

# Geç Distoni, Geç Diskinezi ve Tedavi Yaklaşımları

Dr. Cenk Özdemir<sup>1</sup>, Dr. Mehmet Eryılmaz<sup>2</sup>

## ÖZET:

### GEÇ DİSTONİ, GEÇ DİSKİNEZİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Bin dokuz yüz ellili yıllarda kullanıma giren antipsikotiklerin tedavi edici etkilerinin yanında, ortaya yan etkileri de psikiyatride önemli bir yer tutar. Özellikle tardif (geç) distoni ve diskinezi hem hastayı hem de klinisyeni rahatsız eden bir problemdir. Bu yan etkiler hastanın tedavisini ve sosyal hayatını olumsuz yönde etkiler. Yeni kullanıma giren atipik antipsikotiklerde bu tür yan etkiler az görülse de risk hala vardır. Geç distoni ve diskinezi etyolojisinin belirsiz oluşu, bu duruma karşı alınacak önlemleri ve tedavi yaklaşımlarını zorlaştırmaktadır. Bazal ganglionlardaki reseptör düzeyindeki bozukluklar üzerinde en çok durulan teoridir. Bu yazıda geç distoni ve diskinezi tedavi yaklaşımları ile birlikte gözden geçirilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** geç distoni, geç diskinezi, antipsikotikler.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:152-158.

## SUMMARY:

### TARDIVE DYSTONIA, TARDIVE DYSKINESIA AND TREATMENT APPROACHES

Antipsychotic drugs, which have been used in psychiatry since 1950's, do not only have therapeutic effects, but, they also, have some adverse effects. Particularly tardive dystonia and dyskinesia are one of the serious problems that can disturb clinicians who give these treatments to patients. The adverse effects of antipsychotic drugs may cause discontinuation of therapy and may have negative effects on the social life of the patients. Atypical antipsychotics, which are being used presently, have less risk in terms of tardive syndrome. However there is still a probability of late adverse effects. Although receptor abnormalities in basal ganglia are the favoured theory on the explanation of the tardive syndromes, the unclear etiology is one of the main problems of the treatment. In this article, we will discuss the nature and the treatment approaches to the tardive dystonia and dyskinesia.

**Key words:** tardive dystonia, tardive dyskinesia, antipsychotics.

Bull Clin Psychopharmacol 1999; 9:152-158.

**M**odern psikiyatride psikotropik ajanların kullanılması önceden de psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda hareket bozukluklarının varlığı biliniyordu. Kraepelin 1907'de koreiform ataksiyi tanımlamıştı (1). 1924'te Eugen Bleuler'in psikiyatri ders kitabının İngilizce baskısında, psikotik hastalarda tremorun sık olduğu vurgulanmıştır. Bleuler'in bir diğer tanımlaması da psikiyatri hastalarındaki koreiform ve atetoid hareketler üzerinedir (1). İlaça bağlı geç diskinezi ilk defa 1950'li yıllarda antipsikotik ilaçların tedaviye eklenmesi ile tanımlanmıştır. Geç distoni; şiddetli kas kontraksiyonları sebebiyle, bedenin bir bölümünde bükülme veya anormal postürün geliştiği bir hareket bozukluğudur. Geç diskinezi ise; uzun bir süre antipsikotik ilaç alımına bağlı olarak ortaya çıkan, özellikle yüzde, dilde ve çenede olmak üzere, istem dışı hareketlerle belirli, süregelen bir hareket bozukluğudur. Bu durum hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, tedaviye devamı konusunda güçlükler neden olmaktadır. İlerleyen araştırmalar sonucunda, geç sendroma sadece antipsikotiklerin neden olmadığı görülmüştür. Gastrointestinal hastalıklarda kullanılan metoklopramid, proklorperazin; öksürük ilacı olarak kullanılan prometazin; depresyon tedavisinde kullanılan amoksapin, perfenazin, amitriptilin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (Fluoksetin); antipsikotik ilaçlardan özellikle klorpromazin, tiyoridazin, trifluperazin, perfenazin, flufenazin, tiotiksen, haloperidol ve pimozid geç sendroma neden olabilen ilaçlardan sadece bir kısmıdır (2).

