

## BALIKESİR MEDICAL JOURNAL

## Tardif Diskinezi için Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

The Diagnosis And Current Treatment Approaches For The Tardive Dyskinesia

Ece Yazla Asafov<sup>1</sup>, Çiçek Hocaoğlu<sup>2</sup>

1-Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

2- Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

## Öz

Tardif diskinezi (TD) sıklıkla orabukkal bölgede gözlenen ancak boyun, gövde ve ekstremiteleri de tutabilen, istemsiz ve tekrarlayıcı hareketlerden oluşan bir hiperkinetik hareket bozukluğudur. Farklı ilaçların TD oluşumuna yol açabildiği bildirilmiştir. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının son baskısında (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders DSM-5) en az birkaç ay, nöroleptik bir ilaç kullanılmasıyla gelişen bir hareket bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisi net olarak belirlenmemiştir. Patofizyolojisi için ortaya konulan farklı hipotezler ile ilişkili farklı tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Önerilen tedavilerin pek çoğunun kanıt düzeyi düşüktür. Tüm bu özellikler dikkate alındığında risk faktörlerini iyi bilmenin TD oluşumunu önleme açısından değerli olduğu sonucu çıkartılabilir. Ayrıca iyi bir ayırıcı tanı da erken müdahalede bulunulabilmesi için değerlidir. Bu yazıda psikiyatristlerin ve diğer hekimlerin TD konusundaki farkındalıklarını artırmak amacıyla tardif diskinezinin tanı ve güncel tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Tardif diskinezi, tanı, tedavi,

## Abstract

Tardive dyskinesia (TD) is a hyperkinetic movement disorder characterized by involuntary and repetitive movements, often seen in the orobuccal region, but also in the neck, trunk and extremities. Different drugs have been reported to induce TD formation. In the last edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), it is described as a movement disorder developed by the use of a neuroleptic drug for at least a few months. Etiology could not be determined clearly. There are different treatment approaches related with the different pathophysiological hypotheses of the disease. Most of the recommended treatments are of low level of evidence. Taking into account all of these, it can be concluded that knowledge about the risk factors of the TD is valuable in terms of prevention of the disease development. Besides, an accurate differential diagnosis is also valuable for the early intervention. In this article, the diagnosis and current treatment approaches of TD were reviewed in order to increase the awareness of psychiatrists and other medical doctors about TD.

**Key words:** Tardive dyskinesia, diagnosis, treatment,

**Gönderilme Tarihi:** 01-05-2019

**Kabul Tarihi:** 15-07-2019

**Atf İçin:** Ece Yazla, Çiçek Hocaoğlu, Tardif Diskinezi için Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları, Balıkesir Medical Journal, 2019 3(2):73-84

**Sorumlu Yazar:** Çiçek Hocaoğlu

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize, Türkiye  
e-mail: cicekh@gmail.com

**DOI:** 10.33716/bmedj.559729

## GİRİŞ

Antipsikotik ilaçlar ruhsal bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda atipik antipsikotikler düşük ekstrapiramidal sistem yan etkileri nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Ancak, yine de tüm antipsikotik ilaçlar kullanımı sırasında farklı yan etkilere neden olabilmektedir. Antipsikotik ilaç yan etkilerinden olan hareket bozuklukları hastaların yaşamını kalitesini olumsuz etkilemektedir. Literatürde ilk kez fenotiyazin türevi bir antipsikotik ilacı 5 yıl süre ile kullanan hastada orofasiyal bölgede istemsiz stereotipik hareketler izlendiği bildirilmiştir (1). '*Tardif diskinezi*' (TD) terimi ise, ilk defa 1964 yılında Faurbye tarafından kullanılmıştır (2). Günümüze kadar tardif diskinezinin oluş nedenleri ve tanımı ile ilgili farklı görüşler ortaya atılmıştır. Örneğin; bazı araştırmacılar dopamin blokajı yapan bir antipsikotik ilaç kullanımı sonrası ortaya çıkan hiperkinetik ve hipokinetik hareket bozuklukları ya da sensoriyel semptomların tümünün tardif sendrom başlığı altında toplanması gerektiğini önermişlerdir (3). Klasik TD tanımının sadece ağız, yanak ve dil ile sınırlı hareket bozuklukları için kullanılması gerektiği ileri sürülmüş olsa da, günümüzde TD terimi antipsikotik kullanımı ile oluşmuş tüm tardif hiperkinetik hareket bozukluklarını kapsayacak şekilde kullanılmaktadır (4). Antipsikotik kullanımı sırasında olgularda birbirinden çok farklı klinik görünüme sahip TD durumu ortaya çıkabilmektedir. Çoğu zaman klinisyenleri zor durumda bırakan, tanı ve tedavi konusunda güçlüklerle yol açabilen bu hiperkinetik hareket bozukluklarının iyi bilinmesi önemlidir. Çünkü, erken tanı ve tedavi yaşam kurtarıcı olabilir.

