

## Atomoksetin ile İlişkili Motor Tikler: Bir Olgu Sunumu

Kemal Utku YAZICI<sup>a1</sup>, İpek PERÇİNEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZET

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanı olgular Tourette Sendromu ve diğer tik bozuklukları için artmış riske sahiptirler. Metilfenidat gibi psikostimulanlar DEHB'nin tedavisinde temel tedaviyi teşkil etmektedir. Psikostimulan ilaçların var olan tiklerde artışa ya da yeni tik oluşumuna neden olabileceği bilinmektedir. Özgül bir norepinefrin geri alım inhibitörü olan atomoksetinin, DEHB ile birlikte tik bozukluğu olan olgularda alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak literatürde atomoksetin tedavisi ile birlikte yeni tik oluşumu olan ya da mevcut tiklerin sıklığında artış bulunan olgu sunumları mevcuttur. Bu yazıda atomoksetin tedavisi ile motor tik oluşumu gözlenen bir olgu tartışılmıştır.

**Anahar Sözcükler:** Atomoksetin, Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Tik bozuklukları.

### ABSTRACT

#### Motor Tics Associated with Atomoxetine: A Case Report

Patients with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) are at increased risk for Tourette's Disorder and other tic disorders. The cornerstone treatment for ADHD include the psychostimulants, such as methylphenidate. It is known that, psychostimulant use can increase existing tics or cause new tics. The selective norepinephrine reuptake inhibitor, atomoxetine, has been proposed to be an alternative medication for patients with ADHD and a comorbid tic disorder. However, there are case studies in the literature describing onset or increase of tics following treatment with atomoxetine. In this report, we discuss a clinical case that developed motor tics during atomoxetine treatment.

**Key words:** Atomoxetine, Attention deficit hyperactivity disorder, Tic disorders.

**D**ikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) çocukluk çağında % 5-10, erişkinlikte ise % 4 oranında görülen çok yaygın bir nöropsikiyatrik bozukluktur (1). DEHB olgularında, tik bozukluğu (TB) ya da tourette sendromu (TS) eş tanı sıklığının %14 gibi yüksek bir oranda izlendiği ifade edilmektedir (2). Bununla birlikte TS olan olgularda da DEHB sıklığının %50'den daha yüksek olduğu belirtilmektedir (3).

DEHB tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılan stimulanların, tiklerin ortaya çıkışıyla ya da mevcut tiklerin şiddetinin artışıyla ilgili olduğu ifade edilse de (4, 5), literatürde böyle bir ilişkinin saptanmadığı çalışmalara da rastlanmaktadır (6, 7).

Atomoksetin DEHB tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk stimulan dışı ilaçtır. Etkisini presinaptik norepinefrin taşıyıcısını bloke ederek sinaptik aralıktaki norepinefrin düzeyini artırma şeklinde göstermektedir (8). Atomoksetin'in, DEHB ile birlikte TB/TS olan olgularda ya da stimulan kullanımı ile tetiklenen tik öyküsü varlığında psikostimulanlara alternatif olarak

kullanılabileceği ifade edilmektedir (9-13). DEHB tedavisinde atomoksetin kullanımı ile mevcut tiklerin sıklığında ve şiddetinde azalma gösteren bu çalışmaların aksine, literatürde atomoksetin kullanımının yeni tiklerin ortaya çıkışına neden olduğunu ya da varolan tiklerin şiddet ve sıklığında artış yaptığını bildiren olgu sunumları da mevcuttur (14-17).

Bu yazıda, daha önce stimulan tedavisi ile ilişkili motor tik öyküsü bulunan ve başlanılan atomoksetin tedavisine bağlı olarak yeni motor tik oluşumu gözlenen 9 yaşında bir erkek olgu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Dokuz yaşında erkek olgu polikliniğimize "aşırı hareketlilik, sınıfta dersi dinlememe, derste arkadaşlarını rahatsız etme, evde ders çalışmak istememe, dikkat dağınıklığı, unutkanlık, eşyalarına sahip olamama ve sabırsızlık" yakınmalarıyla annesi tarafından getirildi. Öyküsünden; bu şikayetlerinin 4-5 yaşından beri var olduğu, özellikle okula başladığı

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Kemal Utku YAZICI, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ  
Tel: 0 544 3058952  
Geliş Tarihi/Received: 21.10.2013

e-mail: dr.kemal.utku@outlook.com  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2013

dönem sıkıntılarının iyice arttığı, o dönem öğretmenin de yönlendirmesiyle bir çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvurdukları, burada “Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu” tanısı düşünülüp metilfenidat 18 mg/gün başlanarak bir ay sonra 27 mg/gün’e yükseltildiği, ilaç dozunun artırılmasından kısa süre sonra daha önce olmayan kafa ve omuz oyanatma şeklinde tekrarlayıcı hareketleri olduğu, bunun üzerine ilaç tedavisini bıraktıkları ve kontrole gitmedikleri, ilaç tedavisinin kesilmesinden kısa bir süre sonra bu hareketlerin kaybolduğu ancak diğer yakınmalarının devamı üzerine polikliniğimize başvurdukları öğrenildi.

