

## Sertindol Tedavisi ile Ortaya Çıkan Geç Diskinezi Olgusu

### Tardive Dyskinesia due to Sertindole: A Case Report

Gonca KARAKUŞ, Kerim UĞUR, Şükrü UĞUZ\*

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

\*Adana Başkent Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

#### ÖZET

Geç diskinezi myoklonik kasılma, tik, kore ve distoni gibi istemsiz hareketlerle karakterize, antipsikotik ilaçların en ciddi yan etkilerinden birisidir. Özellikle orofasial kaslar başta olmak üzere tüm vücut bölümleri etkilenebilir. İlaç kesilmesine rağmen geri dönüşümsüz olabilir. Günümüzde geç diskinezinin antipsikotik tedavi ile ilişkisi bilinmekte ise de patogenezi ve tedavisi tam aydınlatılmamıştır. Sertindol ise mezolimbik sistemdeki dopaminerjik nöronlara yüksek selektivitesi olan bir atipik antipsikotik ajandır. Klinik çalışmalarda etkin dozlarda sertindol kullanan hastalarda ekstrapiramidal yan etkiler plasebo ile benzerlik göstermektedir. Bu yazıda 42 yaşında sertindol kullanımı sonrası geç diskinezi gelişen bir kadın hasta sunulmuş ve literatür ışığı altında tartışılmıştır. Burada sunulan olgu bize düşük striatal D2 reseptör bağlanma özelliğine, bu nedenle düşük EPS riskine sahip olmasına ve literatürde hiç GD olgusu bildirilmemiş olmasına rağmen, sertindol kullanan hastalarda da bunun bir olasılık olarak göz önünde bulundurulması ve özellikle GD için risk grubunda olan hastalarda dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi* 2012; 49: 68-70)

**Anahtar kelimeler:** Geç diskinezi, atipik antipsikotik, sertindol

#### ABSTRACT

Tardive dyskinesia is one of the most serious adverse effects of antipsychotic drugs. It is characterized by involuntary movements including myoclonic contractions, tics, chorea and dystonia. Most commonly it affects the orofacial muscles, but virtually any part of the body can be affected. Despite discontinuation of drug use, it can be irreversible. Although the association between tardive dyskinesia and antipsychotic treatment is well known today, the pathogenesis and treatment of tardive dyskinesia have not been fully elucidated. Sertindole is an atypical antipsychotic agent that has high selectivity for dopaminergic neurons in the mesolimbic system. In clinical trials, extrapyramidal side effects of sertindole have been observed to be similar to placebo in patients treated with effective doses. In this article, a 42-year-old female patient who developed tardive dyskinesia after sertindol treatment is presented and discussed in the light of literature. Although low extrapyramidal side effects of sertindole due to low striatal D2 receptor binding characteristics were present in our case, tardive dyskinesia should be kept in mind in patients treated with sertindole. (*Archives of Neuropsychiatry* 2012; 49: 68-70)

**Key Words:** Tardive dyskinesia, atypical antipsychotics, sertindole

#### Giriş

Geç diskinezi (GD) myoklonik kasılma, tik, kore ve distoni gibi istemsiz hareketlerle karakterize başta tipik antipsikotikler olmak üzere antipsikotik ilaçların en ciddi geç dönem yan etkilerinden birisidir (1,2). Özellikle orofasial kaslar başta olmak üzere tüm vücut bölümleri etkilenebilir ve ilaç kesilmesinden sonra da devam edebilir. Tipik antipsikotiklerle GD ortaya çıkma ihtimali ilk on yıldan sonraki her yıl için yaklaşık %5'tir (2). Geniş araştırmalara rağmen GD'nin antipsikotik tedavi ile ilişkisi bilinmekte ise de patogenezi ve tedavisi tam aydınlatılmamıştır (1).

İleri yaş, kadın cinsiyet, duygudurum bozukluğu veya şizoaffektif bozukluk tanısı, erken başlangıç yaşı, kognitif

etkilenme; psikiyatrik, nörolojik ve medikal eştanılar; antipsikotik tedavinin süresi, kümülatif doz, depo ilaç ve antikolinerjik ilaç kullanımı; ilacın ikiden fazla bırakılıp tekrar başlanması; akut dönemde ortaya çıkan ekstrapiramidal sistem yan etkileri antipsikotik tedavi süresince GD ortaya çıkması açısından risk faktörleridir (1-3). Bu nedenle daha düşük akut ekstrapiramidal yan etki riski olan atipik antipsikotiklerin GD gibi geç başlangıçlı hareket bozuklukları ile daha az ilişkili olacağı umulmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçlar daha az GD'ye neden olsa da atipik antipsikotik ilaçla tedavi olan hastalarda bazı olgular bildirilmiştir (4-6).