Bu çalışmada son yıllardaki önemli sağlık sorunlarından antipsikotik ilaç kullanımı sonrası ortaya çıkabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen tardif diskineзде tanıya yaklaşım ve tedavisinin mevcut literatür bulguları ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Tardif diskinezinin yıllık insidansının %2 ile %5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (5). Bir çalışmada tipik antipsikotik kullananlarda TD oluşumu sıklığı % 32.4, atipik antipsikotik kullananlarda ise bu oran 13.1% olarak bildirilmiştir (6). Özellikle tipik antipsikotiklere maruz kalma süresi arttıkça ve yaş ilerledikçe TD görülme oranı artmaktadır (7). Cinsiyete göre TD görülme oranları araştırmalara göre değişmektedir. TD duyarlılığı

açısından iki cinsiyet arasında farklılık olmadığını belirten çalışmaların yanısıra, menopoz sonrası kadınların daha fazla risk taşıdığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (5,7). TD ile ilişkili yapılmış bir çok genetik çalışma olsa da, pozitif bulguların çoğunun tutarlı olmadığı bildirilmiştir (8).

## **ETİYOLOJİ**

TD oluş nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda ileri yaş, uzun süre antipsikotik kullanımı sonucu ekstrapiramidal belirtilerin görülmesi, antikolinergik ilaçların 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 TD açısından risk faktörleri olarak belirtilmektedir (9,10). Tardif diskineziyi tetikleyen ilaçlar arasında hemem hemen tüm antipsikotik ilaçlar ile bazı antidepressan, antiemetik, antikonvülzan, antihistaminik, dekonjestan ve sıtma ilaçları, antikolinergikler, Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlar, duygudurum dengeleyici ve psikostimulan ilaçlar sayılırken, bazı çalışmalarda anksiyolitiklerin kesilmesinin de TD oluşturabileceği bildirilmiştir (3,4).

## **PATOFİZYOLOJİ**

Günümüze kadar TD patofizyolojisini açıklayabilmek için pek çok araştırma yapılmış olmasına rağmen, henüz TD patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. TD patofizyolojisi için öne sürülen hipotezler arasında dopaminerjik aşırı duyarlılık, dopaminerjik ve kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğu, GABAerjik nigrostriatal nöronların işlevlerinde bozulma ve oksidatif strese bağlı ortaya çıkan yapısal anormallikler yer almaktadır (10). Dopamin hipotezine göre; antipsikotik ilaçlar tarafından oluşturulan kronik dopamin blokajına bağlı olarak dopamin reseptörlerinde meydana gelen aşırı duyarlılık tardif diskinezinin istemsiz hiperkinetik hareketlerine sebep olmaktadır (11). Dopaminerjik ve kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğu hipotezine göre; kronik antipsikotik uygulanması sonrasında kolinerjik striatal nöronların dejenerasyona uğraması TD oluşumundan sorumludur (12). GABAerjik nigrostriatal nöronların işlevlerinde bozulma hipotezine göre; antipsikotik ilaç maruziyeti sonrası, doğrudan veya dolaylı olarak striatopallidal yollar arasındaki dengeyi sağlayan GABAerjik nöronların hasar görmesi sonucunda globus pallidus ve substansia nigradaki GABA miktarı azalması TD ile ilişkilidir

