

Tardif Diskinezi ve Tedavi Yaklaşımları

Tardive Dyskinesia and Treatment Approaches

Mehmet Emin Demirkol, Şilan Şenbayram, Gökçen Doğangüneş, Lut Tamam

Öz

Tardif diskinezi, etiyolojisi tam olarak belirlenememiş bu nedenle kesin bir tedavisi olmayan, kalıcı olabilen, kişinin yaşamını önemli derecede etkileyen, iyatrojenik bir hareket bozukluğudur. Özellikle ağız, dil ve yüzü tutmakla birlikte ekstremit ve gövdede olabilen anormal, istemsiz hareketlerdir. Uzun yıllardır kullanılmakta olan antipsikotik ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile ortaya çıkan en önemli yan etkilerinden birisidir. Atipik antipsikotik kullanımı ile birlikte tardif diskinezi görülme sıklığında azalma beklenmekle beraber yeni nesil atipik antipsikotik kullanımında dahi tardif diskinezi görülebilmektedir. Tardif diskinezi tedavisinde ilaçsız izlem den derin beyin stimülasyonuna kadar çeşitli tedavi yöntemleri denemektedir. Bu yazıda tardif diskinezinin epidemiyolojisi, etiyolojisi, risk faktörleri, patofizyolojisi ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Antipsikotik ilaçlar, tardif diskinezi, yan etki.

Abstract

Tardive dyskinesia is an iatrogenic movement disorder with an incompletely determined etiology. Involuntary movements can affect oral, lingual, facial, corporal muscles and can be permanent. Tardive dyskinesia is one of the most important side effects of long term antipsychotic use. There is some decrease in tardive dyskinesia rates after common use of second generation antipsychotics but tardive dyskinesia can be seen even after use of second generation antipsychotics. There are some treatment options from drug-free observation to deep brain stimulation in tardive dyskinesia. The aim of this article is to review epidemiology, etiology, risk factors, pathophysiology and treatment options of tardive dyskinesia.

Key words: Antipsychotic drugs, tardive dyskinesia, side effect.

TARDİF DİSKİNEZİ (TD), sıklıkla uzun süreli antipsikotik ilaç tedavisi sırasında veya tedaviyi bıraktıktan kısa süre sonra ortaya çıkabilen hiperkinetik bir hareket bozukluğudur (Fernandez ve Friedman 2003). Özellikle ağız, dil ve yüz bölgesini tutan, ekstremit ve gövdede de meydana gelebilen, stereotipik, koreiform ya da atetoid istemsiz hareketlerle kendini gösteren iyatrojenik bir tablodur (Vernon 1991). Dopamin reseptör blokajı yapabilen herhangi bir ajan TD'ye neden olabilirken, şizofreni ve şizoaffektif bozukluk gibi uzun süre antipsikotik ilaç kullanımı gerektirebilen psikiyatrik bozukluklarda daha sık görülmektedir (Daniel ve ark. 2017).

İlk TD olguları (psikotrop ilaç kullanımına bağlı hareket bozuklukları) 1950'lerde, psikotik hastalarda tipik antipsikotik ajanların kullanılmasından sonraki birkaç yılda görülmüştür (Schonecker 1957). TD terimi ise ilk olarak 1964'te kullanılmaya başlanmıştır (Faurby ve ark. 1964). TD tanısında sıklıkla Schooler-Kane araştırma ölçütleri-

kullanılmaktadır. Bu ölçütlere göre, mevcut hareket bozukluğunun TD olarak değerlendirilmesi için dopamin blokajı yapan ajanın, en az üç ay kullanılmış olması, bir vücut parçasında Anormal İsteyemeyen Hareket Ölçeği (AIMS) skorlarının en az orta düzey, birden fazla vücut parçasında skorların en az hafif düzeyde olması ve bu bozukluğun başka bir bozukluk ile açıklanamıyor olması gerekmektedir (Schooler ve Kane 1982). Altmış yaş üzeri hastalarda ilaç kullanım süresinin bir ay olması yeterlidir (Stacy ve ark. 1991). Hareket bozukluğu, oral tedavi sonlandırıldıktan sonra en az bir ay, depo enjeksiyon formunda ise sekiz hafta devam etmelidir (Nalbant ve ark. 2016).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının son baskısında (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders DSM-5) ölçütler daha esnek ve daha az özgüldür. Etkilenen vücut bölümlerinin sayısı ve hareket bozukluğunun şiddetinden bahsedilmemiş, ilaca maruziyet süresinin genel popülasyonda birkaç ay, yaşlılarda ise daha kısa olması yeterli görülmüştür (APA 2013). İlacın devamlı ya da aralıklı kullanımını sırasında, ilaç dozunda yapılan değişiklikler de hareket bozukluğuna neden olabilir, buna nöroleptik çekilmesi sonucu ortaya çıkan diskinezi denir (Anand ve Dewan 1996).

Klasik TD, sıklıkla oro-fasiyal, bukkal ve dil bölgesinde tekrarlayan hareketleri tanımlamak için kullanılır ancak kore, miyoklonus, distoni ve anormal yürüyüşleri de içeren çeşitli anormal hareketlerle de ortaya çıkabilir. Çene hareketleri, yanakları şişirme, dilin dışarı itilmesi, dudak şapırdatma, dudakları büzme, çiğneme ve konuşmada zorluk, dilde yaralanmalar görülebilir. Göğüs ve diyafram kaslarının tutulmasına bağlı mırıltı benzeri sesler, nefes alırken hırıltı duyulabilir, solunumunda düzensizlik (solunumsal dizkinezi) olabilir (Cloud ve Zutshi 2014). Abdominal ve pelvik kaslardaki diskinezi, gövde ya da pelviste sallanma hareketlerine neden olabilir (De Leon ve Jankovic 2004). Hareket bozukluğu bir kez başladıktan sonra yıllarca devam edebilir ve geri dönüşümsüz olabilir. Yapılan çalışmalarda 8.5 yıllık gözlem boyunca, ilaç kullanımını devam eden hastaların %5.8'inde, ilacı kesilen gruptaki hastaların ise %22'sinde spontan remisyon görülmüştür (Kiriakakis ve ark. 1998). TD; distoni, parkinsonizm ve kore gibi diğer geç hareket sendromlarıyla birlikte gözlenebilir. TD ile parkinsonizm birlikteliği %12.9, akatizi birlikteliği %5.2, geç distoni birlikteliği %9.8 oranlarında bildirilmiştir (Kiriakakis ve ark. 1998). Orta ve şiddetli TD, hastaları günlük işlerinden alkoyabilir, aktivitelerini önemli derecede etkileyebilir. TD gelişmiş şizofreni hastalarında artmış mortalite, yüksek relaps riski, uzun süreli hospitalizasyon, bilişsel işlevlerde bozulma ve tedaviye yetersiz yanıt görülmektedir (Kelly ve ark. 2009). Avrupa'da yapılan bir araştırmada ise ayaktan takip edilen TD ilerlemiş şizofreni hastalarının %80'inde belirtilerinin hafif olduğu ve önemli bir fonksiyon kaybına yol açmadığı görülmüştür (Rosenheck 2007). Takip edilen olguların ayaktan ya da yatan hasta olması, eşlik eden hastalıklar, kullanılan antipsikotiklerin sürekliliği ve çeşitliliği gibi farklılıklar, çalışma sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Şizofreni hastalarının üç yıllık tedavi izlemine gösteren bir çalışmada, cinsel işlev bozukluğu, ekstrapiramidal yan etkiler ve TD'nin hastaların yaşam kalitesini en çok etkileyen yan etkiler olduğu saptanmıştır (Obeso JA 2016). Bu yazıda TD'nin epidemiyolojisi, risk faktörleri ve etiyolojisi, olası genetik faktörleri, patofizyolojisi ve son dönemde yeni piyasaya verilen ilaçlar da dâhil olmak üzere tedavisi hakkındaki bilgiler verilmeyle çalışılmıştır.

