

İlaça Bağlı Geç Başlangıçlı Hareket Bozuklukları

Oya Öztürk¹, Erhan Kurt², Timuçin Oral³

ÖZET:

İlaça bağlı geç başlangıçlı hareket bozuklukları

İlaçlara bağlı olarak gelişen geç başlangıçlı hareket bozuklukları (tardiv sendromlar) hala önemli bir klinik problemdir. Geç sendromların fenomenolojik ve farmakolojik olarak farklı tipleri mevcuttur. Geç diskinezi terimi çoğunlukla oral, bukkal ve lingual bölgelerde gözlenen hızlı, tekrarlayıcı ve stereotipik hareketlerin bulunduğu geç sendromdan bahsetmek için kullanılmıştır. Diğer geç sendromlar geç distoni, akatizi, tikler, miyoklonus, tremor, kore ve ballismusu kapsar. Geç (tardiv) parkinsonizmin ise gerçekten olup olmadığı belirsizdir. Hareket bozukluklarına pek çok ilaç yol açabilir. En fazla neden olan ilaçlar antipsikotikler, antiemetikler, kalsiyum kanal blokerleri, santral sinir sistemi stimulanları, antidepresanlar, antikonvulzanlar, antiparkinsonien ilaçlar, semptomimetikler ve lityumdur. Bazı hastalarda tek ilacın iki ya da daha fazla hareket bozukluğuna yol açması olasıdır. Bu yazıda ilaca bağlı geç hareket bozukluklarının klinik özellikleri, epidemiyoloji, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilmiştir.

Anahtar sözcükler: Geç diskinezi, geç distoni, geç akatizi, geç sendromlar

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:263-273

ABSTRACT:

Delayed-onset drug-induced movement disorders

Delayed-onset drug-induced movement disorders (tardive syndromes) remain an important clinical problem. There are several phenomenologically and pharmacologically distinct types of tardive syndromes. The term tardive dyskinesia has been used to refer to the tardive syndromes that presents with rapid, repetitive, stereotypic movements mostly involving the oral, buccal, and lingual areas. Other tardive syndromes include tardive dystonia, akathisia, tics, myoclonus, tremor and chorea-ballismus. It remains unclear whether tardive parkinsonism truly exists. Movement disorders can be induced by many drugs. The drugs that are most frequently implicated in movement disorders are antipsychotics, antiemetics, calcium channel blockers, central nervous system stimulants, antidepressants, anticonvulsants, antiparkinsonian drugs, sympathomimetics and lithium. It is possible for a single drug to induce two or more types of movement disorders in the same patient. In this article, the clinical features, epidemiology, risk factors, and treatment approaches to tardive drug-induced movement disorders are discussed.

Key words: Tardive dyskinesia, tardive dystonia, tardive akathisia, tardive syndromes

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:263-273

GİRİŞ

Geç sendromlar uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak, ilaç kullanmayı sürdürürken veya ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkan, hiperkinetik ya da hipokinetik nitelikte olabilen bir grup hareket bozukluğunu içerir. Geç hareket bozuklukları, psikiyatride antipsikotik ilaçların tedaviye girmesinden sonra, 1950'li yılların sonlarında görülmeye başlamış ve hareket bozukluklarının bu formlarını gruplandırmak için tardif diskinezi ya da tardif sendrom terimleri kullanılmıştır. Geç sendromlar geç diskinezinin klasik formu dışında distoni, akatizi, tremor, miyoklonus, tik bozukluğu, kore, atetoz ya da ballismus

gibi fenomenolojik ve deskriptif olarak farklı hareket bozukluklarını içerir (1,2). Bu sendromlar geç distoni, geç akatizi, geç tremor gibi ön planda olan tabloya göre isimlendirilmekte, geç diskinezi ise çoğunlukla orofasial diskinezi ve stereotipilerin ön planda olduğu geç hareket bozukluklarının klasik formu için kullanılmaktadır (1). Klinikte bu hareket bozukluklarının 2 ya da daha fazlası bir arada görülebilmektedir. Özellikle hiperkinetik sendromlar olan geç diskinezi, geç distoni ve geç akatizi arasında güçlü ilişki olduğu bildirilmiştir (3). Uzun süreli antipsikotik kullanımı olan hastalarda parkinsonizm geliştiğinden bazı çalışma ve vaka bildirimlerinde söz edilmekle birlikte bunların tardif (geç) olup olmadığı konusu hâlâ açıklık kazanma-

¹Asistan Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye
²Uzm. Dr., ³Doç. Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 5. Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Oya Öztürk, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Fatih, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-529-4400/1452
Faks / Fax: +90-212-589-6229

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

Kabul tarihi / Date of acceptance:
11 Şubat 2006 / February 11, 2006

miştir (1,3-6). Antipsikotik ilaçlar dışında antiemetikler, antidepressanlar, lityum, antiepileptikler, antikolinergikler, kalsiyum kanal blokerleri, sempatomimetikler ve antiparkinsonien ilaçlar da geç hareket bozukluklarına yol açabilmektedir (7). Hareket bozukluklarının ayırıcı tanısında çeşitli nörolojik, metabolik, enfeksiyöz, toksik ve psikojenik etyolojiler düşünülmelidir. Psikiyatrik semptomların da eklenebildiği farklı hareket bozukluklarının birlikte görüldüğü Huntington hastalığı, Wilson hastalığı ve nöroakantositoz gibi nörodejeneratif süreçler ayırıcı tanıda özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yazıda, literatür bilgilerinin ışığında geç hareket bozukluklarının klinik özellikleri, prevalansı, risk faktörleri, patofizyolojisi ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

GEÇ DİSKİNEZİ

Geç diskinezi (GD), sıklıkla antipsikotik olmak üzere, uzun süreli ilaç kullanımı ile ilişkili olarak, özellikle ağız, dil ve yüzü tutan, ekstremiteler ve gövdede de olabilen stereotipik, koreiform ya da atetoid istemsiz hareketlerle karakterize iyatrojenik bir hastalıktır (2). Hareket bozukluğu en az bir antipsikotik ilacı maruz kalma ile zamansal olarak (en az 3 ay) ilişkili olmalıdır ve ilacın kesilmesinden sonra en az 1 ay devam etmelidir. Ayrıca hareket bozukluğuna neden olabilecek başka bir etyolojik neden bulunmamalıdır (8,9). Altmış yaş ve üzerindeki kişilerde ilacı maruz kalma süresi bir ay olabilir (10).

Klinik Özellikler

GD'nin klasik formu oro-fasio-linguo-mastikator kaslarda stereotipik hareketlerle karakterizedir (11). Klasik formda, gövde ve ekstremitelerde koreik hareketler görülebilse de streotipi genellikle dominant ve en rahatsız edici özelliğidir; geç stereotipi olarak sınıflandırılır (12). Geç stereotipi dili dışarı çıkarma ve geri çekme (protrüzyon ve retraksiyon), dudak büzme, dudak şapırdatma, emme, çiğneme hareketleri ve çenenin streotipik hareketleri şeklinde olabilen, dil, çene ve ağzın tekrarlayıcı hareketlerini içerir. Oral hareketler tipik olarak emosyonel faktörlerle kötüleşirken, uyku sırasında gözlenmezler (13). Diyafram ve göğüs kaslarını ilgilendiren solunumsal diskineziler gelişebilir. Abdominal ve pelvik kaslardaki diskinezi gövdede ya da pelviste sallanma hareketlerine neden olabilir (11).

