

# Antipsikotiklere Bağlı Geç Sendromlar: Klinik Özellikler ve Tedavi Yaklaşımları

## Antipsychotic-Induced Tardive Syndromes: Clinical Features and Treatment Approaches

Özcan UZUN,<sup>a</sup>  
Emine Eda KAYAPINAR AYLAK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Gülhane Tıp Fakültesi,

<sup>b</sup>Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 30.09.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Özcan UZUN  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Gülhane Tıp Fakültesi,  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozcanuzun@gmail.com.tr

**ÖZET** Geç sendromlar (GS), bir dopamin reseptör bloke edici ajan tarafından tetiklenen gecikmiş anormal istemsiz hareket bozuklukları grubudur. Yeni nesil antipsikotiklerin kullanımının artmasına rağmen, GS klinik bir problem olarak kalmaya devam etmektedir. Bu tabloların tedavisi zor ve remisyon eğilimleri düşüktür. Başlangıçları genellikle sinsidir ve maksimum ciddiyete ulaştıktan sonra klinik olarak tanımlanabilirler. Sıklıkla bildirilen risk faktörleri, yaş, ilaç dozu, nöroleptiklere maruz kalma süresi, klasik antipsikotik kullanımı ve eşlik eden duygudurum bozukluklarıdır. Bazı hastalarda tek ilacın iki ya da daha fazla hareket bozukluğuna yol açması olasıdır. Fenomenolojik olarak farklı GS türleri vardır. Geç diskinezi terimi çoğunlukla oral, bukkal ve lingual bölgeleri içeren hızlı, tekrarlayan, stereotipik hareketleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Diğer geç sendromlar arasında geç distoni, akatizi, parkinsonizm, tikler, miyoklonus, tremor ve çekilme sendromu tabloları yer alır. Geç diskinezi, geç distoni ve geç akatizi açıkça tasvir edilen sendromlar iken; tik, geç miyoklonus ve geç parkinsonizm hakkında sınırlı veriler bulunmaktadır. Genel tedavi yaklaşımı olarak, hafif GS için kullanılan antipsikotik dozunun azaltılması, kesilmesi veya remisyonu devam ettirmek amacıyla atipik bir ajana geçilmesi önerilmektedir. Orta ila şiddetli GS için tetrabenazin veya rezepin en etkili ajanlardır. GABAerjik benzodiazepinler (klonazepam), adrenerjik antagonistler (propranolol, klonidin gibi) ve antioksidanlar da GS tedavisinde yararlı olabilir. Bu makale, geç sendromların fenomenolojisi, seyri ve tedavisi ile ilgili mevcut kanıtları özetlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antipsikotik ajanlar; istenmeyen etkiler; hareket bozuklukları; tedavi

**ABSTRACT** Tardive syndromes (TS) are a group of delayed-onset abnormal involuntary movement disorders induced by a dopamine receptor blocking agent. Tardive syndromes remains a relevant clinical problem despite the increasing use of new-generation antipsychotics. Antipsychotic-induced tardive syndromes are difficult to treat and have a low tendency of remission. Their onset is usually insidious and they can be clinically recognized after reaching maximum severity. Frequently reported risk factors are age, dose and duration of neuroleptic exposure, the use of conventional antipsychotics, and co-existing mood disorders. It is possible for a single drug to induce two or more types of movement disorders in the same patient. There are several phenomenologically distinct types of TS. The term tardive dyskinesia has been used to refer to the TS that presents with rapid, repetitive, stereotypic movements mostly involving the oral, buccal, and lingual areas. Other tardive syndromes include tardive dystonia, akathisia, parkinsonism, tics, myoclonus, tremor, and withdrawal-emergent syndrome. While tardive dyskinesia, dystonia, and akathisia are clearly delineated syndromes, there are limited data on tics, myoclonus, and the questionable TS. In general, for mild TS, reducing the neuroleptic dose, switching to an atypical agent, or discontinuing antipsychotic treatment altogether in the hope of facilitating remission is recommended. For moderate to severe TS, tetrabenazine or reserpine may be the most effective agent. GABAergic benzodiazepines, adrenergic antagonists, and antioxidants are useful in the next step of treatment of more severe TS. This manuscript summarizes the current evidence with respect to the phenomenology, course and treatment of tardive syndromes.