Epidemiyoloji

TD, 1950'li yıllardan beri varolan bir problemdir. TD sıklığı, Kane ve Smith'in derleme

çalışmalarında (1982) %0.5-65 arasında, Jassa ve Yeste'nin (1992) çalışmalarında ise %24 olarak bildirmiştir (Öztürk ve ark. 2006). Amerika'da yapılan çift kör randomize çalışmalarda ise, dirençli şizofreni tanısı olan hastaların bir yıllık takiplerinde hastaların %12.5'inde TD olduğu görülmüştür (Rosenheck 2003).

Güncel çalışmalarda ise genel bir yaklaşım yerine, tipik ve atipik antipsikotikler üzerinde durulmuştur. 2004-2015 yılları arasında yapılan çalışmalarda atipik antipsikotik kullananan erişkin ve yaşlı hastalarda, tipik antipsikotik ajan kullananlara göre, TD'nin daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (O'Brien 2016). Atipik antipsikotik ilaç kullanımı sonrasında TD gelişimi sıklığı %13, tipik antipsikotik kullanımı sonrasında ise %32'dir (Correl ve Schenk 2008). TD insidansı, antipsikotik tedavinin ilk yıllarında, her yıl yaklaşık %3-5 oranında artar, tedavi süresi uzadıkça yaklaşık %20-25 oranında sabit bir değere ulaşır (Chong ve Sachdev 2004). Kadın erkek oranı 1.7/1'dir (Yüksel 1998). Etnik olarak Afro-Amerikalarda, Asya kökenlilere göre daha düşük oranlar bildirilmiştir (Wonodi ve ark. 2004). Psikiyatrik hasta grubunda, mevcut bulunan hareket bozuklukları, alta yatan demans benzeri organik sebepler, çoklu ilaç kullanımları gibi hasta kaynaklı sebepler ve araştırmacıların kullandıkları tanı ölçütlerinde, araştırma tekniklerinde farklılıklar olmasından dolayı prevalans değerlerinde farklılıklar gözlenebilir.

Risk Faktörleri ve Etyoloji

TD için en tutarlı risk faktörünün yaş olduğu bildirilmiştir. Yaş ve TD insidansı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır (Smith ve Baldessarini 1980). Yıllık risk, yaşlı popülasyonda %12-25 oranında daha fazladır (Lehosit ve ark. 2015). Jassa ve Yeste (1992), TD oranlarını yaşlara göre grupladıklarında, 51 yaş üzerinde kadınlarda artmış risk saptamışlardır. Östrojenin antidopaminerjik etkisinin koruyucu olduğu öngörülmüş, menopozal dönemde artmış prevalans, azalmış östrojen seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Fakat literatürde cinsiyet ve TD sıklığı arasında ilişki olmadığını gösteren dö-kümanlar da mevcuttur (Nalbant ve ark. 2016).

Uzun süre antipsikotik kullanımı sonucu ekstrapiramidal belirtilerin görülmesi, antitoksinerjik, antiparkinson ajanlarının kullanımı, organik beyin hasarı, zekâ geriliği, şizofreninin negatif belirtilerinin olması, duygudurum bozuklukları, sigara, alkol ve madde kullanımı, diyabetes mellitus, HIV pozitifliği, malnütrisyon ve vitamin eksiklikleri diğer önemli risk faktörlerindedir (Tarsy ve Baldessarini 2006, Bhidayasiri ve Boonyawairoj 2011, Waln'O ve Jankovic 2013). Tipik antipsikotik ilaçlardan klorpromazin, flufenazin, trifluperazin, flupentiksol, züklopentiksol, haloperidol, pimozid, atipik antipsikotik ilaçlardan klozapin, ketiapin, sülpirid, amisülpirid, ziprasidon, olanzapin, risperidon, paliperidon ve aripiprazol TD ile ilişkili ilaçlardır. Depo antipsikotiklerin oral antipsikotiklere göre TD için daha fazla risk taşıdıkları bildirilmiştir (Csernansky ve ark. 1981). Antipsikotikler dışında antiemetikler, kalsiyum kanal blokörleri, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar, santral monamin oksidaz inhibitörleri ve antimanik ilaçlar, TD gelişmesinde rol oynayan diğer ilaçlardır (Vijayakumar ve Jankovic 2016). Elektrokonyülsif tedavi (EKT)'nin (Barnes 1989) ve dopamin reseptör blokajı yapan bupropionun kullanımı sonucu TD gelişen olgular bildirilmiştir (Tuman ve ark. 2017). Tipik antipsikotikler, atipik ajanlara kıyasla TD gelişmesi açısından daha yüksek risk oranları ile ilişkilendirilmiştir (O'Brien 2016). Bu oranlar, atipik antipsikotiklerin dorsal striatumdaki dopamin (D2) reseptörlerine

düşük affinite göstermesi ve serotonin (5-HT_{2A} /2C) reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahip olması ile açıklanmaktadır (Seeman 2010, Aquino ve Lang 2014). Fakat atipik antipsikotiklerin TD açısından daha az riskli olduklarını iddia eden çalışmalar, karşılaştırmalarda yüksek dozda haloperidol kullanımı ve profilaktik antikolinergiklerin kullanılmaması nedeniyle eleştirilmektedir (Hugenholtz ve ark. 2006).

Atipik bir antipsikotik olan aripirazolün depresif yakınmalar ve apati ile başvuran bir hastada 9 ay boyunca 5 mg/g dozda kullanılması sonucu istenmeyen hareketlerin meydana geldiğini gösteren bir olgu sunumu bulunmaktadır (Heitzmann ve ark. 2016). Benzer şekilde 32 yaşında bipolar bozukluk ile takipli hastanın manik atakları döneminde olanzapin 20 mg/g ve ketiapin 600 mg/g kullanması üzerine dil çıkarma hareketi ve gözlerde blefarospazm gelişmesi (Kılıç ve ark. 2015), 17 yaşında psikotik bozukluk ile takipli hastanın 4 yıl boyunca olanzapin 5 mg/g alması sırasında ağız ve yüzde istemsiz hareketler ortaya çıkması (Tufan ve ark. 2013) ve ziprasidona (Sharma ve ark. 2005) bağlı TD olguları da bildirilmiştir. Klozapin geç akatizi ve tardif diskinezi tedavisinde alternatif bir tedavi olduğu ve düzelmeye sağladığına dair bilgiler bulunmuş (Kundakçı 1998) aksi yönde klozapine bağlı TD gelişmiş olgular da mevcuttur (Ertuğrul ve Demir 2005). Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness (CATIE) çalışma raporlarında (Miller ve ark. 2008) ve yapılan bazı çalışmalarda (Woods ve ark. 2010, Nalbant ve ark. 2016) tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar arasında TD açısından istatistiksel bir farklılık olmadığını bildiren veriler bulunmaktadır.

Antikolinergik ilaçların tardif diskinezi belirtilerini arttırdığına dair kesin bulgular olmamakla birlikte antipsikotikler ile beraber antikolinergik kullanımının TD riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Muscettola ve ark. 1993). Diyabetin, mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber TD gelişmesinde, antipsikotik ilaçlardan bağımsız olarak risk faktörü olduğu düşünülmüştür (Ganzini ve ark. 1991). Organik beyin hasarı ve mental retardasyonu olan, antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda yüksek TD oranları bildirilmiştir (Sachev 1992). Vitamin eksiklikleri, malnütrisyon ve ek somatik hastalıklar TD gelişmesinde önemli risk faktörleridir (Tarsy 2006). Ayrıca şizofreni hastalarında serum demir parametreleri ile AIMS skorları arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Wirsing ve ark. 1998). Sigara ve alkol ile TD arasında pozitif ilişki saptanmıştır (Dixon ve ark. 1992).

Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin TD'ye yakınlıkta rol aldığı çalışmalarda gösterilmiştir (Sachdev 2000). Bugüne kadar çok sayıda gen (dopaminerjik transmisyonunda DAT, COMT ve DRD1-DRD4, serotonin yolaklarında HTR21 ve HTR2C, dopaminerjik sistemde adaptasyon ve homeostazla ilişkili Nurr77, ilaç metabolizmasında CYP2D6, nörodejenaratif hipotezde BDNF, GSK3-beta varyasyonları gibi) yakınlık faktörü olarak öne sürülmüştür (Novak ve ark. 2010). Neuregulin-1 (NRG1), erbB-4 reseptörü ile nöron gelişimi ve nöroplastisitede rol oynayan bir trofik faktördür (Mei L ve Xiong 2008). NRG1 ve erbB-4 fonksiyonlarında meydana gelen bozulmaların, NMDA regülasyonu (Hahn 2006) ve dopaminerjik aktivite (Kato 2011) üzerinden şizofreni ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda NRG1 ve erbB-4 ile AIMS skorları arasında bir ilişki saptanmamıştır (Clement ve ark. 2017).

Neurexin-1, santral sinir sisteminde, sinaptik aralıktaki nörotansmisyonunda rol oynayan, Neurogulin-1 ile ilişkili kalsiyum bağımlı transmembran proteinidir (Boucard ve

ark. 2005, Lise ve El-Husseini 2006, Reissner ve ark. 2008). Avrupa kökenli 178 şizofreni hastasında, Neurexin-1 tek nükleotid polimorfizmi ile TD'nin ortaya çıkışı araştırılmış, belirgin bir ilişki saptanamamıştır (Rachel ve ark. 2017). Farklı etnik popülasyonlar genetik polimorfizm açısından incelendiğinde, dopamin D3 reseptör geninde Ser9Gly geninin TD ile ilişkili olduğu bildirilmiş (Lerer ve ark. 2002) fakat başka bir çalışmada ise böyle bir ilişki bulunamamıştır (Hori ve ark. 2001). Yakın zamanda yapılan CATIE çalışması kapsamındaki genetik verilere göre, TD ile daha önce çalışılan dahil hiçbir gen arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (Aberg ve ark. 2010).

Patofizyoloji

TD mekanizmasında birçok teori öne sürülmüştür. Dopamin blokajı dışında da farklı mekanizmalar üzerinde durulmuş, bu mekanizmaların doğrudan ya da dolaylı olarak nigrostriyal yolu etkiledikleri düşünülmüştür (Shireen 2016). Nigrostriyal yolaktaki dopamin reseptör sisteminde aşırı duyarlılık, dopaminerjik ve kolinerjik sistemler arasındaki dengenin bozulması, striatonigral GABA'erjik nöronlarda işlev bozuklukları ve eksitotoksinite üzerinde durulmaktadır (Kulkarni ve Naidu 2003).

Postsinaptik Dopamin Reseptör Duyarlılığında Artış

Dopamin blokajı yapan ilaçların, major antipsikotik etkinliklerinin, ventral tegmental bölgeden, mezolimbik ve mezokortikal bölgelere olan dopaminerjik uzantıların inhibisyonuyla, ekstrapiramidal yan etkilerinin ise striatumdaki dopamin reseptörlerinin blokajından kaynaklandığı düşünülmektedir (Weiner ve Lang 1989). Kronik olarak dopamin reseptörü blokajı yapan bir ilaca maruziyet sonucu, striatal yolaktaki post sinaptik alanda bulunan, özellikle D2 ve D3 reseptörlerinde hipersensitizasyon meydana gelmektedir (Loonen ve Ivanova 2013, Vijayakumar ve Jankovic 2016). Bu mekanizma, hayvan deneyleri (Turrone ve ark. 2003) ve insanlar üzerinde pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile desteklenmiştir (Silvestri ve ark. 2000).

Dopamin bloklayan bir ajan ile tedavi esnasında gelişen TD olgularında, verilen dozdan daha yüksek dozlarda ilaç verilmesi ile istemsiz hareketlerde kısa bir süre düzelme olduğu görülmüştür (Waln ve Jankovic 2013). Fakat bu etki uzun vadede, TD'nin gidişatını kötüleştirir ve respiratuar kasların tutulumuna bağlı solunum sıkıntısı gibi acil durumlar dışında kullanılmamaktadır. Dopamin agonistlerinin kullanımını ile psikiyatrik hastalardaki TD'nin düzelmesi ya da sadece hafif bir kötüleşme göstermesi ise bu aşırı duyarlılık modeli ile çelişmektedir (Gerlach 1985).

Oksidatif Stres ve Nörotoksinite

Nöroleptiklere bağlı nörotoksinite, öteden beri düşünülen başka bir mekanizmadır. D2 reseptörlerinde blokaja sekonder artmış dopamin metabolizması sonucu açığa çıkan serbest radikallere bağlı, striatal yollardaki mekanizmaları etkileyen sinaptik terminalerde dejenerasyon, özellikle striatal kolinerjik ve GABAerjik internöronların kaybı TD oluşumundan ve kalcilyğandan sorumlu tutulmaktadır (Margolese ve ark. 2005). Artan serbest radikaller, TD ile sonuçlanabilecek motor yollarda ve bazal ganglionlarda hasara neden olur (Lohr ve ark. 2003). Beyin türevi nörotrofik faktörü (BDNF), beyinde ve periferde bulunan bir büyüme faktörüdür. Nöron gelişimi, canlılığı ve işlevlerin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Haloperidol kullanılarak TD geliştirilen fare deneylerinde, farelerin prefrontal korteks, striatum, substantia nigra ve globus palli-

dusunda BDNF düzeylerinde azalma olduğu gözlemlenmiş, mevcut azalmanın serbest radikallerde artışa ve oksidatif strese yol açtığı düşünülmüştür (Shi ve ark. 2016). Haloperidol kullanımı sonrası artmış lipid peroksidasyonu ve nitrit seviyelerindeki yükselmenin, oksidatif strese neden olduğu, antioksidan ajan kullanımı ile bu stresin azalmasına bağlı TD belirtilerinde azalma olduğu gösterilmiştir (de Araújo ve ark. 2017).

Kolinerjik ve Disfonksiyonel GABA'erjik Nöron Sistemi

Bir diğer teori, bazal gangliyonları dolaylı ya da doğrudan düzenleyen nigrostriyal yolaktaki GABA'erjik nöron sisteminin, dopamin reseptörleri üzerindeki blokajına bağlı, aktivitesinde azalmadır (Alabed ve ark. 2011). Dopamin/GABA hipotezine göre, dopamin reseptör antagonistlerine uzun süreli maruziyet sonucu gelişen, bazal ganglionlardaki GABA'erjik değişimlerin, bazal gangliyonlardan sinyal çıkışlarında dengesizliğe neden olabileceği (Goetz 1997), globus pallidus internaya giden subtalamik çıktı yolundaki aktivite azalmasına bağlı talamokortikal yolak üzerinde GABA'erjik inhibisyonda azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Mitchell ve ark. 1992).

İnsanlarda az sayıdaki otopsi ve fonksiyonel çalışmalar ile desteklenen bulgulara göre D2 reseptör blokajına bağlı artan indirekt yol ve buna ikincil artan direk yol aktivitesi, pallidal çıktıları etkiler. Bu etki mekanizması TD fizyolojisini belirlemektedir (Hyde ve ark. 2005). Striatal kolinerjik internöronlar da motor kontrol ile ilişkilidir. Fareler üzerinde haloperidol ile indüklenmiş TD çalışmalarında, nikotinik reseptörler ve kolinerjik sistemin etkisi araştırılmış, nikotin, vareniklin gibi kolinerjik agonistlerin, haloperidol kaynaklı istemsiz çığneme hareketlerini azalttığı görülmüştür (Bordia ve ark. 2013, Quik ve ark. 2014).