Epidemiyoloji

Kane ve Smith 1959'dan 1979'a kadar 56 çalışmayı kapsayan derlemelerinde GD için prevalans oranlarını %0.5-65 aralığında ve ortalama %20 olarak bildirmişlerdir (14). Yetmiş altı yayınlanmış çalışmanın derlemesinde, Yassa ve Jeste %24 oranında prevalans bildirmişlerdir (15). Prevalans oranlarındaki bu değişkenlik heterojen hasta popülasyonu, GD'nin tanımı, kullanılan tanı ölçütleri ve araştırma koşullarından kaynaklanmış olabilir. Psikiyatrik popülasyonda spontan hareket bozukluklarının bulunması da antipsikotiklere bağlı GD'nin gerçek prevalansını saptamayı zorlaştırabilir. Psikogeriatrik hastalarda, özellikle demans hastalarında prevalans yüksektir. Ayrıca yaş da bir risk faktörüdür (16). Spontan hareket bozukluklarının patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu anormal hareketlerin şizofreninin intrinsik patofizyolojisinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (17). GD, distoni, parkinsonizm ve kore gibi diğer geç sendromlarla birlikte gözlenebilir. Van Harten ve arkadaşlarının çalışmasında antipsikotik ilaç kullanan hastalarda ekstrapiramidal sendromların hiperkinetik formlarının eş zamanlı görülmesi arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı ilişki bulunmuş ve GD ile parkinsonizm birlikteliği %12.9, GD ile geç distoni (GDT) birlikteliği %9.8, GD ile akatizi birlikteliği %5.2 oranlarında bildirilmiştir (3). GD insidansı antipsikotik tedavi süresi uzadıkça, ilk birkaç yıl için, her yıl yaklaşık %3-5 oranında birikerek artar; yaklaşık %20-25 de sabit bir değere ulaşır (18).

Risk Faktörleri

İleri yaş GD için saptanan en tutarlı risk faktörüdür. Yaş ile prevalans ve GD'nin şiddeti arasında doğrusal bir ilişki belirlenmiştir (19). Yaşla ilişkili düzeneğin temeli açık değildir. Önerilen hipotezler striatumdaki reseptörlerde ilacı bağılı değişiklikler ve nigrostriatal sistemde yaşla ilişkili dejeneratif değişikliklerden söz etmektedir (20).

Kadın cinsiyetinin GD gelişiminde risk faktörü olmasıyla ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. On yedi çalışmanın on ikisinde kadınlarda GD oranı yüksek bulunurken, beşinde ilişkili bulunmamıştır (21). Yassa ve Jeste, altı çalışmada bildirilen GD oranlarını yaşlara göre gruplandırdıklarında, 51 ve üzeri yaşta kadınlar artmış risk saptamışlardır. Östrojenin koruyucu antidopaminerjik bir etkiye sahip olduğu öne sürülmüştür. Menapozda

bu hormonun seviyesinde düşme yaşlı kadınlarda artmış prevalansı izah edebilir (15). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda GD oranlarında geniş varyasyonlar bulunmaktadır. Yassa ve Jeste 4 ülkeyi kapsayan çalışmaların derlemesinde, Asya'da GD prevalansının düşük olduğunu bildirmişlerdir (15).

Uzunlamasına takip çalışmaları yüksek doz antipsikotikle GD riski artışına dair destek sağlamıştır (17,22). Csernansky ve arkadaşları depo antipsikotiklerin diğer antipsikotiklere göre GD için daha fazla risk taşıdıklarını belirtmişlerdir (23). Primat çalışmalarında, güçlü D2 antagonisti antipsikotiklerin (haloperidol, flufenazin, flupentiksol) zayıf D2 antagonisti olanlardan (klozapin, tioridazin, klorprotiksen) GD gelişimi için daha fazla risk taşıyabileceği ileri sürülmüştür (21). Birinci kuşak antipsikotiklerin bloke ettiği D2 reseptörleri, başlıca striatumda (kaudat ve putamen) yoğunlaşırken, ikinci kuşak antipsikotikler mezolimbik sistemdeki dopamin reseptörleri için daha spesifik gibi görünmektedir. Bu farklılık GD gelişme oranının daha az olmasının nedeni olabilir (24). İkinci kuşak antipsikotiklerin hepsinin sahip olduğu yüksek serotonin-dopamin blokajı oranları da akut ekstrapiramidal sendromların bu antipsikotikler kullanan hastalarda daha az görülmesinde rol oynayabilir (25).

GD gelişiminde antikolinergik ilaçların rolü hala tartışmalıdır. Antikolinergik ilaçların GD'yi arttırdığı ya da gizli GD'yi görünür hale getirdiği bilinir, fakat onların kendi başlarına GD için risk faktörü olduklarına dair inandırıcı delil yoktur (20). Bununla beraber, Muscettola ve arkadaşları antipsikotik ve antikolinergik ilaçların birlikte kullanımının GD oranında anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (26).

GD için genetik predispozisyon da GD'li hastaların aile çalışmalarında öne sürülmüştür (27). Diabetin spontan diskinetik hareketler (%21) ve GD (diabetiklerde %79, olmayanlarda %53) riskini arttırdığına dair bazı deliller vardır. Diabet antipsikotiklerden bağımsız olarak da diskinezi için risk faktörü olabilir (28). Hiperglisemi ve GD arasındaki ilişkinin patofizyolojisi açık değildir. Glikoza bağlı dopamin duyarlılığı hayvan çalışmalarında öne sürülmüştür (29).

Kane ve arkadaşları antipsikotik ilaç kullanan affektif ve şizoeffektif bozukluğu olan hastalarda GD oranını %26, şizofrenlerde ise %18 olarak saptamışlardır (30). Affektif bozukluk tedavisinde antipsikotiklerle birlikte

kullanılan elektrokonvulsif tedavi (EKT), lityum ve trisiklik antidepresanlar GD gelişiminde yüksek risk oluşturabilir (21). Negatif belirtilerin hakim olduğu ya da bilişsel bozukluğun ve nörolojik defisitlerin olduğu şizofrenide daha fazla risk olduğu bildirilmiştir (31). Organik beyin sendromlarının varlığı da GD için risk faktörü olarak öne sürülür. Mental retardasyonu olan ve antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen kişilerde de yüksek oranlar bildirilmiştir (32).

