

Antidepresanlar ve Akatizi

Yakup Albayrak¹, Murat Kuloğlu²

ÖZET:

Antidepresanlar ve akatizi

Antidepresanlarla ilişkilendirilen baş ağrısı, bulantı veya kusma, ajitasyon, sedasyon, uykusuzluk ve cinsel işlev bozukluğu gibi yan etkiler iyi bilinmesine karşın antidepresanlar ve akatizi arasındaki ilişkiye dair bilgilerimiz sınırlıdır. Akatizi ciddi bir yan etkidir ve genellikle tipik antipsikotiklerin yan etkisi olarak kabul edilir. Akatiziyi fark etmek olası intihar girişimlerini önlemek açısından oldukça önemlidir. Bu yazıda akatizi hakkında genel bilgi vermeyi ve antidepresan tedaviyle olan ilişkisini gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: antidepresanlar, akatizi, tedavi

Journal of Mood Disorders 2013;3(4):162-70

ABSTRACT:

Antidepressants and akathisia

Common adverse effects associated with antidepressants such as headache, nausea or vomiting, sedation, insomnia and sexual dysfunction are well known; however our knowledge about the relationship between antidepressants and akathisia is limited. Akathisia is a severe side effect and it is commonly considered as a side effect of conventional antipsychotics. Recognizing akathisia is very important in terms of preventing possible suicide attempts. In this article, we aimed to present general information about akathisia and to review its relationship with antidepressant treatment.

Key words: antidepressants, akathisia, treatment

Journal of Mood Disorders 2013;3(4):162-70

¹MD., Kırklareli Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kırklareli-Türkiye
²Professor, MD., Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Kliniği, Antalya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Uzm. Dr. Yakup Albayrak, Kırklareli Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kırklareli-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-635-5434

Elektronik posta adresi / E-mail address: dr.fuge@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18 Eylül 2013 / September 18, 2013

Bağıntı beyanı:

Y.A., M.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

Y.A., M.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Akatizi içsel bir huzursuzluk hissi ve hareket etme gereksinimi ile karakterize olup; tedaviyi güçleştirmesi, hasta-hekim işbirliğini azaltması, hastalarda saldırganlık ve intihar davranışlarında artmaya sebebiyet vermesi nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Akatizi genellikle tipik antipsikotiklere özgü bir yan etki olarak kabul edilmekteyse de yeni kuşak antipsikotikler ve antidepresanlara bağlı akatizi ihmal edilemeyecek düzeydedir (1). Ancak bulantı, kusma, baş ağrısı, uykusuzluk, kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğu gibi antidepresanlara ait yan etkiler oldukça iyi bilinmesine karşın oldukça sıkıntı verici bir yan etki olan akatizi ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır (2).

Tarihçe

Akatizinin antipsikotiklerin kullanımından öncesini ve sonrasını kapsayan uzun bir öyküsü vardır. Eski Yunanca kökenli bir terim olan akatizi oturmama veya oturama-

ma anlamına gelmektedir (3). Bu terim ilk kez 1902 yılında Hascovic tarafından iki erkek hastasının kompulsif tarzda kalkma ve oturmasının gözlemi sonucunda kullanılmış olup, o günün şartları nedeniyle bu hastaların hislerinden muzdarip olduğu düşünülmüştür (4). Bu tanımlamaların benzerleri 17. yüzyılda Willis ve Bernard tarafından önerilmiş ve bu durumun nörasteni sendromunun bir parçası olabileceği bildirilmiştir (5). Epidemik ensefalitlerin görülmesi ile birlikte akatizi nöroloji alanında daha fazla dikkat çekmiştir. Nitekim ensefalit sonrası parkinsonizm ile ilişkilendirilen bu paradoksal duruma atf yapan birçok yayın yapılmıştır. Ancak akatizinin Parkinson semptomatolojisinin bir parçası olarak mı değerlendirileceği veya kendine has bir durum mu olduğu açıklığa kavuşturulamamıştır (3).

Antipsikotik ilaçlar ile ilgili ilk akatizi vakası 1947 yılında prometazin ile ilgili çalışmalarda Sigwald tarafından gözlenmiştir (5). Yine 1954 yılında Steck tarafından nöroleptiklere bağlı akatizi tanımlanmıştır. Akatizinin ayrı bir olay olarak ilk kez 1958 yılında tanımlanmış olmasına rağmen ayrı bir klinik durum olarak tanımlanması ve benim-

senmesi 1970'li yıllardan sonradır. Bu konuda yeterli ve güvenilir bilgilere ise ancak 1980'li yıllarda ulaşılmıştır (6).

Epidemiyoloji

Akatizi ile ilgili epidemiyolojik geniş araştırmalar birinci kuşak antipsikotikler ile yapılmış olup akatizi oluşturma sıklığının genel olarak %21-25 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Ancak antidepresanların neden olduğu akatizinin sıklığını inceleyen geniş hasta gruplu çalışmalar bulunmamaktadır.