Maladaptif (Uygunsuz) Sinaptik Plastisite

Diğer bir teori, dopamin blokajı sonrası reseptör duyarlılığındaki değişiklik ve artan oksidatif strese bağlı olarak ortaya çıkan, nigrostriyal nöronlarda meydana gelen maladaptif sinaptik plastisitedir (Jeo ve ark. 2012). Bu plastisiteye bağlı olarak, motor yollarda anormal dengesizlik ortaya çıkar (Waln ve Jankovic 2013). Bu düşünce, bazı TD gelişmiş hastalarda saptanan PET görüntüleri ile desteklenmiştir (Thobois ve ark. 2008).

Tedavi

TD tedavisinde altın standart olan bir yöntem bulunmadığından, koruyucu önlemler olarak ve başlangıç belirtilerini tespit ederek TD gelişmesini önlemek önemlidir. Hasta ve bakım veren kişiler anormal hareketler hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar, tedavileri boyunca 3-6 ay aralıklar ile AIMS skorları ile izlenmelidir. TD belirtileri geliştikten sonra hastanın kullandığı antispikotikler dökümanate edilmeli, kullandığı ilaçlar düşük potensiller arasından seçilmeli ve konservatif dozlarda uygulanmalı, gerekli durumlarda yeni ajanlara geçilmelidir.

Birinci Basamak: Antikolinerjik Ajanın Kesilmesi

Antikolinerjik ajan kullanımı sırasında TD gelişmiş hastalarda, tedavide ilk yapılacak değişiklik kullanılan antikolinerjik ilacın kesilmesi şeklinde olmalıdır. Antikolinerjiklerin, akut distoni gibi hareket bozukluklarında düzelme sağlamasına rağmen, TD belirti-

lerinde kötüleşmeye neden olduğu bilinmektedir. Antikolinerjik ajan kesildikten sonra vakaların %60'ında TD belirtilerinde düzelme gözlenmiştir (Egan 1997).

İkinci Basamak: Antipsikotik İlaç Seçimi

Hastanın kullanmakta olduğu antipsikotik ilacın potensi, dozu, tedavi yanıtı ve TD açısından yan etki profili incelenmeli, uygun durumlarda antipsikotiksiz izlem, doz ya da ilaç değişikliği düşünülebilir. TD belirtilerine neden olan antipsikotik ilacın kesilmesi veya dozun yavaş yavaş azaltılması ile ilgili sonuçlar tutarsızdır. Antipsikotik ilaçların kesilmesinden sonraki erken dönemde semptomlarda kötüleşmenin görüldüğü vakaların yanı sıra, uzun süreli takipte ise, hastaların %36-55'inde iyileşme görülmüş, bu da ilaçların azaltılması veya geri çekilmesine yönelik önerileri desteklemiştir (Caroff ve ark. 2011).

Eğer hasta için antipsikotik kullanımı zorunlu ise yeni bir ilaca geçmelidir. Yeni seçilecek ilacın haloperidol gibi yüksek potensli bir antipsikotik olması durumunda, kısa dönemde TD belirtilerinde yatışma görüldüğü fakat uzun dönemde belirtilerde kötüleşmenin meydana geldiği gösterilmiştir (Chouinard ve ark. 1993). Bu sebeple özellikle tipik antipsikotik ilaç kullanımını sırasında meydana gelen TD olgularında atipik antipsikotikçe geçilmelidir (Kaspar 2014, Witter ve ark. 2017). Atipik ajanların en önemli avantajı uzun dönemde gerçek bir düzelme sağlamasıdır. Risperidon, olanzapin, ketiapin ve klozapin TD açısından düşük risklere sahip antipsikotiklerdir (Pinniti ve ark. 2015, Kang ve ark. 2011). Her ne kadar bu ilaçlara bağlı gelişmiş TD olguları bildirilmiş olsa da, reseptör düzeyindeki farklılıklardan dolayı diğer antipsikotiklere göre daha güvenilirlerdir.

Klozapin ve ketiapin TD tedavi algoritmalarında (Lehman ve ark. 2004), özellikle tardif distoniyi baskılamak için önerilen antipsikotiklerdir (Cloud ve ark. 2013). Şizofreni tedavisinde klozapinin diğer antipsikotiklere göre dezavantajı agranülositoza neden olabilesidir. Atipik antipsikotik ilaca geçilmesine rağmen, belirtilerin devam etmesi ya da kötüleşmesi durumunda antidiskinetik bir ajan tedaviye eklenmelidir.

Üçüncü Basamak: Anti-diskinetik Seçimi

Antipsikotik ilaçların düzenlenmesine rağmen TD belirtileri devam eden hastalarda antidiskinetik bir ajana geçilebilir. TD semptomlarının özellikle blefarospazm, servikal distoni ve oromandibular distoni gibi lokal seyrettiği durumlarda intramüsküler Botulinum toksini (BOTOX) enjeksiyonu etkili bir yöntemdir (Bhidayasiri ve ark. 2013). Özellikle ağrılı TD olgularında yararlı olduğu bildirilmiştir (Tschopp ve ark. 2009). Propranolol, amantadin, E vitamini, B6 vitamini, amantadin, levatirasetam ve ginkgo biloba gibi antidiskinetik ilaçlar lokal seyretmeyen, belirtilerin şiddetine göre ılımlı hastalarda tedaviye eklenebilir. Bu ajanlara rağmen semptomları devam eden ya da şiddetli olgularda tetrabenazin de kullanılabilir (Revuelta ve ark. 2012).

Tetrabenazin (TBZ)

Tetrabenazin Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından Huntington hastalığı ile ilişkili kore ve diğer hiperkinetik hastalıkların tedavisinde onaylanmıştır (Shen ve ark. 2013). Etki mekanizması santral sinir sisteminde veziküler monoamin oksidaz 2 (VMAT2) inhibisyonudur (Fei ve ark. 2008). Tardif diskinezi, tardif distoni ve tardif tremor gibi hareket bozukluklarında, 12.5-200 mg/gün oral yoldan kullanılabilir (Catherine ve ark. 2013). TD için FDA onayı bulunmamasına rağmen TD algoritmalarında

önerilen bir ilaçtır (Salem ve ark. 2017). TBZ' nin parkinsonizm, depresyon, akatizi, uyusukluk gibi yan etkileri bulunmaktadır (Kaur ve ark. 2016, Vijayakumar ve ark. 2016).

Depresif belirtileri devam eden, özkıyım düşüncesi olan hastalarda kullanımı ile ilgili siyah kutu önerisi bulunmaktadır (Kaspar 2014). Bu yan etkilerin özellikle yaşlılarda görülme olasılığı nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Rutin kullanım için tavsiye edilmeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Leung ve Breden 2011). Ülkemizde henüz kullanımda bulunmamaktadır.

Valbenazin

Valbenazin VMAT2 affinitesi oldukça yüksek, dihidrotetrabenzazine (DH-TBZ) metabolize olan bir ön ilaçtır (Muller ve ark. 2015). Valbenazin tedavisi ile plasebo etkinliğinin kıyaslandığı bir çalışmada valbenazinin AIMS skorlarında anlamlı düzeyde düşme sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada valbenazin tedavisinin yorgunluk, baş ağrısı, iştah azlığı gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir (Josiasen ve ark. 2016). Ülkemizde henüz kullanımda bulunmamaktadır.

Deutetrabenzazin

Deutetrabenzazin, tetrabenzazinin metabolizması yavaşlatılmış ve etki süresi uzatılmış formudur (Meyer 2016). 6, 9, 12 mg' lik tabletleri vardır. Tedaviye günde iki kez yemeklerle birlikte alınan 6 mg tabletlerle başlanıp, önerilen günlük kullanım dozu 36- 48 mg' dir. CYP2D6 inhibitörleri ile kullanılırken doz 36 mg/ günü geçmemelidir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler nazofaringeal belirtiler ve uykusuzluktur. Duygudurum belirtileri ve parkinsonizm üzerine belirgin yan etkisi saptanmamıştır. Hepatik yetmezlikte, tetrabenzazin, valbenazin, reserpin ve MAO inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Tetra-benzazine göre daha iyi tolere edilmesi, valbenazine göre daha az sedasyon yapması önemli avantajlarıdır (Meyer 2017). Yapılan bir çalışmada deutetrabenzazin tedavisinin plasebo ile kıyaslandığında AIMS skorlarında önemli oranda azalma sağladığı saptanmıştır (Anderson ve ark. 2016). Ülkemizde henüz kullanılmamaktadır.