(13). Oksidatif strese bağlı ortaya çıkan yapısal anormallikler hipotezine göre; özellikle tipik antipsikotikler olmak üzere antipsikotik ilaçların dopamin devrini hızlandırarak serbest radikal oluşumunu artırdıkları, oksidatif stres ve serbest radikaller sebebiyle nöronlarda ortaya çıkan hasarın TD'ye sebep olabileceği düşünülmektedir (14). Ayrıca, kronik antipsikotik ilaç kullanımının striatal nöronlardaki glutamaterjik nöronlarda ve neokortekste maladaptive sinaptik plastisiteye neden olarak TD oluşumuna sebebiyet veriyor olabileceği de ileri sürülmüştür (15).

### **TD'DE KLİNİK ÖZELLİKLER**

TD sıklıkla orabukkal bölgede gözlenen ancak boyun, gövde ve ekstremiteleri de tutabilen, istemsiz ve tekrarlayıcı hareketlerden oluşan bir hiperkinetik hareket bozukluğudur (16). Yanak şişirme, dudak şapırdatma ve bzme hareketleri, ekstremitelerde kore ya da sallanma tarzı hareketler, pelvik kaslar dahil olursa pelvik diskinezi, yaşamı tehdit edebilecek hiperventilasyona ya da hipoventilasyona sebep olabilen solunumsal diskinezi görülebilmektedir (17). Başka bir deyişle TD birbirinden çok farklı klinik özellikler gösterebilmektedir.

### **TANIYA YAKLAşIM**

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının son baskısında (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders DSM-5) en az birkaç ay, nöroleptik bir ilaç kullanılmasıyla gelişen, genelde dil, yüzün alt kısmı ve çeneyi, kolları-bacakları tutan (ancak kimi zaman farinks, diyafram ya da gövde kaslarını da tutabilen) istem dışı atetoid ya da koreiform hareketler olarak tanımlanmıştır. Kimi hastalarda bu tür hareketlerin, nöroleptik ilaçların kesilmesinden, değiştirilmesinden ya da dozlarının azaltılmasından sonra ortaya çıkabileceği, nöroleptik çekilmesine bağlı TD tanısı koyabilmek için hareketlerin bir aydan uzun sürmesi gerektiği belirtilmiştir (18).

Schooler-Kane araştırma ltlerine göre; TD tanısı koyulabilmesi için dopamin bloklayıcı yapan ilacın, en az üç ay kullanılmış olması, bir vücut parçasında Anormal İstenmeyen Hareket lği (AIMS) puanlarının en az orta düzey, birden fazla vücut parçasındaki puanların en az hafif düzeyde olması ve bu bozukluğun başka bir bozukluk ile açıklanamıyor olması gerekmektedir (19).

Tardif diskinezinin gün içerisinde farklı zamanlarda farklı seyredebilmesi, özellikle stresli durumlarda belirtilerin artması, hastanın bir diş sorunu olması, muayene sırasında ağzında sakız ya da şeker olması ve özellikle şizofreni hastalarının hareket bozukluklarına yönelik yeterli iğgörülerinin olmaması sağlıklı bir değerlendirme ile tanı koyma sürecini olumsuz etkileyebilmektedir (20).

### **AYIRICI TANI**

TD ayırıcı tanısında ilaç ile ortaya çıkan Parkinson benzeri tremor, tardif distoni, tardif akatizi, Huntington Hastalığı, Wilson Hastalığı, stimülan ilaçların ya da aşırı kafein tüketimine bağlı anormal hareketler dikkate alınmalıdır. TD hareketlerinin yavaş ve aritmik olması, gün içerisinde hareketlerin miktarının değişmesi ve gece uykuda ortadan kaybolması, en az bir kaç aylık antipsikotik kullanımı sonrası gelişmesi, kullanılan antipsikotik ilacın aniden kesilmesi/ilaç dozunun hızla azaltılması ile belirtilerin artması ve antikolinerjik ilaç kullanımının iyileşme sağlamaması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (20).

