

# Kombinasyon Tedavisinin Karanlık Yüzü: Fluoksetin ve İkili Antipsikotik Kullanan Otizmlı Bir Hastada Tardif Diskinezi

*The Dark Side of Combination Therapy: Tardive Dyskinesia in an Autistic Patient Using Fluoxetine and Dual Antipsychotics*

✉ Burcu Güneydaş Yıldırım<sup>1</sup>, ✉ Hasan Cem Aykutlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Kırklareli, Türkiye

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

## ÖZ

Son dönemlerde literatürde antipsikotik kullanımının yanı sıra, seçici serotonin geri alım önleyici kullanımıyla ilişkili olarak ekstra piramidal semptomların (EPS) oluştuğuna dair olgu sunumları artan sıklıkta bildirilmektedir. EPS'den biri olan geç diskinezi, sosyal işlevsellikte bozulmaya yol açabilen, tedavisi güç ciddi bir hareket bozukluğu olup, tedavinin stabil seyrettiği dönemde ortaya çıkması klinikte gözden kaçma riskini artırabilmektedir. Bu çalışmada, 11 yıldır kullandığı ikili atipik antipsikotik (risperidon ve aripiprazol) tedavisine ek olarak son 6 yıldır fluoksetin tedavisi de kullanmakta olan otizm tanılı ergen bir hastada fluoksetin doz artışı sonrasında gelişen geç diskinezi belirtileri, ayırıcı tanı ve tedavi süreci paylaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Fluoksetin, geç diskinezi, antipsikotik, çocuk, otizm

## ABSTRACT

In recent years, in addition to the use of antipsychotics, case reports of extra-pyramidal symptoms (EPS) associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors have been reported with increasing frequency. Tardive dyskinesia, one of the EPS, is a serious movement disorder that is difficult to treat and can lead to impaired social functioning. Occurrence during the stable course of the treatment may increase the risk of being undiagnosed in the clinic. In this study, tardive dyskinesia symptoms, differential diagnosis and treatment process developed after fluoxetine dose increase in an adolescent patient with autism who has been using fluoxetine treatment for the last 6 years in addition to dual atypical antipsychotic (risperidone and aripiprazole) treatment, which she has been using for 11 years, are shared.

**Keywords:** Fluoxetine, tardive dyskinesia, antipsychotic, child, autism

## Giriş

Literatürde nöroleptik ilaç kullanımına bağlı gelişen parkinsonizm, akatizi, distoni ve tardif diskinezi (TD) sıklıkla bildirilmektedir. Bu yan etkilerden geç diskinezi ön planda klasik nöroleptikler olmak üzere antipsikotik ilaçların uzun süre kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Geç diskinezi ağız, dil ve yüzü tutan, gövde, kol ve bacaklarda da ortaya çıkabilen anormal istemsiz kıvrılma/bükülme hareketleridir. Nadiren özofagus, pektoral kaslar ve diyafram tutulumu da olabilmektedir.<sup>1</sup> Geç diskinezi için %0,5 ile %62,0 gibi geniş bir aralıkta değişen görülme sıklığı bildirilmekte ve gelişiminde antipsikotik kullanımı için minimum süre genellikle 3 ay olarak belirtilmektedir.<sup>2-4</sup> Geç diskinezi, geri dönüşümsüz bir duruma ilerleyebilme riski nedeniyle karşılaşılmak istenilmeyen bir klinik tablodur.<sup>3,4</sup>

Son dönemde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ön planda olmak üzere antidepressan kullanımıyla ilişkili olarak da benzer klinik durumların oluştuğuna dair olgu sunumları yayımlanmaktadır. Coulter ve Pillans'ın<sup>5</sup> fluoksetin tedavisi ile takipli 5.555 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 15 hastada ekstra piramidal semptom (EPS) gözlemlendiği belirtilmiştir. Bonin ve ark.<sup>6</sup> paroksetin tedavisiyle ortaya çıkan bir galaktore olgusu bildirmişlerdir. Diler ve ark.'nın<sup>7</sup> olgu sunumunda ise 15 yaşındaki bir ergen olguda, fluoksetine bağlı bradikinezi, dişli-çark rijiditesi ve tortikolis geliştiği bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise 71 olguda SSGİ ilişkili hareket bozukluğu ortaya çıktığı belirtilmiş olup en sık yan etkiler sırasıyla akatizi (%45,1), distoni (%28,2), parkinsonizm (%14,1) ve TD benzeri durumlar (%11,3) olarak izlenmiştir.<sup>8</sup>

