

Aripiprazol İlişkili Tardif Diskinezi: Olgu Sunumu

Aripiprazole-Associated Tardive Dyskinesia: A Case Report

© Ekin Süt¹, © Nazan Gündoğan¹, © Çağatay Ermiş², © Neslihan İnal¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Sahlgrenska Üniversitesi, Queen Silvia Çocuk Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, Göteborg, İsveç

ÖZ

Tardif diskinezi, antipsikotik ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan anormal, istemsiz ve tekrarlayıcı bir hareket bozukluğudur. Patofizyolojisi tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, genellikle geç başlangıçlı ve kronik bir durum olup yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkilemektedir. Antipsikotik ilaç tedavisi olarak aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda az sayıda tardif diskinezi olgusu rapor edilmiştir. Olgu bildirimlerinin çoğunluğunu yetişkin hasta popülasyonu oluşturmakta olup çocuk ve ergenlerde aripiprazol tedavisi sonrası tardif diskinezi yan etkisi bildirilen olgu raporları sınırlıdır. Bu olgu sunumunda, majör depresif bozukluk ve disosiyatif bozukluk tanıları ile izlenen 16 yaşında bir olgunun uzun süreli aripiprazol kullanımı sırasında gelişen ve ilaç kesimini takiben hızla gerileyen tardif diskinezi yan etkisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antipsikotik, aripiprazol, çocuk ve ergen, tardif diskinezi, yan etki

ABSTRACT

Tardive dyskinesia is an abnormal, involuntary, and repetitive movement disorder that occurs during treatment with antipsychotic drugs. Although its pathophysiology has not been fully elucidated, it is usually a late-onset and chronic condition that significantly affects quality of life. A small number of cases of tardive dyskinesia have been reported in patients treated with aripiprazole as antipsychotic medication. The majority of case reports involve adult patients, while reports of tardive dyskinesia following aripiprazole treatment in children and adolescents remain limited. In this case report, the side effect of tardive dyskinesia, which developed following long-term aripiprazole use and regressed rapidly after drug discontinuation, was discussed in a 16-year-old patient who was followed up with the diagnoses of major depressive disorder and dissociative disorder.

Keywords: Antipsychotic, aripiprazole, child and adolescent, tardive dyskinesia, side effect

Giriş

Tardif diskinezi, antipsikotik ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan anormal, istemsiz ve tekrarlayıcı bir hareket bozukluğudur. En sık tutulan kaslar ağız ve dil kasları olup gövde, ekstremiteler kasları, larinks ve solunum kaslarında da tutulum görülebilir.¹ Genellikle geç başlangıçlı ve kronik bir durum olup yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkilemektedir.

Tipik ve atipik antipsikotik ilaçların kullanım süreci sırasında tardif diskinezi görülme oranları çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. Yapılan bir derlemede toplam 463.925 kişiyi içeren on iki çalışma incelendiğinde, yıllık tardif diskinezi insidansı ikinci kuşak antipsikotikler için %3,9 ve birinci kuşak antipsikotikler için ise %5,5 bulunmuştur.² Tardif diskinezi insidansını yetişkin popülasyonda inceleyen çalışmaların sayısı daha fazla olup çocuk ve ergenlerde veriler daha sınırlıdır. Atipik antipsikotik ilaç kullanımı

olan 753 çocuk ve ergen hastada tardif diskinezi insidansı incelendiğinde; ikinci kuşak antipsikotikler için bu oranın %0,4 olduğu, ancak tardif diskinezi yan etkisinin uzun dönem antipsikotik kullanımı sonrası ortaya çıkmış olabileceği, çocuk ve ergenlerde antipsikotik ilaçların daha düşük dozda ve kısa süreli kullanılması nedeniyle bu oranın düşük olarak bulunmuş olabileceği öne sürülmüştür.³ Tardif diskinezi risk etmenleri arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, eşlik eden nörolojik veya metabolik hastalık, önceden var olan hareket bozukluğu, çoklu antipsikotik kullanımı, tedavi başlangıcında akut ekstrapiramidal yan etkilerin görülmesi ve antikolinergik ilaç kullanımı bildirilmiştir.⁴