Antipsikotikler Santral Sinir Sisteminde (SSS) mezolimbik ve mezokortikal bölgeleri etkilerler(3). Genel olarak antipsikotik etkilerini dopaminerjik blok yoluyla ortaya çıkartırlar. Özellikle klasik antipsikotiklerde dopamin2 (D2) reseptör blokajı ortak özelliktir. Fakat klozapinin D2'den çok, D4 üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir. Dopaminerjik sistem üzerine etkilerinin dışında diğer nöron sistemlerini de etkilerler. Noradrenerjik sistem(limbik bölgedeki reseptör blokajı psikoza tedavi edici ve dezinhibitör etkisi oluşturur), kolinerjik sistem(postsinaptik muskarinik reseptörleri bloke ederek ağız kuruluğu, kabızlık, görme bozuklukları gibi antikolinerjik yan etkilerden sorumludur), Gama Amino Bütirikasiderjik (GABA-erjik) sistem, serotonerjik sistem(atipik antip-

<sup>1</sup> Psikiyatri Asistanı, <sup>2</sup> Psikiyatri Yardımcı Doçenti, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya  
Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Cenk Özdemir Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Antalya  
Tel:+90 (242) 227 4343

**Tablo 1. Bazı antipsikotik ilaçların reseptör afiniteleri:**

	D1	D2	5-HT1a	5-HT2a	a1	a2	H1	M1
Haloperidol	+++	++++		+	++			
Klozapin	++	++	+	+++	+++	+++	+++	++++
Risperidon	++	++++	++	++++	+++	+++	++	
Olanzapin	+++	+++		+++	+++		+++	++++
Remoksiprid		+						
Sertindol	+++	++++	++	+++	+++		+	+
Seroquel	+	++		+	+++	+	+++	+++
Klorpromazin	++	++			+++	+++		
Tiyoridazin	++	++			++	++		
Trifluoperazin	+++	+++			++	+		
Flufenazin	+++	+++			++	+		
Ziprasidon	+	+++		+++	++	+	+	

Psikofarmakoloji'den.Prof.Dr.Nevzat Yüksel.1998.

sikotiklerin 5-Hidroksitriptamin2a (5-HT2a), 5-HT2c, 5-HT3 reseptörleri üzerine etkileri vardır) (4), histaminik reseptörler (sedatif etkilerinin bir nedenidir) ve serebral nöropeptidler (striatum, globus pallidus ve nükleus akkumbenste methiyonin-enkefalin ve lösin-enkefalin düzeyinde artış, substansia nigra P madesinde azalış) üzerine etkileri vardır.

Antipsikotik ilaçların bu tedavi edici etki mekanizmaları aynı zamanda ortaya çıkardıkları yan etkilerden de sorumludur. Özellikle konumuzu da oluşturan hareket bozuklukları en fazla üzerinde tartışılan konulardan birisi olmuştur. Bu yan etkiler, daha selektif ve daha az yan etki gösteren ilaçların geliştirilmesi yönünde araştırmaları yönlendirmiştir.

Hareket bozukluklarına ekstrapiramidal sistemin tutulumunun neden olduğu bilinmektedir. Ekstrapiramidal motor sistem terimi, motor kontrole katkıda bulunan ve direkt olarak kortikospinal-piramidal yolun bir elemanı olmayan, beyin ve beyin sapının bütün bölümlerini belirtmek için klinikte yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Bu sistem bazal ganglionlar, beyin sapının retiküler formasyonu, vestibüler nükleuslar ve sıklıkla nükleus ruberden geçen yolları içerir (5). Bazal ganglionlar, bütün giriş sinyallerini korteksten alırlar ve çıkış sinyallerini de hemen tümüyle kortekse geri gönderirler. Bazal ganglionlar n.kaudatus, putamen, globus pallidus, substansia nigra ve subtalamik çekirdekleri içerir. İki önemli nöronal devresi vardır. Motor aktivite modellerinin yerine getirilmesinde etkin olan putamen devresi, ardışık motor hareketlerin kognitif kontrolünde etkili olan nükleus kaudatus devresi. Nükleus kaudatus devresi aynı zamanda assosiasyon alanı olan posterior parietal korteks ile birlikte görev yaparak hareketlerin zamanlanması ve şiddetinin ölçümü işlemini yerine getirir. Ba-

zal ganglionda görev yaptığı bilinen bazı spesifik nörotransmitterler şunlardır:

1. Substansia nigra'da nükleus kaudatus ve putamene uzanan dopamin yolu,
2. Nükleus kaudatus ve putamenden globus pallidus ve substansia nigraya uzanan gama-aminobütirik asit (GABA) yolu,
3. Korteksten nükleus kaudatus ve putamene uzanan asetilkolin yolu ve
4. Beyin sapından gelen ve bazal ganglionlar ile beyin diğer kısımlarında norepinefrin, serotonin, enkefalin ve diğer birçok nörotransmitterleri salgılayan genel yollar. Bütün bunlara ek olarak, özellikle dopamin, GABA ve serotonin tarafından sağlanan inhibitör sinyalleri dengeleyen ve excitatör sinyallerin çoğunu oluşturan çok sayıda glutamat yolları vardır(6).