### **TEDAVİ**

TD ile mücadele ederken izlenmesi gereken beş basamak; öncelikle TD varlığının farkına varmak, AIMS'ı doğru kullanarak doğru ayırıcı tanı yapmak, riski azaltmak, tedavi için girişimde bulunmak ve tedavi takibi yapmak olarak bildirilmiştir (20). Başka bir gözden geçirmede tedavi girişiminde izlenmesi gereken basamaklar; tipik antipsikotikten atipik antipsikotiklere geçilmesi, antikolinerjik ilaçların kesilmesi, ilaç tedavisinin klozapin olarak değiştirilmesi, kanıt düzeyi yüksek bir baskılayıcı tedavi başlanması ve deneysel tedavilerden birinin eklenmesi olarak özetlenmiştir (21). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayınlanmış olan rehberde, tardif diskineziye sebep olduğu düşünölen ilacın kesilmesinin ya da tipik antipsikotiklerden atipik antipsikotiklere geçilmesinin yeterli kanıt düzeyine sahip olmayan yaklaşımlar olduğu bildirilmiştir (3). Sadece diyafram kaslarının tabloya dahil olduğu yaşamı tehdit eden çok ciddi TD olgularında tedaviye düşük potensli tipik antipsikotikler eklenebilmektedir (20).

## ANTİDİSKİNETİK TEDAVİLER

### VEZİKÜLER MONOAMİN OKSIDAZ 2 (VMAT2) İNHİBİTÖRLERİ

VMAT2 dopamin ve diğer monoaminlerin sitoplasmadan nöronal keselere depolanması ve sinaptik aralığa salgılanması için paketlenmesini sağlayan bir proteindir. Yetişkinlerde TD tedavisi için VMAT2 inhibitörü olan deutetrabenazin ve valbenazin Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) onayı almıştır (22). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından tardif sendromların tedavisi için yayınlanan 2013 yılındaki rehberde, TD tedavisinde A grubu yani ilk olarak tercih edilmesi gereken ilaçlar olarak VMAT2 inhibitörleri yer almaktadırlar (3).

**Valbenazin:** Valbenazin VMAT2 proteini aracılığı ile presinaptik keselere dopamine transportunu düzenler, sinapsa salınan dopamine miktarını azaltır, nigrostriatal yolaktaki post-sinaptik dopamine reseptörlerinin daha az uyarılmasını ve diskinetik hareketlerin şiddetinin azalmasını sağlar (23). Tavsiye edilen doz 80 mg/gün dür. Faz III çalışmasında AIMS puanlarında plasebo grubuna göre anlamlı düşme sağladığı gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler yorgunluk ve uyku hali olarak bildirilmiştir (24). Ülkemizde henüz kullanımda bulunmamaktadır.

**Deutetrabenazin:** Deutetrabenazin; metabolizmasında yer alan molekülleri, tetrabenazin moleküllerinin hidrojen atomlarının deuterium atomları ile yer değiştirmiş hali olan bir tetrabenazin analogudur (25). Deutetrabenazinin tetrabenazine göre ajitasyon, akatizi, depresyon, uyku hali, uykusuzluk ve parkinsonizm gibi nöropsikiyatrik yan etkileri oluşturma riskinin daha düşük olduğu ve diyare, öksürük gibi yan etkilerin daha hafif gözlemlendiği bildirilmiştir (26). Tavsiye edilen kullanım şekli 6 mg/gün ile başlanması, haftalık 6 mg artırılarak 24 mg/gün dozuna yükseltilmesidir. Faz III çalışmasında AIMS puanlarında plasebo grubuna göre anlamlı düşme sağladığı gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler nazofarenjit ve insomnia olarak bildirilmiştir (27). Ülkemizde henüz kullanımda bulunmamaktadır.

