

Tourette Bozukluğunda İlaç Tedavisi

Pharmacological Treatment of Tourette Disorder

Hande Ayraller Taner, Esra Güney, Yasemen Taner

ÖZET

Tourette bozukluğu motor ve vokal tiklerle karakterize kronik bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Hastalığın seyrinde belirtilerde zaman zaman düzelmeler ve alevlenmeler görülebilmekte ve belirtiler hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Hastalar belirtilerinin tedavisi için uzun süre ilaç tedavisi almak zorunda kalmakta ve bunun yanı sıra pek çok ilaç yan etkisi ile karşılaşmaktadırlar. Tourette bozukluğu belirtilerinin farmakoterapi ile kontrolü kimi olgularda klinisyenleri ciddi bir şekilde zorlamaktadır. Tourette bozukluğu tedavisinde en sık alfa 2 reseptör agonistleri ve antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Tourette bozukluğu tedavisinde en sık kullanılan yeni nesil antipsikotikler risperidon ve aripirazoldür. Bunun yanı sıra çelişkili sonuçları olan dopamin agonistleri, tetrabenazin, topiramet, levitirasetam ve delta-9-tetrahidrokannabinol ile yapılan yeni çalışmalar da mevcuttur.

Anahtar Sözcükler: Tourette Bozukluğu, tikler, antipsikotik ilaçlar.

ABSTRACT

Tourette disorder is a chronic neuropsychiatric disorder characterized by vocal and motor tics. The course of the disorder shows waxing and waning pattern and symptoms adversely affect patients' quality of life. Patients use psychopharmacologic agents for long periods to control their symptoms during which they also struggle with drug related side effects. Clinicians face serious difficulties in controlling symptoms with psychopharmacological agents. Primarily alpha 2 receptor agonists and antipsychotic drugs have been used in the treatment of Tourette disorder. Risperidone and aripiprazole are the most commonly used new generation antipsychotics in the treatment. In addition there are contradictory findings regarding the use of dopamine agonists, tetrabenazine, topiramate, levitiracetam, and delta-9-tetrahydrocannabinol in these patients

Keywords: Tourette disorder, tics, antipsychotic drugs.

Tourette bozukluğu motor ve vokal tiklerle karakterize kronik nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Tarihte ilk kez 1432 yılında Sprenger ve Kraemer tarafından “Cadıların Çekici” (Malleus Maleficarium) adlı motor ve vokal tikleri olan bir papazın anlatıldığı bir kitapta yer almıştır. 1885 yılında 9 hastada çocukluk başlangıçlı tikler ve kontrol edilemeyen sesler ve sözler çıkarma ile Fransız nörolog Gilles de la Tourette tarafından tanımlanmıştır. Bozuklukta çocuk çağı başlangıçlı stereotipik anormal davranışlar yapma, sesler çıkarma öyküsü bulunur. Bu hastalarda ekolali, koprolali görülebilir. Kalımsal özelliklerin yoğun olduğu bu bozuklukta, belirtiler zaman zaman alevlenmeler ve azalmalar gösterebilir. Tedavide ilaç tedavisi, cerrahi yöntemler ve çeşitli davranışsal terapiler kullanılmaktadır. [1,2] Hastalığın farmakoterapisinde sıklıkla alfa iki reseptör agonistleri ve antipsikotikler ön plandadır. Bunun yanı sıra halen üzerinde çalışılan pek çok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bu derlemede Tourette bozukluğu psikofarmakolojisinde kullanılan ilaçlar ve bu konudaki yeni gelişmeler gözden geçirilmiştir.

Tanımı

Tourette bozukluğunun tanısı, öyküye ve tiklerin gözlemlenmesine dayanır. DSM-IV-TR tanı ölçütleri arasında eş zamanlı olarak ya da hastalık sırasında kimi zaman birden çok motor ve vokal tikin bir arada bulunması ve bu belirtilerin en az 1 yıldır devam ediyor olması bulunmaktadır.[3] Eşlik eden davranış problemlerinin gözlenmesi [özellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve obsesif kompulsif bozukluk] ve ailede benzer belirtilerin bulunması tanıyı güçlendirir.