Özetlemek gerekirse bazal ganglionların görevleri; hareketin bilinçsiz fakat öğrenilmiş modelini yerine getirmede kortekse yardım etmek ve paralel ve ardışık hareketin planlanmasını sağlamaktır (6).

**Geç Distoni:** İlk başladığı andan itibaren aynı şiddette süren kas kontraksiyonu, bükülme ve tekrarlayıcı hareketlerin olduğu veya anormal postürün görüldüğü hareket bozukluğudur. Nedensel olarak sınıflandırıldığında primer ve sekonder distoni ana başlıkları altında iki gruba ayrılabilir.

Primer (idiopatik) distoni en sık görülen distoni tipidir (7). Çocuklarda ve gençlerde görülen primer distoni genellikle alt ekstremiteleri tutar ve sonra giderek yayılarak generalize distoni şeklini alır (2). Daha ileri yaşlarda ortaya çıkan primer distonide ise genelde üst ekstremiteler ve yüz veya boyun tutulumu vardır. Primer distonili hastaların %75'inde hemidis-

toni görülür ve kontrateral serebral hemisferin putamenini tutar (7). Tipik olarak primer distoni hareket anında ortaya çıkar. Fakat zamanla ilerleyerek istirahatte de fark edilir duruma gelir.

Sekonder geç distoni bilinen başka bir nedene bağlı olarak gelişir. Bu nedenlerden bazıları şunlardır (7):

1. Nörodejeneratif hastalıklar: Parkinson, Multipl Sklerosis, Huntington Hastalığı, Wilson, Rett Sendromu, Ataxi-telenjiektazi.
2. Aminoasit metabolizması bozuklukları: Homosistinüri, Hartnup, Tirozinosis.
3. Lipid metabolizması bozuklukları: Metakromatik lökodistrofi, gangliozidozlar.
4. Diğer metabolizma bozuklukları: Lesch-Nyhan Sendromu, E vit. Eksikliği.
5. Perinatal serebral olaylar.
6. Enfeksiyonlar: Viral ensefalitler, Reye Sendromu, AIDS, tüberküloz, sifilis.
7. Beyin tümörleri.
8. Arterio-venöz malformasyonlar
9. Kafa travması, beyin ameliyatları
10. Toxinler
11. İlaçlar: Levodopa, bromokriptin, antipsikotikler, metoklopramid, fenfluramin, flekainid, ergot alkaloidleri, antikonvülzanlar ve kalsiyum kanal blokerleri.

Bu iki nedensel sınıflamadan başka psikojenik distoni (distonilerin %3'ü) ve psödodistoni tarif edilmiştir. Pseudodistoni dış görünüm nedeniyle benzerlik taşıyan bozuklukları içerir. Bunlara örnek vermek istersek ; atlanto-aksiel subluksasyon , konjenital tortikolis, troklear sinir felci, vestibular tortikolisi sayabiliriz.

Etkilenen vücut bölgelerine göre de sınıflandırma yapılmıştır. Fokal distoni ; gözkapığı, kol, boyun, vokal kord gibi vücudun tek bir bölgesinin etkilenmesidir. Segmental distoni; daha büyük bir vücut bölümünün tutulmasıdır. Örneğin kol ve boyun bölgesinin tutulması gibi. Multifokal distoni; vücudun birkaç değişik bölgesinin aynı anda birlikte tutulmasıdır. Örneğin ; gözkapığı, el, vokal kord tutulumu gibi. Hemidistoni vücudun tek bir kısmının tutulumudur. Generalize distoni ise vücudun hemen hemen tamamının tutulduğu distoni şeklidir.

Fokal distoni kendi arasında sınıflandırılır. Servikal distoni(fokal distoniler içinde en sık görülen tipidir), blefarospazm (ikinci sırada yer alır), oromandi-

buler, Meigs Sendromu (gözkapakları ve ağız bölgesinin birlikte tutulumudur) hemifasial spazm , laringeal distoni (vokal kord tutulumu olup, konuşurken sese boğukluk, konuşmada tutukluk meydana gelir, adduktor laringeal distonide kısa kısa nefes alma, abduktor laringeal distonide ise fısıltılı konuşma göze çarpar) ve el krampları fokal distoni tipleridir.

