

# Ketiypin ile Birlikte Duloksetin Kullanan Hastada, Ketiypin Doz Artırımı Sonrasında Gelişen Rabbit Sendromu

Birgül Elbozan Cumurcu<sup>1</sup>, Behice Han Almış<sup>2</sup>, Şükrü Kartalıcı<sup>3</sup>, Rifat Karlıdağ<sup>1</sup>

## ÖZET:

Ketiypin ile birlikte duloksetin kullanan hastada, ketiypin doz artırımı sonrasında gelişen rabbit sendromu

Elli altı yaşında dirençli depresyon tanısı ile takip ve tedavi ettiğimiz bayan hasta son 3 aydır duloksetin 60 mg/gün ve ketiypin 300 mg/gün kullanıyordu. Dirençli depresyon ve eşlik eden insomnia nedeniyle ketiypin dozu 600 mg/güne çıkarıldıktan 2 hafta sonra olgumuzun 'dudağında durduramadığı titremeler şeklinde' ifade ettiği, perioral kaslarında ritmik tremor şeklinde hareket bozukluğu gözlemlendi. Olgudaki istem dışı, ritmik perioral tremor rabbit sendromu ile uyumluydu ve bu nedenle kullandığı tek antipsikotik olan ketiypin'in dozu azaltılarak kesildi. Ketiypin'in kesilmesinden 4 hafta sonra olgumuzdaki istem dışı perioral ritmik hareketler kayboldu. Anormal istemsiz hareketler ölçeğinin (AIHÖ) dudaklar ve ağız çevresi alt grubunun puanlaması dört puandan sıfır puana geriledi.

**Anahtar sözcükler:** Ketiypin, ritmik perioral tremor, rabbit sendromu

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(4):359-61**

## ABSTRACT:

Rabbit syndrome: Developed after increasing the dosage of quetiapine in a patient using duloxetine with duloxetine

Fifty-six years old, female patient who was being followed and treated for resistant depression, had been using duloxetine 60 mg/day and quetiapine 300 mg/day for 3 months. After 2 weeks the quetiapine dose was increased to 600 mg/day because of resistant depression concomitant with insomnia. A movement disorder was observed, appearing as a rhythmic tremor in the perioral muscles which was defined by the patient as involuntary. This involuntary rhythmic perioral tremor was diagnosed as rabbit syndrome and for this reason quetiapine, the only antipsychotic used by the patient, was gradually decrease in dose and eventually stopped. Four weeks after stopping the quetiapine, the patient's involuntary perioral rhythmic movements decreased from four to zero points, according to the lips and perioral subgroup of the Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS).

**Key words:** Quetiapine, rhythmic perioral tremor, rabbit syndrome

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(4):359-61**

<sup>1</sup>Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri AD, Malatya-Türkiye

<sup>2</sup>Araştırma Görevlisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri AD, Malatya-Türkiye

<sup>3</sup>Yrd. Doç. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri AD, Malatya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Birgül Elbozan Cumurcu, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Psikiyatri AD, Malatya-Türkiye

Faks / Fax: +90-422-341-0036

Elektronik posta adresi / E-mail address: birgulelbozan19@hotmail.com

Gönderme tarihi / Date of submission: 02 Ocak 2011 / January 02, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Nisan 2011 / April 15, 2011

## Bağını beyanı:

B.E.C., B.H.A., Ş.K., R.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Declaration of interest:

B.E.C., B.H.A., Ş.K., R.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

## GİRİŞ

Rabbit sendromu ilk olarak 1972'de tanımlanmış, antipsikotiklerin tetiklediği nadir görülen ekstrapiramidal yan etkilerdendir (1). Bir tavşanın çiğneme hareketine benzer tarzda yaklaşık 5 Hz frekansta vertikal eksende perioral kasların hızlı, düzgün, ritmik hareketi ile karakterizedir (1). Rabbit sendromu antipsikotik kullanımı sırasında herhangi bir sürede ortaya çıkabilir ve ilaç kesildikten sonra birkaç hafta/ay içinde belirtiler geriler (2).