Tourette bozukluğundaki tikler ani, kısa, aralıklı, istemsiz veya yarı-istemli hareket (motor tikler) ve seslerden (fonik ya da vokal tikler) oluşur. Tikler çoğu hastada karşı konulamaz ve istemsiz olmalarına karşın, bazı bireylerde değişik sürelerde baskılanabilir.[4] Tourette bozukluğu çocuk ve ergenlerde belirgin bir zorlanma ve sıkıntıya yol açmanın yanı sıra toplumsal ve akademik anlamda ciddi işlevsellik kaybına yol açar. Tourette bozukluğu, DEHB, obsesif kompulsif bozukluk, zayıf dürtü kontrolü ve diğer psikiyatrik bozukluklarla (anksiyete ve duygudurum bozuklukları, öğrenme bozuklukları, uyku bozuklukları, bağlanma bozukluğu, karşı olma-karşı gelme bozukluğu, kendini yaralama davranışı) çok sık birliktelik gösterir.[4,5]

Bozukluğun dünya çapında prevalansı 5-18 yaş aralığındaki çocuk ve gençlerde %0.4 ile %3.8 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kızlardan yaklaşık 3 kat fazladır.[6]

Bunların dışında bozukluğun “kötü gidişli Tourette bozukluğu” olarak tanımlanan bir türü mevcuttur. Tourette bozukluğu belirtileri sebebiyle ikiden fazla acil servis başvuru ya da bir kez hastaneye yatış öyküsü bulunanlara “kötü gidişli Tourette bozukluğu” denilir.[7] Tourette bozukluğu nedeniyle takipli 333 çocuğun 3 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada, bu çocukların 17’sinin (%5.1) kötü gidişli Tourette bozukluğu ölçütlerini karşıladığı belirtilmiştir. Bu hastaların hastaneye ve acil servise başvuru nedenleri tik nedenli yaralanmalar, kendini yaralama davranışı, kontrol edilemeyen şiddet, saldırganlık davranışı ve intihar düşüncesi/girişimleridir. Kötü gidişli Tourette bozukluğu bulunan hastalar diğer Tourette bozukluğu tanısı alan hastalarla karşılaştırıldığında, bu hastalarda obsesif kompulsif bozukluk öyküsünün ve kompleks tiklerinin daha sık olduğu belirlenmiştir. Kötü gidişli Tourette bozukluğunda kopropraksi, kopropraksi, duygudurum bozukluğu ve özkıyım düşüncesi daha sık ve ilaç tedavisine yanıt daha düşüktür.[7]

Etyoloji

Tourette bozukluğu genetik, nörokimyasal, nöroanatomik ve immunolojik faktörlerin sebep olduğu bir hastalıktır. İkiz çiftler eş hastalanma, kalıtılabilirliğin ölçümünü ve böylece fenotipin ne kadarının genetik faktörlerden etkilendiğini değerlendirmeyi sağlar. Tourette bozukluğu’nun monozygot ikizlerinde dizigot ikizlerinden daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan bir ikiz çalışmasında, monozygot ikizlerinde Tourette bozukluğu için yüksek eş hastalanma oranı (%56) saptanmıştır. Kronik tik bozukluklarının tümü bir arada değerlendirildiğinde daha yüksek bir eş hastalanma oranı (%94) bildirilmiştir. Fakat Tourette bozukluğu belirtilerinin klinik ağırlığının genetik bir bağlantısının olmadığı, belirtilerin derecesinin doğum sonrası ve doğum öncesi çeşitli faktörlerle ilişkili olduğu belirlenmiştir.[8] Bu alanda dizigot ikizlerle yapılan çok daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Tourette bozukluğunun dizigotik ikizlerdeki eş hastalanma oranı %8 olarak saptanmıştır. Bu bulgu Tourette bozukluğunda genetik faktörlerin önemli bir etken olduğunu göstermektedir.[9]

Başlangıçta Tourette bozukluğu gelişiminden sadece bazal gangliyonlar sorumlu tutulmuştur. Ancak sonrasında yapılan çalışmalar frontal korteks, talamus ve paralimbik bölgelerin de hastalığın gelişmesinde önemli olduğunu göstermiştir. Tourette bozukluğu etyolojisinde bazal gangliyonlar ve kortikostriatal talamo-kortikal anormallilerin rol oynadığına yönelik güçlü kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda Tourette bozukluğunda paralimbik bölgeler-

de ve ventral prefrontal kortekste; özellikle orbitofrontal, inferior insular, parahipokampal bölgelerde hipometabolizma saptanmıştır. Benzer şekilde ventral striatumu da içeren subkortikal bölgelerde de hipometabolizma bildirilmiştir.[1,10,11]

