



Psikotik Bir Ergen Hastada Olanzapine Bağlı Tardif Diskinezi ve Klozapin ile Tedavisi

Tardive Dyskinesia Due to Olanzapine in an Adolescent with Psychosis and its Treatment with Clozapine

Ali Evren TUFAN¹, Rabia BİLİCİ², Görkem Karakaş UĞURLU³, Savaş YILMAZ⁴, Ayten ERDOĞAN⁵

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Polikliniği, İstanbul, Türkiye

³Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Polikliniği, Ankara, Türkiye

⁴Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

⁵Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Güncel klinik yaklaşımda çocuk ve ergenlerdeki çeşitli psikopatolojilerin tedavisi için atipik antipsikotiklere giderek artan bir sıklıkla başvurulmaktadır. Atipik antipsikotiklerin bu yaş grubunda yaygın olarak kullanımı, tardif diskinezi (TD) gibi hareket bozukluklarını da içeren çeşitli sonuçlara yol açabilir. Bu çalışmada Orta Derecede Mental Retardasyon ve Farklılaşmamış Şizofreni tanılılarla takip edilen bir ergen hastada uzun süreli olanzapin kullanımı sonrasında ortaya çıkan TD'nin tanısı ve klozapinle başarılı bir şekilde tedavisinin bildirilmesi amaçlanmıştır. Süreğen hastalığı, uzun süreli antipsikotik kullanımı, afektif ve negatif semptomları, mental retardasyonu ve diş enfeksiyonları olan kız ergen hastaların tardif diskinezi riski açısından belirli aralıklarla değerlendirilmesi gerektiği önerilebilir. Klozapin ergen hastalarda gelişen tardif diskinezinin tedavisinde bir seçenek olabilir. Atipik antipsikotiklerin çocuk ve ergenlerde çeşitli endikasyonlarla uzun sürelerle kullanımının giderek yaygınlaştığı göz önüne alındığında, bu hastalardaki TD'nin görünümü, tanısı ve tedavi yöntemleri hakkında ileri araştırmaların gerektiği düşünülebilir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50: 183-185*)

Anahtar kelimeler: Olanzapin, klozapin, tardif diskinezi, ergen

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Atypical antipsychotics are increasingly being used in the current clinical approach for the treatment of various psychopathologies in children and adolescents. The common use of atypical antipsychotics in this age group may lead to various consequences, including movement disorders, such as tardive dyskinesia (TD). In this study, we aimed to present the diagnosis of TD due to long-term use of olanzapine and successful treatment with clozapine in an adolescent patient who has been followed with the diagnoses of moderate mental retardation and undifferentiated schizophrenia. It may be posited that female adolescents with chronic illnesses, receiving long-term antipsychotic medication, with affective and negative symptoms, mental retardation, and teeth infections should be monitored regularly for TD. Clozapine may be a choice in the treatment of tardive dyskinesia developing in adolescent patients. Considering the increase in long-term use of atypical antipsychotics in children and adolescents for various indications, it can be thought that further studies on the phenomenology, diagnosis and methods of treatment of TD in those patients are required. (*Archives of Neuropsychiatry 2013; 50: 183-185*)

Key words: Olanzapine, clozapine, tardive dyskinesia, adolescent

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Güncel klinik yaklaşımda çocuk ve ergenlerdeki çeşitli psikopatolojilerin tedavisi için atipik antipsikotiklere giderek artan bir sıklıkla başvurulmaktadır. Atipik antipsikotiklerin bu yaş grubunda yaygın olarak kullanımı, tardif diskinezi (TD) gibi hareket bozukluklarını da içeren çeşitli sonuçlara yol açabilir (1,2).

Antipsikotik ilaçlarla tedavi sonucu gelişen TD, dopamin alıcılarını engelleyen bir farmakolojik ajana en az üç ay maruz kalma sonrası gelişen anormal, istemsiz hareketleri belirtmektedir. Tanım gereği, bu hareketler hasta halen tedavi edilmekteyken veya ilaç kesildikten sonraki dört hafta içerisinde ortaya çıkmalıdır. Uzun etkili depo formülasyonlarla tedavi edilen hastalar için ilaç kesildikten sonraki sürenin sekiz haftaya kadar uzayabileceği bildirilmektedir. Oral veya

parenteral kullanımdan bağımsız olarak semptomların en az dört hafta sürmesi gerekmektedir (3,4). Etkilenen hastaların dil, çene, gövde ve ekstremitelerinde gözlenebilen anormal, istemsiz hareketler koreiform, atetoid veya ritmik karakterde olabilmektedir (3,4). Antipsikotik ilaçlara tedavi edilen hastalarda TD yaygınlığının %0,5 ile % 62.0 arasında değişebildiği bildirilmiştir (5).