Erken dönemde ekstrapiramidal belirtilerin bulunmasının ileride GD gelişimi olasılığını artırdığı, yaşlı hastalarda yapılan iki ileriye dönük çalışmada tespit edilmiştir (33,34). Sigara ve alkol kullanımı ile GD arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (35, 36). Wirshing ve arkadaşları şizofrenlerde serum demir göstergeleri ve AIMS (Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği) skorları arasında anlamlı pozitif ilişki bulmuşlardır (37).

Patofizyoloji

GD gelişiminde çeşitli nörokimyasal hipotezler önerilmiştir. Olasılıkla çoklu patogenetik düzeneklere bağlı heterojen bir sendromdur. Farklı reseptör tiplerinin duyarlılığı, yerleşimi ve çeşitli nörotransmitterler arasındaki ince dengenin bozulmasına bağlı olabilir. Nigrositriatal dopamin reseptör sisteminde aşırı duyarlılık, dopaminerjik ve kolinerjik sistemler arasındaki dengenin bozulması, striatonigral GABA'erjik nöronlarda işlev bozukluğu ve eksitotoksisite üzerinde durulmaktadır (38). Dopamin reseptörünü bloke eden ilaçların major antipsikotik aktivitelerinin, ventral tegmental bölgeden mezolimbik/mezokortikal bölgelere olan dopaminerjik projeksiyonların inhibisyonuyla, ekstrapiramidal yan etkilerinin ise striatumdaki dopamin reseptörlerinin blokajından kaynaklandığı düşünülmektedir (39). Bu ilaçların kullanımı akut olarak dopamin turnoverinde artışa yol açarken, kronik dopamin blokajı, kimyasal denervasyon yoluyla dopamin reseptör aşırı duyarlılığına neden olabilir. GD'nin de postsinaptik D2 reseptörlerinin affinitesinde ve sayısında artış sonucu geliştiği düşünülmüştür (40). Dopamin blokajına neden olan ajanlar daha yüksek doz uygulanırsa GD'de geçici olarak düzelme sağlayabilmektedir (41). Dopamin agonistleri kullanımı ile psikiyatrik hastalardaki GD'nin düzelmesi ya da sadece hafif bir kötüleşme göstermesi ise bu aşırı duyarlılık modeli ile çelişmektedir (42).

GD'de Serotonin-Dopamin antagonizması hipotezi-

ne göre ise, ikinci kuşak antipsikotiklerin 5-HT 2A reseptörlerini D2 reseptörlerinden daha fazla bloke etmeleri sonucu, daha az ekstrapiramidal yan etki olmaktadır (43, 44). Dopamin/GABA hipotezine göre de, dopamin antagonistlerine kronik olarak maruz kalma sonucu gelişen bazal ganglionlardaki GABA'erjik değişikliklerin, bazal gangliondan sinyal çıkışında dengesizliğe yol açabileceği öne sürülmektedir (40).

Farklı etnik popülasyonlardaki genetik polimorfizmlerin GD ile ilişkisini belirlemek için yapılan çalışmalarda D3 reseptör geninde Ser9Gly polimorfizminin GD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (45). Başka bir çalışmada ise böyle bir ilişki bulunamamıştır (46). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sağlıklı kontroller, GD'si olan ve olmayan şizofrenik hastalar arasında 5-HT2A reseptör geni, serotonin taşıyıcısı (5HTT) geni ve katekol-o-metiltransferaz (COMT) geni polimorfizmleri açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (47).

Tedavi

Antipsikotik ilacın mümkün olan en kısa süre ve en düşük etkin dozda kullanılması ile GD gelişiminin önlenmesi primer yaklaşımdır. Teşhis edildiğinde eğer mümkünse neden olan ilacın dozu azaltılır ya da kesilir. Başlangıçta antipsikotik ilacın kesilmesinden sonra GD bulguları kötüleşebilir. İkinci adım olarak, tedavi ikinci kuşak antipsikotiklerle, özellikle de klozapin ile değiştirilebilir (2).

İkinci kuşak antipsikotik olarak geliştirilen risperidon birinci kuşak antipsikotiklere benzer şekilde parkinsonizm ve GD'ye neden olabilir (48-49). Klozapin (50,51), ketiapin (52) ve ziprasidona (53) bağlı GD, olanzapine bağlı GD (54) ve GDt (55) olguları da bildirilmiştir. Bununla beraber ikinci kuşak antipsikotik kullanımıyla ilişkili GD, birinci kuşak antipsikotiklere göre çok daha azdır. Birinci kuşak antipsikotik ilaçlar öncelikli olarak D2 reseptörlerini bloke ederken, ikinci kuşak antipsikotikler dopaminerjik, serotonerjik, α -adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörlere değişen derecelerde affinite gösterirler (2,11). Klozapinin GD, geç akatizi (GA) ve GDt'yi iyileştirdiğine dair bildiriler mevcuttur (56-59). Klozapinin dopamin D4 reseptörlerine affinitesi D2 reseptörlerinden daha fazladır. D4 reseptörleri D2 reseptör ailesinin üyesidir ve antipsikotik etki ile ilişkili reseptör olabileceği öne sürülmüştür (60). D4 reseptörlerinin limbik bölgeyle sınırlı olduğu düşü-

nülmektedir. Bu da klozapinin ekstrapiramidal yan etki olasılığının düşük olmasını açıklayabilir (61).

Klonazepamın GABA reseptörlerine olası indirekt etkisi ile, GD'nin belirli tiplerinin, özellikle de hafif formlarının tedavisinde etkinliği bildirilmiştir (62). Ancak klozapin alan bir hastaya klonazepam başlandığında, bu kombinasyon solunum depresyonuna neden olabilir (63). GABA-B reseptör agonisti baklofenin antidopaminerjik ilaçlarla birlikte ya da tek başına kullanımının GD tedavisinde başarısı sınırlıdır (64). Sodyum valproat ve vigabatrinin GD'li hastaların küçük bir grubunun tedavisinde hafif etkili olduğu bildirilmiştir (65).

Klonidinin, hastaların %75'inde GD belirtilerini orta derecede iyileştirdiği saptanmıştır (66). Kalsiyum kanal antagonisti olan verapamil ile de diğer tedavilere dirençli 3 GD'li hastada belirgin düzelme gözlemlenmiştir (67). Rezerpin ve tetrabenazin gibi dopamin tüketici ilaçlar GD tedavisinde etkili bulunmuştur (68,69). Yüksek doz (800-1600 IU/gün) E vitamini (α -tokoferol) gibi antioksidanlar GD profilaksisi ve tedavisinde umut verici gözükmektedirler. Etkilerinin bazal ganglionlarda serbest radikal toksisitesi üzerine olduğu düşünülmektedir (70).