Rezerpin

Rezerpin mekanizma olarak tetrabenzazine benzemekle beraber, periferik hücrelerde daha fazla affinite göstermesi nedeni ile hipotansiyon ve diyare önemli yan etkileridir. Günlük dozu 8 mg/g'e kadar çıkılabilmektedir. Halsizlik, uyusukluk ve baş dönmesi görülebilir (Kaspar 2014).

Oksidatif stresin TD belirtilerini kötüleştirebileceği gösterildikten sonra, levitirasetam, melatonin, omega-3 yağ asitleri, pirasetam, vitamin B6 ve vitamin E, TD tedavi algoritmalarına girmiştir.

Ginkgo Biloba ve Vitamin E

Ginkgo biloba ve Vitamin E tedavisi, TD ve tardif distonide en bilinen tedavi yöntemlerindedir. EGb761 olarak bilinen Ginkgo biloba yapraklarının özütü serebrovasküler ve periferik vasküler yetmezlik ve hafif-orta demansta kullanılmaktadır (Defeudis 1991). Ginkgo biloba ekstresi TD'de mevcut tedaviye ek olarak bilişsel işlevleri arttırmak amacı ile (Kim ve ark 2014) 80-240 mg/g dozlarda önerilmektedir fakat antikoagülan ve antiplatelet tedavi alan hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir (Catherine ve ark. 2013). Vitamin E 400-1600 ünite/g dozda uygulanabilir. 3000 ünite üzerinde alınan dozlarda halsizlik, mide bulantısı, karın ağrısı yapabilir (Kaspar 2014). Ratlar üzerinde

yapılan bir çalışmada EGb761 (50 mg/kg/gün) ve E vitamini (20 mg/kg/gün) tedavisinin vertikal çene hareket skorlarının düşürdüğü saptanmıştır.

Melatonin

Melatonin'in, TD belirtileri üzerine etkilerini değerlendiren iki çalışma mevcuttur. Birinci çalışmada 2 mg/kg/g melatonin tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış olup bir fark saptanmamıştır (Chouinard ve ark. 1995). İkinci çalışmada ise 10 mg/kg/g melatonin tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış olup AIMS skorlarında plaseboya göre anlamlı düşme saptanmıştır (Cowen ve ark. 1997).

Vitamin B6

Vitamin B6'nın (Piridoksin) TD belirtilerini azaltma mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. TD tanısı alan hastalarda piridoksal 5-fosfat seviyesinin düşük olduğunu gösterilmiştir (Miodownik ve ark. 2008). Plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmada yüksek doz piridoksin tedavisinin TD semptomları üzerinde plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Lerner ve ark. 2007). Vitamin B6 tedavisi 100-400 mg/g dozunda 4-8 hafta kullanılması önerilmektedir, bilinen en önemli yan etkisi sensörinöral nöropatik sendromdur (Kaspar 2014).

Levetirasetam

GABA agonist ajanlardan levetirasetam, FDA onayı almış antiepileptik bir ilaçtır (Witter ve ark. 2017) ve kalsiyum kanallarını bloke ederek, sinaptik veziküllere bağlanarak dopamin salınımını değiştirerek etki eder (McGavin ve ark. 2003, Rana ve ark. 2013). 12 haftalık, plasebo kontrollü bir çalışmada hastaların mevcut antipsikotik rejimlerine levetirasetam eklendikten sonra, plasebo ile karşılaştırıldığında AIMS skorlarında %25'lik bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (Woods ve ark. 2008).

Pirasetam

Pirasetam, Avrupa ve Asya'da myoklonus tedavisinde kullanılması onaylanmakla beraber Amerika Birleşik Devletleri'nde henüz onaylanmamıştır (Cloud ve ark. 2014). Yapılan bir çalışmada, antipsikotik tedavisine pirasetam eklenen hastaların %67'sinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (Libov ve ark. 2007).

Klonazepam

Klonazepam, nigrostriatal bölgede GABA'yı artırarak tardif diskinezi, tardif distoni ve tardif miyoklonus semptomları üzerinde olumlu etkiye sahiptir (Thaker ve ark. 1990). 0.25-6 mg/g dozlarda kullanımı önerilebilmektedir fakat sedasyon, doz kısıtlayıcı yan etkisidir (Catherine ve ark. 2013). Yapılan bir çalışmada klonazepam tedavisinin TD semptomlarını erken dönemde azalttığı ancak çalışmanın devamında bu etkinin kaybolduğu, iki haftalık reseptör boşaltma periyodundan sonra ise etkinin yeniden kazanıldığı görülmüştür (Thaker ve ark. 1990).

Kolinerjik Ajanlar

Kolinerjik ajanlar, TD'de Parkinson benzeri hareketlerde düzleme sağlayabilir. Reversibl bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan Donepezil şu anda TD'ye karşı fayda sağlayan tek kolinerjik ilaçtır. Bununla birlikte, takrin, fizostigmin, rivastigmin, kolin ve lesitin içeren diğer kolinerjik ilaçların yararlı olduklarını gösteren yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır (Bergman 2010).

Propranolol

Propranolol'un, TD ve geç akatizide etkili olduğu görülmüştür. 20-160 mg/g dozların-

da kullanımı ve tedavi boyunca kan basıncı, nabız takibi yapılması önerilmektedir (Catherine 2013). Yapılan bir çalışmada propranolol tedavisinin hastaların %60'ından fazlasının tedavisinde etkili olduğu, yanıt verenlerin %77'sinin tam veya tama yakın seviyede olduğu saptanmıştır. Propranolol TD tedavisi için iyi tolere edilebilir ve güvenli bir ajandır (Hatcher-Martin ve ark. 2016).

Krosin

Krosin çiğdem ve gardenya çiçeklerinde bulunan doğal bir karotenoid bileşik olup antidepresan, hipolipidemik, antiinflamatuar, antitümör, nöroprotektif ve antioksidan etkileri gösterilmiştir (Ardebili ve ark. 2015). Yapılan bir çalışmada krosinin (20-40 mg/kg) ve vitamin E tedavisinin, haloperidol (1 mg/kg, intraperitoneal) ile açığa çıkan anlamsız çene hareketleri ve dil protrüzyonunu azalttığı bildirilmiştir. Krosinin bu etkilerini, ekstrasellüler ortamda glutamat konsantrasyonunu azaltarak ortaya çıkardığı ve oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (Imenshahidi ve ark. 2011, Kamyar ve ark. 2016).

Amantadin

Amantadin, FDA tarafından Parkinson hastalığı için onaylanmış bir antiviral ajandır (Witter ve ark. 2017). Globus pallidus nöronlarında, eksitator glutamaterjik yollarda NMDA reseptör blokajı yapar, dopaminin presinaptik salınımı artırır ve geri alımını engeller (Elyse ve ark. 2017). Tardif diskinezi, tardif distoni, geç dönem akatizi, gecikmiş tremorda etkilidir. 100-300 mg/g dozlarda oral kullanımı önerilmektedir. Özellikle yaşlı popülasyonda varsanı ve bilişsel işlevlerde bozulmaya neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (Catherina 2013).

Dalı Zincirli Aminoasitler

Dalı zincirli aminoasitlerin, protein sentezi ve insülin salınımını uyararak, plazma fenilalanini düşürerek TD belirtilerini azalttıkları bildirilmektedir. Ayrıca sinir sisteminde dopamin sentezini azaltan tirozin birikimini önleyerek önemli bir dopamin öncüsü olarak etki etmektedir. Efervesan formlarının ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeni ile TD açısından umut verici bir tedavi yöntemidir (Elyse ve ark. 2017).