**Tetrabenazin:** Tetrabenazin VMAT-2 nin geriye dönüşümlü bir inhibitörü olarak çalışır ve dopamin, serotonin, norepinefrin gibi monoaminlerin presinaptik nöronlardaki granular keselere geri alımını engeller. Huntington hastalığına bağlı kore tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır ve hiperkinetik hareket bozukluklarında kullanılmaktadır (28). Günlük doz 12,5

mg ile 150 mg arasında değişebilmektedir ve titrasyon ile arttırılması önerilmektedir (21) Amerikan Nöroloji Akademisi Tedavi Algoritmalarında C grubunda yer almaktadır (3). En sık gözlenen yan etkiler aşırı uyku hali, bitkinlik, aktizi, uykuzluk ve depresyon iken intihar düşüncesi gibi ciddi yan etkilerinin ve önemli ilaç etkileşimlerinin olduğu bildirilmiştir (28). Ülkemizde henüz kullanımda bulunmamaktadır.

**Rezerpin:** Kanıt düzeyi yetersizdir ve ciddi santral ve periferik ya etkileri sebebiyle nadiren kullanılmaktadır (17).

## **ANTIOKSİDAN TEDAVİLER**

Antipsikotik kullanımına bağlı olarak nörotoksik serbest radikallerin ortaya çıkması ve bu durumun TD gelişiminde etkili olması olasılıklarına dayanarak TD oluşumunu önlemede ve tedavisinde antioksidan ajanların kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır (14).

**Gingko Biloba:** Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından önerilen tedavi algoritmasında TD tedavisinde büyük olasılıkla iyileşme sağladığı ve bu nedenle B grubunda yer aldığı bildirilmiştir (3). Serbest radikalleri temizleyici özelliği ile antioksidan olarak işlev görür ve TD tedavisinde güvenilir ve etkin bir tedavi olarak kabul edilmektedir. 240 mg/gün doz etkin bulunmuştur (29). Antiplatelet ve antikoagölan kullanan hastalarda kullanımı riskli olabilir (30).

**Vitamin E:** Antioksidan özelliğinden dolayı TD tedavisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (14). Bu konudaki etkinliğini araştıran çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, TD ortaya çıktıktan sonra vitamin E'nin iyileştirici etkisi olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı göstermektedir (31).

**Melatonin:** Beyinde doğal olarak üretilen bir antioksidandır. Ekleme tedavisi olarak doz aralığı 2-20 mg/gün arasındadır. Etkinliğini gösteren çalışmalar literatürde yer alsa da, genel olarak etkinliğinin düşük, iyileştirici etkisinin yeterince anlamlı olmadığı bulunmuştur ve bulgular yeterince tutarlı değildir (32).

**Vitamin B6:** Etkin olduğu iddia edilen olgu serileri ve çalışmalar olsa da, TD tedavisinde kanıt düzeyi yetersiz olan bir antioksidandır (17). Miodownik ve ark. TD oluşan hastalarda vitamin B6'nın aktif metaboliti olan pridoksal fosfat kan düzeylerinin TD oluşmayan hastalardan farksız olduğunu bulmuş ve vitamin B6 ile TD ilişkisinin net olmadığını vurgulamışlardır (33).

**Pirasetam:** Avrupa ve Asya'da myoklonus tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır (17). Potansiyel bir antioksidan ve nöron koruyucu ajandır. Libov ve ark. 40 hasta ile yürüttükleri çift kör plasebolu çalışmada 4800 mg/gün pirasetamın TD belirtilerini azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (34).

**Levetiracetam:** Pirasetam analogu bir antiepileptik ilaçtır (35). On iki haftalık çift kör bir çalışmada 500-3000 mg/gün doz aralığında plasebodan üstün olduğu bulunmuştur (36).

**Zonisamid:** Düşük dozlarda TD şiddetini azalttığı gösterilmiş bir antiepileptik ilaçtır. Yararlı olduğu gösterilen çalışmalar mevcuttur (7).

### **GABA AGONİSTLERİ**

Baklofen, gammavinyil-GABA, gamma-acetylenic-GABA, progabide, muscimol, sodium valproate, tetrahydroisoxazolopyridinol gibi benzodiazepin olmayan GABA agonistleri ile yapılan çalışmalar, ataksi ve sedasyon gibi ciddi yan etkilerin TD üzerindeki etkinliğini gölgede bıraktığını ve bu konudaki kanıtların inandırıcı olmadığını göstermektedir (16).