**Geç Distoninin Patofizyolojisi:** Gerek primer gerekse sekonder geç distonide, yapılan çok yönlü araştırmaların sonucunda varılan ortak nokta, bazal ganglionlardaki nörotransmitter sisteminde anormalliklerin bulunmasıdır(8). Biyokimyasal araştırmalarda;

- hipotalamus, mamiller cisim, subtalamik nükleus, lokus seruleusta norepinefrin azalması,
- septum, talamus, kollikuli, dorsal rafe çekirdeğinde norepinefrin artışı,
- pallidum, subtalamik nükleus ve lokus seruleusta serotonin artışı,
- dorsal rafe çekirdeğinde serotonin azalması,
- nükleus akkumbens ve striatumda dopamin azalması saptanmıştır (7).

Biyokimyasal çalışmaların yanında histolojik çalışmalar da yapılmıştır. Postmortem çalışmalarda striatumda gliozis, pontin anjiomlar ve Lewy cisimcikleri saptanmış olup, yeterli kontrol çalışmaları bulunmadığı için raslantısal olabilecekleri sanılmaktadır (7).

Beyin görüntüleme çalışmalarında bazal ganglionlarda olduğu kadar serebral kortekste de metabolik bir bozukluğun varlığından söz edilmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmalar; anterior suplementer motor bölgede ve dorsal prefrontal bölgede aşırı aktivite, kaudal suplementer motor bölgede ise aktivite azalması belirlenmiştir. Distonide, Parkinson Hastalığının aksine D2 reseptörleriyle düzenlenen yolakta aktivitede azalma, buna karşılık D1 reseptörleriyle düzenlenen yolakta ise aktivitede artış yönünde kanıtlara rastlanmıştır (17,18,19).

**Geç Distoninin Tedavisi:** Geç distoninin tedavisinde kesin bir fikir birliği yoktur. Distoninin hafif olması, genç yaşta görülmesi ve kısa bir geçmişi olması iyi prognoz lehinedir. Generalize tutulumda önerilen en iyi yol basamak tedavidir (7). Öncelikle nedenin ortadan kaldırılması amaçlanmalıdır. Bu disto-

niye neden olduğu düşünülen antipsikotiğin kesilmesi demektir. Bir sonraki adım farmakolojik yaklaşımlardır. İlk basamakta levodopa (sinemet) kullanılabilir. 100 mgr./gün ile başlanarak 250 mgr./gün'e kadar çıkılır. Nadiren daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Eğer iki ay içinde yanıt alınmazsa antikolinergik tedaviye başlanır. En kapsamlı çalışılan antikolinergik ilaç triheksifenidil (artane tb.). Yapılan çift-kör çalışmalarda yüksek dozlarda, hastaların %70'inde distonide gerileme sağlanmıştır. 20-100 mgr./gün kullanım dozudur. İlaça karşı gittikçe artan bir tolerans gelişir. Bu nedenle hastaların sadece %50'si iki yıl olumlu yanıt düzeyinde kalabilirler. Antikolinergik tedavinin başlıca periferik yan etkileri; görmede bulanıklık, ağızda kuruluk, üriner retansiyon ve kabızlıktır. Santral yan etkileri ise özellikle erişkinlerde olmak üzere; konfüzyon, hafıza kaybı, dezoryantasyon ve halüsinasyonlardır. Eğer yüksek doza rağmen 3 hafta içinde yanıt alınmıyorsa veya yüksek dozları hasta tolere edemiyorsa tedaviye baklofen ilave edilebilir. Baklofen GABA-B agonisti olarak işlev görür (7,9). Baklofeni oral olarak kullananların yanında intratekal kullanarak daha iyi yanıt alındığını iddia eden yayınlar vardır (10). Baklofen ve antikolinergik tedaviye cevap vermeyen vakalara dopamin antagonisti olan tetrabenazin veya rezepin verilebilir. Her ne kadar antipsikotiklerden kaçınılsa da bahsedilen ilaç tedavilerine rağmen olumlu yanıt alınmamışsa atipik antipsikotikler tedaviye eklenebilir. Pimozid+tetrabenazin+triheksifenidil veya klozapin+klonazepam gibi ilaç kombinasyonları denebilir (7,11).

Bunların yanı sıra vitamin E (1600 mgr./gün, 8-12 hafta boyunca), kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil), prolaktin hormonu inhibitörleri (bromokriptin, lizurid), antispastik ajanlardan eperison (12) gibi medikal tedavilerden başka elektrokonzulziv tedavi (EKT) uygulanabilir (13).