Sertindol mezolimbik sistemdeki dopaminerjik nöronlara yüksek seçiciliği olan bir atipik antipsikotik ilaçtır. Klinik çalışmalarda etkin dozlarda sertindol kullanan hastalarda

ekstrapiramidal yan etki ve bunun tedavisi için kullanılan ilaç sıklığı haloperidolden oldukça düşük, plasebo ile benzerdir (7).

Bu yazıda sertindol kullanımı sonrası gelişen bir GD olgusu sunulmuş ve literatür ışığı altında tartışılmıştır.

## Olgu

Kırk iki yaşında, ilkokul çıkışlı, dul, ev hanımı Bayan D. halsizlik, yorgunluk, hayattan zevk alamama, isteksizlik, umutsuzluk, mutsuzluk yakınmalarıyla kliniğimize yatırıldı. 2002 yılında babası ve ağabeyini kısa süre aralarla kaybettikten sonra ölüm korkusu, ümitsizlik, karamsarlık yakınmaları başlamış. O dönemde başvurduğu doktor tarafından venlafaksin 75 mg/gün önerilmiş. 20 gün kullandıktan sonra ilacı yan etkileri nedeniyle klomipramin 75 mg/gün ile değiştirilmiş. İlacını düzenli olarak kullanan hastanın yakınmaları düzelmiş. Üç yıl sonra ilacı doktor kontrolünde kesilmiş. 2006 yılında insanlardan kötülülük göreceği ve insanların kendisi ile ilgili konuştuğu düşünceleri, şüphecilik, alınganlık, yakınlarına zarar verme isteği olmaya başlamış. Aynı dönemde kendisini mutsuz, umutsuz hissediyor, hayattan eskisi gibi zevk almıyormuş. Anlamsız davranışları olmaya başlayınca ailesi tarafından doktora götürülmüş. Olanzapin 10 mg/gün tedavisi başlanmış. Tedavi ile yakınmaları azalmış. Kilo alımı nedeniyle 2008 yılında ilacı sertindol ile değiştirilmiş. 4 mg/gün başlanmış, 16 mg/gün'e çıkılmış. Sertindol tedavisinin ikinci yılında önce dudak ve çenede istemsiz, yineleyici hareketler olmaya başlamış. Zamanla bu hareketler sağ el baş ve işaret parmağında da görülmeye başlamış. Takiplerinin yapıldığı poliklinik tarafından propranolol 20 mg/gün başlanmış. Fayda görmemiş. Ancak sertindol kullanmaya devam etmiş. Son altı aydır halsizlik, yorgunluk, isteksizlik, umutsuzluk, değersizlik düşünceleri, uyku düzensizliği yakınmaları ile polikliniğe başvuran hastanın kliniğimize yatırıldı.

Hasta kliniğe yatırıldıktan sonra sağ el ve dudak, çene bölgesindeki istemsiz hareketleri için nörolojiye konsülte edildi. Nörolojik muayenesinde oromandibüler diskinezi (Rockland Simpson Geç Diskinezi Değerlendirme Ölçeği: 5 puan) ve sağ üst ekstremitte distalinde belirgin koreiform hareketler (Rockland Simpson Geç Diskinezi Değerlendirme Ölçeği: 5 puan) dışında anormallik yoktu. Nöroloji bölümü tarafından istenen EEG, periferik yayma (nöroakantositoz?), kreatin kinaz, seruloplazmin kan düzeyi incelemeleri ve biyokimyasal incelemeleri normal sınırlarda geldi. İstemsiz, yineleyici hareketler sertindol tedavisine bağlı GD olarak tanı aldı. Hastanın sertindol 16mg/gün tedavisi zamanla azaltılıp kesildi ve hastaya olanzapin 2,5 mg/gün ve fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlandı. Hastanın klinik gözleminde sertindol tedavisinin kesilme tarihinden 5 hafta sonra istemsiz yineleyici hareketlerinin devam ettiği gözlemlendi. Hastaneden çıktıktan 3 ay sonra yapılan kontrollerinde ise diskinezik hareketlerinin tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi.