Selejilin, Asetazolamid ve Bromokriptin

Selejilin, asetazolamid ve bromokriptinin TD belirtilerinde düzelme sağladığı ile ilgili çalışmalar bulunmakla beraber mevcut veriler kısıtlıdır (APA 1992, Angus ve ark. 1995, Cowen ve ark. 1997).

Biperiden

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, kronik şizofreni ve TD'li 10 hastada biperiden kesilmesi değerlendirilmiş ve ağız bölgesinde 2 hafta içinde AIMS skorunda anlamlı azalma meydana geldiği, birkaç hastada ise parkinsonizm belirtilerinde artma olduğu bildirilmiştir (Kane ve ark. 2004).

Elektrokonvülf Tedavi (EKT)

TD'li hastalarda EKT kullanımı ile ilgili birkaç olgu olmasına rağmen etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (Bhidayasiri ve ark. 2013).

Derin Beyin Stimulasyonu (DBS)

Son zamanlarda yapılan bir çalışma TD'li hastalarda globus pallidus internusa yönelik DBS kullanımının faydalı olabileceğini göstermiştir (Pouchet-Courtemanche ve ark. 2016). TD'nin kesin patogenezi açıklığa kavuşturulmamasına rağmen, TD'li hastalarda

DBS'in faydalı etkileri hastalığın bir bazal ganglion bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (Morigaki ve ark. 2016). Çok sayıdaki olgu sunumları (Trottenberg ve ark. 2001, Nandi ve ark. 2002, Yianni ve ark. 2003, Eltahawy ve ark. 2004, Schrader ve ark. 2004, Franzini ve ark. 2005, Kosel ve ark. 2007, Magarinos-ascone ve ark. 2008, Pretto ve ark. 2008, Sako ve ark. 2008, Kefalopoulou ve ark. 2009) DBS'in dirençli TD'li hastaların tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir (Morigaki ve ark. 2016).

Sonuç

TD, özellikle antipsikotik kullanımı sonucu ortaya çıkan, iyatrojenik, hiperkinetik hareket hastalığıdır. Tedavi uyumu konusunda problemlere neden olabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, tedavisi zor ve kalıcı bir durumdur. TD meydana gelmesinde pek çok genetik faktör araştırılmakla birlikte kesin ilişkili olduğu saptanmış bir gen bulunmamaktadır. TD riskini arttırdığı kanıtlanmış en önemli risk faktörü yaş olmakla birlikte kadın cinsiyet, eşlik eden duyu durum bozukluğu olması, alkol ve ilaç kötüye kullanımı, daha önce ekstrapiramidal sistem yan etki gelişmiş olması, aynı ilacın ikiden fazla bırakılıp tekrar başlanması da risk faktörleri içerisinde. TD tedavisinde öncelikle kullanılıyor ise antikolinergik ajan kesilmelidir. Antipsikotik ihtiyacı değerlendirilmeli, belirtileri alevlendirebilecek ilaçlar kesilmelidir. Kullanılan antipsikotik etkinlik, dozaj ve yan etki profili açısından değerlendirilmeli, atipik bir antipsikotik ajana mümkünse ketiapin veya klozapine geçilmelidir. İlaç düzenlemesine rağmen belirtileri devam eden olgularda antidiskinetik ajanlar tedaviye eklenebilir. Ginkgo biloba, krosin, vitamin E, melatonin, selejilin, vitamin B6 gibi serbest oksijen radikallerini azaltan antioksidanlar, levetirastem, pirasetam, klonazepam gibi GABA'erjik ajanlar, propranolol, amantadin ve dallı zincirli aminoasitler kullanılabilir. Dirençli olgularda, artmış dopaminerjik aktiviteyi azaltan tetrabenazin, valbenazin, deutetabenazin tedaviye eklenebilir. Oromandibular ve blefarospazm gibi fokal olgularda BOTOX alternatif bir tedavi yöntemidir. Oral tedaviler dışında EKT, DBS gibi tedavi protokolleri de uygulanabilmektedir.

Kaynaklar

- Aberg K, Adkins DE, Bukszar J, Webb BT, Caroff SN, Miller DD et al. (2010) Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*, 76:279-282.
- Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA, Rifai A (2011) Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*, 4:CD000203.
- APA (1992) Tardive Dyskinesia: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Anand VS, Dewan MJ (1996) Withdrawal-emergent dyskinesia in a patient on risperidone undergoing dosage reduction. *Ann Clin Psychiatry*, 8:179-182.
- Anderson KE, Factor SA, Hauser RA (2016) A randomized, double blind, placebo-controlled trial of deutetabenazine for the treatment of tardive dyskinesia (ARM-TD). Poster presented at: The American Psychiatric Association Annual Meeting; Atlanta, GA.
- Angus S, Sugars J, Boltezar R, Koskewich S, Schneider NM (1997) A controlled trial of amantadine hydrochloride and neuroleptics in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*, 17:88-91.
- Aquino CC, Lang AE (2014) Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(suppl 1):S113-S117.

- Ardebili DS, Hosseinzadeh H, Abnous K, Vahdati HF, Yazdian RR, Razavi BM (2015) Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on malathion induced depressive-like behavior in subacute exposure and protective effects of crocin. *Iran J Basic Med Sci*, 18:958-966.
- Barnes TR (1987) The present status of tardive dyskinesia and akathisia in the treatment schizophrenia. *Psychiatr Dev*, 4:310-319.
- Bergman J, Dwolatzky T, Brettholz I, Lerner V (2005) Beneficial effect of donepezil in the treatment of elderly patients with tardive movement disorders. *J Clin Psychiatry*, 66:107-110.
- Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. (2011) Spectrum of tardive syndromes; clinical recognition and management. *Postgrad Med J*, 87:132-134.
- Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA (2013) Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 81:463-469.
- Boucarr AA, Chubykin AA, Comoletti D, Taylor P, Sudhof TC (2005) A splice code for trans-synaptic cell adhesion mediated by binding of neuroligin 1 to alpha- and beta-neurexins. *Neuron*, 48:229-236.
- Caroff SN, Miller DD, Dhopes V, Campbell EC (2011) Is there a rational management strategy for tardive dyskinesia? *Curr Psychiatry*, 10(10):22-32.
- Chong SA, Sachdev PS (2004) The epidemiology of tardive dyskinesia. In *Drug- Induced Movement Disorders* (Ed KD Sethi):37-60. New York, Marcel Dekker.
- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW et al. (1993) A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 13:25-40.
- Chouinard G (1995) Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol*, 15:36-44.
- Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA (2014) Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*, 11:166-176.
- Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM (2017) Medication-induced tardive dyskinesia. *Ochsner Journal*, 17:162-174.
- Correll CU, Schenk EM (2008) Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*, 21:151-156.
- Cowen MA, Green M, Bertollo DN, Abbott K (1997) A treatment for tardive dyskinesia and some other extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 17:190-193.
- Csernansky JG, Grabowski K, Cervantes J, Kaplan J, Yesavage JA (1981) Fluphenazine decanoate and tardive dyskinesia: a possible association. *Am J Psychiatry*, 138:1362-1365.
- de Araújo DP, Camboim TGM, Silva APM, Silva CDF, de Sousa RC, Barbosa MDA et al. (2017) Behavioral and neurochemical effects of alpha lipoic acid associated with omega 3 in tardive dyskinesia induced by chronic haloperidol in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 95:837-843.
- Defeudis FV (1991) *Ginkgo biloba Extract (Egb): Pharmacological Activities and Clinical Applications*. Paris, Elsevier.
- Dixon L, Weiden PJ, Haas G, Sweeney J, Frances AJ (1992) Increased tardive dyskinesia in alcohol-abusing schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*, 33:121-122.
- Egan MF, Aput J, Wyatt RJ (1997) Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr Bull*, 23:583-609.
- Eltahawy HA, Feinstein A, Khan F, Saint-Cyr J, Lang AE, Lozano AM (2004) Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. *Mov Disord*, 19:969-972.
- Ertugrul A, Demir B (2005) Clozapine-induced tardive dyskinesia: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29:633-635.
- Faurbye A, Rasch PJ, Petersen PB, Brandborg G, Pakkenberg H (1964) Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatr Scand*, 40:10-27.
- Fei H, Grygoruk A, Brooks ES, Chen A, Krantz DE (2008) Trafficking vesicular neurotransmitter transporters. *Traffic*, 9:1425-1436.
- Fernandez HH, Friedman JH (2003) Classification and treatment of tardive syndromes. *Neurologist*, 9:16-27.
- Franzini A, Marras C, Ferrolli P, Zorzi G, Bugiani O, Romito L et al. (2005) Long-term high frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia: report of two cases. *J Neurosurg*, 102:721-725.
- Ganzini L, Heintz RT, Hoffman WF, Casey DE (1991) The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic treated diabetics: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 48:259-263.
- Gerlach J (1985) Pathophysiological mechanisms underlying tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*, 77:369-378.
- Goetz CG (1997) Tardive dyskinesias. In *Movement Disorders: Neurological Principles and Practice* (Eds RL Watt, WC Koller):519-526. New York, McGraw-Hill.