Çocuk ve ergenlerde TD belirtilerinin daha çeşitli, karmaşık ve silik olabileceği, dolayısıyla bu belirtilerin daha zor tanınabileceği öne sürülmüştür (6). Belirtilerdeki bu farkın çocuk ve ergenlerde tedavi sürelerinin daha kısa olmasına, ilaçların aralıklarla kullanılmasına veya büyüme ve gelişmenin etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (6). Çocuk ve ergen hastalardaki TD hem çocuk, hem de ailesi için ciddi bir sıkıntı yaratabilir.

Atipik antipsikotiklerin yaygınlaşması ile TD insidensi azalsa da, bu ilaçların; kilo alımı, hiperlipidemi ve karaciğer enzimlerinde değişiklikler gibi etkilere yol açma olasılıklarının da göz önünde tutulması önerilebilir (7). Correll ve Kane tarafından yürütülmüş olan ve atipik antipsikotiklerle en az bir yıl boyunca tedavi edilen 783 çocuk ve ergen hastanın dahil edildiği araştırmamızın verilerinin incelendiği bir meta-analizde TD için yıllık sıklığının %0,38 ile %0,42 arasında değişebileceği saptanmıştır (8). Ancak, çocuk ve ergenlerde risperidon dışındaki atipik antipsikotiklerle henüz yeterli deneyimin oluşmaması ve kullanılan dozlardaki değişkenliğin bu yaş grubunda kesin sonuçlara ulaşabilmeyi engellediği düşünülmektedir (8).

Olanzapin, klozapin ve TD arasındaki ilişki ise henüz kesinleşmemiştir ve karmaşık olabilir. Olanzapin ile ortaya çıkan TD olgularının yanı sıra tedavisinde olanzapinin kullanıldığı olgular da bildirilmiştir (9,10). Bu çalışmada bir ergen hastada uzun süreli olanzapin kullanımı sonrasında ortaya çıkan TD'nin tanısı ve klozapinle başarılı bir şekilde tedavisinin bildirilmesi amaçlanmıştır.

Olgu

On yedi yaşındaki kız ergen hasta kliniğimize "saldırganlık, kendi kendine konuşma ve gülme, evden kaçma, ağız ve yüzünü buruşturma, dil çıkarma" yakınmaları ile getirildi. Öyküden, şikayetlerinin yedi yıldır, sürekli olduğu, istemsiz hareketlerinin ise son üç yıldır ortaya çıktığı, ilaçsız dönemlerde de devam ettiği, sıkıntı ile arttığı ve uykuda kaybolduğu öğrenildi. Hareketlere eşlik eden distoni, tik, akatizi ve parkinsonizm belirtileri bulunmamaktaydı ve şikayetlerin öncesi veya sonrasında alkol/ madde kullanımı bildirilmemekteydi.

Hasta on bir yaşından beri Psikotik Bozukluk ve Orta Derecede Mental Retardasyon tanıları ile takip edilmekteydi. Farklı sürelerde haloperidol, klorpromazin, karbamazepin, risperidon ve biperiden kullanılmış ancak hasta tedavilerden fayda görmemişti. Dört yıl önce olanzapin 5 mg/ gün tedavisine başlanan hasta, son bir buçuk yıldır Farklılaşmamış Şizofreni tanısıyla olanzapin 10 mg/ gün ve valproat (VPA) 1000 mg/ gün tedavisi alıyordu. Aile öyküsünden annesinin Şizofreni tanısıyla tedavi gördüğü öğrenildi. Hasta tanısının netleştirilmesi ve tedavisinin düzenlenmesi için servise yatırıldı. Fizik ve nörolojik muayene, alkol ve madde taraması ve laboratuvar bulguları normal sınırlar içerisindeydi. Elektroensefalografi ve kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yakınmalarla ilişkili olabilecek bir bulgu saptanmadı. Hastanın hareketleri Anormal

İstemsiz Hareketler Ölçeği (Abnormal Involuntary Movements Scale, AIMS) ile değerlendirildiğinde 17 puan alınıyordu. AIMS ile hareket bozukluğu şiddeti 4 olarak ölçüldü. Hasta Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ile değerlendirildiğinde 113 puan alıyordu. Yatışın ikinci haftasında uygulanan Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) ile toplam zeka bölümü puanı 50 olarak saptandı.

Öykü, muayene ve test sonuçları ile hasta farklılaşmamış şizofreni (Sürekli Gidiş), nöroleptik ilaç kullanımına bağlı TD ve Orta Derecede MR olarak değerlendirilerek, olanzapin tedavisi kademeli olarak kesildi ve klozapin tedavisine geçildi. Klozapin dozu tedricen 675 mg/ güne çıktı. VPA tedavisi devam ettirildi. Altmış beş günlük yatışın ardından kontrollere gelmek üzere kısmi remisyonla taburcu edilen hastanın PANSS puanı: 92, AIMS: 6 olarak saptandı. Taburcu olduktan bir ay sonra tekrar değerlendirilen hastanın PANSS ve AIMS puan sırasıyla 69 ve 4 olarak değerlendirildi.