Son yıllarda çocuk ve ergenlerde antipsikotik ilaç kullanımında belirgin bir artış gözlenmektedir. Kullanım sıklığı artmakla birlikte, çocuk ve ergenlerin antipsikotik ilaçların yan etkilerine daha duyarlı olduğu bilinmektedir.⁵ Yapılan bir çalışmada; genç yaş, psikotik semptomların varlığı ve antipsikotik tedavi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ekin Süt, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ekiinsut@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-1093-7529

Geliş Tarihi/Received: 03.01.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.05.2024 **Epub:** 10.06.2025

Atıf/Cite this article as: Süt E, Gündoğan N, Ermiş Ç, İnal N. Aripiprazole-associated tardive dyskinesia: a case report. Turk J Child Adolesc Ment Health. [Epub Ahead of Print]

Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Çocuk ve Gençlik Psikiyatrisi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.



süresinin uzunluğu, çocuk ve ergenlerde tardif diskinezi gelişme riskiyle anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir.⁶

Tardif diskinezi gelişiminin patofizyolojisinde, dopamin reseptör antagonizmasının neden olduğu dopamin hipersensivitesi, dopaminerjik-kolinerjik dengenin bozulması, nigrostriatal yolda gamma-aminobütirik asit salınımının bozulması ya da nöroleptik ilaç kullanımının neden olduğu oksidatif nörotoksisite gibi farklı hipotezler mevcut olup tam mekanizması bilinmemektedir.⁷ Aripiprazol, hem presinaptik hem de postsinaptik D2 reseptörü üzerinde etkili parsiyel agonist bir moleküldür. D3 reseptörüne güçlü, D4 reseptörüne ise orta düzeyde afinitesi vardır. Parsiyel agonist etkisinin yanı sıra serotonin 5-hidroksitriptamin 1A (5-HT1A) reseptörü ve 5-HT2C reseptörü agonisti olup ayrıca 5-HT2A reseptör antagonistidir.⁸ Aripiprazol negatif ve pozitif belirtilerin tedavisinde, ajitasyon ve agresyon kontrolünde sıklıkla kullanılmaktadır.⁹ Reseptör bağlanma profili nedeniyle ekstrapiramidal yan etki, hiperprolaktinemi, kilo alımı, metabolik yan etki ve sedasyon gibi sık görülen antipsikotik yan etkileri ile daha az ilişkili olup çocuk ve ergenlerde tedavide sıklıkla tercih edilmektedir.¹⁰

Antipsikotik ilaç tedavisi olarak aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda sınırlı sayıda tardif diskinezi olgusu rapor edilmiştir ve bunların çoğu şeker hastalığı, parkinsonizm ve demans gibi diğer komorbid hastalıkların eşlik ettiği veya uzun süreli tedavi ve çoklu ilaç kullanımı sonrası yan etki gözlenen yetişkinlerdir.¹¹ Ancak çocuk ve ergenlerde aripiprazol ile tedavi sonrası tardif diskinezi gelişimini bildiren sınırlı sayıda olgu raporu bulunmaktadır.¹² Bu olgu sunumunda, majör depresif bozukluk ve disosiyatif bozukluk tanıları ile izlenen 16 yaşındaki bir olgunun uzun süreli aripiprazol kullanımını takiben gelişen ve ilaç kesimini takiben hızla gerileyen tardif diskinezi yan etkisi tartışılmak istenmektedir.

Olgu Sunumu

On altı yaşında kız olgu, ilk kez 2018 yılında dış merkezden kafasının içinde sesler duyma, kişiliğinin değiştiğini düşünme, bir çizgi film karakterinin kendisi aracılığıyla mesajlar ilettiğini düşünme şikayetleri nedeniyle psikiyatrik bozukluk ve disosiyatif bozukluk ön tanılarıyla polikliniğimize yönlendirildi. Gelişim basamaklarında herhangi bir gecikme bildirilmeyen olgunun, 9 yıl önce annesi ile yurt dışından göç ederek ilkökula Türkiye’de başladığı, akademik başarısının orta-kötü olduğu, ilk çocukluk yıllarından beri çekingen ve içe dönük bir mizaca sahip olduğu öğrenildi. 2014 yılında miyoklonik nöbet nedeniyle pediatrik nöroloji başvurusu olan olguya 1000 mg/gün valproik asit tedavisi başlandığı, ilk psikiyatrik yakınmalarının 2017 yılında yoğun korku ve endişe şikayetleri ile olduğu, ancak o dönem psikiyatri başvurusunun olmadığı öğrenildi.