**Keywords:** Antipsychotic agents; adverse effects; movement disorders; therapy

**H**areket bozuklukları terimi, temel olarak kuvvet kaybı veya spastisite olmaksızın istemli ve otomatik hareketlerde ortaya çıkan hareket azlığı veya fazlalığı ile giden nörolojik tabloları tanımlar. Hareket azlığı, sıklıkla birbirlerinin yerine de kullanılabilen, hipokinezi (hareket amplitüdünde azalma), bradikinezi (hareketin yavaşlaması) ve akinezi (hareketin kaybı) terimleriyle ifade edilir. Hareket fazlalığı ise hiperkinezi (artmış hareketler) ve diskinezi (anormal nitelikteki hareketler) veya anormal istemsiz hareketlerdir.<sup>1</sup> Hareket bozukluklarına primer olarak ekstrapiramidal sistemin tutulumunun neden olduğu bilinmektedir.<sup>2</sup> Ekstrapiramidal motor sistem, motor kontrole katkıda bulunan ve direkt olarak kortikospinal-piramidal yolun bir elemanı olmayan, beyin ve beyin sapının bütün bölümlerini belirtmek için klinikte yaygın kullanılan bir terimdir.

Antipsikotik ilaçlar 1950 yıllarında şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Antipsikotik ilaçlara bağlı gelişen geç anormal istemsiz hareketler ilk kez 1957 yılında Schonecker tarafından paroksizmal diskinezi ismiyle, orofasyal stereotipik istemsiz hareketlerin görüldüğü olgu bildirimini ile tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Özellikle, son yıllarda uzun etkili tipik ve yeni kuşak antipsikotiklerin kullanımının yaygınlaşması bu konuyu yeniden güncel hale getirmiştir. Antipsikotiklere bağlı geç sendromlar uzun süreli kullanımlarına bağlı olarak, ilaç tedavisi devam ederken veya ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkan, hiperkinetik ya da hipokinetik nitelikte olabilen bir grup hareket bozukluğunu içerir. Bunlar, geç diskinezinin klasik formu dışında distoni, akatizi, parkinsonizm, tremor, miyoklonus, tik bozukluğu gibi fenomenolojik ve deskriptif olarak farklı tablolardır.<sup>4,5</sup>

## GEÇ SENDROMLAR

### GEÇ AKATİZİ

Akatizi ağırlıklı olarak bacaklarda içsel gerginlik ve öznel rahatsızlık duyguları eşliğinde motor huzursuzluk durumudur. Parkinson belirtileri ile bir arada olabilir, ancak daha yaygındır. Belirtiler te-

davi önerilerine kötü uyumun nedeni olabilir. Genellikle tedavinin ilk birkaç günü içinde ortaya çıkar. Yüksek potensli antipsikotik ilaçların hızlı artırılan dozları akatizinin gelişimini tetikler. Genç yetişkinler ve yaşlılarda akatizi gelişmesi, geç diskinezi riskinin artışı ile ilişkili olabilir.<sup>6</sup>

**Çekilme akatizisi**, antipsikotik ilaçların azaltılması veya kesilmesinden sonraki 6 hafta içinde görülür.<sup>7</sup> Akatizi süresi dayanak alınarak sınıflandırıldığında, üç ay ya da daha uzun süre devam eden tablolar kronik akatizi olarak adlandırılmaktadır.<sup>8</sup> Kronik akatizi akut, geç ya da çekilme başlangıçlı olabilir.

Geç akatizi, antipsikotik tedavinin geç veya devam eden bir komplikasyonudur ve akut akatiziye benzerdir.<sup>9</sup> Yakın zamanda ilaç dozunda ya da tipinde değişiklik olmaması veya potansiyel olarak antiakatzik etkinliği olan tedavinin kesilmemiş olması gerekmektedir. Akut akatizi arasındaki açık fark, sıklıkla stereotipik hareketlerin izlenmesidir. Akatizi için karakteristik olan tekrarlayan huzursuz hareketler eşlik etmeyebilir. Bu durum **pseudoakatizi** olarak da tanımlanır.<sup>9</sup> Dışardan objektif olarak gözlenen belirtiler, hastaların genellikle huzursuzluktan kurtulmak için yaptıkları tekrarlayıcı ve stereotipik hareketlerdir (ayakları sallamak, gövdeyi sallamak, yürümek, sandalyede sallanmak, otururken bacaklarını bağlayıp çözmek, yerinde durmamak, yüzüne veya kafasına dokunmak veya tırmalamak gibi). Bacak ve gövde hareketleri en yaygın olanlarıdır.<sup>8,10</sup>

