DA) reseptörlerinde uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımıyla oluşan duyarlılık artışı ile ilgili olduğunu kuvvetle destekleyen veriler vardır (7). Bu konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda azalmış gamma amino bütirik asid (GABA) turnoveri veya bazal ganglionların bir veya daha fazla bölgesinde artmış GABA bağlanma bölgeleri üzerinde durulmuştur. Ayrıca antipsikotiklerin beyin üzerindeki toksik etkilerinin ortaya

<sup>1</sup>Uzm. Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., <sup>3</sup>Asistan Dr., SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği Ankara - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Hakan Türkçapar, SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği Dışkapı, Ankara - Turkey

Elektronik posta adresi / E-mail address: mhakantunc@superonline.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Kasım 2003 / November 6, 2003

çıkardığı hasarı öngören nörotoksisite teorisi ile D1 ve D2 reseptör dengesinin bozulmasına bağlı striatal düzensizlik hipotezi GD patogeneğinde gündemde olan görüşlerdir (4). Ayrıca noradrenerjik hiperaktivitenin, azalmış kolinerjik aktivitenin, serotonin ve nöropeptidlerin etkili olabileceği de bildirilmektedir (2,7).

Henüz etkin bir tedavi yöntemi bulunmayan GD'de risk faktörlerinin bilinerek koruyucu önlemlerin alınması önem kazanmaktadır. Nigro-striatal bölgedeki dopamin reseptörlerini bloke eden yüksek potensli klasik antipsikotiklerin kullanımı ile GD gelişimi daha fazladır ve doz arttıkça risk artmaktadır (8). Risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon gibi atipik antipsikotikler daha düşük GD gelişim riskine sahiptir (3). Uzun süreli ilaç kullanımı, ileri yaş, duyu durum bozukluğu olması ve kadın olmak da GD gelişim riskini arttırmaktadır (8). Bu verilerin tersine özellikle genç yaşlarda erkeklerde ve ileri yaşlarda kadınlarda riskin arttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9). Ek olarak alkol ve ilaç kötüye kullanımının (9), negatif belirtilerin varlığının (9,10), genişlemiş ventriküllerin (3), daha önce antipsikotiklerle ortaya çıkan parkinsonizmin (3) GD ile ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür.

Antipsikotik kullanımının neden olduğu GD tanısı için DSM-IV ölçütlerine göre, koreiform, atetoid veya ritmik istemsiz hareketlerin en az 4 hafta süreyle var olması, antipsikotik kullanımının en az 3 ay, eğer 60 yaş ve üstünde ise en az 1 ay kullanılması gerekmektedir. GD ile ilişkili istemsiz hareketler antipsikotik kullanıldığı sırada ortaya çıkabildiği gibi oral ilacın kesilmesinden sonraki 4 hafta, depo ilacın kesilmesinden sonraki 8 hafta içinde de gelişebilir (11). Diskinetik hareketler saptandığında GD'ye benzer hareket bozukluklarına neden olabilecek diğer durumların dışlanması gerekmektedir (12).

Bu yazıda tanı koymak için belirtilen sürelerden daha kısa sürede veya atipik antipsikotik kullanımı ile birlikte GD gelişen 4 olgu sunulmuştur.

## OLGULAR

### Olgu I

C., 63 yaşında erkek olgu. Polikliniğe uykusuzluk, sinirlilik, sıkıntı hissi, iştahsızlık ve istemsiz ağz hareketleri nedeniyle başvurmuştu. Değerlendirme sonrası yatırılarak tedaviye alınan hastanın başvurusundan 2 ay önce uykusuzluk, sinirlilik, sıkıntı hissi, iştahsızlık yakınmaları ortaya çıkmış. Bu yakınmaları için hasta kendi kararıyla, şizofreni tanısıyla tedavi gören oğluna ait 5 mg'lık haloperidol tabletlerinden bir kaç günlük aralıklarla toplam 10 ila 15 tablet içmiş. İlacı kullanmaya başladıktan 15-20 gün sonra ağız çevresinde ve dil-

de diskinetik hareketleri başlamış. Kliniğimizde majör depresif bozukluk tanısı konarak antidepresan tedavi başlanan hastanın nörolojik tetkikleri ve konsültasyonu yapıldı ve GD'yi ortaya çıkarabilecek diğer nedenler dışlandı. GD belirtileri bir daha nöroleptik kullanmamasına rağmen azalmayarak devam etti. GD için uygulanan B6 vitamini, E vitamini ve melatonin tedavilerinin hiç birisine yanıt alınmadı.