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Burcu Güneydaş Yıldırım, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği, Kırklareli, Türkiye

**Tel.:** +90 537 774 44 24 **E-posta:** burcuguneydas@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-1122-7633

**Geliş Tarihi/Received:** 15.02.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.01.2024

Copyright © 2024 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.



## Olgu Sunumu

On üç yaşındaki kız olgu, polikliniğimize çocuk nöroloji hekimi tarafından “durdurulamayan yoğun hareket” şikayeti ve hareket bozukluğu ön tanıları ile yönlendirilmiştir.

Çocuk nöroloji bölümünden alınan bilgiye göre: olgunun başvuru esnasında bir haftadır devam eden boyunda ani ekstansiyon şeklinde atma, kollarında ve bacaklarda kıvrılma, gövdede bükülme, gözlerde sıkma ve kırpma hareketleri olduğu, bu hareketlerin uyku dışında süreklilik gösterdiği öğrenildi. Olgunun geçmiş tedavi öyküsünde; davranış sorunları nedeni ile 11 yıl önce risperidon 0,5 mg/gün tedavisi başlandığı ve kademeli olarak artırılarak 2 mg/gün şeklinde düzenlendiği, hedeflenen fayda elde edilemediğinden kombine antipsikotik tedavisine geçilerek aripiprazol 2 mg/gün başlandığı ve kademeli olarak 4 mg/gün'e yükseltildiği bilgisi alındı. Bu tedavi ile davranış sorunları gerileyen olgunun 6 yıl önce “içe kapanma, sık ağlama, duyuşal hassasiyette artış, uykusuzluk, iştahta azalma” semptomları olması nedeniyle tedavisine fluoksetin 20 mg/gün eklenmesi sonrası semptomlarının gerilediği ve 6 yıldır bu tedavi ile takipli olduğu öğrenildi. Ayrıca olgunun başvurudan önceki bir aylık süreçte mevcut fluoksetin tedavisini 20 mg/gün yerine 30 mg/gün şeklinde hatalı kullandığı, istemsiz hareketlerin oluşması sonrasında mevcut tedavisinde olan risperidon 2 mg/gün, aripiprazol 4 mg/gün ve fluoksetin 30 mg/gün tedavisini bırakarak çocuk nöroloji bölümüne başvurmaları üzerine olguya yatış verildiği bilgisi alındı. Yatış sürecinde yapılan kranial, servikal, torakal, lomber kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalografi tetkiklerinde patoloji saptanmadığı öğrenildi. Ayrıca ilk başvuruda anormal istemsiz hareketler ölçüğü (AİHÖ) puanının 33 hesaplandığı, istemsiz hareketlerin ballismus olarak değerlendirilerek Klonozepam 2 mg/gün tedavisi başlandığı, kademeli olarak 4 mg/gün olacak şekilde artırıldığı, bu tedavi ile istemsiz hareketlerin şiddet ve sıklığı azalırken, hareketlilik, davranış sorunları ve dürtüsellikte artış olması nedeniyle taburculuk sonrası tarafımıza yönlendirildiği bilgisi alındı.

Özgeçmişinde; olgunun 18. ayda ilk kelimesini söylediği ve yürümeye başladığı, fakat 24 aylıkken konuşma becerisinde gerileme olduğu öğrenildi. Bu şikayetler doğrultusunda olgunun 11 yıl önce otizm tanısı aldığı ve 11 yıldır özel eğitime devam ettiği öğrenildi. İlkokulda 4 yıl özel alt sınıfa giden olgunun son 2 yıldır iş ve eğitim okuluna gittiği bilgisi alındı.