Dopamin 2 (D2) reseptör blokaj etkisi güçlü olan antipsikotiklerin Tourette bozukluğu tedavisindeki etkinliğinin gözlenmesi, Tourette bozukluğu etyopatogenezinde dopaminerjik sistemin önemli bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Özellikle belirgin D2 reseptör blokajı etkisi bulunan antipsikotiklerin, Tourette bozukluğu olan hastalarda ventral striatumdaki artmış dopaminerjik aktiviteyi azaltığı düşünülmektedir.[12] Tourette bozukluğunda serotonerjik sistemin de etkilendiğine dair bulgular da mevcuttur. Son yıllarda beyin proton magnetik rezonans spektroskopisiyle Tourette bozukluğu nörokimyası aydınlatılmaya çalışılmıştır.[1,13]

Tik bozukluğu bulguları 1800'lü yıllardan itibaren enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Akut romatizmal ateş sonrasında oluşan Sydenham koresi; Tourette bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve DEHB gibi, bazal gangliyonlar, bunlarla ilgili kortikal bölgeler ve talamik bölgelerle ilişkilidir.[14] A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının Tourette bozukluğu bulgularını alevlendirdiğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan nöropsikiyatrik bozukluklar sonraki dönemde PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) olarak adlandırılmıştır. Bu grup hastalıklarda kaudat nukleus ve putamene karşı antikolar saptanmıştır.[14]

Tedavi

Tourette bozukluğu tedavisinde ilk aşamada çocuk, aile ve öğretmenlerin hastalık konusunda bilgilendirilmesi gereklidir. Bulgular çocuğun okul başarısını, kişisel ilişkilerini ve hayat kalitesini etkilemeye başladığında, farmakoterapi öncelikli tedavi yöntemidir. Tedavide ana amaç, tiklerin tamamıyla kaybolması değil, çocuğun bu tiklerden dolayı duyduğu rahatsızlık hissi ve utancı en düşük seviyede tutacak şekilde tiklerin kontrolünü sağlamak olmalıdır.[5]

Tourette bozukluğunun farmakolojik tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar alfa iki reseptör agonistleri ve antipsikotik ilaçlardır.

Alfa-2 Reseptör Agonistleri

Alfa-2 reseptör agonistleri tiklerin kontrolünde orta düzeyde bir etkiye sahiptirler. Geçmişte alfa-2 agonistlerden en sık kullanılan ajan klonidin olmasına karşın, günümüzde daha az sedasyon yapması ve günde tek doz kullanım avantajıyla guanfasin tercih edilmektedir. Özellikle DEHB ve tik bozukluklarının bir arada bulunduğu olgularda klonidin, tek başına ya da metilfenidat ile birlikte kullanılabilir.[15]

Klonidinin tablet ve transdermal formları mevcuttur; dozu 0,05 mg/gün olarak başlanıp, 0,1-0,3 mg/gün'e çıkılabilir. Klonidine bağlı olarak en sık görülen yan etkiler anksiyete artışı ve uykusuzluktur. EKG ve kan basıncının tedavi başlangıcında ve kontrollerde değerlendirilmesi önerilir. Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda klonidinin Tourette bozukluğu tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir [16].

Guanfasin 0,5 mg/gün başlanıp günde 3 kez 1mg'a kadar kullanılabilir. Guanfasinin en sık görülen yan etkileri sedasyon, baş ağrısı, sersemlik hissi, irritabilite ve ağız kuruluğudur. Guanfasin ile tedavi edilen bazı çocuklarda senkop görülmüştür.[17] Tiklerin ve DEHB'nin birarada olduğu çocuklarda guanfasinin etkinliğini araştıran plasebo kontrollü bir çalışmada, guanfasin kullanan grupta öğretmen değerlendirme ölçeği puanları %37 azalırken, bu oran plasebo grubunda %8 olarak saptanmıştır. Ayrıca guanfasin kullanan grupta tik yoğunluğunda %31'lik bir düşüş gözlenirken, plasebo grubunda herhangi bir değişiklik bulunmamıştır.[18]

Tipik ve Atipik Antipsikotikler

Tourette bozukluğu tedavisinde uzun süre tipik antipsikotiklerden haloperidol ve pimozid üzerinde durulmuştur.[16] Yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada pimozidin, tiklerin kontrolünde etkinlik ve yan etki yönünden haloperidol'den üstün olduğu saptanmıştır. Her iki ilacın da ortalama 3.4 mg/gün dozunda kullanıldığı yine aynı çalışmada, haloperidol ile tedaviyi kısıtlayıcı yan etkilerin oranı %41 olarak saptanmıştır.[20] Pimozidin Tourette bozukluğu tedavisinde diğer antipsikotiklerle ve plaseboyla karşılaştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında pimozidin plaseboya göre üstün olduğu saptanmıştır. Aynı metaanaliz kapsamında değerlendirilen bir çalışmada haloperidol ile kıyaslanınca daha üstün bulunmuştur. İki çalışmada ise etki açısından haloperidol ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Haloperidol ile karşılaştırıldığında pimozidin daha az sıklıkta yan etkiye yol açtığı belirlenmiştir. Yine aynı metaanaliz çalışmasında etki açısından pimozid ve risperidon arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.[21] Haloperidol,