SSRI'ların (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) akatizi oluşturma sıklığını inceleyen çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermektedir. Fluoksetin ile tetiklenen akatizi oranları literatürde %9.8 ile %35 arasında değişmektedir (7). Depresif bozukluğu olan ancak başka bir psikiyatrik ek hastalığı olmayan 40 yaşlı hastada SSRI'ların etkinliği ve yan etkilerini gözlemek amacıyla yapılan araştırmada sertralin, paroksetin, sitalopram ve fluoksetin incelenmiştir. Bu hastaların 5'inde (%12.5) akatizi gelişmiş ve araştırmanın 14. gününde tedavilerini bırakmak zorunda kalmışlardır (8). Leo'nun SSRI'lar ile ilişkili hareket bozukluğunu gözden geçirdiği çalışmada ise 72 hareket bozukluğu olan hastanın 32'si akatizi tanısı almışlardır (9). Sertralin kullanımı ile ilişkili EPS (ekstrapiramidal sistem) yan etkilerinin değerlendirildiği üç farklı çalışmada akatizinin en sık görülen yan etki olduğu bildirilmiştir (10-12). Fluoksetinin orijinal üretici firması tarafından 1995 yılında EPS yan etki bildirimleri arasında 376 akatizi, 218 distoni ve 7 tardif diskinezi olgusu bulunmaktadır (13). Gill ve ark.'nın gözden geçirme yazılarında ise SSRI'lar ile ilişkili EPS yan etkilerinden en sık görülenin %39'luk oran ile akatiziye ait olduğu bildirilmiştir (14). Ancak bu yazı bir epidemiyolojik çalışmadan ziyade literatürdeki antidepresanlar ile ilişkili EPS yan etkilerinin görüldüğü vakaların bir gözden geçirmesi olup, verilen bu yüksek oranın çalışmaya dahil edilen vaka sayısının kısıtlılığı ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bildirilen bu yüksek oranların aksine akatizinin çok düşük oranlarda bildirildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Spisget'in SSRI'ların yan etkisinin görüldüğü 1202 olguyu içeren çalışmasında sadece 7 akatizi olgusu bildirilmiştir (15). Schillewort ve ark.'ı SSRI'lar ile ekstrapiramidal belirtilerin ilişkisini incelediği gözden geçirme yazısında SSRI kullanımıyla ilişkili ekstrapiramidal belirti geliştiren 62 hasta bildirmiştir; ancak bunlardan sadece biri akatizi olarak tanı

almıştır (16). Alexeenko ve ark.'nın ilaç yan etki bildirim verilerini inceledikleri gözden geçirme yazılarında sertralin kullanımı ve fluoksetin kullanımı ile ilgili birer akatizi vakası bildirmişlerdir (17). Trisiklik antidepresanların neden olduğu akatiziyi de içeren EPS ile ilgili bilgiler kısıtlıdır (18). Yine verilerin hemen hepsi olgu serileri ve sunumlarından ibaret olup bu konuda geniş hasta sayılı çalışma bulunmamaktadır (19). Akatizi kapsamında değerlendirilebilecek ilk trisiklik antidepresanlarla ilişkili olgu serisi Darcourt ve ark.'ı tarafından yayınlanmıştır. Bu olgu serisinde imipramin ve amitriptilin alan üç olguda baş, dil ve bacaklarda myoklonus olduğu bildirilmiştir (20). Yine amitriptilin, imipramin, desipramin, nortriptilin, klomipramin tedavisi sonucu oluşan akatizi ile ilgili olgu serileri ve sunumları bulunmaktadır (21-27). Gill ve ark.'nın trisiklik antidepresanlar ile ilişkili EPS yan etkilerinin değerlendirildiği derlemelerinde trisiklik antidepresanlar ile görülen EPS'lerin %26'sının akatizi olguları olduğu bildirilmiştir (14). SNRI'lar (Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors) ile ilişkili akatiziye ait bilgilerin SSRI'lar ile kıyaslandığında daha kısıtlı olduğu görülmektedir. Literatürde venlafaksin kullanımı ile ilişkili yalnızca 3 olgu bildirimleri mevcuttur (28-30). Yine Duloksetin ile ilişkili EPS yan etkilerinin %14'nün akatizi vakaları olduğu bildirilmektedir (17). Bilgimize göre literatürde milnasipran ile ilişkili akatizi vakası bulunmamaktadır. Literatürde diğer antidepresanlarla tetiklenen akatizi ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Zubenko ve ark.'ı MAO (monoamine oxidase) inhibitörü kullanımı sonrası ortaya çıkan bir akatizi olgusu bildirmişlerdir (26). Gill ve ark.'nın gözden geçirme yazılarında ise MAO inhibitörü kullanımı ile ilişkili EPS yan etkilerinden %17'sinin akatizi olguları olduğu bildirilmiştir (14). Poyurovsky ve ark.'ı mirtazapinin antipsikotik tedaviye ile ilişkili akut akatizi de tedavi edici özelliği olduğunu bildirmesine rağmen (31) literatürde mirtazapin ile indüklenen iki olgu bildirimleri de mevcuttur (32,33). Yan etki olgu bildirimlerinin gözden geçirildiği bir derlemede bupropion kullanımına bağlı iki akatizi olgusu bildirilmektedir (17). Imboden ve Hatzinger agomelatin ve duloksetin kullanımı sonrası akatizi gelişen birer olgu bildirmişlerdir (35).