Tartışma

Bu araştırmada orta derecede zeka geriliği ve farklılaşmamış şizofreni tanıları ile takip edilen ergen bir hastada uzun süreli olanzapin kullanımı sonrası ortaya çıktığı düşünülen TD'nin değerlendirilmesi ve klozapin ile tedavisi sunulmuştur. TD için risk altındaki hastalar arasında özellikle kadın hastaların, ileri yaşlarda olanların, anti psikotikleri uzun sürelerle kullananların, negatif belirtileri olanların, afektif bozukluk tanısı ile takip edilenlerin, organik beyin sendromu, zeka geriliği, eş zamanlı alkol/ madde kullanımı ve geçmişte parkinsonizm belirtileri nedeniyle tedavi edilenlerin bulunduğu bildirilmektedir (4). Olgumuz çeşitli antipsikotiklerin uzun sürelerle kullanıldığı bir kız ergendir ve risk etkenleri arasında bulunduğu düşünülen cinsiyet, zeka geriliği, negatif semptomlar, ve geçmişte parkinsonizm belirtileri için biperiden kullanımı gibi özellikleri göstermektedir.

Çocuk ve ergenlerde olanzapin kullanımı ile TD gelişimi için elimizde henüz net verilerin olmadığı bildirilmektedir. Correll ve Kane tarafından yürütülmüş olan araştırmadaki 783 çocuk ve ergen hastanın sadece üçünde TD geliştiği, bu olgulardan ikisinin risperidon, bir tanesinin ise ketiapin kullanmakta olduğu bildirilmiştir (8). Woods ve arkadaşlarının çocuk ve ergenlerde büyüme ve gelişme ile olanzapin ile ilişkili yan etkiler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri araştırmalarında da çocuk ve ergenlerde olanzapin kullanımı ile ilişkili ekstra piramidal semptomların erişkinlerdeki ile benzer oranlarda olduğu ancak bazı semptomların özgün yaş grupları için daha sık görülebildiği bildirilmiştir. Bu araştırmaya göre olanzapin ile TD riski ergenlerde erişkinlerdeki ile aynı iken, çocuklarda daha sık olabilir (11).

Ülkemizde çocuk ve ergenlerde olanzapin kullanımı ile ortaya çıkan ekstra-piramidal yan etkilerle ilgili bir olgu bildirimine erişilebilmiştir (12). Bu çalışmada Dankı ve arkadaşları davranım bozukluğu ve sınırdaki entelektüel işlevsellik tanıları nedeniyle valproat 1000 mg/gün kullanan 17 yaşında bir kız ergenin tedavisine 5 mg/ gün olanzapin eklendikten bir hafta sonra şiddetli ekstra-piramidal semptomlar geliştirdiğini bildirmiş ve semptomların şiddeti ve ani gelişiminin ergenin mental retardasyonuna, psikotik bozukluğu olmadığı halde antipsikotik başlanmasına veya olanzapin ile valproatın CYP2C19 izoenzimi üzerinden etkileşimine bağlı

olabileceğini bildirmişlerdir (12). Olgumuzun mental retardasyonu olan bir kız ergen olması ve valproat kullanmakta olması bu olgu ile benzerken, psikotik bozukluk tanısını karşılaması ve nöromotor yan etkilerin tedavinin geç safhalarında ortaya çıkması bu olgudan farklılık göstermektedir. Olgumuzdaki yan etkilerin olanzapin ve valproatın farmakokinetik etkileşimi ile olabileceği öne sürülebilse de motor belirtilerin üç yıldır olması, olanzapin tedavisinin 4 yıl önce başlanması ve valproatın tedaviye ve son bir buçuk yıldır eklenmesi bu önermeyi desteklememektedir. Bozabalı ve arkadaşlarının 10-17 yaş arasında, farklı psikopatolojileri olan 5 hastaya 10 hafta boyunca 5-15 mg/ gün olanzapin tedavisi ile takip ettikleri araştırmalarında olguların hiç birinde ekstra piramidal yan etki gelişmediğini bildirmesi de olanzapin tedavisinin bu yaş grubunda belli risk etkenlerinin olmadığı durumlarda kısa ve orta vadede belirgin yan etki oluşturmayabileceğini düşündürmektedir (13).