flufenazin ve klonidinin Tourette bozukluğundaki etki ve yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada flufenazinin etkinliği kanıtlanmış ve haloperidole göre daha az yan etkisinin olduğu bildirilmiştir.[22]

Tipik antipsikotiklerin yan etki profilleri kullanımlarını zorlaştırmakta ve atipik antipsikotiklerin tercih edilmesine neden olmaktadır.[19] Özellikle öfke ve saldırganlık gibi belirtilerin ön planda olduğu hastalarda atipik antipsikotikler sıklıkla tercih edilmektedir.[23]

Atipik antipsikotiklerden Tourette bozukluğu tedavisinde en iyi incelenmiş ilaç risperidondur. Risperidon 1993 yılında Tourette bozukluğu tedavisi için FDA onayı almıştır. Risperidonun D2 ve 5HT reseptörlerine yoğun afinitesi vardır.[16] Çocuk ve erişkin 26 Tourette bozukluğu hastasının (6-62 yaş aralığında) dahil edildiği bir çalışmada 16 hastaya risperidon, 16 hastaya da plasebo verilmiştir. Risperidon kullanan hastalarda plaseboya göre Tourette bozukluğu belirtilerinde daha belirgin düzelme görüldüğü saptanmıştır.[24] Tourette bozukluğu olan 48 ergen ve erişkinin dahil edildiği farklı bir çalışmada 24 hastaya 0.5-6 mg/gün risperidon (ortalama 2.5 mg/gün), 24 hastaya ise plasebo verilmiş; risperidon ve plasebo grupları arasında distonik reaksiyon ve diskinetik hareketler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Risperidon grubunda en sık görülen yan etkinin yorgunluk ve somnolans olduğu belirlenmiştir.[25] Tourette bozukluğu tanısı bulunan 21 hastanın (7-17 yaş arasında) dahil edildiği bir çalışmada ise risperidon ve klonidinin Tourette bozukluğu tedavisinde etkinliği karşılaştırılmış; iki grup arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak komorbid obsesif kompulsif bozukluk tanısı bulunanlarda risperidon daha etkin bulunmuştur.[26]

Ziprasidon ile yapılmış plasebo kontrollü bir çalışmada ziprasidonun tiklerde %39 oranında etkili olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada 56 gün boyunca takip edilen 28 hastadan sadece birinde ziprasidona bağlı akatizi saptanmış ve bu yan etki doz azaltımıyla düzelmiştir. [27]

Tourette bozukluğu tedavisinde kullanılan atipik antipsikotik ilaçlardan bir diğeri aripiprazoldür. Başlangıç dozu olarak 5 mg/gün aripiprazol kullanılan bir çalışmada, aripiprazolün tik belirtilerini kontrol etmede etkin olduğu saptanmıştır.[28] Tedaviye dirençli tik bozukluğu bulunan 24 çocuk ve ergenle yapılan bir başka çalışmada, ortalama 12.3 mg/gün aripiprazolün hastaların tümünde tik belirtilerini azalttığı bildirilmiştir. Fakat hastaların %22'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırmıştır. Bu çalışmada aripiprazol ile en sık bildirilen yan etkiler kilo alımı, akatizi ve sedasyondur.[29] Çocuk ve ergenlerde yapılan farklı bir çalışmada ortalama 3.3 mg/gün aripiprazolün, Yale Global Tik Değerlendirme Ölçeğinde (YGTDO) motor, sesli ve toplam tik

puanlarında tedavi öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı farklılık bildirilmiştir.[30] Daha önce Tourette bozukluğu nedeniyle kullanılan çeşitli tedavilerden yararlanmamış, 12 yaşında bir olguda aripiprazolün 10 mg/gün başlangıç dozunun ardından, 20 mg/gün dozunda tik belirtilerinde belirgin yararlılığı olduğu gösterilmiştir. Bu olguda ilk haftada gözlenen hafif somnolans dışında herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.[31] Pimozid ve aripiprazolün kardiyovasküler güvenilirlik açısından karşılaştırıldığı 24 aylık bir izlem çalışmasında, aripiprazolün (ortalama 5.3 mg/gün) EKG'de anlamlı bir değişme yapmadığı saptanmıştır. Aripiprazol kullanılan 25 hastadan birinde saptanan hipertansiyonun ilaç dozunun azaltılmasıyla düzeldiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonunda pimozid (ortalama 4.4 mg/gün) kullanılan grupta kan basıncında düşme, QT ve Qtc intervalinde uzama bildirilmiştir.[32]