- Hahn CG, Wang HY, Cho DS, Talbot K, Gur RE, Berrettini WH et al. (2006) Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med*, 12:824-828.
- Hatcher-Martin JM, Armstrong KA, Scorr LM, Factor SA (2016) Propranolol therapy for tardive dyskinesia: a retrospective examination. *Parkinsonism Relat Disord*, 32:124-126.
- Heitzmann E, Javelot H, Weiner L, Michel B (2016) A case of aripiprazole-induced tardive dyskinesia with dramatic evolution. *Case Rep Psychiatry*, 2016:7031245.
- Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Nakamura J (2001) Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med*, 105:774-778.
- Hughenoltz GW, Heerdink ER, Stolker JJ, Meijer WE, Egberts AC, Nolen WA (2006) Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry*, 67:897-903.
- Hyde TM, Apud JA, Fisher WC, Egan MF (2008) Tardive dyskinesia. In *Drug Induced Movement Disorders*, 2nd edition (Eds SA Faktor, AE Lang, WJ Weiner):213-256. n, Massachusetts, Blackwell Futura.
- Imenshahidi M, Zafari H, Hosseinzadeh H (2011) Effects of crocin on the acquisition and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacologyonline*, 1:1007-1013.
- Josiasen RC, Remington G, Burke J (2016) Valbenazine (NBI-98854) is effective for treating tardive dyskinesia in individuals with schizophrenia or mood disorder. Poster presented at American Psychiatric Association Annual Meeting, Atlanta,GA.
- Kamyar M, Razavi BM, Hasani FV, Mehri S, Forountanfar A, Hosseinzadeh H (2016) Crocin prevents haloperidol-induced orofacial dyskinesia: possible an antioxidant mechanism. *Iran J Basic Med Sci*, 19:1070-1079.
- Kane JM (2004) Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. *J Clin Psychiatry*, 65(suppl 9):16-20.
- Kane JM, Smith JM (1982) Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry*, 39:473-481.
- Kang NR, Kim MD (2011) Tardive dyskinesia: treatment with aripiprazole. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 9:1-8.
- Kaspar R, Ellingrod VL (2014) Strategies for managing tardive dyskinesia. *Curr Psychiatry*, 13(3):44-66.
- Kato T, Abe Y, Sotoyama H, Kakita A, Kominami R, Hirokawa S et al. (2011) Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 16:307-320.
- Kaur N, Kumar P, Jamwal S, Deshmukh R, Gauttam V (2016) Tetrabenazine: spotlight on drug review. *Ann Neurosci*, 23:176-185.
- Kefalopoulou Z, Paschali A, Markaki E, Vassilakos P, Ellul J, Constantoyannis C (2009) A double-blind study on a patient with tardive dyskinesia treated with pallidal deep brain stimulation. *Acta Neurol Scand*, 119:269-273.
- Kelly DL, Weiner E, Ball MP, McMahon RP, Carpenter WT, Buchanan RW (2009) Remission in schizophrenia: the relationship to baseline symptoms and changes in symptom domains during a one-year study. *J Psychopharmacol*, 23:436-441.
- Kılıç A, Erten E, Özdemir A (2015) Ketiapin ve olanzapin tedavisi sırasında ortaya çıkan Meigs sendromu ve blefarospazm. *Noro Psikiyatrisi Ars*, 52:207-209.
- Kim J, Macmaster E, Schwartz TL (2014) Tardive dyskinesia in patients treated with atypical antipsychotics: case series and brief review of etiologic and treatment considerations. *Drugs Context*, 3:212259.
- Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD (1998) The natural history of tardive dystonia: a long-term follow-up study of 107 cases. *Brain J Neurol*, 121:2053-2066.
- Kosel M, Sturm V, Frick C, Lenartz D, Zeidler G, Brodessaer D et al. (2007) Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res*, 41:801-803.
- Kulkarni SK, Naidu PS. (2003) Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)*, 39:19-49.
- Kundakçı T (1998) Geç diskinezi ve dirençli bir katatonik şizofreni olgusunda klozapin tedavisi. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*, 8:40-42.
- Lanning R, Lett TA, Tiwari AK, Brandl EJ, de Luca V, Voineskos AN et al. (2017) Association study between the neurexin-1 gene and tardive dyskinesia. *Hum Psychopharmacol*, doi:10.1002/hup.2568.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO et al. (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 161:1-56.
- Lehosit JB, Pirmohamed F, Vijayakumar D, Cloud LJ (2015) Tardive dyskinesia. *eLS*, 1-7.
- Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R et al. (2002) Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology*, 27:105-119.

- Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, Bersudsky Y, Libov I, Sela BA et al. (2007) Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychiatry*, 68:1648-1654.
- Leung JG, Breden EL (2011) Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother*, 45:525-531.
- Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V (2007) Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*, 68:1031-1037.
- Lise MF, El-Husseini A (2006) The neuroligin and neurexin families: from structure to function at the synapse. *Cell Mol Life Sci*, 63:1833-1849.
- Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB (2003) Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs*, 17:47-62.
- Loonen AJ, Ivanova SA (2013) New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr*, 18:15-20.
- Magarinos-Ascone CM, Regidor I, Gómez-Galán M, Cabanes-Martínez L, Figueiras-Méndez R (2008) Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. *Neuroscience*, 152:558-571.
- Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beyclair L, Miller R (2005) Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry*, 50:541-547.
- McGavin CL, John V, Musser WS (2003) Levetiracetam as a treatment for tardive dyskinesia: a case report. *Neurology*, 61:419.
- Mei L, Xiong WC (2008) Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 9:437-452.
- Meyer JM (2016) Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr*, 21(S1):13-24.
- Meyer JM (2017) Deutetrabenazine for tardive dyskinesia. *Curr Psychiatry*, 16(10):35-41.
- Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL et al. (2008) Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry*, 193:279-288.
- Miodownik C, Meoded A, Libov I, Bersudsky Y, Sela B, Lerner V (2008). Pyridoxal plasma level in schizophrenia and schizoaffective patients with and without tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*, 31:197-203.
- Mitchell IJ, Crossman AR, Liminga U, Andren P, Gunne LM (1992) Regional changes in 2-deoxyglucose uptake associated with neuroleptic-induced tardive dyskinesia in the Cebus monkey. *Mov Disord*, 7:32-37.
- Morigaki R, Mure H, Kaji R, Nagahiro S, Goto S (2016) Therapeutic perspective on tardive syndrome with special reference to deep brain stimulation. *Front Psychiatry*, 7:207.
- Muller T (2015) Valbenazine granted breakthrough drug status for treating tardive dyskinesia. *Expert Opin Investig Drugs*, 24:737-742.
- Muscettola G, Pampallona S, Barbato G, Casiella M, Bollini P (1993) Persistent tardive dyskinesia: demographic and pharmacological risk factors. *Acta Psychiatr Scand*, 87:29-36.
- Nalbant A, Can A, Burhan HS, Cansız A, Yavuz KF, Delice MS et al. (2016) Tardive dyskinesia in long term hospitalized patients with schizophrenia. *Dusunen Adam*, 29:259-265.
- Nandi D, Parkin S, Scott R, Winter JL, Joint C, Gregory R et al. (2002) Camptocormia treated with bilateral pallidal stimulation: case report. *Neurosurg Focus*, 12:1-6.
- Novak G, Gallo A, Zai CC, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG et al. (2010) Association of orphan nuclear receptor NR4A1 with tardive dyskinesia. *Psychiatr Genet*, 20:39-43.
- O'Brien A (2015) Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31:683-693.
- Obeso JA (2016) The Movement Disorders Journal 2016 and onward. *Mov Disord*, 31:1-2.
- Öztürk O, Kurt E, Oral T (2006) İlaça bağlı geç başlangıçlı hareket bozuklukları. *Klinik Psikofarmakol Bülteni*, 16:263-273.
- Quik M, Zhang D, Perez XA, Bordia T (2014) Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders; therapeutic implications. *Pharmacol Ther*, 144:50-59.
- Pinninti NR, Faden J, Adityanjee A (2015) Are second-generation antipsychotics useful in tardive dystonia? *Clin Neuropharmacol*, 38:183-197.
- Pouchet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, Nguyen JM, Brefel-Courbon C, Chreau I et al. (2016) Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology*, 86:651-659.
- Preto TE, Dalvi A, Kang UJ, Penn RD (2008) A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J Neurosurg*, 109:405-409.
- Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ (2013) New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther*, 7:1329-1340.
- Reissner C, Klose M, Fairless R, Missler M (2008) Mutational analysis of the neurexin/neuroligin complex reveals essential and regulatory components. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:15124-15129.