TD gelişiminde rol alan düzeneklerle ilgili elimizdeki veriler henüz net değildir. Striatal dopamin alıcılarında aşırı hassasiyet, gama-amino-bütirik asit (GABA) döngüsünde azalma ve bunun sonucunda bazal ganglionlar içerisindeki GABA alıcılarında artış, serbest radikallerin aracılık edebileceği nörotoksitate, D1 ve D 2 alıcılarının oranlarındaki değişme sonucu ortaya çıkabilecek striatal yıkım, noradrenerjik hiperaktivite, kolinerjik hipoaktivite ve serotonin ve/veya nöropeptidlerde değişimler gibi düzeneklerin rol oynayabileceği belirtilmektedir (4). Olgumuzdaki düzleme klozapinin dopamin alıcılarından olanzapine göre daha hızlı ayrılmasına, serotonerjik etkisine ve alıcılara bağlanma örüntüsünün olanzapinden farklılık göstermesine bağlı olabilir (14). Atipik bir antipsikotiğin uzun süreli kullanımı sonrası gelişen TD'nin başka bir atipik antipsikotiğe geçiş ile düzelebildiği geçmiş araştırmalarda da gösterilmiştir (15,16). Ancak, eldeki veriler atipik antipsikotikler içerisinde TD tedavisinde avantajlı olabilecekleri ayırt etmek için henüz yeterli değildir.

Diğer yandan, olgumuzdaki istemsiz hareketlerde düzleme olanzapin dozunun azaltılarak kesilmesine, TD'nin gidişindeki değişkenliğe veya kendi kendine gerilemeye bağlı olabilir. Genç hastalardaki TD'nin kendi kendine gerileyebileceği ve bu gerilemenin erişkinlerden daha sık olduğu bildirilmiştir (17).

Sonuç olarak, bu olgunun olanzapin gibi atipik antipsikotikleri uzun sürelerle kullanan çocuk ve ergenlerde TD gelişebileceğini ve TD'nin olanzapinin dozunun azaltılması veya klozapin gibi diğer bir antipsikotiğe geçiş ile gerileyebileceğini gösterdiği düşünülebilir. Bütün veriler değerlendirildiğinde, süregelen hastalığı, uzun süreli antipsikotik kullanımı, afektif ve negatif semptomları, mental retardasyonu ve dış enfeksiyonları olan kız ergen hastaların tardif diskinezi riski açısından belirli aralıklarla değerlendirilmesi gerektiği düşünülebilir. Klozapin ergen hastalarda gelişen tardif diskinezinin tedavisinde bir seçenek olabilir. Atipik antipsikotiklerin çocuk ve ergenlerde çeşitli endikasyonlarla uzun sürelerle kullanımının giderek yaygınlaştığı göz önüne alındığında, bu hastalardaki TD'nin

görünümü, tanısı, ve tedavi yöntemleri hakkında ileri araştırmaların gerektiği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Smith A, Lee P, Malanga CJ, Karp BI, Hamburger S, Rapoport JL. Case series: spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 221-227.
2. Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 679-685.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. Washington. DC: American Psychiatric Association, 1994
4. Owens DGC. Tardive dyskinesia. A guide to the extrapyramidal side effects of antipsychotic drugs içinde. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1999; s. 166-226.
5. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 583-609.
6. Connor DF, Fletcher KE, Wood JS. Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 967-974.
7. Erdogan A, Karaman MG, Ozdemir E, Yurteri N, Tufan AE, Kurcer MA. Six months of treatment with risperidone may be associated with nonsignificant abnormalities of liver function tests in children and adolescents: a longitudinal, observational study from Turkey. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 407- 413.
8. Correll CU, Kane JM. One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007; 17 (5): 647- 656.
9. Ugurlu GK, Tufan E, Bilici R, Ugurlu M, Saglam S. Olanzapine induced tardive dyskinesia treated successfully with quetiapine: A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 276-277.
10. Simpson GM. The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 4:39-44.
11. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1439-1446.
12. Dankı D, Dilbaz N, Okay İT. Valproata ek olarak düşük doz olanzapin kullanımına bağlı şiddetli ekstrapiramidal bulgular: bir olgu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16 (1): 42-46
13. Bozabalı ÖG, Baykara B, Baykara A. Çocuk ve ergenlerde 5 farklı psikiyatrik bozuklukta olanzapin kullanımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 179-183.
14. Janicak PG, Beedle D. Neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry içinde. 8th Edition. Sadock BJ, Sadock VA (ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; s: 2716-2717
15. Peritogiannis V, Tsouli S. Can atypical antipsychotics improve tardive dyskinesia associated with other atypical antipsychotics? Case report and brief review of the literature. *J Psychopharmacol* 2010; 24 (1): 1121- 1125
16. van Harten PN, Tenback DE. Tardive dyskinesia: clinical presentation and treatment. *Int Rev Neurobiol*. 2011;98:187-210.
17. De Leon ML, Jankovic J. Clinical Features and Management of Classic Tardive Dyskinesia, Tardive Myoclonus, Tardive Tremor and Tardive Tourettism. *Drug Induced Movement Disorders* içinde. Sethi KD (ed). New York: Marcel Dekker Inc., 2004; s: 77-109