GEÇ DİSTONİ

Distoni sıklıkla bükücü, döndürücü nitelikte olan, geçici ya da kalıcı anormal postüre yol açan, istemsiz, süregelen ve tekrarlayıcı kas kasılmaları ile karakterize bir hareket bozukluğudur (71). Uzun süreli antipsikotik tedavisi sonrası gelişen geç distoni (GDt) idiyoPATİK torsiyon distonisine benzer. Fokal, segmental ya da jeneralize olabilir. En sık olarak kranial ve servikal bölgelerde başlar (%80). Blefarospazm ve servikal distoni (torti-, retro-, latero- ya da ante-kollis) sık başlangıç şeklidir. Oromandibular, lingual, labial ve faringeal distoni şeklinde de olabilir. Laringeal ve faringeal kaslarda gelişmesi ciddi problemlere yol açabilir. Servikal distoni başlangıcından önce boyun ağrısı olabilir. Kol, gövde ya da bacak distonisi şeklinde daha az oranda görülür. GDt genç hastalarda yaşlı olanlarla karşılaştırıldığında daha hızlı yayılma eğilimindedir. GD, akatizi ya da miyoklonusu kapsayan diğer ilacı bağı hareket bozuklukları ile birlikte görülebilir. Birçok çalışmada GD'nin bir varyantı olarak sınıflandırılmıştır. GD'den farklı olarak GDt erişkinler gibi çocuklarda da gözlenir ve anti-

kolinerjik ilaçlarla düzelme olabilir. Patolojisindeki biyokimyasal değişiklikler tam olarak bilinmemekle birlikte kolinerjik sistemdeki değişiklikler üzerinde durulmaktadır (2,72,73). Uzun dönem antipsikotik tedavi alanlarda prevalansı %1.5-4 oranında belirlenmiştir (74). On bir kesitsel çalışmanın hepsi birlikte değerlendirildiğinde prevalans oranları %0.5-21.6 arasında değişirken, ortalama prevalans %2.7 bulunmuştur (11). GD ile karşılaştırıldığında GD'nin ortalama başlangıç yaşı daha erkendir (75). Erkek cinsiyet yatkınlığı birçok çalışmada bildirilmiştir (11).

GDt süregelen bir bozukluk olarak ele alınmakla beraber, kendiliğinden iyileşmeler de mevcuttur (76). Klasik GD'de görülen stereotipiden farklı olarak GD'te antikolinerjik ilaçlarla düzelme gözlenir. Rezerpin ve tetraabenazin gibi dopamin tüketici ilaçlar da tedavide etkilidirler (77). Dopamin tüketici ilaçlar ile antikolinerjiklerin birlikte verilmesinin GD'tli hastaların %50'sinde etkili olduğu bulunmuştur (13). Klonazepamın da distonik semptomlar üzerine yararlı etkileri bildirilmiş ve GD'teki etkinliğinin bukko-linguo-mandibular sendromdan daha fazla olduğu saptanmıştır (62). Klozapinin GDt tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir (59). Botulinum toksin enjeksiyonları ise medikal tedaviye cevap vermeyen fokal GD'te tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulabilir (78).

Pisa Sendromu (Pleurothotonus) uzun süreli antipsikotik kullanımı sonrası gelişen gövde distonisidir. Büyük çoğunluğu uzun süreli antipsikotik kullanımı sonrası görülse de daha az sıklıkta kolinerjik inhibitörleri ve antiemetikler gibi ilaçlarla, idiyopatik olarak ve nörodejeneratif hastalıklarda da geliştiği bildirilmiştir. İlaça bağlı gelişen Pisa sendromu için kadınların ve organik beyin değişikliği olan yaşlı hastaların yatkınlığı mevcuttur. Bazı hastalarda akut olarak gelişirken, diğerlerinde GD'tye benzer şekilde gelişir. GD'tye benzer şekilde, nispeten yüksek doz antikolinerjik ilaçlara GD'den daha iyi yanıt verir. GD'tden farkı ise Pisa sendromunda antipsikotik ilacın kesilmesi ile anlamlı düzelme gözlenmesidir. Patofizyolojisinde dopaminergik-kolinerjik dengesizlik, serotonergik ya da noradrenergik işlev bozukluğu üzerinde durulmaktadır (79).

Sachdev tarafından GD'tsi olmayan 5 hastada geç blefarospazm tanımlanmıştır. Hastaların dördünde antipsikotik kullanılırken, birinde ilaç kesildiğinde gözlenmiştir (80). Yorgunluk, anksiyete ve ışık semptomlarının

şiddetini arttırırken, istirahat ve uyku azaltır. Tedavisinde, bazı vakalarda antipsikotik dozunun azaltılması ya da kesilmesi etkili olabilir. Ek olarak antikolinerjik ilaçlar, dopamin tüketici ilaçlar, benzodiazepinler, klozapin ve botulinum toksini denenebilir (2). Antipsikotik kullanan şizofrenlerde geç okulojirik kriz de bildirilmiştir (81).

GEÇ AKATİZİ

Akatizide klinik olarak, öznel huzursuzlukla birlikte, yerinde duramama ve sürekli hareket etme isteği bulunur. Sıklıkla stereotipik hareketler eşlik eder. Antipsikotiklerle ilişkili akatizi başlangıç zamanına ve devamlılığına göre alt tiplere ayrılmıştır. Akatizinin en iyi tanımlanan tipi olan akut akatizi antipsikotik ilacın başlangıcından sonra saatler ya da günler içinde başlar. Genellikle başlangıcı ilk 2 hafta içindedir ve hemen her zaman ilk 6 hafta içinde başlar (82). Antipsikotik ilaçlarla uzun süre tedavi edilen bir hastada akatizi gelişmesi geç akatizi (GA) olarak adlandırılmaktadır. Yakın zamanda ilaç dozunda ya da tipinde değişiklik olmaması ya da potansiyel olarak antiakatizik etkinliği olan tedavinin kesilmemiş olması gerekmektedir (83-85). Antipsikotik ilaç dozunun önemli miktarda azaltılması ya da kesilmesinden günler-haftalar sonra gelişen akatizi de çekilme (withdrawal) akatizisi olarak sınıflandırılır (85,86). Akatizi süresi temel alınarak sınıflandırıldığında, 3 ay ya da daha uzun süre devam eden akatiziye kronik akatizi denmesi önerilmektedir (87). Kronik akatizi akut, geç ya da çekilme başlangıçlı olabilir.

Akatizinin en fazla göze çarpan özelliği öznel sıkıntı ve huzursuzluktur. Hafif formunda belirsiz bir endişe, korku hissi, irritabilite, disfori, sabırsızlık ya da genel huzursuzluk olabilir. Otururken ya da ayakta dururken bacakları şiddetli hareket ettirme arzusu ve sonunda adımlama gözlenebilir. Hareket etme arzusu karşı konulamaz olabilir ve sıklıkla kişinin zihni bu düşünce ile meşguldür. Hastalar aynı pozisyonda uzun süre kalmazlar. GA'li çoğu hasta otururken bacaklarını stereotipik bir şekilde yukarı-aşağı ya da içe-dışa hareket ettirmekle meşguldür. Otururken kımıldanma ya da ilerigeri sallanma şeklinde gövdesel hareketler ve solunum düzensizlikleri de (nefes nefese kalma, homurtu, inleme ya da bağırma) sergileyebilirler (88). Özellikle ayaktan ayağa ağırlığı değiştirme ya da olduğu yerde

adımlama, bacakları hareketsiz tutmakta zorlanma, hareketsiz duramama hissi ve otururken vücut pozisyonunu değiştirme, akatizinin ayırıcı özellikleridir (72). Fakat bu özellikler her hastada bulunmaz. Çok şiddetli olguların dışında, hastalar hareketleri kısa bir süre için istemli olarak baskılayabilirler. Hareketlerin diğer bir özelliği de zamanla belirgin değişkenlik göstermeleri ve uyku sırasında görülmemeleridir (85).