Klinik Görünüm

Genel bir kural olarak diğer ilaçlarla ilişkili ekstrapiramidal belirtilere göre akut dönemde akatizinin belirtileri

daha belirgindir. Subjektif özellikler genellikle içsel huzursuzlukla ilişkilidir. Hastalar kendilerini anksiyöz, gergin, kilitlenmiş ve kaskatı bir şekilde hissedebilirler. Bu içsel huzursuzluk hissi hareket etmeyle ortadan kaldırılmaya çalışılır. Hastaların hareketleri genellikle ritüelistik tarzdadır ve hastalar bu ritüeller üzerine odaklanmışlardır. Bu durumdayken çevreden gelebilecek uyaranlara aşırı hassas olabilir, irritabilite ve hatta öfke dönemleri gösterebilirler. Huzursuzluk hissi psikik bir fenomen olarak hissedilebileceği gibi, somatik ve her ikisinin de birlikteliği şeklinde olabilir. Önemli bir nokta ise hastaların genellikle huzursuzluğu bacaklarına lokalize etmeleridir. Bu şekildeki alt ekstremitel lokalizasyonu akatizinin tanısı açısından önemlidir. Ek olarak hastalar bacaklarında kramplar ve garip bir huzursuzluk hissine sahip olabilirler. Hastaların dikkat ve konsantrasyonlarında bozulma görülebilir. Uykunun doğal paterni, hem uykuya dalmamanın başarılabilmesi hem de uykuyu sürdürme güçlükleri şeklinde bozulabilir. Hastalar kesintisiz bir şekilde oturma, ayakta durma ve yatma kabiliyetlerini kaybetmişlerdir (3).

Semptomatoloji hastanın pozisyonuna göre değişmektedir. Otururken gövde dik ve rijit bir durumda olabileceği de gövdenin genellikle hareketli olduğu gözlenmektedir. Hastalar koltuklarında bir köşeden bir köşeye geçerler, vücut ağırlıklarının yönünü değiştirecek şekilde kıvrınırlar. Sık olarak bacaklarını üst üste atar ve sık sık pozisyon değiştirirler. Rotasyon şeklinde eklem hareketleri olabilir. Kompleks motor aktivitelerin her çeşidi bu hastalarda görülebilir (3). Akatizinin ileri aşamalarında hastalar çok kısa bir süreliğine de olsa oturma yeteneklerini kaybetmişlerdir. Semptomatolojinin derecesine göre hastalar görüşme esnasında ayakta olmak isteyebilir veya en azından bu niyetlerini görüşmeciye bildirebilirler. Bazen görüşme esnasında hastalar aniden ayağa kalkabilirler. Hastalar ayakta dururken de belli bir pozisyonda kendilerini durduramazlar. Karakteristik olarak ağırlıklarını bir taraftan diğer tarafa verirler. Hastalar bu durumda "yerinde sayma" şeklinde ayaklarını aynı nokta üzerinde indirip kaldırabilirler. Bu hareket biçimi aslında yürümeyi taklit eder gibi görünür. Hastalar ayakta dururken de bedeninin diğer bölümlerinde huzursuzluk ve amaçsız motor aktivite genellikle mevcuttur. Hastaların görünümü bazen de psikotik bir süreci andırabilmektedir (4).

Klinik uygulamada akatizi akut, tardif ve kesilme akatizi olarak gruplandırılmıştır. Akut akatizi provoke edici

ajanın başlanmasından veya dozun yükseltilmesinden sonraki altı hafta içinde görülürken; tardif akatizi diyebilme için bu süre en az üç ay olmalıdır. Kesilme akatizisinde ise provoke edici ajanın kesilmesinden veya dozun azaltılmasından sonraki altı hafta içinde akatizi belirtileri görülmelidir (3). SSRI'ların tetiklediği akatizi genellikle ilacın alınmaya başlanmasından veya doz artırımından sonraki birkaç günlük veya birkaç haftalık süreçte ortaya çıkmaktadır. Olivera tek doz sertralin alımını takip eden iki saat içinde akatizi gelişen bir hastayı bildirmiştir (35). Alvaği ve Kumar ise fluoksetin dozunun artırımından dört hafta sonra akatizi gelişen bir hastayı bildirmiştir (36). Bu bulgular ilaca maruziyet sonrasında akatizi gelişmesi için geçen sürenin hastalar arasında farklılık gösterdiğini düşündürmektedir.

Antidepresanlar ile ilişkili akatizide vurgulanması gerek en önemli noktalardan birisi ise suisid girişimi ile olan ilişkisidir. Özellikle SSRI kullanan hastalarda suisid girişimlerinin artmasının akatizi ile provoke olduğu düşünülmektedir. Hamilton ve Opler'in bildirdiği bir olguda, hasta mizacının iyi olduğunu, ancak içsel huzursuzluk nedeniyle intihar etmekten korktuğunu ifade etmiştir (37). Bir başka olgu bildiriminde ise sertralin tedavisine başlanmasından üç hafta sonra hastanın içsel huzursuzluğunu gidermek amacıyla suisid girişiminde bulunduğunu bildirmişlerdir (38). Bu olgular akatizi ile ilişkili suisidal düşüncelerin altında mevcut huzursuzluğu giderme amacının olduğunu düşündürmektedir (39).