Geç akatizi gelişimi için saptanan kesin bir risk faktörü yoktur. İleri yaş, kadın cinsiyet, demir eksikliği, baskın negatif belirtiler, bilişsel işlev bozukluğu ve afektif bozukluk tanısının olması olası risk etkenleridir. Kadın-erkek oranı 2: 1 olarak bildirilmiştir.<sup>10,11</sup>

Akatizi gelişme mekanizması iyi anlaşılmamıştır. Striatum dışındaki alanlarda beyin dopamin reseptör blokajı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Akatizi, parkinson belirtileri yokluğunda, nigrostriatal yolaktan daha çok mezokortikal sistemindeki dopaminerjik blokaja bağlı olabilir. Merkezi adrenerjik sistemler gibi diğer nörotransmitterler de patoloji ile ilişkili olabilir.<sup>11</sup>

Tedavi yaklaşımları akut akatiziden oldukça farklıdır. Tercih edilen tedavi, antipsikotik dozajını düşürmektir veya kesmektir.<sup>5</sup> Ancak, bu strateji birçok hasta için klinik olarak gerçekçi değildir. Antikolinergik ajanların eklenmesi yararlı olmaz. Benzodiyazepinlerin potansiyel terapötik etkisi anksiyolitik ve kas gevşetici özellikleri ile ilgili olabilir.<sup>10</sup> Alfa-2 agonisti klonidinin yararı spesifik terapötik etki ya da sedasyon ile ilişkilidir.<sup>13</sup> Bir başka etkili klinik strateji tedaviye beta-adrenerjik bloker eklemektir. Orta bir dozda propranolol (30-80 mg/gün) sıklıkla etkili olabilir.<sup>13</sup> Klonidin ve beta blokerlerin bağımlılık oluşturmama avantajı vardır, ancak hipotansiyon ve ani kesilmesi sonucu ribaund hipotansiyon potansiyeli göz önünde tutulmalıdır. Katekolaminerjik ajanlar, örneğin amantadin, etkili olmuştur.<sup>6</sup> Ancak, bunların psikozu alevlendirme riski yararlılığını sınırlandırır. Tetrabenazinin de etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Bazı dirençli olgularda elektrokonvulsif terapi (EKT) kullanılmış ve yararlı bulunmuştur.<sup>14</sup>

## GEÇ DİSKİNEZİ

Geç diskinezi geç başlangıçlı, hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. Tablo, yaklaşık 6 ay boyunca antipsikotiğe maruz kaldıktan sonra gelişir. Başlıca dil, ağız çevresinde istemsiz çiğnemevari hareketler ve yüzde buruşturma hareketleri vardır. Değişik kas gruplarındaki istemsiz, kompleks hareketler en sık dil ve ağız çevresindeki kaslarda görülmektedir. Bu bölgeye sınırlı kalan diskinezi **oro-bukko-lingual stereotipi** veya **klasik diskinezi** olarak da tanımlanmaktadır.<sup>6</sup> Ekstremitelerde, boyun, gövde ve kalça kaslarında da ortaya çıkabilir. Bu istemsiz hareketler çoğunlukla koreiform, atetoid, stereotipik, ritmik veya bunların birleşimi şeklindedir. Stresle artabilir ve uykuda kaybolabilir.<sup>15</sup> Doğası gereği etkilenen organların istemli hareketleri ile azalır, etkilenmemiş organların istemli hareketleri ile artar.<sup>6,16</sup>

Diskinetik hareketler, özellikle orofasiyal olanlar yaşlı bireylerin %5 ila 15'inde, antipsikotik naif şizofreni hastalarının yaklaşık %7'sinde izlenebilir.<sup>17</sup> İnsidansı antipsikotik tedavi süresi uzadıkça, her yıl için yaklaşık %3-5 oranında birikerek artar; yaklaşık %20-25 gibi bir değere ulaşır.<sup>6,16</sup>

Antipsikotik ilaçların kesilmesi, değiştirilmesi ya da dozlarının azaltılmasından sonra iki hafta içinde gelişen veya önceden var olan hareket bozukluğunda artışa neden olan hareket bozukluğu ise **çekilme diskinezi** veya geri döndürülebilir diskinezi olarak adlandırılmaktadır. Çekilme diskinezi genelde birkaç hafta, nadiren ise 3 ay kadar sürmektedir.<sup>18</sup>