### Olgu II

E., 57 yaşında erkek olgu. Polikliniğe, 1 aydır devam eden hastalığı nedeniyle, yakınları tarafından zorla getirilmişti. Uykusuzluk, sıkıntı hissi, yerinde durmama ve kötülük görme düşünceleri mevcuttu. Yapılan değerlendirmeler sonrasında majör depresif bozukluk (psikotik özellikler gösteren) tanısı konarak venlafaksin 150 mg/gün ve olanzapin 10 mg/gün başlandı ve son ilaç 2 gün sonra 20 mg/gün'e yükseltildi. 5 gün sonra ilaç reddi üzerine haloperidol 5mg/gün İM olarak eklendi. Üç hafta sonunda tüm belirtilerin düzelmesi üzerine, aynı tedavi ile taburcu edildi. Taburcu olduktan 1-2 hafta sonra iyileştiğini düşünerek ilaçlarını kesen hastada, kısa süre sonra ağız çevresinde diskinetik hareketler başlamış; ancak hasta depresif belirtileri olmadığı için diskinezi sürmesine rağmen, bunun için doktora gitmemişti. Aradan 7 ay geçtikten sonra depresif şikayetlerinin tekrar ortaya çıkmasıyla başvuran hastaya majör depresif bozukluk ve GD tanıları kondu. Antidepresan ilaç ile birlikte B6 vitamini, E vitamini, melatonin uygulandı. İzlemde 1 yıl sonunda GD şiddetinde değişiklik gözlenmedi.

### Olgu III

T., 71 yaşında erkek olgu. Dört yıl önce serebrovasküler hastalık geçiren hastada 1 yıl önce kaçınılacağı, yalnız bırakılacağı şeklinde paranoid belirtileri ortaya çıkmış ve 5 ay sonra uzman muayenesi sonrası haloperidol başlanmış. İlaç başladıktan 1 ay sonra yürüyememe gibi ekstrapiramidal yan etkiler nedeniyle haloperidol tedavisi kesilerek 2 mg/gün dozunda risperidona ve uyku bozukluğu için de 50 mg/gün dozunda trazodona geçilmiş. Bu tedavinin 3. ayında ağız ve dil çevresinde diskinetik hareketler ortaya çıkmış. Dört aydır diskinetik belirtileri süren hastada risperidon kesilerek olanzapine geçildi. Takibinde diskinetik hareketlerinde kısmen azalma gözlemlendi. Hasta halen olanzapin kullanmaya devam ediyor.

### Olgu IV

C., 22 yaşında bayan olgu. Başvurusundan 3,5 yıl önce içe kapanıklık yakınması ile antidepresan tedavi

başlanan hastanın, 1 yıl sonra aşırı konuşma ve gülme belirtilerinin ortaya çıkması üzerine risperidon başlanarak doz 4 mg/güne dek yükseltilmişti. Akut dönemin yatışması sonucunda belirtileri kaybolan hastanın izlemde ilaç dozu 1mg/güne kadar indirilmişti. Risperidon başlandıktan yaklaşık 7 ay sonra özellikle ağız çevresinde diskinetik belirtileri başlayan hasta, bu şikayetle kliniğimize başvurdu. Hastanın risperidon tedavisi kesilerek olanzapin 5 mg/gün başlandı. Risperidon kesildikten sonra diskinetik belirtilerinde önce bir artış gözlenen hastanın, izleminde diskinetik hareketleri büyük oranda azalmakla birlikte devam etti.

## TARTIŞMA

GD özellikle ileri yaşta, antipsikotik kullanımı sonrası geç dönemde ortaya çıkan ve henüz etkin bir tedavisi olmayan, kalıcı sekel bırakabilen antipsikotik kullanımına bağlı bir komplikasyondur. Yüksek potensli klasik antipsikotiklerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımı, ileri yaş, mood bozukluğu tanısı ve kadın cinsiyet gibi faktörlerin GD gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir (8). DSM-IV tanı sınıflaması ölçütlerine göre GD tanısı koyabilmek için koreiform, atetoik veya ritmik istemsiz hareketlerin en az 4 hafta süreyle var olması, antipsikotik ilacın en az 3 ay, eğer 60 yaş ve üstünde ise 1 ay süreyle kullanılması gerekmektedir (11). Olgu I'de risk faktörü olduğu düşünülen ileri yaş ve duygudurum bozukluğu tanısı bulunmaktadır. Olgu II'de de duygudurum bozukluğu tanısı

bir risk faktörü olarak karşımıza çıkarken, iki antipsikotik ilaçtan hangisine bağlı olarak GD geliştiği bilinmemektedir. Bu iki olgunun özelliği tanı kriterleri için gerekli süreden daha az zamanda ve düşük dozda antipsikotik kullanımı ile GD gelişmesidir.