Tanı

Antidepresanların tetiklediği akatizi DSM-IV-TR'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revised) "Başka Türü Adlandırılmayan İlaç İle İlişkili Hareket Bozuklukları" başlığı altında sınıflandırılmıştır (40). Akatizi genellikle içsel huzursuzluk ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen birçok hasta doğrudan sorgulanmadıkça bu hoş olmayan duyguyu bildirmemektedir (41). Hem subjektif hem de objektif ölçütler akatizinin tanısı için gereklidir. Akatiziden şüphelenilen hastaları değerlendirmek için Barnes Akatizi Değerlendirme Ölçeği kullanılabilir (42). Ölçek 1989'da Thomas Barnes tarafından geliştirilmiş olup, akatizinin subjektif ve objektif yönlerini ölçmektedir. Bu bölümlerin toplam skorları 0 ile 9 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar akatizinin şiddetinin ciddiyetini göstermektedir (43).

Akatizinin klinik uygulamalarda genellikle gözden kaçırıldığına inanılmaktadır (44). Klinisyenler akatiziyi tipik antipsikotiklere özgü bir yan etki olarak kabul ettikleri için tipik antipsikotik kullananlar dışındaki hastalara gereğince odaklanmamaktadırlar. Akatizinin tanılandırılmamasındaki etkenler ise akatizinin hafif şiddette olması, belirgin motor huzursuzluğun yokluğu, içsel huzursuzluğun istemli bir şekilde ifade edilememesi, huzursuzluğun bacaklardan ziyade bedenin başka bölümlerinde olması, içsel huzursuzluğun atipik şekilde ifade edilmesi, diğer ekstrapiramidal belirtilerin yokluğu, klinisyenlerin subjektif huzursuzluğu değerlendirmesinde yanlış tavır ve tanısal ölçütlere aşırı bağlı kalma şeklinde bildirilmektedir (45).

Patofizyoloji

Akatizinin hem akut hem de diğer formlarının patofizyolojisi net değildir. Akatizinin oluşumunda yer alan ilaçların doğrudan veya dolaylı olarak dopamin işlevleri ile ilişkili olması patofizyolojinin altında dopaminerjik sistemin olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak ekstrapiramidal belirtilerin nigrostriatal yolaktaki dopamin eksikliğinden kaynaklandığı kabul edilmektedir (43). Ancak bu ilaçların hem motor zaafiyete hem de motor hiperaktiviteye nasıl sebep olduğu durumu bir paradoks olarak görülmektedir (3). Her ne kadar akatizi bir ekstrapiramidal belirti olarak kabul ediliyor olsa da, literatürdeki bildiriler akatizinin altında yatan patofizyolojik mekanizmanın daha farklı olduğunu düşündürmektedir. Bu hipotezin en büyük destekçisi ise propranololün akatiziyi tedavi edici özelliği olmasına rağmen diğer ekstrapiramidal semptomları tedavi edici özelliğinin olmamasıdır (46).

Psikiyatride yıllardır dikkatleri üzerine çeken dopaminerjik yollardan ikisi mezolimbik ve mezokortikal yollardır. Bu yollar ventral tegmentumun A10 alanından köken almakta nükleus akkumbens, septum, olfaktor tüberkül ile amigdaloid kompleksi içeren limbik alanlar ile medial prefrontal ve singulat bölgeleri içeren limbik korteksten geçmektedir. Bu sistemdeki dopaminerjik projeksiyonlar motor, premotor ve suplamantar motor alanlarda yoğunudur (3). Akatizinin patofizyolojisi açısından bakıldığında ise mezokortikal dopaminerjik nöronların hareket üzerine olan tonik inhibitör etkilerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Nitekim ratlarda mezokortikal

dopamin yollarının zedelenmesi sonucunda amaçsız motor aktivitede artış olduğu gözlenmiştir. Yine suplamantar alanın uyarılmasının harekete zorlayan huzursuzluk haline neden olduğu bildirilmiştir (47). Ayrıca prefrontal korteksin hasarlanması sonucunda akatizi oluşumunu destekleyen deneysel çalışmalar da bulunmaktadır. Mezokortikal sistemlerin antagonizmasından kaynaklanan kortikal-özellekle prefrontal- dopaminerjik inputta azalma bu alanlarda baskılanmanın da azalmasına yol açmakta ve sonuç olarak striatuma glutaminerjik bir akış olmaktadır (48).

Literatürde akatizi etyolojisinde antipsikotiklerin rolünü araştıran çalışmalar ile kıyaslandığında SSRI'ların akatizi etyolojisindeki yerini inceleyen geniş ölçekli çalışmalar oldukça azdır. Bazı deneysel çalışmalarda serotoninin hem substansiya nigranın pars kompaktasını, hem de ventral tegmental alanın orta beyindeki rafe nükleusundan köken alan akson terminallerini innerve ettiği gösterilmiştir. Elektrofizyolojik deneysel çalışmalarda ise 5-HT'nin (5- hidroksitriptamin) 2C/2B alt reseptörleri üzerinden dopaminerjik nöronların spontan aktivitelerini baskıladığı, ancak bu baskılanmanın substansiya nigrada çok etkin olmadığı bildirilmiştir (48). Prisco ve Espoito, SSRI sınıfının iki üyesi fluoksetin ve sitalopramın ventrotegmental alanda dopaminerjik nöronların aktivitelerini baskıladığı göstermişlerdir, ancak substansiya nigrada baskılanma gözlenmemiştir. Yine aynı çalışmada 5HT 2B/2C antagonisti olan mesulerijinin, fluoksetinin inhibitör etkilerini engellediği gösterilmiştir. Bu bağlamda SSRI'ların ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların spontan aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada tüm SSRI'ların ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların bazal ateşlenme oranını azalttığı bulunmuştur. Bu bulgunun, SSRI'ların akatizi oluşturmasının altındaki mekanizmasını açıklayabileceği düşünülmektedir (43).