Psikiyatrik muayenede genel durumu orta olan olgu; yüz, boyun ve üst ekstremitesinde tekrarlı kasılma, bükülme ve atma şeklindeki hareketler nedeniyle huzursuz görünümdeydi. Bilinci açık olup kooperasyon kısıtlıydı. Göz teması rastlantısal olan vakanın konuşmasında anlamsız hece tekrarları mevcuttu. Düşünce süreci, içeriği, gerçeği değerlendirmesi ve yargılaması değerlendirilemedi. Duygulanımı donuktu ve duygudurumu disforik tariflendi. Uyku süresi 7 saat/gün olan vakanın uzamış uyku latansı mevcuttu. İştahı azalmıştı. AİHÖ puanı 16 hesaplandı.

Yapılan değerlendirme sonrasında hastanın otizm spektrum bozukluğu (OSB), zihinsel yetersizlik ve dikkat eksikliği

hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ana tanılarına eklenen TD tanısı konuldu. Sinirlilik, kendisine zarar verme ve otizm çekirdek belirtilerinden tekrarlayıcı hareketlerde artış şikayetleri olan olguda; olgunun ağırlığının 99. persentilde olması nedeni ile EPS riski düşük olan ikinci kuşak antipsikotiklerden metabolik yan etki riski daha düşük olan aripiprazol 2 mg/gün tedavisi başlandı. Ayrıca erken çocukluğundan beri hareketlilik, dikkatsizlik ve dürtüsellik semptomları olan hastanın tedavisine uzun salınımlı metilfenidat 10 mg/gün tedavisi eklendi.

İki hafta sonra yapılan değerlendirmede diskinezi bulgularından göz kırpıştırma ve dudak büzme dışında olan boyun ve ekstremitelerdeki hareketler tamamen sonlanan olguda; iritabilite artışı, uykuda azalma (6 sa/gün), kilo kaybı (2 haftada 7 kilo) yan etkileri olması nedeniyle metilfenidat tedavisi kesildi, melatonin 3 mg/gün tedavisi eklendi ve aripiprazol dozu 3 ay içerisinde kademeli olarak 20 mg/gün'e yükseltildi. Tedavinin 4. ayında olgunun göz kırpıştırma, dudak büzme, boyun bükme şeklindeki hareketleri oldukça geriledi, AİHÖ puanı 6 hesaplandı. Ayrıca sinirlilik, zarar verici davranış ve tekrarlayan hareketleri gerileyen olgunun dikkat eksikliği ve hareketlilik semptomlarının devam etmesi nedeniyle, tedavisine atomoksetin tedavisi eklenerek kiloya uygun şekilde 80 mg/gün'e yükseltildi. Hastanın dikkat süresinde artış, hareketlilikte azalma, özel eğitimde uyum artışı ve anlamlı kelime artışı ile birlikte istenilen düzeyde iyilik hali sağlandı. Sunum için hastanın ailesinden yazılı onam alınmıştır.

## Tartışma

TD, genellikle uzun süreli antipsikotik kullanımının geç döneminde ortaya çıkan, etiyojisi tam olarak belirlenemediği için kesin bir tedavisi olmayan, kalıcı olabilen, iyatrojenik bir hareket bozukluğudur.<sup>9</sup> Atipik antipsikotik kullanımı ile birlikte TD görülme sıklığında azalma beklenmekle beraber yeni nesil atipik antipsikotik kullanımında dahi TD görülebilmektedir. Atipik antipsikotik ilaç kullanımı sonrasında TD gelişimi sıklığı %13, tipik antipsikotik kullanımı sonrasında ise %32'dir.<sup>10</sup>