## Tartışma

Burada bildirdiğimiz olgu daha önce yaklaşık iki yıl olanzapin kullanmış; ancak kilo alma yakınması ile gittiği doktor

tarafından tedavisi sertindol ile değiştirildikten bir yıl sonra ağız çevresi ve sağ ekstremitte distalinde diskinezik hareketler gelişmiş bir hastadır.

GD'nin ayırıcı tanısında 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 (8). Olgu kliniğimize ilk yattığı dönemde alınan psikiyatri dışı hastalık ve ilaç öyküsü; yapılan organik incelemeler ve nöroloji konsültasyonunda diskineziyi açıklayacak antipsikotik kullanımı dışında bir nedene rastlanmamıştır.

Literatürde sertindol kullanan 53 psikotik hastanın klinik olarak değerlendirildiği bir çalışmada 3 olguda akatizi ve 1 olguda parkinsonizm bildirilmiştir (9). Yine literatürde sertindol kullanan bir hastada oküler kriz gelişimi ile ilgili bir olgu sunumu bulunmaktadır (10). Yaptığımız literatür taramasında ise sertindol ile tetiklenen geç diskinezi olgusuna rastalayamadık.

Sertindol mezolimbik sistem ve ventral tegmental alandaki D2 dopamin reseptörlerini selektif olarak inhibe ederek ve 5HT2 serotonin ve  $\alpha$ 1-adrenoreseptörleri inhibe ederek etki eder. Ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöron antagonizması antipsikotik etkiden; nigrostriatumdaki antagonizma ise olası ekstrapiramidal yan etkilerden sorumludur. SPECT çalışmaları eşdeğer antipsikotik dozlarda sertindolün belirgin olarak haloperidolden daha düşük; risperidonla aynı ya da düşük; olanzapin ve klozapinden fazla striatal D2 reseptör bağlanması olduğunu göstermiştir (11). Bu nedenle daha düşük D2 reseptör bağlanması olan olanzapin ve klozapin ile bildirilmiş geç diskinezi olguları olmasına rağmen sertindol ile literatürde geç diskinezi olgusuna rastlamamış olmamız ilginçtir. Şizofreni hastalarında pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılan bir çalışmada klinik olarak örnek dozlarda sertindol ile oluşan striatal ve ekstrapiramidal bölgelerdeki dopamin 2 reseptör bağlanması ölçülmüştür. Bu çalışmada 20 mg'a çıkılan sertindol dozunda striatal D2 reseptör bağlanması %52-68 bulunmuştur. Oysa %80'in üzerindeki bağlanma ekstrapiramidal yan etki riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (12). Sertindol için düşük olan bu bağlanma oranının literatürde GD olgusuna rastlamayışımızda rol oynadığı düşünülebilir. Ancak yine de sertindole göre daha düşük D2 reseptör bağlanması olmasına rağmen olanzapin ve klozapinle dahi GD olguları bildirilmiş olması bize olası başka nedenleri düşündürmektedir. GD'nin etyolojisinde rol oynadığı düşünülen diğer patogenetik mekanizmaların ve kardiyak yan etki riski nedeni ile sertindolün daha düşük kullanım oranlarının bu nedenler arasında sayılabileceği düşünülebilir.

GD'de 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 GD'nin daha da kötüleşerek tekrarlamasına neden olur. Eğer erken dönemde

diskinezi teşhis edilirse ve zamanında antipsikotik tedavi kesilirse, GD'de kısmi bir iyileşme elde edilebilir. Bununla birlikte bu hastalara lityum, karbamazepin, valproik asit, klonidin ve klonazepam tedavileri uygulanmış, hastaların psikotik belirtilerinde 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 (3). Bunların yanı sıra kalsiyum kanal antagonisti olan verapamil, dopamin tüketici olan rezerpin ve tetrabenazin gibi ilaçlar tedaviye; yüksek doz E vitamini (800-1600 IU/gün) gibi antioksidanlar hem proflaksisi ve tedaviye umut verici bulunmuştur (13).