Özgeçmişinde; motor-mental gelişim basamaklarında sorun olmadığı, epileptik nöbet/travma ya da önemli başka bir hastalık geçirmediği, okuma-yazmayı zamanında öğrendiği, genel olarak hareketli, çok konuşan, söz dinlemeyen ve yaramaz bir çocuk olduğu bildirildi. Aile öyküsünde herhangi bir özellik bulunmamaktaydı.

Yapılan psikiyatrik değerlendirmesinde psikomotor aktivitesinin artmış olduğu, distraktibilitesinin bulunduğu, dikkatini sürdürmediği ve dürtüsellüğün belirgin olduğu gözlemlendi. Bu bulgular dışında başka bir psikiyatrik bulgu saptanmadı. Fiziksel ve nörolojik muayenesi normal sınırlar içerisindeydi. Psikiyatrik değerlendirmeler sonucunda, DSM-IV-TR ölçütlerine göre Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu-Bileşik Tip tanısı düşünüldü. Olgunun geçmiş tıbbi öyküsündeki metilfenidat ile tetiklenen motor tik durumu göz önüne alınarak atomoksetin başlanmasına karar verildi. Olgunun kilosu da dikkate alınarak (33 kg) atomoksetin tedavisinin 18 mg/gün dozunda başlanarak iki hafta sonra 40 mg/gün’e yükseltilmesi planlandı ancak tedavinin başlanmasından bir hafta sonra göz kırpma, kafa ve omuz oynatma şeklinde tikler meydana geldi. Hastanın tiklerinin şiddeti Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) kullanılarak değerlendirildiğinde (18, 19), YGTADÖ’nin, Hareket Tikleri Toplam Puanı (HTTP):17, Ses Tikleri Toplam Puanı (STTP):0, Genel Bozulma Puanı (GBP):30 ve Toplam Puanı (TP):47 olarak saptandı. Organik etiyoloji açısından çocuk nörolojisi tarafından değerlendirildi ve herhangi bir organik patoloji saptanmadı. Tiklerin atomoksetin tedavisine bağlı olabileceği düşünülerek tedavi stoplandı. Tedavinin kesilmesinden bir hafta sonra, olgunun motor tiklerinin tümüyle kaybolduğu izlendi. (YGTADÖ puanları: HTTP:0 STTP:0 GBP:0 TP:0). Olgunun DEHB ile ilgili yakınmaları yoğun şekilde devam ettiğinden dolayı atomoksetin tedavisinin kontrollü olarak yeniden başlanmasının ve tedaviye aripiprazol eklenmesinin uygun olacağı düşünüldü. Atomoksetin 10 mg/gün başlanarak dört hafta içerisinde 40 mg/gün’e titre edilmesi; aripiprazolün 2,5 mg/gün başlanıp bir hafta sonra 5 mg/gün’e yükseltilmesi planlandı. Birer aylık arayla yapılan iki kontrol

değerlendirmesinde olgunun DEHB bulgularının azaldığı, tedavi ile ilgili herhangi bir yan etki olmadığı izlendi. Olgunun tedavisine polikliniğimizde devam edilmektedir.

## TARTIŞMA

Bu yazıda, tedavi geçmişinde stimulan ile tetiklenen motor tik öyküsü bulunan ve stimulan alternatif olarak başlanan atomoksetin tedavisi ile de motor tik gözlenen DEHB tanılı bir çocuk olgu bildirilmiştir. İlaç tedavisi ile tetiklenen tiklerin patofizyolojisi hala net olarak bilinmemekle birlikte özellikle dopaminerjik sistemin bu konuyla ilgili olabileceği ifade edilmektedir. Bilindiği gibi dopamin reseptörlerini bloke eden tipik/atipik antipsikotik ilaçlar tik şiddetini azaltırken, dopaminerjik sistem aktivitesini artıran psikostimulan, bupropion ve pemolin gibi ilaçlar bazı olgularda tikleri artırabilmektedir. Ancak tek başına dopaminerjik sistem tik etiyolojisini açıklamakta yetersiz kalmaktadır (20). Bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin’in tiklerde azalmaya sebep olması, noradrenerjik sistemin de tik oluşumunda etkisi olduğunu düşündürmektedir (21).