İlk görüşmede depersonalizasyon, derealizasyon ve amnezi tarifleyen, içinde beş farklı kişi olduğunu belirten ve son dönemde işlevselliği belirgin derecede bozulan olgunun kendisi ve ailesi ile yapılan görüşmeler sonucunda disosiyatif bozukluk tanısı düşünüldü. Psikososyal stresörlerinin yoğunlaştığı

dönemlerde sık sık öfke nöbetleri geçiren olgu, bu dönemlerde kendine zarar verici davranışlarda bulunduğunu ancak bu dönemde olanları hatırlamadığını ve farklı alterlerinin bu davranışları yaptığını belirtti. İlk değerlendirme sonucunda, valproik asit tedavisine ek olarak aripiprazol 5 mg/gün başlandı. Çocukluk çağı travması ve alkol-madde kullanım öyküsü olmayan olgunun, diğer tıbbi durumlarının dışlanması amacıyla nörolojik muayene için yönlendirildi ve eş zamanlı olarak çocuk nöroloji bölümüyle birlikte takip edildi. Beyin bilgisayarlı tomografi ve rutin kan tahlilleri normal olarak raporlandı. Son dört yıldır nöbeti olmayan olgunun Mart 2019’da çekilen elektroensefalografisinin normal gelmesi üzerine, valproik asit çocuk nöroloji bölümü tarafından azaltılarak kesildi.

Olgunun Mayıs 2019’da kendine zarar verme davranışları, depresif duygudurum, anhedoni, avölüsyon, değersizlik düşünceleri, içe kapanma, okula gitmek istememe, öz bakımında azalma, uyku ve iştah değişiklikleri gibi şikayetlerinin belirginleşmesi üzerine majör depresif bozukluk tanısı düşünülerek fluoksetin 20 mg/gün başlandı. İrritabilitesi artan olgunun Temmuz 2019’da aripiprazol dozu 10 mg/gün’e çıktı. Mevcut tedaviden fayda gören olgunun depresif yakınmaları geriledi, iritabilitesi azaldı, sosyal iletişimi arttı ve kendine zarar verici davranışları kesildi. Şubat 2020’ye kadar remisyonda izlenen hasta, şubat ayındaki görüşmesinden sonra koronavirus hastalığı-2019 pandemi koşulları nedeniyle poliklinik takiplerine devam edemedi.

Eylül 2020’de yapılan kontrol görüşmesinde olgu ve ailesi tarafından 2-3 ay önce başlayan konuşmada zorlanma, dili dışarı çıkarıp ağız içine geri sokma şeklinde tekrarlayıcı, istemsiz hareketler tarif edildi. İstemsiz hareketler ağız çevresinde sınırlı olup, gövde ve ekstremitelerde hareket bozukluğu gözlenmedi. İki yıldır aripiprazol kullanmakta olan (Temmuz 2019’dan beri 10 mg/gün olarak kullanılmaktaydı) olguda tardif diskinezi düşünüldü. Olgu anormal istemsiz hareketler ölçeğinden (AİHÖ) 7 puan aldı.¹³ Aripiprazol dozu azaltılarak kesilirken fluoksetin 20 mg/gün tedavisine devam edildi. Dört hafta sonra yapılan kontrol görüşmesinde, istemsiz hareketleri tamamen kaybolan olgunun (AİHÖ=0 puan) devam eden izleminde ek bir şikayeti olmadı.

Tartışma

Çocuk ve ergenlerde tardif diskinezi görülme sıklığı ile ilgili olgu örnekleri sınırlıdır.^{12,14} Atipik antipsikotiklerde, tipik antipsikotiklere oranla daha az sıklıkta görülmele birlikte parsiyel D2 agonisti aripiprazolün tardif diskinezi tablosundaki yeri tartışmalıdır. Yazında aripiprazolün tardif diskinezi tedavisinde kullanıldığı olgu örnekleri mevcut olmakla birlikte aripiprazol ile ilişkili tardif diskinezi olguları da bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Aripiprazolün tardif diskinezi oluşumundaki mekanizması net olmamakla birlikte, parsiyel agonist etkisi ile dopamin hipersensivitesini kolaylaştırdığı yönünde görüşler de bulunmaktadır.¹⁸ Olgu örnekleri genellikle erişkin hasta grubunda olup çocuk ve ergenlerde veriler kısıtlıdır. Çocuk ve ergenlerin ilaç yan etkilerine karşı daha duyarlı bir grup olduğu

bilinmekte olup, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına gerek duyulmaktadır.