**Klonazepam:** Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından önerilen tedavi algoritmasında TD tedavisinde B grubunda yer almaktadır (3). Klonazepamın TD üzerindeki olumlu etkisi 1970 yılından itibaren çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ve antidiskinetik etkisinin 2-3,5 mg/gün doz aralığında olduğu bildirilmiştir (17). Benzodiazepinlerin TD tedavisinde etkili olmadığını bulan çalışmalar da mevcuttur (21).

### **AMANTADİNE**

Etkinlik mekanizması net olmamakla birlikte NMDA blokajından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar AIMS puanlarında azalma sağladığını göstermiştir (17). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından önerilen tedavi algoritmasında TD tedavisinde C grubunda yer almaktadır (3).

### **DERİN BEYİN STİMÜLASYONU**

Bazen tardif sendromların tedavisinde globus pallidus internum ve subtalamik nükleus'un derin beyin stimülasyonu tedavilerinin olumlu etkileri olabildiği ve bu tedavilerin ciddi,



tedaviye dirençli semptomlarda değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (37). Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından önerilen tedavi algoritmasında globus pallidus internum derin beyin stimülasyonu C grubunda yer almaktadır (3).

### **BOTULİNİUM TOXİNİ (BOTOX)**

Botulinum toxin (botox) enjeksiyonunun TD tedavisinde kullanımına dair kontrollü çalışma bulunmadığı gibi, yararlı olduğuna dair sınırlı sayıda bildirimde de anormal dil hareketleri, orofasiyal mandibular steriotipi ve ağrı için kullanımından söz edilmiştir (38-40).

### **PROPRANOLOL**

Propranolol tedavisinin tardif diskinezideki etkinliğini araştırmak için yapılmış bir gözden geçirmede, propranolol'un düşük dozda etkin ve tolere edilebilir bir tedavi olduğu kanaatine varılmıştır (41).

### **OMEGA-3**

Omega-3 gibi esansiyel yağ asitlerinin tedaviye eklenmesi ile TD semptomlarında hafifleme olduğunu gösteren çeşitli klinik çalışmalar ve hayvan modelleri olsa da klinik çalışmaların sürelerinin ve hasta sayılarının kısıtlılığı, bu konudaki etkinliği sınırlandırmaktadır (42).

### **DALLI ZİNCİRLİ AMİNOASİTLER**

Dallı zincirli aminoasitlerin TD tedavisinde etkili olduğunu gösteren bulunan sınırlı sayıdaki araştırmada, TD semptomlarında azalma ile plazma aromatik aminoasit konsantrasyonlarında azalmanın ilişkili olduğu bulunmuştur. Yazarlar bu bulgunun dallı zincirli aminoasitlerin tardif diskinezideki etkinlik mekanizmasının amin nörotransmitterlerin sentezini azaltma yoluyla olduğunu gösterdiğini iddia etmişlerdir (7).

### **SONUÇ**

TD tedavisi konusunda farklı yaklaşımlar literatürde yer almaktadır. Öncelikli hedefler ise, oluşumunu engellemek ve doğru bir ayırıcı tanı ile varlığının farkına varmak olmalıdır. TD'nin Huntington Hastalığı, Wilson Hastalığı, stimülan ilaçlar ya da aşırı kafein tüketimine bağlı