- Revuelta GJ, Cloud L, Aia PG, Factor SA (2012) *Hyperkinetic Movement Disorders: Differential Diagnosis and Treatment*. Chichester, Wiley-Blackwell.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S et al. (2003) Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290:2693–2702.
- Rosenheck RA (2007) Evaluating the cost-effectiveness of reduced tardive dyskinesia with second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*, 191:238–245.
- Sachdev P (1992) Drug-induced movement disorders in institutionalized adults with mental retardation: clinical characteristics and risk factors. *Aust N Z J Psychiatry*, 26:242-248.
- Sachdev PS (2000) The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry*, 34:355-369.
- Sako W, Goto S, Shimazu H, Murase N, Matsuzaki K, Tamura T et al. (2008) Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord*, 23:1929–1931.
- Salem H, Pigott T, Zhang XY, Zeni CP, Teixeira AL (2017) Antipsychotic-Induced tardive dyskinesia: from biological basis to clinical management. *Expert Rev Neurother*, 17:883-894.
- Schonecker M (1957) Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen. *Nervenarzt*, 28:550-553.
- Schooler NR, Kane JM (1982) Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*, 39:486-487.
- Schrader C, Peschel T, Petermeyer M, Dengler R, Hellwig D (2004) Unilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus alleviates tardive dyskinesia. *Mov Disord*, 19:583-585.
- Sharma A, Ramaswamy S, Dewan VK (2005) Resolution of ziprasidone related tardive dyskinesia with a switch to aripiprazole. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 7:36.
- Shen V, Clarence-Smith K, Hunter C, Jankovic J (2013) Safety and efficacy of tetrabenazine and use of concomitant medications during longterm, open-label treatment of chorea associated with Huntington's and other diseases. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 3:03-191-4337-1.
- Shi J, Tan YL, Wang ZR, An HM, Li J, Wang YC et al. (2016) Ginkgo biloba and vitamin E ameliorate haloperidol-induced vacuuous chewing movement and brain-derived neurotrophic factor expression in a rat tardive dyskinesia model. *Pharmacol Biochem Behav*, 148:53–58.
- Shireen E (2016) Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *J Exp Pharmacol*, 8:1-10.
- Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, Houle S, Shammie CM, Remington GJ et al. (2000) Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)*, 152:174–180.
- Smith JM, Baldessarini RJ (1980) Changes in prevalence, severity and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch Gen Psychiatry*, 37:1368-1373.
- Stacy M, Jankovic J (1991) Tardive dyskinesia. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 4:343-349.
- Tarsy D, Baldessarini RJ (2006) Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*, 21:589-598.
- Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, Jacobson R, Kaup BA, Tamminga CA (1990) Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry*, 147:445-451.
- Thobois S, Ballanger B, Xie-Brustolin J, Damier P, Durif F, Azulay JP et al. (2008) Globus pallidus stimulation reduces frontal hyperactivity in tardive dystonia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28:1127–1138.
- Trottenberg T, Paul G, Meissner W, Maier-Hauff K, Taschner C, Kupsch A (2001) Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70:557–559.
- Tschopp L, Salazar Z, Micheli F (2009) Botulinum toxin in painful tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*, 32:165-166.
- Tufan AE, Bilici R, Uğurlu GK, Yılmaz S, Erdoğan A (2013) Psikotik bir ergen hastada olanzapine bağlı tardif diskinezi ve klozapin ile tedavisi. *Noro Psikiyatry Ars*, 50:183-185.
- Tuman TC, Çakır U, Yıldırım O, Camkurt MA (2017) Tardive dyskinesia associated with bupropion. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 15:194-196.
- Turrone P, Remington G, Kapur S, Nobrega JN (2003) The relationship between dopamine D2 receptor occupancy and the vacuuous chewing movement syndrome in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 165:166–171.
- Vernon GM (1991) Drug-induced and tardive movement disorders. *Neurosci Nurs*, 23:183-187.
- Vijayakumar D, Jankovic J (2016) Drug-induced dyskinesia, part 2: treatment of tardive dyskinesia. *Drugs*, 76:779-787.
- Waln O, Jankovic J (2013) An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 3:tre-03-161-4138-1.
- Weiner WJ, Lang AE (1989) *Movement Disorders: A Comprehensive Survey*. Mount Kisco, Futura Publishing.
- Wirshing DA, Bartzokis G, Pierre JM, Wirshing WC, Sun A, Tishler TA et al. (1998) Tardive dyskinesia and serum iron indices. *Biol Psychiatry*, 44:493-498.

- Witter DP, Holbert RC, Suryadevara U (2017) Pharmacotherapy for the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Expert Opin Pharmacother*, 18:965-972.
- Wonodi I, Adami HM, Cassidy SL, Sherr JD, Avila MT, Thaker GK (2004) Ethnicity and the course of tardive dyskinesia in outpatients presenting to the motor disorders clinic at the Maryland psychiatric research center. *J Clin Psychopharmacol*, 24:592-598.
- Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R et al. (2010) Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*, 71:463-474.
- Woods SW, Saksa JR, Baker CB, Cohen SJ, Tek C (2008) Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 69:546-554.
- Yassa R, Jeste DV (1992) Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull*, 18:701-715.
- Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C et al. (2003) Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord*, 18:436-442.
- Yüksel N (1998) Antipsikotik ilaçlar. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi.
- Zai CC, Tiwari AK, Chowdhury NI, Yilmaz Z, de Luca V, Müller DJ et al. (2017) Genetic study of Neuregulin 1 and Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4 in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry*, 10:1-5.

Mehmet Emin Demirkol, Çukurova Üniversitesi, Adana; **Şilan Şenbayram**, Çukurova Üniversitesi, Adana; **Gökçen Doğanğüneş**, Çukurova Üniversitesi, Adana; **Lut Tamam**, Çukurova Üniversitesi, Adana.

Yazışma Adresi/Correspondence: Mehmet Emin Demirkol, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: emindemirkol@gmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir. · No conflict of interest is declared related to this article.

Geliş tarihi/Submission date: 26 Haziran/June 26, 2017 · **Kabul Tarihi/Accepted:** 12 Ağustos/August 12, 2017