Olanzapinin Tourette bozukluğunda kullanımıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Yapılan 6 haftalık bir çalışmada olanzapinin YGTDÖ'de %30'luk bir düşüş sağladığı saptanmış; ayrıca eşlik eden DEHB tanısı olan hastalarda DEHB belirtilerinde başlangıca göre %33-50 oranlarında bir düzelmeye gösterilmiştir. Bunun yanı sıra hastaların davranışsal belirtilerinde de azalma olduğu görülmüştür. Olanzapin ile ilgili en sık belirtilen yan etkiler sedasyon ve kilo alımı olmuştur.[33] On hastanın 8 hafta boyunca incelendiği ortalama 14.5 mg/gün olanzapin kullanılan bir başka çalışmada da olanzapinin Tourette bozukluğu tedavisinde etkin olduğu gözlenmiştir.[34] 20-44 yaşları arasında Tourette bozukluğu tanısı bulunan 10 erişkin hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama 10.9 mg/gün olanzapin kullanılmış, hastaların yarısında YGTDÖ'de 20 puan ve üzerinde düşme gözlenmiştir. 2 hasta yoğun sedasyon yan etkisi dolayısıyla çalışmadan çekilmiştir.[35]

Ketiypin ise D2 reseptörlerinden daha çok 5-HT₂ reseptörlerine etkisi olan bir atipik antipsikotik ilaçtır. Ketiypinin Tourette bozukluğunda kullanımına dair çeşitli olgu bildirimleri ve kontrollü çalışmalar mevcuttur.[16] Ortalama yaşları 11.4 yıl olan Tourette bozukluğu hastalarının incelendiği 8 haftalık açık uçlu bir çalışmada, 72.9±22.5 mg/gün ketiypin ile belirtilerde %30-100 arasında düzelmeye olduğu saptanmıştır.[36] 8-18 yaşları arasında Tourette bozukluğu olan hastaların dahil edildiği farklı bir çalışmada, 25 mg/gün başlangıç dozunun ardından, 4. ve 8. haftalarda sırasıyla ortalama 114.6±51.6 mg/gün ve 175.0±116.8 mg/gün ketiypin ile Tourette bozukluğu belirtilerinde belirgin düzelmeye saptanmıştır. Bu çalışmada ketiypinin hafif fakat anlamlı bir kilo artışına neden olduğu görülmüştür.[37]

Tourette bozukluğu tedavisinde farklı antipsikotiklerin de etkinliği denenmiştir. Sülpriid hem antipsikotik hem de antidepresan aktivitesi bulunan

seçici dopamin D2 reseptör antagonistidir.[16] Sülpriid ile tedavi edilen 63 Tourette bozukluğu'lu hastanın (10-68 yaş aralığında) değerlendirildiği bir çalışmada 400 mg/gün dozunda tiklerin yoğunluğunda %59 oranında bir azalma saptanmıştır.[38] Farklı bir çalışmada Tourette bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde sülpriid ile 6 haftalık tedavi sonucunda, motor ve vokal tiklerde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışmada hastalarda görülen yan etki sıklığının az olduğu belirtilmiş ve en sık görülen yan etkinin sedasyon olduğu bildirilmiştir.[39] Bunun yanı sıra, Tourette bozukluğu tedavisinde amistiülpriidin etkinliğini gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur.[40-42]

Diğer Farmakolojik İlaçlar

Tourette bozukluğu tedavisinde dopamin agonistlerinin kullanımı ile ilgili yayınlar mevcuttur. Dopamin agonistleri ropinirol ve pramipexol özellikle Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılmaktadır. Tourette bozukluğu tedavisinde levadopa ve ropirinol kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.[43,44] Yine bir dopamin agonisti olan pergolid Tourette bozukluğu tedavisinde denenmiştir. Fakat kardiyak yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilmiştir. Pergolid özellikle presinaptik D2 otoreseptörler üzerine etkili olup sinaptik aralıktaki dopamin miktarının azalmasına neden olmakta, böylece post-sinaptik D2 reseptörlerindeki dopamin etkisini azaltmaktadır.[45]