Farmakolojik tedavilerden başka botulinum toksini enjeksiyonu (BoTx) yaygın distonideki fokal problemlerin tedavisinde kullanılabilir. Optimum farmakolojik tedaviye rağmen sonuç alınmamış vakalara uygulanan talamotominin %50 hastada faydası görülmüştür. Fakat bu en son başvurulacak tedavi yöntemidir.

Fokal distonide ise ilk seçenek 1980'lerden beri kullanılmakta olan Botulinum Toksini Tip A'dır (7). Elektromyografi (EMG) kontrolü altında etkilenmiş olan kas veya kas grubuna enjekte edilir. Presinaptik membranda nöromusküler kavşakta asetilkolin salını-

mını bloke eder. Bu denervasyona, yani kasın kasılabilme kabiliyetinin ortadan kalkmasına neden olur. Bu blokaj irreversibildir. Fakat ortalama üç ay sonra etkisi azalır, bu nedenle 3 ayda bir enjeksiyon tekrarlanır. Bir diğer önemli nokta toksine karşı antikor gelişmesidir. 3 aydan daha sık aralıklarla yapılan enjeksiyonlar antikor gelişimini körükleyebilir. İmmunorezistans gelişen hastalara diğer tipler (BveF) uygulanabilir. Botulinum toksini tip A uygulamasının blefarospazmda %90 etkinliği vardır. Bununla birlikte bu uygulamanın enjeksiyon bölgesinde ağrı, pitoz, diplopi, gözyaşı salgısında artış gibi yan etkileri vardır. Servikal distonide başarı oranı %80-90'dır. Belli başlı yan etkileri, yine enjeksiyon bölgesinde ağrı, yutkunmada güçlük, boyunda güçsüzlük, başta tremor artışıdır. Adduktor laringeal distonide başarı %90'dan fazladır. İyileşme en az 16-20 hafta devam etmektedir. Hastaların yaklaşık %25'inde enjeksiyon yerinde ağrı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü görülebilir. Abduktor distonide ise %75'e varan iyileşme söz konusudur. En az yanıt veren formlar oromandibüler ve el krampı tipidir. BoTx'a yanıt vermeyen vakalarda farmakolojik tedavi metodları denenebilir. Fakat bu tedavilerin etki düzeyleri sınırlıdır ve istenmeyen yan etki ortaya çıkma oranı yüksektir. Tedavide son basamak cerrahi periferik denervasyondur (servikal distonide uygulanmıştır). Talamotomi ise fokal distonide önerilmez (7).

**Geç Diskinezi:** Dilin, çenenin, gövdenin ya da ekstremiteletin anormal, istemsiz hareketleridir. Hareketler en az 4 hafta boyunca bulunur ve koreiform (hızlı, sıçrayıcı), atetoid (yavaş, yılanvari, sürekli) ya da ritmik (basmakalıp) olabilir. Nöroleptik kullanımına bağlı geliştiği düşünülüyorsa, ağızdan alınan nöroleptik ilacın kesilmesinden sonraki 4 hafta içinde ya da depo formunun kesilmesinden sonraki 8 hafta içinde geriye dönmemelidir (14). Göz kırpma hareketleri, alt dudakta sarkma, dudaklarda büzüşme, dudak şapırdatma, emme ve çiğneme hareketleri, dilde ritmik hareketler, baş ve boyun bölgesinde tremor, baş sallama, gövdede bükülme ve dalgalanma, kol ve bacaklarda kıvrılma, koreiform hareketler ve sürtünme hareketleri olasıdır.

Klasik formunda (koreik form) dil ve orobukkal kaslar ilk olarak katılır. Geç diskinezinin erken belirtisi dilde belli belirsiz solucanvari hareketlerin izlenmesidir. Zaman içinde bu hareketler daha belirginleşir, dil zaman zaman dışarı sarkabilir. Respiratuar diskinezi diyafragma ve karın kaslarının istem dışı kasılmalarına bağlıdır. Parmaklarda piyano çalar gibi ha-

reketler gözlenebilir.

Bunların dışında gövdenin büyük bir bölümünü veya tamamını tutan geniş, sıçrayıcı, çok ani, kaba, büyük hareketler şeklinde izlenen holokinetik hareketler olduğu görülebilir. Akatizi ile birlikte de olabilmektedir.