GA'li hastaların çoğunda GD'de bulunmasından dolayı, anormal hareketlerin bazısının aslında GD'nin parçası olup olmadığından emin olmak sıklıkla zordur. GD'de hareketler yoğunlaşma gerektiren işlerle aktive olurken, GA'de ise baskılanabilirler. Eğer harekete, şiddetli bir hareket etme arzusu öncülük ediyorsa ve kısa bir süre için istemli olarak baskılanabiliyorsa, diskinetik hareketlerden çok akatizi olarak ele alınması önerilmektedir (85).

Yayınlanan birkaç kesitsel çalışma, uzun dönem antipsikotik tedavi alan hastaların anlamlı bir kısmında (%0.6-40, ortalama %30) akatizi geliştiğini öne sürer (83,85,89,90). Birinci kuşak antipsikotik ilaçların hepsi GA etyolojisinde sorumlu tutulmuştur (91). Klozapini sabit dozda alan bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada akatizi prevalansı %7.3'dür; fakat bu hastaların hepsi önceden birinci kuşak antipsikotiklerle tedavi edilmişlerdir. Risperidon ve birinci kuşak antipsikotiklerle sabit dozda tedavi edilen hastalarda akatizi prevalansı sırasıyla %13 ve %23.8 bulunmuştur (92).

GA gelişimi için saptanan kesin bir risk faktörü yoktur. İleri yaş, kadın cinsiyet, demir eksikliği, şizofrenlerde negatif semptomların olması, bilişsel işlev bozukluğu ve affektif bozukluk tanısının GA riskini artırması olasıdır (93). Akatizi, uzun süre antipsikotik alan mental retarde kişilerde de yaygın olarak görülür (32).

GA'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte olup, yaklaşımlar çoğunlukla spekülatifdir. Dopaminerjik düzenekler hayli dikkat çekmiştir. GD için önerilmiş olan dopamin reseptör aşırı duyarlılığı hipotezinin GA'yi açıklayabileceği ileri sürülmüştür (88). Bazı hastalarda GA'nin nesnel belirtilerinin düşük doz apomorfine ile düzeldiğinin bildirilmesi bu hipotezle çelişir (94). Diğer olası düzenek, kronik antipsikotik tedaviyi izleyen noradrenalin reseptör aşırı duyarlılığının gelişmesidir (95). Kolinerjik, GABA'erjik ve opioid düzeneklerin rolleri de GA'de öne sürülmüştür. Ayrıca GD için öne sürüldüğü gibi, antipsikotikler tarafından oluşturulan serbest radi-

kal ve eksitotoksik düzeneklerden dolayı oluşan beyin hasarının GA gelişiminde rol alması olasıdır (85).

GA'nin tedavisi etkin olmadığı için ideal strateji, gelişmesinin önlemesidir. Tanı konulduğunda ilk adım antipsikotik kullanımını değerlendirmektir. İdeal olan ilacın kesilmesidir, ancak bu pratik bir yaklaşım değildir. İlacın kesilmesi geçici bir kötüleşmeye neden olabilir ama uzun sürede çözüme götürür. İlacı kesmek mümkün değilse dozu azaltılır ya da alternatif ilaçlar önerilir. İkinci kuşak antipsikotikler alternatif olabilir. Klozapinin GA'li hastaları iyileştirdiğine dair ileri sürülen bir görüş vardır, fakat bunun iyileşmeye katkıda bulunup bulunmadığı açık değildir (96,97). Antikolinerjik ilaçlar ve propranolol ile tedaviyle ilgili farklı sonuçlar mevcuttur (88). Klonidin ve fenoksibenzamin de birkaç olguda denenmiş başarılı sonuçlar alınmamıştır. Benzodiazepin ve opiatların faydalı olduğuna dair vaka bildirimleri mevcuttur (88, 98). Tetrabenazinin etkili olduğu bildirilmiştir (99). Olası patofizyolojik düzeneklerden biri olan dopamin/serotonin dengesizliğine dayanılarak akatizi tedavisinde 5-HT_{2A/2C} antagonisti olan mianserin ve mirtazapin de denenmektedir. Akut akatizide etkili olduklarını bildiren yayınlar vardır (100,101).

GEÇ PARKİNSONİZM

İlaçlara bağlı parkinsonizm, idiyopatik Parkinson hastalığından sonra, parkinsonizm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (102). Klinik olarak idiyopatik Parkinson hastalığına benzemekle birlikte, genellikle belirtilerin başlangıcı bilateraldir ve sıklıkla GD ile birlikte bulunur (103). İlaça bağlı gelişen parkinsonizm, genellikle kronik antipsikotik tedavi sırasında görülen GD'den farklı olarak, tedavi başlangıcından sonra erken dönemde gelişen ekstrapiramidal sendromun bir parçası sayılır (44,104). Parkinsonizm bulguları sabit dozda uzun süreli antipsikotik alan yaşlı hastalarda da görülebilir. Literatürde geç parkinsonizm olguları bildirilmekle birlikte, veriler sınırlı olup, gerçekten ilaca bağlı geç parkinsonizmin var olup olmadığı belirsizdir. Van Harten ve arkadaşları uzun süreli antipsikotik kullanımı olan hastalarda %12.9 oranında GD ve parkinsonizm birlikteliği saptamışlardır. Bu iki sendromun birlikteliği, GD ve parkinsonizmin temelinde karşıt patofizyolojik düzenekler olduğu hipotezi ile çelişmektedir (3). Başka bir hipotez de, hayvan modellerinden elde edilmiştir.

Bu modele göre antipsikotiğe bağlı kronik glutamaterjik aşırı aktiviteyle oluşturulan eksitotoksitenin, GD ve parkinsonizmin birlikte gözlenmesine neden olabileceği varsayılmıştır (4). Ayrıca yaşlı hastalarda var olan subklinik idiyopatik Parkinson hastalığının, antipsikotikler tarafından ortaya çıkarılabileceği öne sürülmekte ve bunun, ilaçlar tarafından oluşturulan sitotoksik serbest radikallerin, nigrostriatal nöronların dejenerasyonunu hızlandırılmasıyla oluşabileceği varsayılmaktadır (1,2,5,6,102). Olası geç parkinsonizmin mekanizması, striatal dopamin reseptörlerinin blokajıyla, asetilkolin-dopamin ilişkisindeki dengesizlik de olabilir (105). Antipsikotik kullanımı sırasında parkinsonizm bulguları gelişen hastada, ilacın kesilmesi ile parkinsonizm düzelenbilir; oysa hastada idiyopatik Parkinson hastalığı mevcutsa, başlangıçtaki düzelmeden sonra ilerleyici olarak kötüleşme olacaktır (104).