Ketiypin, çok sayıda nörotransmitter reseptörleriyle etkileşime giren yani karma reseptör aktivitesi gösteren bir yeni nesil antipsikotik ilaçtır (2). Ketiypin'in dopaminerjik reseptörleri işgal edip, onları hızla terk etme (vur-kaç düzeneği) ve nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda oluştuğu depolarizasyonun çok az olması nedeniyle eks-

trapiramidal sistem (EPS) yan etkileri oldukça nadir görülmektedir (2,3).

Literatür gözden geçirildiğinde ketiypin ile rabbit sendromu gelişen tek bir olgu bildirilirken (4), bir başka olguda (5) ise haloperidol kullanımına bağlı rabbit sendromu gelişen bir hastada ketiypin tedavisi sonrasında rabbit sendromununun düzeldiği bildirilmiştir.

Bu yazıda, son 3 aydır duloksetin ve ketiypin kullanan kronik depresyonlu bir hastanın tedavisindeki ketiypin dozu artırıldıktan 2 hafta sonra rabbit sendromu gelişen bir hasta sunularak kaynaklar çerçevesinde tartışılmıştır.

## OLGU

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (6) tanı ölçütlerine göre kronik depres-

yon tanısı almış 56 yaşında bayan hastamız intihar riski nedeniyle serviste yatırılarak tedavi altına alındı. Hastanın depresyon tanısı ile bize tedaviye gelene kadar yeterli süre ve dozlarda farklı antidepresan tedaviler (sertralin, fluoksetin) almış olmasına rağmen tedaviye yeterli yanıt almadığı gözlemlendi. Hasta en son 3 aydır duloksetin 60mg/gün ve ek olarak ketiypin 300 mg/gün alıyordu. Hastanın son 2,5 yıldır başka bir antipsikotik ilaç kullanımı yoktu. Kliniklerimizde yatan hastanın kronik depresyonu ve uykusuzluğunun belirgin olması nedeniyle ketiypin dozu 600mg/gün şeklinde artırıldı. Ketiypin dozu 600mg/gün şeklinde artırıldıktan 2 hafta sonra olgumuzda perioral kaslarda istemsiz, ritmik hareketler başladı. Eşlik eden başka EPS bulgusu ve dudak hareketlerine eşlik eden dil hareketleri yoktu. Hastanın öyküsünde daha önce EPS yan etki bildirimi yoktu.

Hastanın klinikte yatarken yapılan hemogram, akciğer grafisi ve elektrokardiyogram değerlendirmesi normaldi. Kan biyokimyasında kolesterol yüksekliği dışında anormallik yoktu. Nörolojik değerlendirmesi ve beyin manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Hastada gelişen perioral hareket bozukluğu rabbit sendromu olarak değerlendirilip ketiypin dozu azaltılarak kesildi. Eşlik eden uyku bozukluğu olan hastaya diyazepam 5 mg/gün başlandı. Dört hafta sonra olgumuzdaki perioral ritmik tremor düzeldi. Başlangıçta Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AİHÖ) (7) dudaklar ve ağız çevresi alt grubu puanı dört iken ketiypin'in kesilmesinden 4 hafta sonra sıfır puana gerilediği görüldü.

ketiypin kullanımı sonrası rabbit sendromu gelişen bu hastanın onayı da alınarak yayınlanması düşünüldü.

## TARTIŞMA

Rabbit sendromu genellikle antipsikotik kullanımından birkaç gün sonra başlamakla birlikte uzun süre antipsikotik kullanımından sonra da görülebilir (8). Bizim olgumuz 3 aydır 300mg/gün ketiypin ve 60 mg/gün duloksetin kullanmakta iken, ketiypin dozu 600mg/güne çıkarıldıktan 2 hafta sonra rabbit sendromu geliştiği gözlemlendi. Bu durum ketiypin doz artırılmasının rabbit sendromu gelişimini tetiklemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Rabbit sendromu dil hareketlerinin yokluğu dışında tardif diskinezinin ılımlı oral formuna benzer (9). Olgumuzda dil hareketlerinin yokluğuna rağmen perioral kasların ritmik tremoru dikkat çekiyordu. Olgumuzda eşlik

eden başka EPS bulgusu yoktu. Rabbit sendromunun nedeni belli değildir fakat antipsikotiklerin kesilmesi ya da antiparkinson ilaçların eklenmesi ile düzelir (10). Geç diskineziden de böylece ayrımı yapılabilir (10). Olgumuzda da antipsikotik ilaç olan ketiypin'in kesilerek benzodiyazepin başlanması rabbit sendromunun düzelmesi için yeterli oldu. Bu da gelişen rabbit sendromunun ketiypin dozundaki artışa bağlı olabileceğini desteklemektedir.

