

**Olgu Sunumu / Case Report**

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2013.04

**Aripiprazol Tedavisi Sonrasında Gelişen Tik Bozukluğu****Tic Disorder Following Aripiprazole Therapy**Hasan MERAL,<sup>1</sup> Tuba AYDEMİR ÖZCAN,<sup>2</sup> Kürşat ALTINBAŞ,<sup>3</sup>  
Meltem DURAKLI ULUKÖK,<sup>4</sup> Feriha ÖZER<sup>2</sup><sup>1</sup>Çanakkale Anadolu Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Çanakkale, Türkiye<sup>2</sup>Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye<sup>3</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye<sup>4</sup>Çankaya Tıp Merkezi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Aripiprazol, dopamin D2 reseptörü ile serotonin 1A reseptörü üzerine kısmi agonistik ve serotonin 2A reseptörü üzerine antagonistik etkili bir antipsikotiktir. Tik bozukluğu, kronik motor/vokal, geçici ve başka türlü adlandırılmayan tik bozukluğunu içeren klinik bir antitedir. Psikostimülanlar ve levodopa, dopaminerjik aktiviteyi artırarak tiklerin artmasına neden olabilir. Bu yazıda, daha önce tikleri olmayan obsesif-kompulsif bozukluk tanılı ve aripiprazol başlanması sonrasında ortaya çıkan tik bozukluğu olan 22 yaşında bir erkek olgu sunuldu. Motor tik bozukluğunda son yıllarda yaygın olarak kullanılan aripiprazol, paradoksal olarak tik bozukluğu oluşturabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Aripiprazol; obsesif-kompulsif bozukluk; tik bozukluğu.

Aripiprazole is a potent anti-psychotic which exerts partial agonistic activity on serotonin 1A receptor and dopamine D2 receptor and antagonistic activity on serotonin receptors 2A. Tic disorder is a clinical entity including chronic motor/vocal, transient tic disorder not otherwise specified. Psychostimulants and levodopa may increase the tics by promoting dopaminergic activity. In this article, we report a 22-year-old male case of tic disorder who was diagnosed with obsessive-compulsive disorder without tics previously and experienced tic disorder after aripiprazole therapy. Aripiprazole, which has been widely used in the treatment of motor tic disorders in recent years may paradoxically cause tic disorder.

**Key Words:** Aripiprazole; obsessive-compulsive disorder; tic disorder.

Aripiprazol, dopamin D2 reseptörü (D2) ile serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) 1A reseptörü (5-HT1A) üzerine kısmi agonistik ve serotonin 2A reseptörü (5-HT2A) üzerine antagonistik etkili bir antipsikotiktir. Aripiprazolün D2 reseptörleri üzerine kısmi agonist olması, dopamin düzeyinin yüksek olduğu durumlarda D2 reseptörlerine antagonistik etki göstermesi-

ne, dopamin düzeyinin düşük olduğu durumlarda ise agonistik etki göstermesine yol açar. Bu durum aripiprazolün antidopaminerjik yan etkilere neden olmaktansa daha çok nigrostriatal bir düzenleyici gibi davranmasına yol açar. Klasik antipsikotik ajanların aksine bu düzenleme sayesinde istenmeyen extrapiramidal yan etkiler daha az görülmektedir.<sup>[1]</sup>

Tik bozukluğu, kronik motor/vokal, geçici ve başka türlü adlandırılmayan tik bozukluğunu içeren klinik bir antitedir.<sup>[2]</sup> Tikler, fenomenolojik olarak basit/kompleks motor, basit/kompleks fonik, sensöriyel olarak sınıflandırılabilir.<sup>[3]</sup> Psikostimülanlar ve levodopa, dopaminerjik aktiviteyi artırarak tiklerin artmasına neden olabilir. Bu hastaların kaudat çekirdeklerinde artmış dopaminerjik aktivitenin saptanması, tik bozukluklarında dopaminerjik teorisinin doğmasına neden olmuştur. Ancak dopaminerjik teori, tik bozukluklarının patofizyolojisini tek başına yeterince açıklayamamaktadır. Aripiprazol, extrapiramidal yan etkilerinin daha az olması nedeni ile özellikle çocuk ve ergenlerde tik bozukluğu tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve başarılı yanıtlar alınmıştır.<sup>[3-5]</sup>

Biz bu yazımızda, daha önce tikleri olmayan obsesif-kompulsif bozukluk tanılı hastada aripiprazol başlanması sonrasında ortaya çıkan motor tikler nedeniyle tik bozukluğunda gün geçtikçe daha yaygın olarak kullanılan aripiprazolün paradoksal olarak tik bozukluğu oluşturabileceğini bildirmek istedik.

### OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında, bekar, ilkökul mezunu erkek hastanın psikiyatrik öyküsünden, ilk kez beş yıl önce, eğer zengin olursa insanların kendisine değer vereceği, mutluluğun ancak para ile mümkün olabileceği şeklinde obsesyonların başladığı öğrenildi. Hastada obsesyonların şiddeti arttıkça normal bir çalışma ile zengin olmanın mümkün olamayacağı fikrinin yerleşmesi nedeni ile neredeyse sürekli şans ve talih oyunları oynama kompülsiyonlarının geliştiği ve sosyalliğinin azaldığı öğrenildi. Sonraki yıllarda tüm zamanını giderek artan bir şekilde şans oyunları için harcamaya başladığı ve en sonunda elindeki tüm parasını bu oyunlar için harcadığı anlaşıldı. Bu oyunları oynamadığı dönemde yoğun anksiyete yaşayan hastanın, anne ve üvey babasına da bu oyunları oynamaları yönünde baskı yapmaya başladığı öğrenildi. Takip edildiği psikiyatrist tarafından obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) tanısı ile sertralin ve yapılandırılmış bilişsel davranışçı terapi planlanan hastanın sertralin dozunun kademeli olarak 200 mg/gün'e çıkarıldığı, yeterli yanıt alınamayınca güçlendirme

amaçlı ketiapin eklendiği ancak ketiapin başlanması sonrasında sommolans gelişmesi üzerine hastanın kendi isteği ile ketiapini bıraktığı öğrenildi. Daha sonra hastaya güçlendirme tedavisi için aripiprazol 5 mg/gün başlanmış ve iki hafta sonra 10 mg/güne çıkılmıştı. Aripiprazol 10 mg/gün dozuna çıkıldığında hastanın sağ omzunda istemsiz hareketler görülmesi üzerine hasta kliniğimize yönlendirildi.

Biz bu istemsiz hareketlerin basit motor tik olduğunu düşündük. Bu istemsiz hareketler belirli bir periodisite göstermeyen, asenkron, öncesinde öncül bir his barındırmayan, bazen kümelenme özellikleri gösteren ve arkaya doğru klonik, rotatuar tarzda 1-2 sn süren fokal motor devinimler şeklinde istemli olarak bir süre baskılanabilen ancak artan gerilimle daha şiddetli olarak tekrar ortaya çıkan motor tiklerdi. Hasta ile yapılan görüşmede bu motor fenomenin, kompülsiyon özelliklerini barındırmadığını saptadık. Bu motor fenomen, obsesyona bir tepki olarak gelişmiyordu ve hasta geçici bir süre bu motor fenomeni baskılayabiliyordu. Aripiprazole bağlı olarak geliştiğini düşündüğümüz bu fokal motor tikler nedeni ile hastanın kullanmakta olduğu aripiprazol kesildi ve ilacın kesilmesinden iki gün sonra tikler tamamen kayboldu. Obsesif-kompulsif bozukluk ile tik bozukluğunun yakın ilişkisi nedeni ile geçici tik bozukluğunu dışlamak amaçlı bir süre sonra aripiprazol tekrar başlandı. Ancak bu kez 5 mg/gün dozunda aynı fokal motor tiklerin daha şiddetli olarak ortaya çıkması üzerine aripiprazol ikinci kez kesildi. Beş gün kadar sonra hastanın motor tiklerinin tekrar kaybolması bu motor tiklerin aripiprazole bağlı olduğunu düşündürdü. Bu beklenmeyen yan etki için olgunun Naranjo skoru 9 olarak hesaplandı.<sup>[6]</sup>

Hastanın nörolojik muayenesi, elektroensefalogramı rutin kan parametreleri ve kranial görüntülemeleri normal sınırlarda idi. Standart zeka testlerinde IQ'su 104 olarak tespit edildi. Ailesinde tik bozukluğu tanılı başka bir birey yoktu. Kendisinde de daha önceleri tik bozukluğunu düşündüren bir yakınma veya tik bozukluğuna dair bir rapor yoktu. Tik bozukluğu ayırıcı tanısında sorguladığımız

dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve Gilles de la Tourette sendromu lehine herhangi bir bulgu saptanmadı. Psikiyatrik değerlendirilmesinde obsesif-kompulsif kişilik özellikleri ile birlikte, depresif belirtiler ve sosyal izolasyonun bulunduğu ve dürtü denetimi ile ilgili zorlukların belirgin olduğu bir yapının varlığı tespit edildi.