Ekstrapiramidal yan etkisi çok az olan, 5 HT2 reseptörlerine dopamin reseptörlerine olduğundan daha özgül olarak etki eden atipik antipsikotikler şu andaki etkili tedavi seçenekleridir. Özellikle de klozapin bu konuda daha fazla umut vermektedir. Risperidonun da GD'nin anormal hareketlerini azalttığı gözlenmiştir (3). Literatürde çok sayıda atipik antipsikotik ilaçla ortaya çıkan GD vakasında başka bir atipik antipsikotik ilaca geçildiği zaman yakınmalarda azalma ya da düzelme bildirilmiştir (6). Olanzapinin 5-60 mg dozları için striatal D2 reseptör bağlanması %43-89 arasında saptanmıştır. 5 mg'lık dozlarda bu oran %43-64 arasında değişmektedir (14). Yine literatürde çeşitli antipsikotik ilaçlarla gelişmiş GD olgularında olanzapin tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır (15-22). Bizim olgumuzda da daha çok depresif yakınmaların ön planda olması ve atipik afektif bozukluk tanısı düşünülmesi nedeni ile fluoksetin 20 mg/gün ve olanzapin 2,5 mg/gün tedavide seçildi. Antipsikotik olarak Olanzapinin 2,5 mg/gün dozlarında daha düşük D2 bağlanma oranlarına sahip olacağı düşünülerek bu seçim yapılmıştır. Hastanın poliklinik takiplerinde 3 ayın sonunda diskinezik hareketlerin tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu da literatürde olanzapin kullanımı ile elde edilen başarılı sonuçları desteklemektedir.

## Sonuç

Burada sunulan olgu bize düşük striatal D2 reseptör bağlanma özelliğine, bu nedenle düşük ekstrapiramidal yan etki riskine sahip olmasına rağmen; geç diskinezinin sertindol kullanan hastalarda da bir olasılık olarak göz önünde bulundurulması ve özellikle risk grubunda olan hastalarda dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

## Kaynaklar

1. Nasrallah HA. Focus on Lower Risk of Tardive Dyskinesia with Atypical Antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18:57-62.
2. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics. Differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21:911-36.
3. Ozdemir C, Eryilmaz M. Geç distoni, geç diskinezi ve tedavi yaklaşımları. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 1999; 9:152-8.
4. Rizos E, Douzenis A, Gournellis R et al. Tardive dyskinesia in patient treated with quetiapine. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:54-57.
5. Lungu C, Aia PG, Shih LC et al. Tardive dyskinesia due to aripiprazole report of 2 cases. (Letter) *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:185-6.
6. Peritogiannis V, Tsouli S. Can atypical antipsychotics improve tardive dyskinesia associated with other atypical antipsychotics? Case report and brief review of literature. *J Psychopharmacol* 2010; 24:1121-5.
7. Perquin L, Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. *CNS Drugs* 2004; 18(Suppl 2):19-30.
8. Yüksel N. Psikiyatri. Ed: Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998; s.64-5.
9. Steinart T, Hauger B, Eckardt J et al. Clinical observations with sertindole in 53 hospitalized patients with psychotic disorders. *Clin Drug Invest* 2005; 25:79-83.
10. Tutuncu R, Gunay H. Oculogyric crisis with sertindole monotherapy. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43:119-20.
11. Lindström E, Levander S. Sertindole: efficacy and safety in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1825-34.
12. Nyberg S, Olsson H, Nilsson U et al. Low striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 2002; 162:37-41.
13. Öztürk O, Kurt E, Oral T. İlaça bağlı geç başlangıçlı hareket bozuklukları. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 2006; 16:263-73.
14. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:286-93.
15. Esel E, Turan MT, Sofuoğlu S et al. Improvement of tardive dyskinesia in a bipolar patient with olanzapine. *Eur Psychiatry* 2000; 15:438-9.
16. İpekçi S, Birsöz S. Tardive dyskinesia caused by the atypical antipsychotic risperidone and cured by the use of another drug of the same class, olanzapine. *Eur Psychiatry* 2001; 16:259-60.
17. Kucerova H. Olanzapine and improvement of tardive dyskinesia. *Eur Psychiatry* 2002; 17:421-4.
18. Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S et al. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:985-96.
19. Almeida Osvaldo P. Olanzapine for the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:380-1.
20. Littrell KH, Johnson CG, Littrell S et al. Marked reduction of tardive dyskinesia with olanzapine. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:279-80.
21. O'Brien J, Barber R. Marked improvement in tardive dyskinesia following treatment with olanzapine in an elderly subject. *Br J Psychiatry* 1998; 172:186-9.
22. Sotullo CA, Keck PE, Elroy SMC. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: A report of two cases. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:100-1.

Copyright of Archives of Neuropsychiatry / Noropsikiatri Arsivi is the property of Galenos Yayinevi Tic. LTD. STI and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.