GEÇ TREMOR

Tremor tipik olarak distal ekstremitelerde, daha az sıklıkta da baş, boyun, çene ve ses tellerinde görülebilen istemsiz, ritmik salınımlardır (106). Geç tremoru, ilk olarak Stacy ve Jankovic GD'nin farklı bir klinik varyantı olarak tanımlamışlardır. Beş hastada, tremorun kronik antipsikotik tedavi sırasında geliştiği, tüm ekstremitelerde 3-5 Hz frekansında, istirahat ve aksiyonda gözleendiği ve tetrabenazin tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (107). Metoklopramide bağlı da geç tremor vakası bildirilmiştir (108). Risk faktörleri kesin olarak belirlenmiş olmamakla birlikte esansiyel tremoru olan hastaların, kadınların ve yaşlı kişilerin geç tremor geliştirme riskinin daha fazla olduğu sanılmaktadır (109). Geç tremor diğer parkinsonien özelliklerin olmaması, esansiyel tremor ve parkinsonizm için kullanılan klasik tedavilere cevap vermemesi ve tetrabenazin ile belirgin düzelmeye gözlenmesi ile diğer ritmik hareket bozukluklarından ayrılır (107). Tedavide klozapin de faydalı olabilir (2).

Uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımına bağlı gelişen tavşan sendromunda tavşanın çiğneme hareketine benzer şekilde ritmik ağız ve dudak hareketleri görülür. Yaklaşık 5 Hz olacak şekilde, dil tutulumu olmadan sadece dikey hareketleri içerir. Birinci kuşak antipsikotik ilaç kullananlarda prevalansı %2.3-4.4 oranında bildirilmiştir. Sıklıkla oral GD olarak yanlış teşhis edilir. Dil hareketlerinin tavşan sendromunda gözlenmemesi

ile oral GD'den ayrılır. Tedavide ilk adım mümkünse antipsikotik dozunu azaltmaktır. Antikolinergik ilaçlar etkili olabilir (110).

GEÇ TOURETTİZM

Uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımına bağlı geç tik bozukluğu ve tourettizm de gelişebilir (2,11). Tourette sendromu motor-vokal tikler ve çeşitli davranış problemleri ile karakterize nörodavranışsal bir hastalıktır. Geç tourettizm ise edinilmiş tourettizm olarak kabul edilmiştir (11,111). Bildirilen hastaların hepsinde, kronik antipsikotik tedaviyi izleyen anormal hareketler ve sesler, erişkin dönemde akut olarak başlamıştır (112). Primer Tourette sendromu genellikle 2-15 yaşları arasında başlarken, geç tourettizmin başlangıcı, hayatın geç dönemlerine kadar uzayabilir (113). Tedavide klonazepamaya yanıt alınmış vaka bildirimleri mevcuttur (114). Geç tik bozukluğunda eğer mümkünse neden olan antipsikotik kesilir, ikinci kuşak antipsikotikle değiştirilebilir. Bazı hastalarda pimozid ve klonidin yararlı olabilir (2).

GEÇ MİYOKLONUS

Miyoklonus, gövde ya da ekstremiteler kas gruplarının senkronize ya da asenkronize kasılmaları sonucu ani, kısa süreli, şimşek çakar gibi hızlı, atma, sıçrama şeklinde istemsiz, tekrarlayıcı hareketlerle karakterize bir hareket bozukluğudur (115). Fokal, multifokal ya da jeneralize olabilir. Spontan olarak ya da aksiyon girişiminde gözlenebilir ve işitsel, görsel, dokunsal ya da müsküler uyaranlarla tetiklenebilir (116). Yüz, gövde ve ekstremitelerde görülebilir (2). Az sayıda olguda miyoklonus GD'nin hakim özelliği olarak bildirilmiştir (117).

SONUÇ

İlaç kullanımına ikincil gelişen hareket bozuklukları, klinik pratikte görülen ekstrapiramidal bozuklukların büyük kısmını oluşturmakta ve hem nöroloji hem de psikiyatride önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir. Geç sendromlar klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilmekte ve bazen iki ya da daha fazlası aynı hastada görülebilmektedir. Bazen yersiz olarak

da reçete edilebilen antipsikotik ilaçların yol açtığı bu sorunların en kötü yanı bazılarının geri dönüşümsüz olabilmeleridir. Sonuç olarak antipsikotikler ve hareket bozukluklarına neden olduğu bilinen diğer ilaçlar, tedaviye başlamadan önce tüm riskleri ve yararları değerlendirilerek kullanılmalıdır. Halen en ideal yaklaşım

bu bozuklukların, gelişmeden önlenmesidir. Bu da antipsikotik ilaçların sadece kesin endikasyon olduğunda ve en düşük etkili dozda kullanılması ile başarılabilir. Ayrıca antipsikotik ilaç kullanan hastalarda değerlendirme ölçekleri kullanılarak, anormal istemsiz hareketler düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar:

- Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist* 2003; 9: 16-27
- Vernon GM. Drug-induced and tardive movement disorders. *J Neurosci Nurs* 1991; 23: 183-187
- Van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS. The inter-relationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study II. *Schizophr Res* 1997; 26: 235-242
- Gunne LM, Andren PE. An animal model for coexisting tardive dyskinesia and tardive parkinsonism: a glutamate hypothesis for tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 1993; 6: 90-95
- Marsalek M. Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 14-33
- Melamed E, Achiron A, Shapira A, Davidovitz S. Persistent and progressive parkinsonism after discontinuation of chronic neuroleptic therapy: an additional tardive syndrome? *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 273-278
- Weiner WJ, Lang AE. *Movement Disorders: A Comprehensive Survey*. Mount Kisco. Futura Publishing Company Inc, 1989: 600-602
- Stacy M, Jankovic J. Tardive Dyskinesia. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1991; 4: 343-349
- Baldessarini RJ, Cole JD, Davis JM, Gardos G, Preskorn SH, Simpson GM, Tarsy D. Tardive dyskinesia: Summary of a Task Force Report of the American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1163-1172
- Jeste DV, Lacro JP, Palmer B, Rockwell E, Harris J, Caligiuri MP. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 309-311
- De Leon ML, Jankovic J. Clinical Features and Management of Classic Tardive Dyskinesia, Tardive Myoclonus, Tardive Tremor, and Tardive Tourettism. In: Sethi KD (editor). *Drug-Induced Movement Disorders*. New York:Marcel Dekker Inc, 2004: 77-110
- Jankovic J. Tardive syndromes and other drug induced movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 197-214
- Gershanik OS. Drug-induced dyskinesias. In: Jankovic J, Tolossa E (editors). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed.. Baltimore:Williams & Wilkins, 1998: 579-599
- Kane JM, Smith J. Tardive dyskinesia: prevalence of risk factors, 1959-1979. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 473-481
- Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: A critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992; 18: 701-715
- Lieberman J, Kane JM, Woerner M, Weinhold P. Prevalence of tardive dyskinesia in elderly samples. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 22-26
- Waddington JI. Schizophrenia, affective psychoses and other disorders treated with neuroleptic drugs: The enigma of tardive dyskinesia, its neurological determinants and the conflict of paradigms. *Int Rev Neurobiol* 1989; 31: 297-353
- Chong SA, Sachdev PS. The Epidemiology of Tardive Dyskinesia. In: Sethi KD (editor). *Drug- Induced Movement Disorders*. New York: Marcel Dekker Inc, 2004: 37-60
- Smith JM, Baldessarini RJ. Changes in prevalence, severity and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1368-1373
- Kane JM, Jeste DV, Barnes TRE, Casey DE, Cole JO, Davis JM, Gualtieri CT, Schooler NR, Sprague RL, Wettstein RM. Tardive dyskinesia: A task force report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1992
- Barnes TRE. The present status of tardive dyskinesia and akathisia in the treatment schizophrenia. *Psychiatric Dev* 1987; 4: 310-319
- Caligiuri MP, Lacro JP, Rockwell E, Mcadams LA, Jeste DV. Incidence and risk factors for severe tardive dyskinesia in older patients. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 148-153
- Csernansky JG, Grabowski K, Cervantes J, Kaplan J, Yesavage JA. Fluphenazine decanoate and tardive dyskinesia: a possible association. *Am J Psychiatry* 1981; 138(10): 1362-1365
- Jibson MD, Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 215-228
- Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 466-476
- Muscettola G, Pampallona S, Barbato G, Casiella M, Bollini P. Persistent tardive dyskinesia: demographic and pharmacological risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 29-36
- Youssef H, Lyster F. Familial psychosis and vulnerability to tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 323-328
- Ganzini L, Heintz RT, Hoffman WF, Casey DE. The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic treated diabetics. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 259-263
- Lozovsky D, Saller CF, Kopin IJ. Dopamine receptor binding is increased in diabetic rats. *Science* 1981; 214(4524): 1031-1033

30. Kane JM, Woerner M, Weihold P, Wegner J, Kinon B, Borenstein M. Incidence of tardive dyskinesia: Five-year data from a prospective study. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 387-389
31. Waddington JL, Youssef HA, Dolphin C, Kinsella A. Cognitive dysfunction, negative symptoms, and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 907-991
32. Sachdev P. Drug-induced movement disorders in institutionalized adults with mental retardation: Clinical characteristics and risk factors. *Austral N Z J Psychiatry* 1992; 26: 242-248
33. Jeste DV, Caliguiri MP, Paulsen JS, Heaton RK, Lacro JP, Harris MJ, Bailey A, Fell RL, McAdams LA. Risk of tardive dyskinesia in older patients: A prospective longitudinal study of 266 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 756-765
34. Saltz BL, Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, Bergmann KJ, Blan K, Klobernzer J, Kahaner K. Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. *JAMA* 1991; 266: 2402-2406
35. Yassa R, Lal S, Korspassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 67-72
36. Dixon L, Weiden PJ, Haas G, Sweeney J, Frances AJ. Increased tardive dyskinesia in alcohol-abusing schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 121-122
37. Wirshing DA, Bartzokis G, Pierre JM, Wirshing WC, Sun A, Tishler TA, Marder SR. Tardive dyskinesia and serum iron indices. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 493-498
38. Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 19-49
39. Weiner WJ, Lang AE. *Movement Disorders: A Comprehensive Survey*. Mount Kisco. Futura Publishing Company Inc, 1989: 645-684
40. Goetz CG. Tardive dyskinesias. In Watt RL, Koller WC (editors). *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill, 1997: 519-526
41. Cardoso F, Jankovic J. Dystonia and Dyskinesia. *The Psychiatry Clinics of North America*. 1997; 20: 821-833
42. Gerlach J. Pathophysiological mechanisms underlying tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 77: 369-378
43. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bull* 1991; 2: 263-287
44. Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 9):25-28
45. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, McCreddie RG, Ohlraun S, Ferrier N, Masellis M, Verga M, Scharfetter J, Rietschel M, Lovlie R, Levy UH, Meltzer HY, Kennedy JL, Steen VM, Macciardi F. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 105-119
46. Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Nakamura J. Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105: 774-778
47. Herken H, Erdal ME, Böke Ö, Savas HA. Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT2A receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-o-methyltransferase gene. *European Psychiatry* 2003; 18: 77-81
48. Rosebush PI, Mazurek MF. Neurologic side effect in neuroleptic-naive patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology* 1999; 52: 782-785
49. Bassitt DP, de Souza Lobo Garcia L. Risperidone-induced tardive dyskinesia. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 155-156
50. Miller DD. Clozapine and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2000; 160: 588.
51. Ertugrul A, Demir B. Clozapine-induced tardive dyskinesia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 633-635
52. Ghaemi SN, Ko JY. Quetiapine-related tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1737
53. Sharma A, Ramaswamy S, Dewan VK. Resolution of ziprasidone-related tardive dyskinesia with a switch to aripiprazole. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 36
54. Çayköylü A, Aydın N, Karalar F. İkinci kuşak antipsikotiklerle ortaya çıkan bir geç diskinezi ve süpersensitivite psikozu olgusu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11: 37-40
55. Dunayevich E, Strakowski SM. Olanzapine-induced tardive dystonia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1662
56. Kundakçı T. Geç diskinezili ve dirençli bir katatonik şizofreni olgusunda klozapin tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998; 8: 40-42.
57. Uzun Ö, Özşahin A, Sürmeli A, Battal S. Tardiv diskinezi tedavisinde klozapin: Üç olgu nedeniyle. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1997; 7: 31-34
58. Bassitt DP, Neto MRL. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosurg* 1998; 248: 209-211
59. Trugman JM, Leadbetter R, Zalis ME, Burgdorf RO, Wooten GF. Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: A case report and hypothesis. *Move Disord* 1994; 9: 441-446
60. Seeman P, Guan HC, VanTol HH. Dopamine D4 receptors are elevated in schizophrenia. *Nature* 1993; 365: 441-445
61. Reynolds GP. Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89(suppl 380): 36-40
62. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME. Clonazepam treatment of tardive dyskinesias: A practical GABA mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 445-451
63. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment tardive dyskinesia. *Schizophrenia Bull* 1997; 23: 583-603
64. Korsgaard S. Baclofen (Lioresal) in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54: 17-24
65. Srinivasan J, Richens A. A risk-benefit assessment of vigabatrin in the treatment of neurological disorders. *Drug Safety* 1994; 10: 395-405