Rabbit sendromu yaygın olarak birinci nesil antipsikotiklerle tedavi edilmekle ilişkili bulunmuştur (8). İkinci nesil antipsikotiklerden olan ketiypin'in ise EPS yan etkisi yok denecek kadar az görülmektedir (4). Bizim vakamız ileri yaş (11), kadın olması (11), ve duygudurum bozukluğu tanısı alması (12) gibi rabbit sendromu gelişimi için önemli risk faktörlerine sahiptir.

İkinci kuşak antipsikotik ilaçların EPS yada geç diskinezi yan etkileri yok denecek kadar az görülmektedir. Yapılmış çalışmalar incelendiğinde ketiypin, dopamin 2 (D2) reseptörüne düşük bağlanma profili göstermesi yanı sıra D2 reseptöründen hızlı ayrıldığı için, EPS yan etkisi ve geç diskinezi yapma olasılığı düşüktür. Literatüre bakıldığında ketiypin kullanımına bağlı gelişen yan etki olarak geç diskinezi ve rabbit sendromu vakası az sayıda bildirilmiştir (13-15). Ketiypin'in yan etkisi olarak geç diskinezi yada rabbit sendromu oluş mekanizması tam olarak bilinmese de bazal gangliodaki dopaminerjik hipersensitiviteye bağlı kolinerjik hipofonksiyonun sebep olduğu düşünülmektedir (16).

Literatürde ketiypin ile rabbit sendromu gelişen bir olgu Wu ve Su tarafından bildirilmiştir (4). Onların bildirdiği olgu psikotik manik alevlenmesi olan bipolar bozukluk tanısı olan bir olguydu (4). Olgularında ketiypin'i kesip 10 mg/gün dozunda olanzapin kullandıktan 3 hafta sonra rabbit sendromunun gerilediğini bildirmişlerdir (4). Bizim olgumuzda ketiypin'in kesilmesi ve yanında uyku için 5 mg/gün diyazepam başlanması sonrasında semptomların 4 haftada düzeldiği gözlemlendi. Benzodiyazepinlerin rabbit sendromunun iyileşmesinde katkısı olabileceği düşünüldü. Fakat bu durum rabbit sendromunun antipsikotik kesilmesi sonrası kendiliğinden iyileşme olasılığını da ekarte ettirmez.

Altındağ ve arkadaşları (2005) ise rabbit sendromu olan bir olgunun ketiypin ile düzeldiğini bildirmişlerdir (5). Onlar 2 yıldır haloperidol ve biperiden kullanan şizofreni tanılı olguda gelişen rabbit sendromu nedeniyle 4 mg/gün risperidon ve 4mg/gün biperiden kullandıklarını, teda-

viden 12 hafta sonra eşlik eden rijidite ve akatizinin düzel-  
diğini, dudağın istemsiz hareketlerinin ise devam ettiğini;  
daha sonra risperidon'u kesip 700 mg/gün ketiyapın tedi-  
visine geçtikten 4 hafta sonra da dudağın istemsiz hareket-  
lerinin azaldığını belirtmişlerdir (5). Altındağ ve arkadaş-  
ları bu durumu, risperidon'un kesilmesi ve ketiyapın'ın de  
EPS indükleyici etkisinin fazla olmaması nedeniyle,  
zamanla kendiliğinden düzelme olarak yorumladıkları  
görülmektedir.