Geç diskinezi sıklığı ortalama %15-20'dir (4). Yaşlılarda bu oran %50-70'e dek çıkmaktadır. Geç diskinezi ilaç kullanımı ile gençlerde her yıl %3-5 oranında artar. 65 yaşın üzerinde olasılık daha da artar. Kadınlarda daha sık izlenir. Kadın erkek oranı 1.7/1'dir. Duygudurum bozukluklarında özellikle de yineleyen depresyonda daha siktir. Son yıllarda insüline bağlı olmayan diyabetin de bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Fakat bu sadece istatistiksel bir ilişki olabilir. İlaç kullanma süresi ve yüksek doz da risk etkeni olarak kabul edilir. Akut dönemde ekstrapiramidal yan etkilerin görülmesi geç diskinezi için risk faktörüdür. Ayrıca ilacın düzensiz olarak ikiden fazla defa bırakılıp tekrar ilaca başlanması yine geç diskinezi için risk oluşturmaktadır (15).

Geç diskinezi içine dahil edilen diğer bir yan etki perioral kaslarda tremorla giden "Tavşan sendromu"dur ve bunun parkinsonizmin değişik bir türü olduğunu ileri sürenler vardır (4). Ağız hareketlerinin hızı, parkinsonizmin tipik ekstremitte tremorlarına benzer. Dahası, bu reaksiyon antiparkinson ilaçlara iyi yanıt verir ve antipsikotikler kesildikten sonra çoğu kez ortadan kalkar.

Yeni kuşak antipsikotiklerden klozapin ve büyük olasılıkla risperidon hariç bütün antipsikotik ilaçlarda geç diskinezi riski eşit gibi görünmektedir.

Geç Diskinezinin Patofizyolojisi: 2 önemli mekanizma üzerinde araştırmalar yoğunlaştırılmıştır. Biri dopamin reseptör duyarlılığındaki, diğeri GABA sistemindeki değişikliklerdir (7). Uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak dopamin reseptörlerinde oluşturulan blokajın dopamin reseptörlerinde aşırı duyarlılığa neden olduğu ileri sürülmektedir (8). Bu nedenle dopamin blokajına neden olan ajanlar daha yüksek doz uygulanırsa geç diskinezide geçici olarak bir düzelme sağlanmaktadır (7). Bu durum bazal ganglionlarda dopamin reseptörlerinde bir artış olabileceğini düşündürmektedir.

Dopamin hipoteziyle çelişen bir başka bulgu, bromokriptinin bazı olgularda belirtileri düzeltmesi down-regülasyonun olabileceğini göstermektedir (4). Bazı kaynaklar D1 ve D2 alttıplerinde bir dengesizlik olabileceğini iddia etmektedir.

GABA sistemindeki değişiklikler ile ilgili görüşler

gitgide daha güç kazanmaktadır. GABA merkezi sinir sisteminde majör inhibitör nörotransmitter olup, bazal ganglionlarda ve gri madde internöronlarında önemli rol oynar. Geç diskinezi olgularında Beyin-Omurilik Sıvısında (BOS) GABA konsantrasyonlarında azalma bulunmaktadır. Ayrıca GABA mimetik ilaçlar semptomları düzeltebilmektedir. Substantia nigra pars retikularisten talamusa giden efferent GABA'erjik yollarda nöral aktivite azlığının diskineziye neden olduğu tahmin edilmektedir.

Ayrıca tanıda spontan hiperkinetik diskineziler, psikotik stereotipiler, Tourette Sendromu, Sydenham Koresi, basit tikler ve diş sorunları vardır. Antipsikotikler dışında diskineziye neden olan ilaçlar; metoklopramid, amoksapin, bromokriptin, pergolid, levodopa, oral kontraseptifler, klorokin, amfetamin ve benzeri uyarıcılardır. Huntington Hastalığı ve Wilson Hastalığı kalıtsal dejeneratif beyin hastalıkları olup diskineziye neden olurlar. Hipertiroidi, hiperparatiroidi ve hiperglisemi seyrek olarak atetoid hareketlere neden olabilirler(4).