Antipsikotik kullanımına bağlı TD mekanizmasında birçok hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez, dopamin blokajı yapan ilaçlara kronik maruziyetin, striatal yolaktaki dopamin reseptörlerinde blokaj oluşturması ve post sinaptik alanda bulunan, özellikle D2 ve D3 reseptörlerinde hipersensitizasyon meydana getirmesinin EPS'ye neden olabileceği şeklindedir.<sup>11,12</sup> Diğer bir mekanizma ise D2 reseptörlerindeki blokaja sekonder artmış dopamin metabolizması sonucu açığa çıkan serbest radikallerin, striatal yolaktaki sinaptik terminallerde meydana getirdiği dejenerasyonun, TD oluşumundan ve kalıcılığında sorumlu tutulması şeklindedir.<sup>12</sup> TD insidansı, antipsikotik tedavinin ilk yıllarında, her yıl yaklaşık %3-5 oranında artar, tedavi süresi uzadıkça yaklaşık %20-25 oranında sabit bir değere ulaşır. Ayrıca uzun süreli antipsikotik kullanımı olması, zeka geriliği gibi nörogelişimsel bozuklukların eşlik etmesi önemli risk faktörlerindedir.<sup>13</sup> Olgumuzda yaklaşık 11 yıldır antipsikotik tedavi kullanımı olması ve nörogelişimsel bozukluklardan OSB, zihinsel yetersizlik ve DEHB tanıları

ile takipli olmasının, geç dönem EPS gelişiminde etkili olabileceği düşünülebilir.

Literatür incelendiğinde son yıllarda nöroleptik ilaçların yanı sıra SSGİ kullanımıyla da görülen EPS olguları bildirilmektedir.<sup>1-8</sup> SSGİ ilişkili EPS belirtileri içerisinde de ön planda akatizi (%45,1), distoni (%28,2), parkinsonizm (%14,1) ve TD (%11,3) yer almaktadır.<sup>8</sup>

EPS oluşumunda tek başına SSGİ etki mekanizmasını inceleyen sınırlı çalışmalarda: dopamin, serotonin ve norepinefrinin hem kendi aralarındaki karmaşık etkileşimi hem de bazal ganglion, korteks gibi beyin bölgeleri üzerindeki etkileri vurgulanmış fakat net bir mekanizma belirtilmemiştir.<sup>14</sup> Bu alandaki kısıtlı raporlar, SSGİ kullanımı ile oluşan merkezi serotonerjik aktivitedeki artışın, dopaminerjik aktivitede anlamlı bir inhibisyon üretmesi sonucu kliniğe EPS olarak yansıtılabileceğini belirtmiştir.<sup>15</sup> Advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada; SSGİ ilişkili EPS incelenmiş, diğer antidepresanlara kıyasla SSGİ kullanımında daha sık EPS raporlanmıştır.<sup>16</sup> Yayınlanan raporların ve striatumdaki serotoninin antidopaminerjik etkisine dayanarak, SSGİ'lerin diğer antidepresan ilaçlardan daha sık EPS'yi indüklediği düşünülmüştür.<sup>16,17</sup>

Schillevoort ve ark.<sup>16</sup> çalışmasında, SSGİ kullanımı ile EPS arasındaki ilişkiyi; yalnızca SSGİ tedavisi alanlara kıyasla, SSGİ ile birlikte antipsikotik ilaç kullananlarda daha yüksek bulunmuştur. SSGİ ve diğer psikotrop ilaçların (örn., haloperidol, lityum) eşzamanlı kullanımı sırasında hastalarda meydana gelen EPS ise, en az üç olası hipotez ile açıklanabilir. İlk hipotez SSGİ'nin dolaylı dopaminerjik inhibisyonu ve bir antipsikotik doğrudan dopaminerjik antagonizmasının birleşik farmakodinamik etkileşimleri olabilir. İkinci bir hipotez, antipsikotik serum konsantrasyonlarının yükselmesine ve merkezi dopamin antagonizminde olası bir artışa neden olabilecek SSGİ ve antipsikotik ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimler olabilir. Son olarak da, hem farmakodinamik hem de farmakokinetik etkinin sonucu EPS görülebilir.<sup>18,19</sup>