Yaş en tutarlı risk faktörüdür. Kadın hastalarda daha sık görülür. Ancak, farklı çalışmalar ve değişik yaş gruplarında bu oranlar değişebilmektedir. Genel olarak yaş arttıkça riskin arttığı gözlenmektedir.<sup>19</sup> Diğer risk faktörleri Afro-Amerikan ırkı, duygudurum bozukluğu (özellikle yineleyen depresyon), negatif belirtilerin olması, diabetes mellitus, uzun süreli ve yüksek dozda antipsikotik kullanımı, kötü tedavi cevabı, kafa travması, bilişsel bozulmanın varlığı, zeka geriliği, geçmiş ekstrapiramidal yan etki, alkol ve madde kötüye kullanımı öyküsüdür.<sup>19-21</sup>

Geç diskinezi tanısı koymadan önce, anormal hareketlerin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Bunlar spontan hiperkinetik diskineziler, psikotik stereotipiler, Tourette sendromu, Sydenham koresi, basit tikler ve diş sağlığı sorunları olabilir. Antipsikotikler dışında diskineziye neden olan ilaçlardan bazıları metoklopramid, amoksapin, bromokriptin, pergolid, levodopa, oral kontraseptifler, klorokin, amfetamin ve benzeri uyarıcılarıdır. Huntington hastalığı ve Wilson hastalığı da kalıtsal dejeneratif beyin hastalıkları olup diskineziye neden olurlar. Hipertiroidi, hiperparatiroidi ve hiperglisemi seyrek olarak atetoid hareketlere sebep olabilirler.<sup>16,22,23</sup>

Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nigrositriatal dopamin reseptör sisteminde aşırı duyarlılık, dopaminerjik ve kolinerjik sistemler arasındaki dengenin bozulması, striatonigral GABA'erjik nöronlarda işlev bozukluğu ve eksitotoksisite üzerinde durulmaktadır. Dopamin reseptörlerinin uzun süre bloke edilmesi dopamin reseptörlerinde apregülasyona neden olur ve bu durum D1 ve D2 reseptörleri arasında bir denge-sizlik ile sonuçlanır. Dopamin D2 reseptörlerindeki aşırı duyarlılık kendilerine ulaşan dopamine karşı

anormal cevaba yol açabilir. Aşırı duyarlılığın doğal sonucu olarak antipsikotik çekilmesi (kesilmesi) durumun kötüleşmesine neden olabilir.<sup>24,25</sup>

Çeşitli ilaçlar geç diskinezi tedavisinde önerilmiştir, ancak yararları sınırlıdır. Vitamin-E önlemek ya da şiddetini azaltmak için bir seçenek gibi görünmektedir.<sup>26</sup> Ancak hiçbir kanıt yoktur. Melatonin ve donepezil tedavide denenmiştir ve belirtilerin bastırılmasında yararlı bulunmuştur.<sup>27</sup> Botulinum toksini yüzünü buruşturma, disartritlik konuşma ve dilin istemsiz hareketleri için etkilidir.<sup>28</sup> Klozapin ilginç şekilde mevcut geç diskinezi tedavisinde potansiyel etkiye sahiptir.<sup>29,30</sup> Tetrabenazin ve rezerpinin geç diskinezi ve geç distoni için etkili ilaçlar olduğu gösterilmiştir.<sup>29,31</sup> Klonazepam ile naltrekson kombinasyonunun, muhtemelen beyin GABA ve bazal ganglionlar ensefalinerjik nöronlar üzerinde etkileşimin bir sonucu olarak, geç diskinezi iyileştirmede etkili olduğu bulunmuştur.<sup>32</sup>

## GEÇ DISTONİ

Distoni aynı kas gruplarının belli bir desende kasılmaları ile oluşur. Kasılmaların daima bir yönü vardır ve etkilediği vücut bölgesini bükücü niteliktedir. Geç distoni, tedavinin geç döneminde ortaya çıkması ile akut distoni veya akatizi gibi hareket bozukluklarından ayırt edilir. Motor belirtiler akut distonide görülenlere benzerdir ve sadece süresi ile onlardan farklılaşır. Klasik antipsikotik kullanımı sonrasında gecikmiş distonik cevabın ne zaman ortaya çıkacağını belirmez olduğu, ancak antipsikotik ilaç kullanımını takiben 3 ila 6 ay arasında ortaya çıkması halinde tanı konabileceği düşünülmüştür. Akut formdan daha ciddi bir durumdur ve belirtiler sürekli ve sürekli olabilir. Fazla kısıtlılığa yol açması, ağrı verici olması açısından farklı bir yeridir. Aralıklı veya devamlı olabilir. Küçük bir alana sınırlı veya genel olabilirler. Bölgesel olanlar genelde kafa bölgesinde görülürler.<sup>16,33,34</sup>

