

Mektup

KANNABİS KULLANIMI İLE DÜZELEN TARDİF DİSKİNEZİ ve DİSTONİ

Sayın Yayın Yönetmeni,

Paranoid şizofreni tanısı olan, 48 yaşındaki erkek hasta boyunda kasılma, ağız ve çene kaslarında istemsiz hareket yakınması ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın öyküsünden ilk ruhsal yakınmalarının 28 yaşındayken eşinin kendisine kötülük yapacağı şüpheleri ile başladığı, sesler duyma yakınmasının eklendiği öğrenildi. Hastanın yakınmalarında zamanla artış olması üzerine bir ruh sağlığı hastanesinde yatırıldığı ve paranoid şizofreni tanısı alarak tedavi edildiği bilgisi edinildi. Zुकlopentiksol depo enjeksiyon 200 mg/ay, biperiden 6 mg/g ve sulprid 100 mg/g kullanılan hastada, tedavinin 8. ayından itibaren ağız ve çene kaslarında istemsiz hareketlerle eş zamanlı olarak boyun kaslarında istemsiz kasılmalar olduğu öğrenildi. Bu istemsiz hareketler nedeniyle süreç içinde hastada çiğneme ve yutma gücünün geliştiği, konuşmanın bozulduğu ve boyun ağrısı geliştiği bildirildi. Daha önce madde kullanım alışkanlığı olmayan hasta, semptomların başlamasından beş ay sonra haftada 3-4 kez olacak şekilde kannabis kullandığı ve iki yıl süren yasadışı kannabis kullanımı sırasında ağız, çene ve boyun kaslarındaki istemsiz kasılma yakınmalarında belirgin düzelme olduğunu belirtti. Kannabis kullanımı ile bu yakınmalarında belirgin düzelme olduğunu fark eden hasta self-medikasyon amaçlı olarak da kannabis kullanımına devam etmiş. Hastanın cezaevine girmesinden sonra denetimli ortamda kannabis kullanımı kesilmiş, cezaevinde kaldığı yedi ay boyunca istemsiz kasılma hareketlerinde belirgin artış olmuş ve boyun kaslarındaki kasılma süregelen hale gelmiş. Cezaevinde kaldığı bu süre içinde kullandığı antipsikotik ilaçlara devam edilmiş. Hasta cezaevinden çıktıktan sonra bu yakınmalarla nöroloji kliniğine başvurmuş.

Kliniğimize yatışı sırasında hastanın genel bakışı olağandı. Nörolojik bakıda bilinç açık, konuşma dizartrik ola-

rak değerlendirildi. Hastanın başını boyun kaslarındaki süregelen kasılma nedeniyle istemsiz olarak sola ve yukarıya çevirdiği ve oral-bukkal-lingual-mastikator kaslarda kontraksiyonlar gözlemlendi. Boyun kaslarındaki distonik postür ve oral-bukkal-lingual-mastikator diskinezi dışında objektif nörolojik bulgu saptanmadı. Hastanın özgeçmişinde ek hastalık ve soygeçmişinde herhangi hareket bozukluğu ya da psikiyatrik hastalık öyküsü alınmadı. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği uygulamasında servikal distoni çok ağır (6 puan), diskinetik hareketler devamlı (31 puan) bulundu. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, serum seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır atılımı normaldi. Kranial ve servikal manyetik rezonans görüntülemeler olağandı. Periferik kan yaymasında akantosit görülmediği için nöroakantositozis dışlandı. Huntington hastalığı genetik testi negatif saptandı. Psikiyatrik bakısında kısıtlı duygulanım, anksiyöz duygudurum saptandı. Teğetsel konuşma ve konuşma miktarında ılımlı artış gözlemlendi. Özbakımı azalmıştı. Çağrışımları zaman zaman amacından sapıyordu. Psikofizyolojik işlev değişikliği olarak iştahsızlık ve uykusuzluk tanımlandı. İştisel varsanı, perseküsyon, referans, grandiyöz düşünce okunması ve düşünce çekilmesi sanrısı saptandı. Hastanın kendisi ve yakınından alınan öyküde 28 yaşından beri iştisel ve gör-sel varsanları ve bizar, perseküsyon, referans, grandiyöz sanrıları olduğu bilgisi edinildi. Öyküde manik dönem tanımlanmadı. Kannabisi bıraktığı dönemde varsanı, sanrı şeklinde psikotik bulguları devam eden ve hastalığın başlangıcından itibaren toplumsal ve mesleki işlevselliği bozulan hastaya şizofreni tanısı ile diskinezi yapan diğer durumların dışlanması sonucu hastaya antipsikotik kullanımına bağlı tardif oral-bukkal-lingual-mastikator diskinezi ve tardif boyun distonisi tanısı kondu. Bu tanıların birlikteliği nedeniyle hastaya olanzapin başlandı ve kademeli olarak arttırılarak 20 mg/g doza çıkıldı. Tedavi başladıktan iki ay sonra psikiyatrik bulgularında ve orofasiyel diskinezide belirgin düzelme izlenmesine karşın boyun distonisinde düzelme saptanmadı. Diazepam (10 mg/g oral) bir ay ve ardından baklofen (30 mg/gday) iki ay kullanıldı ancak tardif distonide değişiklik gözlenmedi. Ardından bilateral trapezius ve splenium kapitis

kaslarına botulinum toksin enjekte edildi ve dört ayın sonunda herhangi bir düzelme izlenmedi. Sormodren (8 mg/g) başlandı, yanıt alınamaması üzerine tedaviye gabapentin eklendi. Son tedavisi olanzapin (20 mg/g), sormodren (8 mg/g), gabapentin (1200 mg/g) olarak düzenlenen hasta aylık kontrollerle altı ay boyunca izlendi. Orofasiyal diskinezi kaybolmasına karşın servikal tardif distonide değişiklik olmadı.