**Geç Diskinezinin Tedavisi:** Geç diskinezide ilk yapılması gereken, kullanılan antipsikotik tedavinin kesilmesidir. Bununla birlikte eğer daha yüksek doz antipsikotik tedavi verilirse anormal hareketlerin ortadan kalktığı görülebilir. Fakat bu tedavi yaklaşımı uzun dönemde geç diskinezinin daha da kötüleşerek tekrarlamasına neden olur. Bu tür yaklaşım bu nedenle geç diskinezinin en kötü formu olan respiratuar distressin dışında kesinlikle doğru değildir. Eğer erken dönemde diskinezi teşhis edilirse ve zamanında antipsikotik tedavi kesilirse, geç diskinezide kısmi bir iyileşme elde edilebilir. 12'si şizofren, 21'i şizofren olmayan toplam 33 geç diskinezili hastanın antipsikotik tedavilerinin kesilmesinden 7 ay sonra yapılan gözlemlerinde, her iki grupta da anormal hareketlerde azalma saptanmıştır. Bu çalışmada eğer hastalar 18 ay boyunca nöroleptik tedavi dışında tutulabilirlerse diskinetik hareketlerde %50 oranında azalma olması ihtimali % 87,2 olarak hesaplanmıştır (20). Bununla birlikte bu hastalara Li, karbamazepin, valproik asit, klonidin ve klonazepam tedavileri uygulanmış, hastaların psikotik semptomlarında iyileşme olduğu gibi hareket bozukluklarında da düzelme olduğu tespit edilmiştir. Fakat bu gözlemlerin yanında hastaların birçoğunda antipsikotik tedavinin kesilmesine rağmen diskineziler devam eder ve yukarıda sayılan ilaçları sürekli kullanmaları ihtiyacı gündeme gelebilir.

Bazı klinisyenler düşük ekstrapiramidal sistem

(EPS) yan etkili olan tioridazin ile idame tedavisini ve yüksek potensli antipsikotiklerin kesilmesini önermişlerdir. Düşük potensli antipsikotik ilaçların dezavantajları; zayıf dopamin antagonisti olmaları, güçlü antikolinergik yan etkilerinin olması ve diskinetik hareketlerde ilerlemeye neden olabilmeleridir. Eğer hastada psikotik semptomlar devam ediyorsa ve antipsikotik tedaviye ihtiyaç duyuluyorsa ya en düşük efektif doz verilmeli ya da atipik antipsikotikler olan klozapin veya risperidon ile tedaviye devam edilmelidir (14,16).

Antiparkinsoniyen tedavinin yeri ise çok tartışmalıdır. Hiç bir olumlu etkisinin bulunmadığını ifade eden çalışmalar olduğu gibi, geç diskineziye iyi geldiğini veya tam tersine hastanın durumunu daha da ağırlaştırdığını iddia eden çalışmalar da vardır. Bu maksatla levodopa, karbidopa ile konjüge edilerek daha düşük dozlarda kullanılmakta ve doz yavaş yavaş artırılmaktadır (1). Bunun yanında yine parkinson tedavisinde yeri olan ve dopamin reseptör agonisti olan amantadin de eklenerek dopaminergik etki güçlendirilebilir. Bu tedavinin en büyük komplikasyonu psikotik semptomları alevlendirme ihtimalinin yüksek olmasıdır.

Ekstrapiramidal yan etkisi çok az olan, 5 HT2 reseptörlerine dopamin reseptörlerine olduğundan daha spesifik olarak etki eden atipik antipsikotikler şu andaki etkili tedavi seçenekleridir. Özellikle de klozapin bu konuda daha fazla umut vermektedir. Risperidonun da geç diskinezinin anormal hareketlerini azalttığı gözlenmiştir (21). Atipik antipsikotikler muhtemelen geç diskinezi semptomlarını geç distonideki kadar iyi azaltabilirler, bunun yanında antipsikotik etkiyi de sağlamış olurlar.

Selektif bir D2 reseptör antagonisti tiapiridinin, geç diskinezili hastalarda etkili olduğu belirtilmiştir. Santral sinir sisteminde  $\alpha$ -2 agonisti klonidin ile yapılan çift-kör çalışmalar plasebodan farksız bulun-

muştur.

GABA agonistleri de tedavide kullanılmaktadır. Bunlar; baklofen, sodyum valproat, g vinil GABA, benzodiazepinlerden diazepam ve klonazepamdır (1).

GABA hipotezinden başka, beyin kolinerjik aktivitesinde de azalma olduğu hipotezi, kolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin, direkt kolinerjik agonist olan arekolin gibi preparatların kullanılmasına önayak olmuştur. Oral kullanımları etkili olmadığı için İ.V. kullanılmaları gerekmektedir. Oral kullanılabilen ve asetilkolin prekürsörü olan kolin ve lesitin ile yapılan çalışmalar tedavinin ilk zamanlarında etkili olmuşsa da uzun dönemde etkisiz kalmışlardır. Yine de yüksek saflıkta lesitin ile birlikte fizostigmin uygulamaları şiddetli ve inatçı geç diskineziye kullanılmaktadır.

Dopamin antagonisti rezepinin özellikle tavşan sendromunda faydalı olduğu vurgulanmaktadır (1). Bunun yanında geç diskinezinin diğer formlarında da kullanılmaktadır. Rezerpinin dezavantajları; depresif semptomlara neden olabilmesi, hipotansiyon yapması ve peptik ülsera yol açabilmesidir.