Tik oluşumuna yatkınlığı olan bireylerde ilaca bağlı tiklerin daha sık görüldüğü ve bu tiklerin çoğunlukla gelip geçici tikler olduğu ifade edilmektedir. (22). Olgumuzda da hem metilfenidat hem de atomoksetin ile motor tik oluşumu ve sorumlu ilaçların kesilmesinden sonra tik hareketlerinin ortadan kalkması tik oluşumuna bir yatkınlık olduğunu düşündürmüştür.

Atomoksetin, presinaptik norepinefrin taşıyıcısını bloke ederek sinaptik aralıkta norepinefrin düzeyini artırarak etkisini gösteren bir moleküldür (8). Her ne kadar atomoksetin’in, DEHB ile birlikte TB/TS olan olgularda ya da stimulan kullanımı ile tetiklenen tik öyküsü varlığında psikostimulanlara alternatif olarak kullanılabilmesi ifade edilmekteyse de (9-13), literatürde bunun tam tersini gösteren olgu sunumları da bulunmaktadır (14-17). Atomoksetin’in noradrenalin düzeyini yükselterek indirekt olarak dopaminerjik sistemi etkileme yoluyla tik şiddetinde azalmaya veya atışa ya da yeni tik oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (14). Olgumuzda da, atomoksetin başladıktan sonra motor tiklerin ortaya çıktığı, tedavi kesildikten sonra tiklerin kaybolduğu görülmüştür. Bu durumun atomoksetin ile tetiklendiği düşünülmüştür. Ancak olgunun DEHB yakınmalarının devam etmesi, ilaç tedavisini zorunlu kılmıştır. Bu sebeple yeniden atomoksetin tedavisi başlanmış, ancak bu defa daha düşük dozda ve daha yavaş titre edilerek ayrıca aripiprazol eklenerek tedaviye devam edilmiştir. Mevcut tedavi ile yeni tik oluşumu gözlenmemesi, DEHB yakınmaları nedeniyle farmakolojik tedavi alması gereken olgularda, yakın takip ile daha düşük dozda ve daha yavaş titrasyonla atomoksetin ve

aripiprazol kombinasyonunun faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Atomoksetinin tik oluşumuna etkisi hakkındaki tartışmalar halen devam etmektedir (14, 17). Bu

konunun net olarak açıklığa kavuşturulabilmesi ve daha iyi anlaşılabilmesi için geniş örneklemlili, açık uçlu ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Polanczyk G, Jensen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 245-60.
- The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, (DSM-IV-TR). Washington (DC): American Psychiatric Association, 2000.
- Denckla MB, Bemporad JR, MacKay MC. Tics following methylphenidate administration A report of 20 cases. *JAMA* 1976; 235: 1349-51.
- Lipkin PH, Goldstein IJ, Adelman AR. Tics and dyskinesias associated with stimulant treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 859-61.
- Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2002; 58: 527-36.
- Law SF, Schachar RJ. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 944-51.
- Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future* 2004; 29: 1235-44.
- Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorder. *Neurology* 2005; 65: 1941-9.
- Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord* 2008; 11: 470-81.
- Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007990.
- Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 884-93.
- Lewis D, Linder S, Kurlan R, et al. Atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid tics in children. *Ann Neurol* 2003; 54: 106.
- Ledbetter M. Atomoxetine use associated with onset of a motor tic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 331-3.
- Párraga HC, Párraga MI, Harris DK. Tic exacerbation and precipitation during atomoxetine treatment in two children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 415-24.
- Sears J, Patel NC. Development of tics in a thirteen-year-old male following atomoxetine use. *CNS Spectr* 2008; 13: 301-3.
- Küçükköse M, Özbaran NB, Köse SG. Atomoksetin kullanımına bağlı motor tikler: olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2011; 21: 364-7.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 566-73.
- Zaimoğlu S, Arman A, Sabuncuoğlu O. Yale genel tik ağırlığının derecelendirme ölçeği güvenilirlik çalışması. 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, Ankara, 1995.
- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's synopsis of psychiatry. 10th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1235-44.
- Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort SI, Cohen DJ. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 324-8.
- Turgay A. Psikostimülanlar. Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı içinde, F. Çuhadaroğlu ve ark (eds). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2008: 647-52.