Geç distoni, genç yaşta olanlarda genel olarak vücutta görülürken, erişkinlikte başlayanlarda daha çok kraniyoservikal bölgede veya bölgesel distoni formunda görülür. Ancak, başlangıç yaşından bağımsız olarak, bölgesel başlasa da genelde aylar veya yıllar içinde tüm vücuda yayılır. Hastaların

sadece %17'sinde geç distoninin bölgesel kalabilirdiği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Uzun dönem antipsikotik tedavi alanlarda prevalansı %1.5-4 oranında belirlenmiştir.<sup>36</sup>

Distoninin bir formu olan okülojirik kriz, gözlerin ileri derecede yukarı kayması ve sabit donuk bakışla karakterize bir durumdur. En sık eşlik eden belirtiler, huzursuzluk, ajitasyon, boynun arka yana eğilmesi, gözlerde ağrı, ağzın açılması ve dilin dışarı sarkmasıdır. Antipsikotik ilaçların en sıkıntı verici yan etkilerindedir ve çoğunlukla dopamin reseptör blokajı yapan yüksek potensli antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar.<sup>37</sup> Psikotik hastalarda uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak geç dönemde ortaya çıkan olgular bildirilmiş olup bu durum **geç okülojirik kriz** olarak tanımlanmıştır.<sup>38</sup>

Daha çok genç erkeklerde görülmesi açısından geç sendromlar arasında istisna teşkil eder. Kalan diğer geç sendromlarda yaş arttıkça risk artar. Geç distonide, akut distonideki gibi erkek cinsiyet ve genç yaşta risk daha fazladır. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 40 yaş civarı olarak bildirilmektedir.<sup>33,34,39</sup>

Patofizyolojisinde dopaminerjik-kolinerjik dengesizlik, serotonerjik ya da noradrenerjik işlev bozukluğu üzerinde durulmaktadır. Tedavi ile ilgili kontrollü çalışmalar yoktur. Antikolinerjik ilaçlarla düzelmeye gözlenir. Bazı hastalar yüksek doz triheksifenidile (60-80 mg/gün) cevap verir.<sup>40</sup> Tetrabenazin veya rezerpin gibi dopamini azaltan maddeler de kullanılmıştır. Dopamin tüketici ilaçlar ile antikolinerjiklerin birlikte verilmesinin hastaların %50'sinde etkili olduğu bulunmuştur. Yüksek dozlarda klonazepam, baklofen veya benzodiyazepin karışık sonuçlar vermiştir.<sup>22,41</sup> Distoni derin beyin stimülasyonuna da olumlu cevap verebilir. Bu, fokal distonisi olan hastalar için yararlıdır.<sup>42</sup>

## GEÇ PARKİNSONİZM

Parkinsonizm, bir antipsikotik ilacın başlanması ya da dozunun yükseltilmesi veya ekstrapiramidal belirtilerin tedavisi için kullanılan ilacın kesilmesinden sonra bir kaç hafta içinde gelişen baskın olarak tremor, kas sertliği, akinezi veya bradikinezi ile

giden klinik durumdur. Antipsikotik tedavi başlandıktan sonraki günler içinde sinsiçe gelişir. Belirtilerin gelişmesi doza bağımlıdır ve hastaların yaklaşık %20-40 bölümünde ortaya çıkar. İlacın devamıyla tolerans gelişebilir, belirtiler yavaş yavaş azalabilir. Parkinsonizm belirtileri genelde birkaç ay kadar görülmeye devam eder.<sup>43</sup>

Geç parkinsonizm oldukça nadir görülür ve sadece birkaç olgu bildirimi vardır.<sup>44,45</sup> Bunların gerçekten ilaca bağlı geç parkinsonizmin var olup olmadığı belirsizdir. En sık formu, genelde hareketle tetiklenen geç tremor şeklindedir. Genellikle belirtilerin başlangıcı bilateraldir. Van Harten ve arkadaşları uzun süreli antipsikotik kullanımı olan hastalarda %12.9 oranında geç diskinezi ve parkinsonizm birlikteliği saptamıştır.<sup>46</sup> Geç parkinsonizm ile karışabilen başka durumlar psikomotor irritabilite ve özellikle yaşlı kronik hastalardaki psikozun negatif belirtileridir. Bunların geç parkinsonizmden ayrımı, dikkatli gözlem ve ekstrapiramidal yan etki öyküsünün alınmış olması ile yapılabilir.<sup>47</sup> Antipsikotik kullanımı sırasında parkinsonizm bulguları gelişen hastada ilacın kesilmesi ile parkinsonizm düzelebilir. Oysa idiyopatik Parkinson hastalığında, başlangıçtaki düzelmeden sonra ilerleyici seyreden kötüleşme olacaktır. Dopamin transporter SPECT çalışmalarında, Parkinson hastalarında anormallik görülürken, geç parkinsonizm olgularının sonuçları normal bulunmuştur.<sup>48,49</sup>