Olgumuzda, çocuk ve ergen yaş grubunda antipsikotik ilişkili tardif diskinezi oluşumu ile ilgili daha önceki çalışmalarda tanımlanan risk faktörlerinden biri olan kız cinsiyet ve duygudurum bozukluğu bulunmaktadır. Ayrıca, aripiprazol tedavisinin sonlandırılmasının ardından semptomların kısa sürede tamamen gerilemiş olması, bu olguyu klinik açıdan dikkat çekici kılmaktadır.

Sonuç

Son yıllarda çocuk ve ergen yaş grubunda antipsikotik ilaç kullanımı artmıştır. Antipsikotik ilaçlar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluk tanıları yanı sıra otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi birçok psikiyatrik hastalıkta hem monoterapi hem de güçlendirme tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum, yan etki takibini daha önemli bir hale getirmektedir. Çocuk ve ergenlerin erişkinlere oranla ilaç yan etkilerine daha duyarlı olduğu bilinmekte olup, atipik antipsikotiklerin tardif diskinezi oluşumunda rol aldığı mekanizmalar, çocuk ve ergen popülasyonundaki görülme sıklığı ve etkin tedavi yöntemleri için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Ebeveyn ve hasta onayı alınmıştır.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.İ., Dizayn: E.S., N.G., N.İ., Analiz veya Yorumlama: E.S., Literatür Arama: E.S., N.G., Ç.E., Yazan: E.S., N.G.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tenback DE, van Harten PN. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol.* 2011;98:211-230.
2. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:151-156.
3. 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;17:647-656.
4. Demirkol ME, Şenbayram Ş, Doğangüneş G, Tamam L. Tardif diskinezi ve tedavi yaklaşımları. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar.* 2018;10:239-254.
5. Çelik GG, Tahiroğlu A, Avcı A. Çocuk ve ergenlerde atipik antipsikotik ilaçların metabolik ve endokrin yan etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2011;3:232-250.
6. Garcia-Amador M, Merchán-Naranjo J, Tapia C, Moreno C, Castro-Fornieles J, Baeza I, de la Serna E, Alda JA, Muñoz D, Andrés Nestares P, Cantarero CM, Arango C. Neurological adverse effects of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35:686-693.
7. Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 9):25-28.
8. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, Roth BL, Mailman R. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:1400-1411.
9. Di Sciascio G, Riva MA. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2635-2647.
10. Kirino E. Efficacy and safety of aripiprazole in child and adolescent patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21:361-368.
11. Gupta S, Mosnik D, Black DW, Berry S, Masand PS. Tardive dyskinesia: review of treatments past, present, and future. *Ann Clin Psychiatry.* 1999;11:257-266.
12. Lamberti M, Di Rosa G, Cucinotta F, Pironti E, Galati C, Gagliano A. Aripiprazole-induced tardive dyskinesia in 13 years old girl successfully treated with biperiden: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017;15:285-287.
13. Guy W. Abnormal involuntary movement scale (AIMS). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* 1976.
14. Wonodi I, Reeves G, Carmichael D, Verovsky I, Avila MT, Elliott A, Hong LE, Adami HM, Thaker GK. Tardive dyskinesia in children treated with atypical antipsychotic medications. *Mov Disord.* 2007;22:1777-1782.
15. Balıbey H, Yaşar H, Tekeli H. A case report of tardive dyskinesia and tremor due to use of aripiprazole. *Klin Psikofarmakol Bul.* 2011;21:262-264.
16. Heitzmann E, Javelot H, Weiner L, Michel B. A case of aripiprazole-induced tardive dyskinesia with dramatic evolution. *Case Rep Psychiatry.* 2016;7031245.
17. Goyal R, Devi SH. A case of aripiprazole induced tardive dyskinesia in a neuroleptic-naïve patient with two years of follow up. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014;12:69-71.
18. Aguilar L, Lorenzo C, Fernández-Ovejero R, Roncero C, Montejó AL. Tardive dyskinesia after aripiprazole treatment that improved with tetrabenazine, clozapine, and botulinum toxin. *Front Pharmacol.* 2019;10:281.