Klasik antipsikotik ilaçların kullanımında GD'nin, atipik antipsikotik kullanımına göre daha fazla sıklıkta geliştiği bildirilmektedir. Ancak literatürde atipik antipsikotiklerden risperidon (13-18) olanzapin (19,20) ve ketiapinle (21) ilişkili vakalara da rastlanmıştır. Atipik antipsikotik ilaçların GD oluşturma olasılıkları halen tartışmalı bir alandır. Olgu III ve IV'te risperidon kullanımına bağlı diskinetik hareketler ortaya çıkmıştır. Her iki olguda da risperidondan olanzapine geçildiğinde diskinetik hareketlerin azaldığı gözlenmiştir. Bu gözlem olanzapinle GD'de düzelme sağlanan olgu bildirimleri (22) ile uyumludur.

Bu yazıda sunulan olgular göz önüne alındığında; DSM-IV GD tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesine ve atipik antipsikotiklerin GD oluşturma riskinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Hastalarda duygudurum bozukluğu ve ileri yaş gibi risk etkenleri olduğunda; kısa süreli kullanım ya da atipik antipsikotik kullanımına rağmen, GD gelişme riski gözden uzak tutulmamalıdır. Genç hastalarda da aynı şekilde atipik antipsikotik olarak bilinen risperidon kullanımıyla GD ortaya çıkışı tek başına genç yaşın koruyucu bir faktör olmadığını, bu hastalarda da GD açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

## Kaynaklar:

1. Kaplan HI, Sadock BJ Synopsis of Psychiatry: Eighth ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998
2. Bernstein JG Drug Therapy in Psychiatry. Third ed. St.Louis: Mosby-Year Book, 1995
3. Gupta S, Mosnik D, Black WD, Berry S, Masand PS Tardive dyskinesia: review of treatments past, present and future. Ann Clin Psychiatry 1999;11:257-66
4. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ Treatment of tardive dyskinesia. Schizophr Bull 1997;23:583-609
5. Soares KVS, McGrath JJ The treatment of tardive dyskinesia-a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 1999;39:1-16
6. McCreddie RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. Br J Psychiatry 2002;181:135-137
7. Klawans HL, Carvey P, Taner CM The pathophysiology of TD. J Clin Psychiatry 1985;46:38-41
8. Morgenstein H, Glazer WM Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. Arch Gen Psychiatry 1993;50:723-733
9. Os JV, Walsh E, Horn E, Tattan T, Bale R, Thompson SG Changes in negative symptoms and the risk of tardive dyskinesia: a longitudinal study. Acta Psychiatr Scand 2000;101:300-306
10. Os JV, Fahy T, Jones P, Harvey I, Toone B, Murray B Tardive dyskinesia: who is at risk? Acta Psychiatr Scand 1997;96:206-216
11. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994
12. Barron M Tardive dyskinesia. Nurse Pract 1999;24:144-147
13. Hong KS, Cheong SS, Woo JM, Kim E Risperidone-induced tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 1999;156:1290
14. Carroll NB, Boehm KE, Strickland RT Chorea and tardive dyskinesia in a patient taking risperidone. J Clin Psychiatry 1999;60:485-487

15. Silberbauer C Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiat* 1998;31:68-69
16. Bassitt DP, Garcia LSL Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiat* 2000;33:155-156
17. Spivak M Tardive dyskinesia from low-dose risperidon. *Can J Psychiatry* 2000;45:202
18. Lykouras L, Yannakis R, Hatzimanolis J, Christodoulou GN Two cases of risperidone-induced tardive dyskinesia and a review of the literature. *Eur Psychiatry* 1999;14:245-247
19. Ananth J, Kenan J Tardive dyskinesia associated with olanzapine monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1999;60:870
20. Herran A, Vasquez- Barquero JL Tardive dyskinesia associated with olanzapine. *Ann Intern Med* 1999;131:72
21. Ghelber D, Belmaker RH Tardive dyskinesia with quetiapine. *Am J Psychiatry* 1999;156:796-797
22. Esel E, Turan MT, Sofuoglu S, Gonul AS Improvement of tardive dyskinesia in a bipolar patient with olanzapine. *Eur Psychiatry* 2000;15:438-439