Tetrabenazin Tourette bozukluğu tedavisinde kullanılabilecek güçlü bir tik baskılayıcı ajandır. Tetrabenazin veziküler monoamin taşıyıcısı 2'yi bloke eder ve böylece presinaptik dopamin, serotonin ve norepinefrin düzeylerini düşürür. Ayrıca zayıf bir D2 blokaj etkisi de vardır. Fakat serotonin düzeyindeki azalma depresif semptomlara, dopamin düzeyindeki azalma ise akatizi ve ekstrapiramidal sistem yan etkilerine neden olabilmektedir. Ayrıca nadir de olsa ciddi ölümcül bir yan etki olan malign nöroleptik sendroma da neden olabileceği bildirilmektedir.[46]

Bir antiPILEPTİK ilaç olan topiramate güçlü bir gamaaminobütirik asit (GABA) inhibitörüdür. GABA Tourette bozukluğunda ki kortikostriatotalamik döngüde rol alır. Topiramate bazal gangliyonlardaki anormal nöronal ateşlemeyi azaltarak tiklerin azalmasına neden olabilir. Topiramatin tiklerin tedavisinde alternatif bir ilaç olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.[47] Tiklerin kontrolünde denenmiş bir başka GABA inhibitörü de levatirasetamdir. Levatirasetamın Tourette bozukluğu tedavisinde etkin olduğunu gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur.[48-50] GABA-B inhibitö-

rü olan baklofenin tik bozukluklarındaki etkinliği ile ilgili yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada baklofenin tik bozukluklarında etkili olduğu saptanmıştır.[51]

Tütün psikoaktif olan alkolooid nikotin içerir. Her ne kadar sağlığa zararlı birçok etkileri olsa da bazı hastalıklar için terapötik etkinliği bulunabilir. Nikotinin Parkinson hastalığı, şizofreni, DEHB, depresyon tedavisinde etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır. Nikotin, nikotinic asetilkolin reseptörlerinin potent bir agonistidir.[52] Kortikal inhibisyonda azalmış uyarılmaya neden olarak tiklerde azalmaya neden olabilir. Tek başına nikotinin tik bozukluğunda etkin olduğunu gösteren yayınların yanı sıra, haloperidol ve nikotinin birlikte kullanımının tikleri azalttığına dair yayınlar mevcuttur.[53,54] 7 mg/24 saat etkisi bulunan nikotin bandı ve haloperidolün birlikte kullanıldığı çift kör randomize bir çalışmada, Tourette bozukluğu tedavisinde haloperidol ile birlikte kullanılan nikotin davranış sorunlarını kontrol etmede plaseboya göre daha etkin bulunmuştur. Nikotin kullanımıyla ortaya çıkan en sık yan etkinin bulantı ve kusma olduğu bildirilmiştir.[55] Dört Tourette bozukluğu hastasına 2 adet 10 mg nikotin içeren transdermal nikotin bandının 48 saat boyunca ardışık olarak yapıştırılması yöntemiyle yapılan açık uçlu bir çalışmada, 4 hafta sonrasına kadar tiklerde azalma olduğu gözlenmiştir.[56]

Androjenlerin Tourette bozukluğu patofizyolojisinde yer aldığını destekleyen kanıtlar vardır. 1990 yılında bildirilen iki olgu sunumunda Tourette bozukluğu tanısı almış olan iki atletin anabolik steroid (stanazolol ve methandrostenolon) kullanımı sonrasında tiklerinde artış olduğu bildirilmiştir.[57] Testosteron sentezinde rol oynayan bir enzim olan 5 alfa redüktazı inhibe eden finasterid benign prostat hipertrofisi ve alopesi tedavisinde kullanılmaktadır. Bir çalışmada Tourette bozukluğu olan hastalarda 18 hafta boyunca 5 mg/gün finasterid kullanılmıştır. Bu çalışmada finasterid etkili bulunmuştur. On hastadan ikisinde libido azalması ve ereksiyon güclüğü nedeniyle tedavi sonlandırılmak zorunda kalmıştır.[58] Otuzdört yaşında 25 yıldır Tourette bozukluğu tanısı bulunan bir başka olguya kullanmakta olduğu tedaviye ek olarak 5mg/gün finasterid eklenmiş ve yan etki olmaksızın Tourette bozukluğu belirtilerinde belirgin azalma saptanmıştır.[59]