Literatür bilgileri akatizinin gelişmesi için bazı risk etmenleri olduğunu önermektedir. Antidepresan kullanımı ile tetiklenen akatizili hastalarda birden çok akatizi oluşturucu ilacın kullanılması, SSRI dozunda ani artış yapılması ve hastada akatizi öyküsü olması yatkinlik oluşturan etmenlerdir. SSRI'ların yarı ömrü ve antikolinerjik özellikleri de akatizi geliştirme riskini artırmaktadır. Hastaların aşırı anksiyöz veya panik halinde olması, kadın cinsiyet ve geçirilmiş beyin travması da akatizinin gelişmesi için yatkinlaştırıcı etkenlerdendir (43).

Akatizi etyolojisinde sitokrom (CYP) P450 sisteminin ilaçlarla etkileşimi de önemli bir konu olarak akılda tutulmalıdır. Örneğin CYP2D6'nın potent inhibitörleri olan fluoksetin ve paroksetin bu enzim için substrat olan haloperidol ve risperidonun metabolizmasını baskılayabilmekte ve kombinasyonları durumunda çok daha düşük dozlarda akatiziye sebep olabilmektedirler (49-52). Bu konudaki diğer bir araştırmada birlikte antidepresan kullanımını olan-olmayan ve antipsikotik tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığında, antidepresan alan grupta anlamlı olmamakla birlikte daha fazla akatizi olgusu olduğu bildirilmiştir (36).

Antidepresanlar ile tedavi esnasında doz artırımı da akatizinin gelişimini kolaylaştırmaktadır. Literatüre bakıldığında genel olarak yüksek doz SSRI kullanımının düşük dozlara göre daha sık akatizi oluşturduğu bildirilmiştir. Nitekim Chong ve Tan fluvoksamin dozunun 200 mg/günden, 300 mg/güne yükseltilen bir hastada bir hafta içinde akatizi geliştiğini bildirmişlerdir (53). Başka bir olguda ise sertralin dozunun titrasyon ile 200 mg'a çıkılmasından üç gün sonra akatizi geliştiği bildirilmiştir (54). Ayrıca daha önce SSRI dışındaki ilaçlar ile akatizi geliştiren kişiler SSRI'lar ile akatizi geliştirmeye meyilli olabilirler. Poyurovsky ve ark. daha önce haloperidol ile akatizi geliştirmiş bir hastada fluvoksamin kullanımı sonrasında akatizi geliştiğini bildirmişlerdir (55). Aynı zamanda daha önce akatizi oluşturması muhtemel bir tedaviye maruz kalmış kişilerde SSRI'lar ile akatizi oluşma ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Bazı SSRI'ların diğerlerine göre akatiziye neden olma ihtimalinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Akatizinin etyolojisinde yer alan her bir ilacın reseptör afinitesi değişiklik göstermektedir (43). Bauer ve arkadaşları fluoksetin ile akatizi geliştirip paroksetin tedavisine geçildikten sonra akatizisi düzelen iki olguyu bildirmişlerdir. Hastalardaki bu düzelenin paroksetinin antikolinergik reseptör afinitesinin yüksekliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmacılar bu tezlerini akatizi tedavisinde antikolinergiklerin yer alıyor olmasıyla da desteklemişlerdir (56).

Literatürdeki bazı raporlar uzun etki süreli antidepresanların akatizi geliştirmeye daha meyilli olabileceğini önermektedir. Lane bu konuya uzun yarı ömürlü bir antidepresan olan fluoksetine vurgu yaparak dikkat çekmiştir (41). Yarılanma ömrü uzun olan antidepresanların geç dönemde yan etkilerinin ve toksisitelerinin gelişmesi olasıdır. Gerger ve Lynd SSRI'lar ile tetiklenen akatizili 30

vakanın %60'nda sorunlu ajanın fluoksetin olduğunu bildirmişlerdir. Geri kalan %40 vakada ise fluvoksamin, sertralin ve paroksetin dağılımları eşit bulunmuştur (57). Leo ise SSRI'lar ile indüklenen 32 vakanın 20'sinde sorunlu ajanın fluoksetin olduğunu bildirmiştir (9). Literatürde sitalopram ve essitalopram ile ilgili akatizi vakaları da bildirilmiştir (58,59).

SSRI'lar ile tedavi öncesinde anksiyetesi, ajitasyonu, huzursuzluğu bulunan hastalar akatizi için risk etmeni olabilirler (43). Bu konuyla ilgili olarak sertralin tedavisi verilmesi sonrasında dört akatizi olgusu bildirilmiştir. Ayrıca beyin travması olan bir hastanın hem paroksetin hem de sertralin ile akatizi geliştirmesi de beyin travmasının akatizi gelişmesinde yatkınlaştırıcı bir etmen olduğunu düşündürmüştür (60).