Olgumuzda 11 yıllık kombine antipsikotik tedavisinin yanısıra 6 yıldır SSGİ kullanımı sürecinde herhangi bir EPS kliniği gözlenmezken, SSGİ doz artışı ile birlikte ani bir şekilde EPS ortaya çıkması, kombine tedavinin hem farmakodinamik hem de farmakokinetik etkilerine bağlı EPS gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Olgunun yeni tedavisinde başlanan aripiprazol sonrası kliniği yakından takip edilmiş ve herhangi bir akut EPS gözlenmemiştir. Bu durum hipotezimizi destekler nitelikte olsa da olgunun geç dönem ortaya çıkabilen EPS açısından izlemine ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde SSGİ ilişkili EPS gelişiminde kullanılan ilacın doz miktarı, dozun hızlı artırılması, eşzamanlı diğer bir psikotrop tedavi kullanımı, kadın cinsiyet ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar risk faktörleri olarak belirtilmektedir.<sup>20</sup> Caley<sup>15</sup> tarafından yapılan bir gözden geçirmede, agresif doz yükseltme stratejileri ve/veya yüksek günlük doz uygulanmasının SSGİ ile ilişkili EPS yan etkilerine sebep olabileceği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Olgumuzda SSGİ tedavisinde

ani doz artışı sonrası EPS oluşması, agresif doz artışının EPS riskine neden olabileceği bilgisini desteklemektedir. Ayrıca olgumuzun eşzamanlı antipsikotik kullanımı olması, kadın cinsiyette olması nörolojiksel bir bozukluk olan OSB tanısının bulunması da SSGİ kullanımına bağlı EPS gelişimini artırır risk faktörleri olarak değerlendirilebilir.

Mekanizma ne olursa olsun, bazı hastalar standart SSGİ dozlarına duyarlı olabilirken, bazıları yüksek dozlara ulaşılan kadar EPS yaşamayabilirler.<sup>16</sup> Tedavinin erken döneminde ortaya çıkabilen akut distoni veya diskinezinin aksine, tedavinin stabil seyrettiği dönemde görülebilen TD; tedavisi güç, kalıcı hale gelebilen, klinikte gözden kaçma riski yüksek, ciddi bir hareket bozukluğudur. Bu nedenle psikiyatrik hasta grubu ile çalışan klinisyenler, tedavinin hem erken hem de geç dönemlerinde EPS'lerin farkında olmalı ve hastalara doğru ilaç kullanımına yönelik ayrıntılı psikoegitim vermeyi ve özellikle tedavi düzenlemeleri yapıldığında yakından izlemeyi dikkatlice düşünmelidir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastanın ailesinden yazılı onam alınmıştır.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.G.Y., H.C.A., Konsept: B.G.Y., H.C.A., Dizayn: B.G.Y., H.C.A., Veri Toplama veya İşleme: B.G.Y., Analiz veya Yorumlama: B.G.Y., H.C.A., Literatür Arama: B.G.Y., Yazan: B.G.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull*. 1997;23:583-609.
3. Jeste DV, Lacro JP, Palmer B, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:309-311.
4. Woerner MG, Alvir JMJ, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1521-1528.
5. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1995;152:122-125.
6. Bonin B, Vandel P, Sechter D, Bizouard P. Paroxetine and galactorrhea. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30:133-134.
7. Diler RS, Yolga A, Avci A. Fluoxetine-induced extrapyramidal symptoms in an adolescent: a case report. *Swiss mMed Week*. 2002;132:125-126.
8. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:449-454.
9. Fernandez HH, Friedman JH. Classification and treatment of tardive syndromes. *The nNeurologist*. 2003;9:16-27.
10. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21:151-156.

11. Weiner WJ, Lang AE. Movement Disorders: A Comprehensive Survey - Hardcover. 1989.
12. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry*. 2005;50:541-547.
13. Demirkol ME, Şenbayram Ş, Doğangüneş G, Tamam L. Tardif diskinezi ve tedavi yaklaşımları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2018;10:249-264.
14. Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol*1997;17:377-389.
15. Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*1997;31:1481-1489.
16. Schillevoort I, Van Puijenbroek E, de Boer A, Roos R, Jansen PA, Leufkens H. Extrapyramidal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports. *IntClin Psychopharmacol*. 2002;17:75-79.
17. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153:466-476.
18. DeVane CL. Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressant agents. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:38-45.
19. DeVane CL. Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance. *Am J Med*. 1994;97:13-23.
20. Steur EN. Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology*. 1993;43:211-213.