anormal hareketler ile karıştırılabildiği düşünüldüğünde, tanı konulması aşamasında psikiyatri dışı branşlara da önemli görevler düşmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1.Schonecker M.Paroxysmal dyskinesia as the effect of megapphen. *Nervenarzt*. 1957;28(12):550-3.
- 2.Faurbye A, Rasch PJ, Petersen PB, Brandborg G, Pakkenberg H. Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of Psychoses. *Acta Psychiatr Scand*. 1964;40:10-27.
- 3.Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA, et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(5):463-9.
- 4.Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3.
- 5.Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J*. 2017;17(2):162-74.
- 6.Kim J, Macmaster E, Schwartz TL. Tardive dyskinesia in patients treated with atypical antipsychotics: case series and brief review of etiologic and treatment considerations. *Drugs Context*. 2014;3:212259.
- 7.Lerner PP, Miodownik C, Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(6):321-34.
- 8.Lee HJ, Kang SG. Genetics of tardive dyskinesia. *Int Rev Neurobiol*. 2011;98:231-64.
- 9.Demirkol ME, Şenbayram Ş, Doğangüneş G, Tamam L. Tardiv Diskinezi ve Tedavi Yaklaşımları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2018;10(2):239-54.
- 10.Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(1):19-49.
- 11.Stahl SM. Neuronal traffic signals in tardive dyskinesia: not enough "stop" in the motor striatum. *CNS Spectr*. 2017;22(6):427-34.
- 12.Miller R, Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1993;34(10):713-38.
- 13.Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1329-40.
- 14.Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs*. 2003;17(1):47-62.
- 15.Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord*. 2012;27(10):1205-15.
- 16.Caroff SN, Campbell EC, Carroll B. Pharmacological treatment of tardive dyskinesia: recent developments. *Expert review of neurotherapeutics*. 2017;17(9):871-81.
- 17.Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):166-76.
- 18.Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington: VA: American Psychiatric Association; 2013.
- 19.Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(4):486-7.
- 20.Citrome L. Reprint of: Clinical management of tardive dyskinesia: Five steps to success. *J Neurol Sci*. 2018;389:61-6.

21. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R, Annable L. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2005;50(11):703-14.
22. Citrome L. Tardive dyskinesia: placing vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) inhibitors into clinical perspective. *Expert review of neurotherapeutics*. 2018;18(4):323-32.
23. Citrome L. Valbenazine for tardive dyskinesia: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication-What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2017;71(7).
24. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017;174(5):476-84.
25. Meyer JM. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr*. 2016;21(S1):13-24.
26. Claassen DO, Carroll B, De Boer LM, Wu E, Ayyagari R, Gandhi S, et al. Indirect tolerability comparison of Deutetrabenazine and Tetrabenazine for Huntington disease. *J Clin Mov Disord*. 2017;4:3.
27. Citrome L. Deutetrabenazine for tardive dyskinesia: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication-What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2017;71(11).
28. Guay DR. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(4):331-73.
29. Zheng W, Xiang YQ, Ng CH, Ungvari GS, Chiu HF, Xiang YT. Extract of Ginkgo biloba for Tardive Dyskinesia: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(3):107-11.
30. Pedroso JL, Henriques Aquino CC, Escorcio Bezerra ML, Baiense RF, Suarez MM, Dutra LA, et al. Ginkgo biloba and cerebral bleeding: a case report and critical review. *Neurologist*. 2011;17(2):89-90.
31. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD000209.
32. Sun CH, Zheng W, Yang XH, Cai DB, Ng CH, Ungvari GS, et al. Adjunctive Melatonin for Tardive Dyskinesia in Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2017;29(3):129-36.
33. Miodownik C, Lerner V, Cohen H, Kotler M. Serum vitamin B6 in schizophrenic and schizoaffective patients with and without tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(4):212-5.
34. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1031-7.
35. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(3):241-50.
36. Woods SW, Saksa JR, Baker CB, Cohen SJ, Tek C. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):546-54.
37. Macerollo A, Deuschl G. Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2018;389:55-60.
38. Tschopp L, Salazar Z, Micheli F. Botulinum toxin in painful tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(3):165-6.
39. Beckmann YY, Secil Y, Saka S, Kuserli A, Ciftci Y. Treatment of intractable tardive lingual dyskinesia with botulinum toxin. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(2):250-1.

40. Jankovic J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. *Toxicon*. 2018;147:84-8.
41. Hatcher-Martin JM, Armstrong KA, Scorr LM, Factor SA. Propranolol therapy for Tardive dyskinesia: A retrospective examination. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:124-6.
42. Vaddadi K, Hakansson K, Clifford J, Waddington J. Tardive dyskinesia and essential fatty acids. *Int Rev Psychiatry*. 2006;18(2):133-43.