Cinsiyetin akatizinin etyolojisindeki yeri halen açıklığa kavuşturulamamış bir konudur. Bir gözden geçirme yazısında SSRI'ların tetiklediği akatiziden muzdarip 30 vakanın 27'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (43). Yine Gerber ve Lynd'ın hareket bozukluklarıyla ilgili bir gözden geçirme yazısında SSRI'ların tetiklediği 30 akatizili hastanın 23'nün kadın olduğu bildirilmiştir (57). Bu gözden geçirmeler temel alınırca kadınlarda SSRI'larla tetiklenen akatizinin daha fazla olduğu söylenebilir. Ancak Caley'in gözden geçirme yazısında da belirttiği gibi, kadınların erkeklere göre daha fazla oranda antidepresan kullanıyor olmasından dolayı yan etkilerin de daha sık görülebileceği de dikkate alınmalıdır. Yaşın akatizi dahil diğer SSRI'lar ile ilişkili ekstrapiramidal belirtilerde etkin bir etmen olmadığı düşünülmektedir (61). Serotonin gibi noradrenalin de ventrotegmental alanda benzer şekilde dopamini baskılamaktadır (43). Bu bağlamda bahsedilen yollarda serotonergik ve noradrenergik reseptörlerin stimülasyonunu artıran ilaçlar teorik olarak akatizi oluşturma potansiyeline sahiptirler. Lane ise, akatizinin tedavi edici özellikleri olan ilaçların mezokortikolimbik alanda dopamin miktarını yükseltiyor olmasının bu hipotezi desteklediğini bildirmektedir (33).

SSRI'lar ile kıyaslandığında diğer antidepresanlar ile akatizi arasındaki etyolojik ilişkiler ile bilgiler oldukça sınırlıdır. Trisiklik antidepresanlarla tetiklenen akatizinin patofizyolojisi, propranololün akatizi tedavisindeki etkinliği üzerine kurulmuştur. Buradan hareketle trisiklik antidepresanlar, trazodon ve traniliprominin beta adrenergik reseptörler aracılığıyla santral adrenergik nörotransmisyonu artırdığı düşünülmektedir (19). Trisiklik anti-

depresanların neden olduğu ekstrapiramidal belirtilerin ve akatizinin de incelendiği bir gözden geçirme yazısında yan etkilerin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği, genellikle doz bağımlı olduğu, yan etki başlangıcının birkaç saatten birkaç haftaya kadar olan bir periyotta görülebileceği bildirilmiş ancak özel olarak akatizinin kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü de vurgulanmıştır (19). Hastaların daha önceden antipsikotik veya lityum tedavisi almış olmaları akatizi gelişmesi riskini artırabilir. Zubenko ve ark.'ı anti-depresan tedavi ile akatizi geliştiren beş hastanın dördünün daha önce akatizi oluşturma ihtimali olan ilaçlara maruz kaldıklarını bildirmiştir (26). Yine aynı görüş amitriptilin, imipramin ve doksepin ile tetiklenen akatizili hastaların sunulduğu olgu bildirileriyle de desteklenmiştir (19). Başka bir olgu bildiriminde ise östrojen ve klomipramin tedavisini birlikte alan hastada östrojen tedavisi sonlandırıldığında akatizi geliştiği bildirilmiştir (62). Bahsedilen mekanizmalar için yeterince bilimsel destek olmadığı için akatizi uzun bir süre daha ekstrapiramidal belirtilerden biri olarak kabul edilecek gibi gözükmektedir (43).

Ayrırcı Tanı

Akatizinin ayrırcı tanısında psikiyatrik, nörolojik, metabolik hastalıklar yer almaktadır (3). Birçok SSRI tedavisi alan hastanın daha önceden mevcut psikiyatrik rahatsızlığı bulunmaktadır ve akatizinin belirtileri kolaylıkla yanlış bir şekilde yorumlanabilir. Bu bağlamda akatizinin belirtileri sıklıkla doğal kaygı, artmış anksiyete, kesilme sendromu, ajite depresyon, iki uçlu bozukluk gibi yanlış tanıları alabilmektedir (43). Bu yanlış sonucunda kullanılan ajanın dozu daha da artırılabilir veya tedaviye bir antipsikotik eklenmesi gibi gereksiz kombinasyonlar yapılabilir. Ayrırcı tanıda yine göz önünde bulundurulması gereken önemli bir durum ise psödoakatizidir. Psödoakatizi akut akatizideki benzer motor belirtilerin içsel huzursuzluk olmadan meydana gelmesidir (64). Bu klinik antitite ilk kez Munetz ve Carles tarafından alt ekstremitelerde görülen tardif diskineziyi yanlış bir şekilde akatizi olarak değerlendirilmesine atıfta bulunmak amacıyla tariflenmiştir (65). Stahl benzer şekilde psödoakatiziyi tardif diskinezinin bir çeşidi (66); Sachdev ise akatizinin motor belirtiler açısından tüm tanı ölçütlerinin karşılandığı "muhtemel akatizi" olarak tariflemiştir (67).

Nörolojik hastalıklardan Parkinson hastalığı, huzursuz bacak sendromu, subtalamik lezyonlar, myelopatiler ve geç diskinezi akatizi ayrırcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Metabolik durumlardan ise demir yetersizliği, folat yetersizliği, hipertiroidi, hiperparatiroidi, hiperglisemi durumları da akla gelmelidir (68).