Tardif distoni ve diskinezi mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Dopamin reseptör supersensitivitesi, katekolamin hiperaktivitesi, g-aminobutyric acid (GABA) eksikliği suçlanmıştır. Serotoninerjik nöronların substantia nigra ve ventral tegmental alanlarda presinaptik dopamin reseptörlerinin blokajına neden olduğu, artmış glutamaterjik nörotransmisyonu ikincil oksidatif stres ve hücre ölümü de hipotezler arasındadır (Yetimaller ve ark. 2007). Endokannabinoid sistem motor hareketin inhibisyonunda rol oynar. Bazal ganglia ve serebellum gibi motor hareketlerin kontrolünde etkili olan merkezlerde cannabinoid CB1, CB2 ve vanilloid VR1 reseptörlerinin çok sayıda bulunması bu hipotezi desteklemektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarında çeşitli hiperkinetik nörolojik hastalıklarda bitkisel olarak elde edilen cannabinoidlerin motor aktivite üzerinde inhibitör etkisi gösterilmiştir (Fernández-Ruiz 2005, Richter 1994, Müller-Vahl 1999). Çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda postmortem çalışmalarda CB1 reseptörlerinde değişiklikler gözlenmiş, Parkinson, Huntington hastalığı, Tourette sendromunda cannabinoidlerin verilmesi ile semptomlarda azalma olduğu gözlenmiştir. Kannabisin distoniyi baskıladığına dair anekdotal bildirimler de mevcuttur ve globus pallidus ve substantia nigra pars reticulatada yüksek oranda bulunan cannabinoid reseptörler aracılığı ile GABA salınımının artırılması ile açıklanmıştır (Fox 2002, Sagredo 2007). Bir açık etiketli çalışmada da çeşitli nedenlere bağlı distonisi olan beş hastada sentetik cannabinoid reseptör agonisti kullanımı sonucunda semptomlarda belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (Consroe ve ark. 1986).

Antipsikotik kullanımına bağlı tardif distonisi olan hastamızda uygun doz ve sürede kullanılan çeşitli ilaçlar etkili olamamıştır. Ancak hastanın iki yıl süreyle kannabis kullanımı sırasında tardif distonisinde belirgin düzelme olmuştur. Ülkemizde cannabinoid reseptör agonisti bulunmaması nedeniyle bu preparatı kullanamamış olsak da tüm tedavilere dirençli olan tardif distoni tedavisinde bu ilaçların uygun bir seçim bir olabileceğini düşünmekteyiz.

Özetle antipsikotik kullanımına bağlı tardif distoni gelişen, çeşitli ilaçlarla tedavi edilemeyen iki yıl boyunca kannabis kullanımı ile semptomlarında düzelme sağlanan bir olgu sunulmuş ve literatür eşliğinde cannabinoidlerin istemsiz hareketler üzerine olan etkinliği tartışılmıştır.

Kaynaklar

Consroe P, Sandyk R, Snider SR (1986) Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci*, 30(4):277-82.

Fernández-Ruiz J, González S (2005) Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb Exp Pharmacol*, 168:479-507.

Fox SH, Kellett M, Moore AP ve ark. (2002) Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. *Mov Disord*, 17(1):145-9.

Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U ve ark. (1999) Cannabis in movement disorders. *Forsch Komplementarmed*, 3:23-7.

Richter A, Löscher W (1994) (+)-WIN 55,212-2, a novel cannabinoid receptor agonist, exerts antidystonic effects in mutant dystonic hamsters. *Eur J Pharmacol*, 264(3):371-7.

Sagredo O, García-Arencibia M, de Lago EJ ve ark. (2007) Cannabinoids and neuroprotection in basal ganglia disorders. *Mol Neurobiol*, 36(1):82-91.

Yetimaller Y, Seçil Y, Eren S ve ark. (2007) A 6-month longitudinal study of early-onset tardive dyskinesia: association with olanzapine treatment and mild cognitive impairment in an elderly woman. *J Clin Psychopharmacol*, 27(2):210-2.

¹Doç. Dr. Yeşim Beckmann, e-posta: ybeckmann@gmail.com

¹Doç. Dr. Yaprak Seçil,

²Dr. Buket Güngör,

²Dr. Tamer Yiğit,

¹Nöroloji Bl., ²Psikiyatri Bl., Atatürk Devlet Hastanesi, İzmir.