### TARTIŞMA

Aripiprazol, OKB ve tik bozukluğu birliğinde etkili olduğuna dair bildirilerle paralel olarak son zamanlarda bu hastalıkların tedavisinde daha sık tercih edilmeye başlanmıştır.<sup>[1]</sup> Aripiprazolün tik bozukluğu tedavisindeki olumlu sonuçlarını, hipodopaminerjik etki altında fonksiyonel agonistik (D2, 5HT1A) ve işlevsel antagonistik etkileri ile birlikte mezolimbik/mezokortikal dopaminerjik inhibisyon ile prefrontal serotonerjik modülasyon aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir.<sup>[1,3,4]</sup>

Bildiğimiz kadarıyla, ulusal ve uluslararası yazında daha önce tik bozukluğu bulunmayan bir olguda aripiprazolün tik bozukluğu geliştirdiğine dair bir bildirim bulunmamaktadır. Sadece, 15 olguyu değerlendiren bir bildirimde, aripiprazol kullanımı ile Gilles de la Tourette sendromlu bir olguda vokal tiklerde kötüleşme ve kronik vokal tiki olan başka bir olguda yeni bir motor tik gelişimi davranışı bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Her iki olguda da daha önce de tik bozukluğu rapor edilmişti, bizim olgumuzda ise daha önce tik bozukluğu rapor edilmemişti.

Bizim olgumuzda tik bozukluğunun, aripiprazole bağlı olarak nasıl geliştiğini açıklayabilmek tam olarak mümkün olmadı. Olgumuzda OKB nedeni ile bu tedavinin başlanması ve OKB'li olgularda tik bozukluğunun daha sık gelişmesi<sup>[7]</sup> bizim olgumuzda da tik bozukluğuna eğilim olabileceğini düşündürdü. Bu eğilim ile birlikte dopaminerjik parsiyel agonistik etki de tik bozukluğunun ortaya çıkmasından sorumlu olabilir. Çünkü tik bozukluğu bulunan bireylerde kaudat çekirdek ve rafe çekirdek gibi nigrostriatal yolda etkili birçok merkezde dopaminerjik bir hiperaktivite vardır. Aripiprazolün D2 ve 5HT1A reseptörleri üzerindeki parsiyel agonistik etkileri doza bağımlı

olarak dopaminerjik aktivite artışına ve dolayısıyla tik bozukluğunun gelişmesine neden olmuştur.<sup>[1,2,4,8-10]</sup> Hastanın eşzamanlı kullanmış olduğu sertralininde dopamin gerilimini kısmen bloke ediyor olması bu etkinin potansiyelize olmasına neden olmuş olabilir.<sup>[1-3,6,7]</sup> Ancak mekanizma ile ilişkili açıklamalarımız konuya ilişkin ulusal ve uluslararası yazındaki yetersizlik nedeniyle çıkarımdan öteye gitmemektedir. Biz bu olguda, aripiprazol kullanımı ile alışılmadık bir istenmeyen etki olarak gelişen tik bozukluğunu bildirerek, bu ajanla paradoksal olarak tik bozukluğu gelişebileceğine dair klinisyenlerin dikkatini çekmek istedik.

### KAYNAKLAR

1. Kastrup A, Schlotter W, Plewnia C, Bartels M. Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:94-6.
2. Bloch MH, Leckman JF. Tic Disorders. In: Martin A, Volkmar F, editors. *Lewis' Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 569-83.
3. Özbek-Erer S. Tik bozuklukları ve Tourette Sendromu. *Hareket Bozuklukları*. Editör: Elilib B. Ankara: Rotatıp; 2011. s. 379-90.
4. Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:197-205.
5. Ayraller Taner H, Güney E, Taner Y. Tourette bozukluğunda ilaç tedavisi pharmacological treatment of tourette disorder. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2013;5:246-59.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
7. Mancebo MC, Garcia AM, Pinto A, Freeman JB, Przeworski A, Stout R, et al. Juvenile-onset OCD: clinical features in children, adolescents and adults. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:149-59.
8. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11:622-32.
9. Pessina E, Albert U, Bogetto F, Maina G. Aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant

obsessive-compulsive disorder: a 12-week open-label preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:265-9.

10. Lai CH. Aripiprazole treatment in an adolescent

patient with chronic motor tic disorder and treatment-resistant obsessive-compulsive disorder *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:1291-3.