Tedavi

Akatizi tedaviye kötü cevap, suisid riski ve şiddet içeren davranış için risk etkeni olduğundan ivedilikle tedavi edilmesi gereken bir durumdur (69). Hastanın mevcut tedavisine beta bloker eklemek akatizinin tedavisi için en sık tercih edilen yoldur. Propranolol lipofilik santral etki gösteren bir beta bloker olup genellikle 40-60 mg/günlük dozlarda reçete edilir. Akatizinin tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan propranolol ile ilişkili şaşırı olarak hiçbir geniş ölçekli çalışma yapılmamıştır (70). Ek olarak ortostatik hipotansiyon, bradikardi gibi yan etkileri ve bronşiyal astma, diyabet, kardiyak ileti bozukluklarındaki kontrendikasyonları dolayısıyla kullanım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tedaviye benzodiazepin eklenmesi akatizinin tedavisi için başka bir seçenektir. Klonazepam, alprozolam, diazepam ve lorazepamın akatizi tedavisinde kullanıldığı literatürde bildirilmiştir (71,72). Antikolinergikler de akatizinin kontrolü amacıyla kullanılabilir de literatürdeki destekleyici bilgiler azdır ve ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedir. Son zamanlarda yalnızca 5HT_{2A} antagonistleri ulaşılabilir olmamakla birlikte 5HT_{2A} antagonizmasına sahip olduğu düşünülen ritanserin, siproheptadin ve mianserin de akatizinin tedavisinde etkin olduğunu bildiren olgu bildirileri bulunmaktadır; ancak bu konuda da kontrollü çalışma bulunmamaktadır (43).

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle başka bir SSRI'ya geçiş de bir seçenek olabilir (73). SSRI'lar ile tetiklenen akatizide trisiklik antidepresanlara geçiş de diğer bir alternatif olabilir. Verilen antidepresan tedavinin kesilmesinin de dirençli vakalarda etkin olduğu bildirilmiştir (43). Mirtazapinin plasebo ve propranolol ile karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada; akatizinin tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (31). Akatizinin zamanla spontan olarak düzeldiği de bildirilmektedir (3). Egzersizin ise akatizi belirtilerinin daha fazla tolere edilebilmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (43).

SONUÇ

Antidepresanlar günümüzde sıklıkla kullanılan ajanlar olup kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Antidepresanların neden olduğu akatizi ile ilgili geniş ölçekli çalışmaların halen literatürde mevcut olmadığı görülmektedir.

Kaynaklar:

- Riley DE, Lang AE. Movement disorders. *Neurology in Clinical Practice*. Second Edition, Butterworth-Heinemann, 1996;4:122-32.
- Sachdev P. The epidemiology of drug induced akathisia: Part I, Acute Akathisia. *Schizophrenia Bulletin*. 1995;3:431-9.
- Owens DGC. Akathisia. In: *A Guide to the Extrapyrimal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. New York, N Y: Cambridge University Press. 1999; p:130-62.
- Mohr P, Volavka J. Ladislav Haskovec and akathisia: 100th anniversary. *Br J Psychiatry*. 2002;181:537-9.
- Sachdev P. The development of the concept of akathisia: a historical overview.. *Schizophr Res*. 1995;16:33-45.
- Steck H. Extrapyrimal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1954;112:737-44.
- Lipinski JF Jr, Mallya G, Zimmerman P, Pope HG Jr. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:339-42.
- Kurzthaler I, Hotter A, Miller C, Kemmler G, Halder W, Rhomberg HP, Fleischhacker W. Risk profile of SSRIs in elderly depressive patients with co-morbid physical illness. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:114-8.
- Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:449-54.
- Shihabuddin L, Rapport D. Sertraline and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1994;151:288.
- Kölling P, Jansen Steur EN, de Burtet HM. Extrapyrimal disorders following sertraline use; experiences with a new selective antidepressant. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1996;140:1467-8.
- Lambert MT, Trutia C, Petty F. Extrapyrimal adverse effects associated with sertraline. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998;22:741-8.
- Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:449-54.
- Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyrimal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: A review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:377-89.
- Spisget O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf*. 1999;20:277-87.
- Schillevoort I, van Puijenbroek EP, de Boer A, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. Extrapyrimal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:75-9.
- Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyrimal symptoms associated with antidepressants--a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22:148-56.
- Sachdev P. Clinical characteristics of tardiv and chronic akathisia. In: *Akathisia and Restless Leg*. New York, NY: Cambridge University Pres. 1995;152-80.
- Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7:207-12.
- Darcourt G, Fadeuilhe A, Lavagna J, Cazac A. Three cases of action myoclonus during treatment with imipramine and amitriptyline. *Rev Neurol (Paris)*. 1970;122:141-2.
- Lippman S, Moskovitz R, O'Tuama L. Tricyclic-induced myoclonus. *Am J Psychiatry*. 1977;134:90-1.
- Lippman S, Tucker D, Wagemar H and Schulte T. A Second report of Tricyclic-induced myoclonus. *Am J Psychiatry*. 1977;134:585-6.
- Krishnan KR, France RD, Ellinwood EH Jr. Tricyclic-induced akathisia in patients taking conjugated estrogens. *Am J Psychiatry*. 1984;141:696-7.
- Koller WC, Musa MN. Amitriptyline-induced abnormal movements. *Neurology*. 1985;35:1086.
- Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:269-72.
- Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF Jr. Antidepressant-related akathisia. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7:254-7.
- Masand P. Desipramine-induced oral-pharyngeal disturbances: stuttering and jaw myoclonus. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12:444-5.
- Ng J, Sansone RA, McDonald S. Akathisia and abnormal movements of the upper extremities with venlafaxine and methimazole. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31:388-90
- George M, Campbell JJ 3RD. Venlafaxine causing akathisia: a case report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:3-4.