Duloksetin serotonin ve norepinefrin geri emilimini  
dengeli bir şekilde bloke ederek etki gösteren antidepresan  
bir ajandır. Duloksetin hafif düzeyde dopamin geri alımını  
da engeller (17). Duloksetin ile etki mekanizması benzer  
olan trisiklik grubu antidepresan ilaçların, dopamin bloka-  
jı yapması sonucu EPS yan etkilerinin nadir de olsa oluşa-  
bileceği bildirilmektedir (17,18). Literatüre baktığımızda,

duloksetin kullanımına bağlı gelişen bir rabbit sendromu  
vakasına rastlanmamaktadır. Olgumuzda gelişen rabbit  
sendromunun ketiyapın dozundaki artışa bağlı olabileceği  
görülmele birlikte, duloksetin'in hafif dopamin blokajı  
yapıcı etkisinin olması ve duloksetin-ketiyapın ilaç kom-  
binasyonunun da rabbit sendromu gelişiminde tetikleyici  
rol oynayabileceği akıldan bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak bu vaka rabbit sendromunun oluşumunda  
ketiyapın doz artırımının etkili olabileceğini göstermekle  
beraber, dopamin sistemi üzerinden zayıf etki gösteren  
duloksetin ve D2 reseptörüne düşük bağlanma profili gös-  
teren ketiyapın gibi ilaçların kombine kullanımlarının etkili  
olabileceğini de düşündürmektedir. Dopamin sistemi üze-  
rindeki zayıf etkileri nedeniyle EPS yan etki olasılığı  
düşük olan bu ilaçların kombine kullanımlarında, bu tür  
yan etkilerin ortaya çıkabileceği akıldan bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar:

- Villeneuve A. The rabbit syndrome. A peculiar extrapyramidal reaction. *Can Psychiatr Assoc J* 1972; 17(2): 69.
- Işık E, Uzbay T (editörler). Antipsikotik ilaçların yan etkileri. Güncel Temel ve Klinik psikofarmakoloji. 1.Baskı, Ankara: Golden Medya, 2008. p.107-22.
- Kayahan B, Veznedaroğlu B. Antipsikotik İlaçların Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(1): 57-69.
- Wu CC, Su KP. Quetiapine-induced rabbit syndrome in a patient with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(8): 2002-3.
- Altındağ A, Yanık M. A case of rabbit syndrome treated with quetiapine. *Eur Psychiatry* 2005; 20(8): 574-5.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition Text Revision, Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2000.
- Çetin M, Ceylan ME (editörler). Şizofrenide Kullanılan Testler. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, ŞİZOFRENİ II. 3. Baskı, İstanbul: Küre İletişim Grubu, 2005. p.1444.
- Schwartz M, Hocherman S. Antipsychotic-induced rabbit syndrome: epidemiology, management and pathophysiology. *CNS Drugs* 2004; 18(4): 213-20. Review.
- Levin T, Heresco-Levy U. Risperidone-induced rabbit syndrome: an unusual movement disorder caused by an atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(1-2): 137-9.
- Özyıldız Güz H. Psikotrop ilaçların yol açtığı hareket bozuklukları ve tedavi yaklaşımları. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Köroğlu E, Güleç C (editörler). 2. Baskı, Ankara: HYB Basım; 2007. p.698.
- Catena Dell'Osso M, Fagiolini A, Ducci F, Masalehdan A, Ciapparelli, Frank E. Newer antipsychotics and the rabbit syndrome. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 1-6.
- Eren I, Özçankaya R, Altınyazar V. Risperidone-induced rabbit syndrome in mood disorder. *Eur Psychiatry* 2004; 19(7): 452-3.
- Ghelber D, Belmaker RH. Tardive dyskinesia with quetiapine. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5): 796-7.
- Ghaemi SN, Ko JY. Quetiapine-related tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1737.
- Sharma V. Treatment-emergent tardive dyskinesia with quetiapine in mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(4): 415-7.
- Deshmukh DK, Joshi VS, Agarwal MR. Rabbit syndrome: a rare complication of long-term neuroleptic medication. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 293.
- Yüksel N (editör). Antipsikotik ilaçlar. *Psikofarmakoloji Kitabı*. Yenilenmiş 2. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003. p.222-55.
- Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *European Neuropsychopharmacol* 1997; 7(3): 207-12.