Kalsiyum kanal blokörü nifedipin ve serotonin antagonisti buspiron deneme aşamasındadır. Vitamin E (1200-1600 İ.U./gün) uygulanması ise çok tartışmalıdır. Yan etkisinin olmayışı bu tedavinin bir avantajıdır (1,4,16).

Bütün bu tedavi seçeneklerinden anlaşıldığı gibi spesifik bir tedavi prosedürü oluşturulamamıştır. Çalışmaların çoğu deneme aşamasındadır. Bu nedenle tedavide izlenecek yol genelde klinisyenin kararına kalmaktadır. Bu durum hekimlerin ve ilaç üreticilerinin hedef organa/nörona spesifik etkili, yan etkisi minimum olan ilaçlara yönelmeleri gerekliliğini bir kez daha göstermektedir.

## Kaynaklar:

1. Bernstein J . G.: Drug Therapy in Psychiatry. In: De Young L, Ed. Movement Disorders and Neurologic Aspect of Psychotropic Drugs. 3<sup>rd</sup> St.Louis, Missouri 1995: 298-327.
2. Gray C, Dubinsky R.Tardive Syndromes. www.kumc.edu /instruction/medicine/neurology 1998.
3. Işık E . Şizofreni. Ed; Işık E. Antipsikotik İlaçlar. 2. Baskı. Ankara: Kent matbaacılık.1997: 118-120.
4. Yüksel N .Psikofarmakoloji.Ed; Yüksel N. Antipsikotik İlaçlar. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998: 64-65.
5. Guyton A.C, Hall J. E. Tıbbi Fizyoloji. Çev.Ed; Çavuşoğlu H. Motor fonksiyonun korteks ve beyin sapından kontrolü. 9. Baskı. İstanbul: Alemdar Ofset,1996: 699-713.
6. Guyton A . C , Hall J. E. Tıbbi Fizyoloji.Çev.Ed; Çavuşoğlu H. Bazal ganglionlar-Motor fonksiyonları. 9.Baskı. İstanbul: Alemdar ofset. 1996: 728.

7. Cardoso F , Jankovic J. The Psychiatry Clinicks of North America Volume 20. No 4. Dystonia and Dyskinesia . 1997: 821-833.
8. Birsöz S, Turgay A . Psikiyatride ilaç tedavisi. Psikotik bozukluklar ve antipsikotik ilaç tedavisi. 1.Baskı. Ankara: Medikomat Basım Yayın, 1994: 176-177.
9. Greene P: Baclofen in the treatment of dystonia. Clin Neuropharmacol 1992; 15:276-288.
10. Dressler D, Oeljeschlager RO, Ruther E. Severe tardive dystonia: treatment with continuous intrathecal baclofen administration. Movement Disorder 1997; 12:585-587.
11. Shapleske J, Mickay AP, Mckenna PJ. Successful treatment of tardive dystonia with clozapin and clonazepam. Br J Psychiatry 1996; 168:516-518.
12. Nisijima K, Shimizu M, Ishiguro T. Treatment of tardive dystonia with an antispastik agent. Acta Psychiatry Scand 1998; 98:341-343.
13. Postolache TT, Londono JH, Halem RG, Newmark MD. Electroconvulsive therapy in tardive dystonia. Convuls Ther 1995; 11:275-279.
14. Harold I. Kaplan, Benjamin J. Sadock: Concise Textbook of Clinical Psychiatry 1996: 406.
15. Carl Sherman. Interrupting neuroleptics risks tardive dyskinesia. Clinical Psychiatry News 1998; 26:4.
16. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. Schizophrenia Bull 1997; 23: 583-609.
17. Ceballos-Bauman AO, Passingham RE, Warner T, et al: Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. Ann Neurol 1995; 37:363-372.
18. Ceballos-Bauman AO, Passingham RE, Marsden CD, et al: Motor reorganization in acquired hemidystonia. Ann Neurol 1995; 37:746-757.
19. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T,et al: The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. Brain 1995; 118:1473-1484.
20. Glazer WM, Moore DC, Schooler NR; et al: Tardive dyskinesia:a discontinuation study. Arch Gen Psychiatry 1984; 41:623-627.
21. Çetin M, Evren C:. Atipik antipsikotikler. (In) Klinik Psiko-farmakolojide Yenilikler. Editörler: Çetin,M., Ağargün MY, Ebrinç S. İstanbul, Tayf Ofset, 1998: 92-135.