Olası geç parkinsonizmin mekanizması, striatal dopamin reseptörlerinin blokajıyla, asetilkolin dopamin ilişkisindeki dengesizlik de olabilir.<sup>43</sup> Parkinson belirtileri, doz azaltılması veya düşük potensli antipsikotiğe geçilmesi ile ortadan kaldırılabilir.<sup>50</sup> Bu işe yaramazsa, bir antikolinergik eklenebilir. Şiddetli belirtilerin tedavisi için uzun süre gerekebilir. Kontrol altına alınamayan belirtiler olduğunda, amantadin ilave etmek yararlı olabilir.<sup>51</sup> Tavşan sendromu da (perioral tremor) parkinsonizmin bir şeklidir ve geç diskinezi için bir ipucu olarak düşünülmelidir. Parkinsonizm bu formu antikolinergik ajanlara iyi cevap verir.<sup>52</sup>

## GEÇ TREMOR

Tremor, ekstremiteler, boyun, dil, çene, ya da vokal kordlar gibi vücudun bir veya daha fazla farklı böl-

gesini tutan, tipik olarak ritmik ve regüler nitelikte osilatuar hareketlerdir. Tremorun tipine ve şiddetine göre hızı, amplitüdü ve sürekliliği değişir. Antipsikotikler daha çok parkinsonizmin bir parçası olarak postural ve istirahat tremorunu tetikleyebilir. Doza bağımlı olarak tipik antipsikotik kullanan hastaların %15-60'ında ortaya çıkabilir. Kişisel duyarlılık, ileri yaş, kadın cinsiyet, ailesel yatkınlık ve AIDS antipsikotiklere bağlı tremor için risk faktörleri arasındadır.<sup>53,54</sup>

Geç tremor, ilk olarak Jankovic tarafından tanımlanmıştır.<sup>12</sup> Antipsikotik ilaç kullanan hastalarda, parkinsonizm belirtileri olmaksızın, görülen yüksek amplitüdü (3-5 Hz arası), orta frekanslı, postural, hareket veya dinlenme tremorunun görüldüğü geç bir sendromdur. Perinazal ve perioral bölgede dinlenme tremoru ile karakterize olan, 4-6 Hz amplitüdü tavşan sendromundan ayrılmalıdır.<sup>52</sup>

İlaç tedavisi sadece orta ve şiddetli tremor durumlarında uygundur. Kullanılan en yaygın ilaç propranolol olup, diğer seçenekler primidon, benzodiyazepinlerdir. Gabapentin ve topiramet da kullanılmaktadır.<sup>55,56</sup>

## DİĞER GEÇ HAREKET BOZUKLUKLARI

### Geç Miyoklonus

Miyoklonus ani, kısa, şok-benzeri sıçrama hareketleri ile karakterizedir. Kas kontraksiyonuna (pozitif miyoklonus) veya inhibisyonuna (negatif miyoklonus) bağlı olarak ortaya çıkar. En az üç aydır antipsikotik ilaç kullanan hastaların yaklaşık %25'inde geç miyoklonus görülmektedir.<sup>57</sup> Genelde üst ekstremitelerde daha belirgin olarak görülen postural, spontan veya uyarana hassas jerk benzeri hareketlerle karakterizedir ve işitsel, görsel, dokunsal ya da musküler uyaranlarla tetiklenebilir. Sıklıkla diğer geç sendromlara eşlik eder.<sup>58</sup> Klonazepam en etkili tedavi seçeneğidir.<sup>59</sup>

### Geç Tikler ve Geç Tourettizm

Tikler kısa, tekrarlayıcı, geçici olarak bastırılabilen hareketler veya seslerdir. Motor veya vokal tikler genelde bir uyaran ile tetiklenir. Antipsikotik kullanımından sonra da görülen tikler bildirilmiştir.