66. Nishikawa T, Tanaka M, Tsuda A, Koga I, Uchida Y. Clonidine therapy for tardive dyskinesia and related syndromes. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 239-245
67. Ovsiew F, Meador K, Sethi K. Verapamil for severe hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 1998; 13: 341-344
68. Sato S, Daly R, Peters H. Reserpine therapy of phenothiazine induced dyskinesia. *Dis Nerv Syst* 1971; 32: 680-685
69. Jankovic J, Orman J. Tetrabenazine therapy of dystonia, chorea, tics, and other dyskinesias. *Neurology* 1988; 38: 391-394
70. Lohr JB, Cadet JL, Lohr MA, Jeste DV, Wyatt RJ. Alpha-tocopherol in tardive dyskinesia. *Lancet* 1987; 18: 913-914
71. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E (editors). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed.. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 513-551
72. Gervin M, Barnes TRE. Assessment of drug-related movement disorders in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2000; 6: 332-341
73. Van Harten PN, Kahn RS. Tardive dystonia. *Schizophr Bull* 1999; 25(4): 741-748
74. Raja M. Tardive dystonia: prevalence, risk factors and comparison with tardive dyskinesia in a population of 200 acute psychiatric inpatients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1995; 245: 145-151
75. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Bartolome P. Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia. A comparison of risk factors and prognosis. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 488-494
76. Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. The natural history of tardive dystonia. A long term follow-up study of 107 cases. *Brain* 1998; 121: 2053-2066
77. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Natural history and treatment of tardive dystonia. *Mov Disord* 1986; 1: 193-203
78. Chatterjee A, Gordon MF, Giladi N, Trosh R. Botulinum toxin in the treatment of tardive dystonia. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 497-498
79. Suzuki T, Matsuzaka H. Drug-induced Pisa syndrome (pleurothotonus): epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 165-174
80. Sachdev P. Tardive blepharospasm. *Mov Disord* 1998; 13: 947-951
81. Sachdev P. Tardive and chronically recurrent oculogyric crises. *Mov Disord* 1993; 8: 93-97
82. Sachdev P, Kruk J. Clinical characteristics and risk factors for acute neuroleptic-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 963-974
83. Barnes TR, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 874-878
84. Stahl SM. Akathisia and tardive dyskinesia. Changing concepts. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 975-977
85. Sachdev P. *Akathisia and Restless Legs*. New York: Cambridge University Press, 1995
86. Lang AE. Withdrawal akathisia: Case reports and a proposed classification of chronic akathisia. *Mov Disord* 1994; 9: 188-192.
87. Sachdev P. Research diagnostic criteria for drug-induced akathisia: A proposal. *Psychopharmacology* 1994; 114: 181-186
88. Sachdev PS. Acute and Tardive Drug-Induced Akathisia. In: Sethi KD, Ed. *Drug-Induced Mov Disord* 2004: 129-164
89. Gibb WR, Lees AJ. The clinical phenomenon of akathisia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 861-866
90. Muscettola G, Barbato G, Pampallona S, Casiello M, Bollini P. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: Prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 203-208
91. McCreddie RG, Robertson LJ, Wiles DH. The Nifthsdale Schizophrenia Surveys. IX: Akathisia, parkinsonism, tardive dyskinesia and plasma neuroleptic levels. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 793-799
92. Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischacker WW, Lieberman JA. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 69-75
93. Sachdev P, Hume F, Toohey P, Doutney C. Negative symptoms, cognitive dysfunction, tardive akathisia and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 451-459
94. Sachdev P, Loneragan C. Low-dose apomorphine challenge in tardive akathisia. *Neurology* 1993; 43: 544-547
95. Bartels J, Gaertner HJ, Gollinopoulos GG. Akathisia syndrome: Involvement of noradrenergic mechanisms. *J Neurol Transm* 1981; 52: 33-39
96. Levin H, Chengappa KN, Kambhampati RK, Mahdavi N, Ganguli R. Should chronic treatment-refractory akathisia be an indication for the use of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 248-251
97. Safferman AZ, Lieberman JA, Pollack S, Kane JM. Akathisia and clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 286-287
98. Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, Miller LG, Fahn S. Tardive akathisia: An analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disord* 1989; 4: 157-175
99. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48: 358-362
100. Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C, Schneidman M, Weizman R, Weizman A. Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 305-308
101. Poyurovsky M, Shardorodsky M, Fuchs C, Schneidman M, Weizman A. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 1999; 174: 238-242
102. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: Incidence, classification and mortality. *Ann Neurol* 1984; 16: 278-282
103. Montastruc JL, Llau ME, Rascol O, Senard JM. Drug-induced parkinsonism: a review. *Fundam Clin Pharmacol*. 1994; 8: 293-306

104. Chaudhuri KR, Nott J. Drug-Induced Parkinsonism. In: Sethi KD (editor). *Drug-Induced Movement Disorders*. New York:Marcel Dekker Inc, 2004: 61-76
105. Klawans HL: The pathophysiology a drug-induced movement disorders. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Jankovic J, Tolosa E (editors). Urban and Schwartzberg. 1988: 315-326
106. Jankovic J, Fahn S. Psychologic and pathologic tremors. Diagnosis, mechanism and management. *Ann Intern Med* 1980; 93: 460-465
107. Stacy M, Jankovic J. Tardive tremor. *Mov Disord* 1992; 7: 53-57
108. Tarsy D, Indorf G. Tardive tremor due to metoclopramide. *Mov Disord* 2002; 17: 620-621
109. Deuschl G, Krack P. Tremors: Differential diagnosis, neurophysiology, and pharmacology. In: Jankovic J, Tolosa E (editors). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 3rd ed.. Baltimore:Williams & Wilkins, 1998: 419-452
110. Schwartz M, Hocherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. *CNS Drugs* 2004; 18: 213-220
111. Fog R, Pakkenberg H, Regeur L, Pakkenberg B. "Tardive" Tourette syndrome in relation to long-term neuroleptic treatment of multiple tics. *Adv Neurol* 1982; 35: 419-421
112. Klawans HL, Nausieda PA, Goetz CC, Taner CM, Weiner WJ. Tourette-like symptoms following chronic neuroleptic therapy. *Adv Neurol* 1982; 35: 415-418
113. De veaugh-Geiss J. Tardive Tourette syndrome. *Neurology* 1980; 137: 1267-1269
114. Reid SD. Neuroleptic-induced Tardive Tourette treated with clonazepam: a case report and literature review. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 101-104
115. Jankovic J, Pardo R. Segmental myoclonus: Clinical and pharmacologic study. *Arch Neurol* 1986; 43: 1025-1031
116. Patel V, Jankovic J. Myoclonus. In: Apel S (editor). *Current Neurology*. Vol. 8. Chicago:Year Book Medical, 1988: 77-106
117. Tominaga H, Fukuzaka H, Izumi K, Koja T, Fukuda T, Fuji H, Matsumoto K, Sonoda H, Imamura K. Tardive Myoclonus. *Lancet* 1987; 1: 322