Tourette bozukluğu tedavisinde cannabis sativa ve psikoaktif etken maddesi olan delta-9-tetrahidrokannabinol (delta-9-THC) kullanımına dair yayınlar mevcuttur. Tourette bozukluğu tanısı olan hastalarda yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, delta-9-THC'nin tiklerde ve obsesif kompulsif davranışlarda azalma sağladığı saptanmıştır. Bu çalışmada belirtilerdeki düzelme ve kandaki delta-9-THC'nin bir metaboliti olan 11-hidroksi-

Delta(9)-tetrahidrokannabinol konsantrasyonu arasında önemli bir bağlantı saptanmıştır ve tedaviye bağlı herhangi bir ciddi yan etki gözlenmemiştir.[60] Bir başka çalışmada, 6 hafta boyunca delta-9-THC kullanılan Tourette bozukluğu tanılı 24 hastada, delta-9-THC'nin bilişsel işlevlerde herhangi bir bozulmaya neden olmadığı saptanmıştır. Sadece 1 hasta anksiyete ve huzursuzluk nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.[61]

Sonuç

Tourette bozukluğu yaşam kalitesini düşüren, ciddi sonuçları olabilen kronik bir nöropsikiyatrik bozukluktur.[62] Hastalar uzun süre ilaç kullanmak zorunda kalmakta bu da ilaç yan etkileri başta olmak üzere birçok ek zorluklara neden olmaktadır. Kullanım kolaylığı olan, yan etkisi az olan yeni moleküller bu hastalığın tedavisinde umut ışığı olmaktadır.

Kaynaklar

1. Bloch MH, Leckman JF. Tic disorders. In Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, 4th ed. (Eds A Martin, FR Volkmar):569-583. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2007.
2. McNaught K St.P, Mink JW. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nat Rev Neurol* 2001; 7:667-676.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
4. Carter AS, Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. A prospective longitudinal study of Gilles de la Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:377-85.
5. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345:1184-1192.
6. Robertson MM. The Gilles de la Tourette Syndrome: the current status. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 97:166-175.
7. Cheung MY,Shahed C, Jankovic J. Malignant Tourette syndrome. *Mov Disord* 2007; 22:1743-1750.
8. Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 1992; 42:652-658.
9. Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:815-820.
10. Braun AR, Stoetter B, Randolph C, Hsiao JK, Vldar K, Gernert J et al. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. I: regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9:277-291.

11. Braun AR, Randolph C, Stoetter B, Mohr E, Cox C, Vldar K et al. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. II: relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness, *Neuropsychopharmacology* 1995; 13:151-168.
12. Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI, Nichols TE, Meyer P, Wernette K et al. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome *Neurology* 2003; 61:310-315.
13. Semerci B. Tik Bozuklukları. In Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, 1.baskı (Eds A Aysev, Y Taner):603-613. İstanbul, Golden Print, 2007.
14. Hallett JJ, Harling-Berg CJ, Knopf PM, Stopa EG, Kiessling LS. Anti-striatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol* 2000; 111:195-202.
15. Tourette Syndrome Study Group. treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58:527-536.
16. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:173-196.
17. King A, Harris P, Fritzell J, Kurlan R. Syncope in children with Tourette's syndrome treated with guanfacine. *Mov Disord* 2006;21:419-420.
18. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsoyich L, Shepherd E et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1067-1074.
19. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4:25-45.
20. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1057-1062.
21. Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD006996.
22. Singer HS, Gammon K, Quaskey S. Haloperidole, fluphenazine and clonidine in Tourette syndrome: controversies in treatment. *Pediatr Neurosci* 1985-86; 12:71-74.
23. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16:104-120.
24. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsoyich L, Peterson BS. A placebo controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 60:1130-1135.
25. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22:31-39.
26. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:330-336.

27. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:292-299.
28. Yoo HK, Choi SH, Park S, Wang HR, Hong JP, Kim CY. An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1088-1093.
29. Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spigel A et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:509-515.
30. Murphy TK, Mutch PJ, Reid JM, Edge PJ, Storch EA, Bengtson M et al. Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19:441-447.
31. Bozkurt H, Ayaydin H, Abali O. Letter to the Editor. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:447-448.
32. Gulisano M, Cali' PV, Cavanna AE, Eddy C, Rickards H, Rizzo R. Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozone in young patients with Tourette syndrome. *Neurol Sci* 2011; 32:1213-1217.
33. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:501-508.
34. Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome: a pilot study, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14:255-266.
35. Budman CL, Gayer A, Lesser M, Shi Q, Bruun RD. An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder, *J Clin Psychiatry* 2001; 62:290-294.
36. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:295-299.
37. Copur M, Arpacı B, Demir T, Narin H. Clinical effectiveness of quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome: a retrospective case-note survey, *Clin Drug Investig.* 2007;27:123-130.
38. Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13:229-235.
39. Ho CS, Chen HJ, Chiu NC, Shen EY, Lue HC. Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with tourette syndrome or chronic tic disorder. *J Formos Med Assoc* 2009; 108:788-793.
40. Kozian R, Friederich M. Gilles-de-la-Tourette Syndrome as a tardive dyskinesia. *Psychiatr Prax* 2007; 34:253-254.
41. Müller-Vahl KR. The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette's syndrome. *Nervenarzt* 2007; 78:264,266-268,270-271.
42. Fountoulakis KN, Iacovides A, St Kaprinis G. Successful treatment of Tourette's disorder with amisulpride, *Ann Pharmacother* 2004; 38:901.
43. Black KJ, Mink JW. Response to levodopa challenge in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2000; 15:1194-1198.

44. Anca MH, Giladi N, Korczyn AD. Ropinirole in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 2004; 62:1626-1627.
45. Cianchetti C, Fratta A, Pisano T, Minafra L, Pergolide improvement in neuroleptic-resistant Tourette cases: various mechanisms causing tics *Neurol Sci* 2005; 26:137-139.
46. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8:844-856.
47. Kuo SH, Jimenez-Shahed J, Topiramate in treatment of Tourette syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33:32-34.
48. Oulis P, Karapoulos E, Masdrakis VG, Kouzoupis AV, Karakatsanis NA, Papagregoriu C et al. Levetiracetam in the treatment of antipsychotics-resistant Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9:76-77.
49. Awaad Y, Michon AM, Miratik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Dis* 2005; 20:714-718.
50. Awaad YM, Michon AM, Minarik S. Long-term follow-up use of levetiracetam to treat tics in children. *Ann Neurol* 2005; 58:112.
51. Singer HS, Wendlandt J, Krieger M, Giuliano J. Baclofen treatment in Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 2001; 56:599-604.
52. Sanberg PR, Silver AA, Shytle RD, Philipp MK, Cahill DW, Fogelson HM et al. Nicotine for the treatment of Tourette's syndrome. *Pharmacol Ther* 1997; 74:21-25.
53. McConville BJ, Sanberg PR, Fogelson MH, King J, Cirino P, Parker KW et al. The effects of nicotine plus haloperidol compared to nicotine only and placebo nicotine only in reducing tic severity and frequency in Tourette's disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 31:832-840.
54. Howson AL, Bath S, Ilivitsky V, Boisjoli A, Jaworski M, Mahoney C et al. Clinical and attentional effects of acute nicotine treatment in Tourette's syndrome. *Eur Psychiatry* 2004 ;19:102-112.
55. Silver AA, Shytle RD, Philipp MK, Wilkinson BJ, McConville B, Sanberg PR. Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:707-714.
56. Dursun SM, Reveley MA, Differential effects of transdermal nicotine on microstructured analyses of tics in Tourette's syndrome: an open study, *Psychol Med* 1997; 27:483-487.
57. Leckman JF, Scahill L. Possible exacerbation of tics by androgenic steroids. *N Engl J Med* 1990; 322:1674.
58. Muroi A, Paba S, Puligheddu M, Marrosu F, Bortolato M, A preliminary study of finasteride in Tourette syndrome, *Mov Disord* 2011; 26:2146-2147.
59. Bortolato M, Muroi A, Marrosu F. Treatment of Tourette's syndrome with finasteride. *Am J Psychiatry* 2007;164:1914-1915.
60. Muller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Daldrup T et al..Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol [THC]: a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:57-61.

61. Muller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol [delta-9-THC]: no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:384-388.
62. Ak M, Uzun Ö, Özmenler KN, Cöngeloğlu E, Bozkurt A, Özşahin A. Tourette sendromlu olgularda nöropsikiyatrik bulgular. *Gülhane Tıp Dergisi* 2011; 53:89-93.

Hande Ayraller Taner, Dr., Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Ankara; **Esra Güney**, Uzm. Dr., Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara; **Yasemen Taner**, Doç. Dr., Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: Hande Ayraller Taner, Gazi Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ABD, Ankara, Turkey. E-mail: h_ayraler@hotmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol5/no2/

Çevrimiçi yayım / Published online 27 Şubat/February 27, 2013; doi:10.5455/cap.20130516