Genellikle ilaç ile ilişkili sendromu olan hastalar önceden var olan beyin hasarına sahiptir. Başlangıç yaşının geç ve antipsikotik ilaç kullanımı öyküsünün olması geç tikler lehine ayırıcı tanıda önemli olsa da, Tourette sendromundan ayırt edilmesi zordur.<sup>60</sup> Tedavisinde pimozid ve klonidin yararlı olabilir.<sup>61</sup>

## SONUÇ

Sonuç olarak, antipsikotik kullanımına ikincil gelişen geç hareket bozuklukları, klinik pratikte görülen ekstrapiramidal bozuklukların daha küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Ancak, tanınmaları daha zordur, genellikle ısrarlıdır ve tedavi yaklaşımlarına iyi cevap vermezler. Antipsikotikler

tüm riskleri ve yararları değerlendirilerek başlanmalıdır. Halen en ideal yaklaşım bu bozuklukların, gelişmeden önlenmesidir. Bu da antipsikotik ilaçların sadece kesin endikasyon olduğunda ve en düşük etkili dozda kullanılması ile başarılabilir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Özcan Uzun; **Kaynak Taraması:** Emine Eda Kayapınar Aylak; **Makalenin Yazımı:** Özcan Uzun, Emine Eda Kayapınar Aylak.

## KAYNAKLAR

- Fahn S. Phenomenology of movement disorders. In: Fahn S, Marsden CD, Jankovic J, eds. 7th Annual Course: A Comprehensive Preview of Movement Disorders for the Clinical Practitioner. New York: Columbia University; 1997. p.3-61.
- Öztürk O, Kurt E, Oral T. [Delayed-onset drug-induced movement disorders]. Klinik Psiko-farmakoloji Bülteni 2006;16(4):263-73.
- Schonecker M. [Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen]. Nervenarzt 1957;28(12):550-3.
- Fleischhacker WW, Hofer A, Jagsch C, Pirker W, Psota G, Rittmannsberger H, et al. [Antipsychotic-induced tardive syndromes]. Neuropsychiatr 2016;30(3):123-30.
- Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. Postgrad Med J 2011;87(1024):132-41.
- Fahn S, Jankovic J, Hallett M. The tardive syndromes: phenomenology, concepts on pathophysiology and treatment, and other neuroleptic-induced syndromes. In: Fahn S, Jankovic J, Hallett M, eds. Principles and Practice of Movement Disorders. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Sanders; 2011. p.415-46.
- Blanchet PJ. Antipsychotic drug-induced movement disorders. Can J Neurol Sci 2003;30 Suppl 1:S101-7.
- Kim JH, Jin YH, Kang UG, Ahn YM, Ha KS, Kim YS. Neuroleptic-induced acute and chronic akathisia: a clinical comparison. Mov Disord 2005;20(12):1667-70.
- Rapoport A, Stein D, Grinshpoon A, Elizur A. Akathisia and pseudoakathisia: clinical observations and accelerometric recordings. J Clin Psychiatry 1994;55(11):473-7.
- 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(2):157-75.
- Zádori D, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Vécsei L. Drug-induced movement disorders. Expert Opin Drug Saf 2015;14(6):877-90.
- Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders. Clin Neuropharmacol 1995;18(3):197-214.
- Lerner V, Miodownik C. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014;82(7):643.
- Hermesh H, Aizenberg D, Friedberg G, Lapidot M, Munitz H. Electroconvulsive therapy for persistent neuroleptic-induced akathisia and parkinsonism: a case report. Biol Psychiatry 1992;31(4):407-11.
- Dayalu P, Chou KL. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. Expert Opin Pharmacother 2008;9(9):1451-62.
- van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, Kahn RS. The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia: the Curacao Extrapyramidal Syndromes Study. I. Schizophr Res 1996;19(2-3):195-203.
- Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naive patients with first-episode psychoses: a systematic review. Psychol Med 2009;39(7):1065-76.
- Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. Neurologist 2003;9(1):16-27.
- Lee MJ, Lin PY, Chang YY, Chong MY, Lee Y. Antipsychotics-induced tardive syndrome: a retrospective epidemiological study. Clin Neuropharmacol 2014;37(4):111-5.
- Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? Mov Disord 2006;21(5):589-98.
- Tenback DE, van Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. Int Rev Neurobiol 2011;98:211-30.
- Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2013;81(5):463-9.
- Aquino CC, Lang AE. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. Parkinsonism Relat Disord 2014;20 Suppl 1:S113-7.
- Gunne LM, Häggström JE, Sjöquist B. Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. Nature 1984;309(5966):347-9.
- Casey DE. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. Schizophr Res 1999;35 Suppl:S61-6.

26. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(2):CD000209.
27. Bergman J, Dwolatzky T, Brettholz I, Lerner V. Beneficial effect of donepezil in the treatment of elderly patients with tardive movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):107-10.
28. Jankovic J. Botulinum toxin. In: Kompoliti K, Verhagen Metman L, eds. *Encyclopedia of Movement Disorders*. 1st ed. Oxford: Academic Press; 2010. p.144-50.
29. Miguel R, Mendonça MD, Barbosa R, Ladeira F, Lampreia T, Vale J, et al. Tetrabenazine in treatment of hyperkinetic movement disorders: an observational study. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(2):81-90.
30. Uzun O, Cansever A, Ozsahin A. A case of relapsed tardive dyskinesia due to clozapine dose reduction. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(6):369-71.
31. Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther* 2013;6(7):1329-40.
32. Wonodi I, Adami H, Sherr J, Avila M, Hong LE, Thaker GK. Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(4):441-5.
33. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32(12):1335-46.
34. Yassa R, Nair V, Dimitry R. Prevalence of tardive dystonia. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(6):629-33.
35. 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(Pt 11):2053-66.
36. Sethi KD, Hess DC, Harp RJ. Prevalence of dystonia in veterans on chronic antipsychotic therapy. *Mov Disord* 1990;5(4):319-21.
37. Vahia VN, Naik PM, Deotale P. Unusual case reports: Tardive oculogyric crisis (tardive syndromes). *Indian J Psychiatry* 2007;49(3):219-20.
38. Uzun O, Doruk A. Tardive oculogyric crisis during treatment with clozapine: report of three cases. *Clin Drug Investig* 2007;27(12):861-4.
39. Sachdev P. Risk factors for tardive dystonia: a case-control comparison with tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(2):98-103.
40. Wolf ME, Koller WC. Tardive dystonia: treatment with trihexyphenidyl. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5(4):247-8.
41. Skidmore F, Reich SG. Tardive dystonia. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7(3):231-6.
42. di Biase L, Munhoz RP. Deep brain stimulation for the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(9):1067-78.
43. Marsálek M. Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33 Suppl 1:14-33.
44. Won MS, Mikos A, Hurd M, Fernandez H, Eskin T, Romrell J, et al. Tardive parkinsonism in a bipolar patient: post-mortem examination supports a physiological rather than pathological dysfunction. *Neurocase* 2009; 15(1):66-9.
45. 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(3):273-8.
46. van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, Koeter M, Kahn RS. The inter-relationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study II. *Schizophr Res* 1997;26(2-3):235-42.
47. Caligiuri MP, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging* 2000;17(5):363-84.
48. Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [123I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(4):510-4.
49. Bower JH, Dickson DW, Taylor L, Maraganore DM, Rocca WA. Clinical correlates of the pathology underlying parkinsonism: a population perspective. *Mov Disord* 2002;17(5):910-6.
50. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurool* 2012;8(1):15-21.
51. Fann WE, Lake CR. Amantadine versus trihexyphenidyl in the treatment of neuroleptic-induced parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1976; 133(8):940-3.
52. Decina P, Caracci G, Scapicchio PL. The rabbit syndrome. *Mov Disord* 1990;5(3):236-6.
53. Storey E, Lloyd J. Tardive tremor. *Mov Disord* 1997;12(5):808-10.
54. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(11):1191-203.
55. Stacy M, Jankovic J. Tardive tremor. *Mov Disord* 1992;7(1):53-7.
56. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009;8(9):844-56.
57. Tominaga H, Fukuzako H, Izumi K, Koja T, Fukuda T, Fujii H, et al. Tardive myoclonus. *Lancet* 1987;1(8528):322.
58. Fukuzako H, Tominaga H, Izumi K, Koja T, Nomoto M, Hokazono Y, et al. Postural myoclonus associated with long-term administration of neuroleptics in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990;27(10):1116-26.
59. Havaki-Kontaxaki B, Komborozos A, Kontaxakis V. Drug-induced tardive motor syndromes. *Psychiatriki* 2007;18(4):315-30.
60. Fountoulakis KN, Samara M, Siapera M, Iacovides A. Tardive tourette-like syndrome: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(5):237-42.
61. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders--efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37(6):1162-71.