30. Lai CH. Venlafaxine-related akathisia side-effects and management in a depressed patient. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67:127-8.
31. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R, Fuchs C, Weizman A. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1071-7.
32. Gulsun M, Doruk A. Mirtazapine-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:467.
33. Girishchandra BG, Johnson L, Cresp RM, Orr KG. Mirtazapine-induced akathisia. *Med J Aust*. 2002 ;176:242.
34. Imboden C, Hatzinger M. Agomelatine-induced akathisia with concomitant duloxetine medication: a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45:162-3.
35. Olivera AA. A case of paroxetine-induced akathisia. *Biol Psychiatry*. 1996 15;39:910.
36. Akagi H, Kumar TM. Lesson of the week: Akathisia: overlooked at a cost. *BMJ*. 2002;22:1506-7.
37. Hamilton MS, Opler IA. Akathisia, suicidality, and fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:401-6.
38. Hansen L, Wilkinson DG. Drug induced akathisia, suicidal ideation and its treatment in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:231-3.
39. Settle EC Jr. Akathisia and sertraline. *J Clin Psychiatry*. 1993;54:321.
40. American Psychiatric Association. Other conditions that may be a focus clinical attention. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th ed., text revision*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000:735:800-2.
41. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol*. 1998;12:192-214.
42. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:672-6.
43. Kolisak LP, Makela EH. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *J Am Pharm Assoc*. 2009;49:28-36.
44. Van Putten T, Marder SR. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 1987;48:13-9.
45. Hirose S. The causes of underdiagnosing akathisia. *Schizophr Bull*. 2003;29:547-58.
46. Prisco S, Pagannone S, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction in the rat ventral tegmental area: an electrophysiological study in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;271:83-90.
47. Sachdev P. Serotonin and drug-induced movement disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 1994;28:328-30.
48. Sachdev PS, Brüne M. Animal models of acute drug-induced akathisia - a review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:269-77.
49. Gold Standart, Inc. Fluoxetine: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com, February 1, 2009.
50. Gold Standart, Inc. Paroxetine: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com, February 1, 2009.
51. Gold Standart, Inc. Risperidone: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com, February 1, 2009.
52. Gold Standart, Inc. Haloperidol: clinical pharmacology. Accessed at www.clinicalpharmacology.com, February 1, 2009
53. Chong SA, Tan CH. Fluvoxamine and akathisia. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:334-5.
54. Shihabuddin L, Rapport D. Sertraline and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1994;151:288.
55. Poyurovsky M, Meerovich I, Weizman A. Beneficial effect of low-dose mianserin on fluvoxamine-induced akathisia in an obsessive-compulsive patient. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10:111-4.
56. Bauer M, Hellweg R, Baumgartner A. Fluoxetine-induced akathisia does not reappear after switch to paroxetine. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:593-4.
57. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*. 1998;32:692-8
58. Seedat S, Lockhat R, Kaminer D, Zungu-Dirwayi N, Stein DJ. An open trial of citalopram in adolescents with post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:21-5.
59. Albayrak Y, Karakaş Uğurlu G, Ekinci O, Çayköylü A. Escitalopram-Induced Severe Akathisia: A Case Report. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2010;12:6.
60. Hensley PL, Reeve A. A case of antidepressant-induced akathisia in a patient with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2001;16:302-8.
61. Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*. 1997;31:1481-9.
62. Krishnan KR, France RD, Ellinwood EH Jr. Tricyclic-induced akathisia in patients taking conjugated estrogens. *Am J Psychiatry*. 1984;141:696-7.
63. Walker L. Sertraline-induced akathisia and dystonia misinterpreted as a panic attack. *Psychiatr Serv*. 2002 ;53:1477-8.
64. Stubbs JH, Halstead SM. Pseudoakathisia: a review and two case reports. *Compr Psychiatry*. 2000;41:70-2.
65. Munetz MR, Cornes CL. Distinguishing akathisia and tardive dyskinesia: a review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*. 1983;3:343-50.
66. Stahl SM. Akathisia and tardive dyskinesia. Changing concepts. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:915-7.
67. Sachdev P. Clinical characteristics of tardiv and chronic akathisis. In: *Akathisia and Restless Leg*. New York, NY: Cambridge University Pres, 1995;152-180.
68. Steck H. Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1954;112, 2:737-44.
69. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:378.

70. Lima AR, Bacalcthuk J, Barnes TR, Soares-Weiser K. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 18;(4):CD001946.
71. Altshuler LL, Pierre JM, Wirshing WC, Ames D. Sertraline and akathisia. *J Clin Psychopharmacol.* 1994;14:278-9.
72. Adler LA, Angrist BM. Paroxetine and akathisia. *Biol Psychiatry.* 1995;37:336-7.
73. Schaller JL, Rawlings DB. Escitalopram in adolescent major depression. *MedGenMed.* 2005;31:1:6.