

# Otizm ve tourette sendromu birlikteliğinde düşük doz aripiprazol monoterapisinin etkinliği: olgu sunumu\*

Necati Uzun

Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Elazığ

## Öz

Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) çocukluk döneminde başlangıç gösteren, iletişimde büyük sorunlara yol açan ve bireyin işlevselliğini ve yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyen bir nörogelişimsel rahatsızlıktır. Tik bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi birçok psikiyatrik hastalıkla komorbidite gösterebilmektedir. Atipikantipsikotikler OSB olgularında irritabilite ve eşlik eden psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan aripiprazol son yıllarda etki profili nedeniyle oldukça popülerlik kazanmıştır. Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde düşük doz aripiprazolünmonoterapi olarak etkinliği dikkat çekicidir. Bu olgu sunumunda ASD ve Tourette Sendromlu otistik çocuğun tedavisinde düşük doz aripiprazolmonoterapisinin etkinliğini sunacağız.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm, Tourette Sendromu, Aripiprazol, Tik Bozuklukları

## Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that begins in childhood, causes major problems in communication and significantly affects daily functioning and quality of life of the individual. Many psychiatric disorders such as tic disorders, attention deficit hyperactivity disorder may be comorbid with ASD. Atypical antipsychotics are frequently using in the treatment of irritability and comorbid psychiatric disorders in individuals with ASD. Aripiprazole popularity has raised in recent years due to its efficacy profile. Effectiveness of low dose aripiprazole as monotherapy in the treatment of psychiatric disorders are remarkable. In this case report, we will present effectiveness of low dose aripiprazole monotherapy in the treatment of autistic child with ASD and Tourette Syndrome.

**Key words:** Autism, Tourette Syndrome, Aripiprazole, Tic Disorders

## Genel Tıp Derg 2018;28(1):41-44

Alınan: 07.12.2017 / 24.01.2018 / Yayınlanma: 06.04.2018

Yazışma adresi: Necati Uzun, Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Birimi, Elazığ

E-posta: necatiuzun@gmail.com

## Giriş

Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) bireyin gelişim düzeyine uygun olmayan şekilde toplumsal iletişim ve etkileşimde güçlüklerin yaşandığı ve beraberinde tekrarlayıcı ve kısıtlı ilgi alanları ve aktivitelerin bulunabileceği nörogelişimsel bir rahatsızlıktır(1).Tourette Sendromu(TS) ise çocukluk çağında başlayan, göz kırpması, omuz silkme, kafa sallama gibi motor tikler veya öksürme, boğaz temizleme, istemsiz ses çıkarma gibi vokal tiklerle birlikte seyreden bir bozukluktur(2). Süreğen gidişli bir rahatsızlık olan OSB hastalık sürecinde beraberinde tik bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, obsesifkompulsif bozukluk(OKB) gibi birçok psikiyatrik hastalıkla farklı yaş dönemlerinde birliktelik göstermektedir(3,4,5).

OSB'ye eşlik eden irritabilite, stereotipi, TS, OKB gibi

çeşitli durumlarda antipsikotikler kullanılmaktadır(6). Antipsikotik grubu ilaçlardanatipikantipsikotikler son yıllarda OSB ile birlikte görülen eş hastalanım durumlarında artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu sınıftaki ilaçlardan birisi olan aripiprazol, dopamin-serotonin sistemi düzenlenmesinde yer alan ve D2 reseptör parsiyelagonisti olarak işlev görmektedir olan bir antipsikotik ilaçtır. Ayrıca 5-HT1a reseptör agonisti ve 5 HT2a reseptör antagonizması yapmaktadır(7). Aripiprazol ayrıca şizofreni, bipolar bozukluk, OKB, tik bozuklukları gibi rahatsızlıklarda birinci basamak veya güçlendirici tedavi olarak kullanılmaktadır(8).

Bu yazıda OSB ve TS eş hastalanım gösteren olan bir olguda aripiprazolmonoterapisi ile TS tedavi süreci sunulacaktır.

## Olgu

On yaşında OSB tanısı olan erkek olgu ailesi tarafından kafa sallama şeklinde baş hareketleri, yüz buruşturma şeklinde yüz hareketleri ve beraberinde genizden ses çıkarma şikayetleri ile çocuk psikiyatri polikliniğine başvurdu. Psikiyatrik değerlendirme sırasında yeterli konuşma ve iletişim becerisi olmayan olgunun gelişimsel ve psikiyatrik öyküsü ebeveynlerinden alındı.

Yapılan psikiyatrik değerlendirmede görüşme sırasında adını sorma, oyuncakları gösterme gibi sesli ve görsel uyarılara karşı herhangi bir ilgi göstermeyen olgunun, anlamsız sesler çıkardığı, göz teması kurmadığı, ebeveynlerinin oyuncaklarla ve poliklinik içinde bulunan tablolara karşı yaptıkları yönlendirmelere ilgi göstermediği gözlemlendi. Buna ilave olarak görüşme sırasında ritmik olmayan şekilde düzensiz aralıklarla yüz buruşturma şeklinde yüz hareketleri ve boğaz temizleme şeklinde çıkardığı sesler dikkat çekmekteydi.

Ebeveynlerinden alınan öyküde ailenin üçüncü çocuğu olarak ebeveyni ile evde dünyaya geldiği, doğum sırasında herhangi bir sorun yaşanmadığı öğrenildi. Dört yaşına kadar anne, su gibi birkaç kelime dışında herhangi bir kelimesi olmayan ve anlamsız sesler çıkaran olgunun ebeveynlerinin, erkek çocuk olması ve aile çevresinin erkek çocukların geç konuşabileceği şeklinde yönlendirmeleri neticesinde herhangi bir sağlık kurumuna başvurma ihtiyacı hissetmediği öğrenildi. Ancak günün büyük bir kısmında kendi halinde davranması, diğer çocuklar gibi oyuncaklarla oynamadığı, herhangi bir şey istediğinde sadece anlamsız sesler çıkarması, sürekli huzursuz bir halde olması ve diğer çocuklarla iletişime geçmemesi nedeni ile beş yaşında pediatri polikliniğine başvuran olgu çocuk psikiyatri polikliniğine yönlendirilmiş ve OSB tanısı almıştı. OSB tanısı aldıktan sonra özel eğitime başlayan olgunun, ailesinin yaşadığı köyün imkanları nedeni ile ulaşım konusunda deneyimledikleri zorluklar sonucunda ve ailenin yakınları tarafından etiketlenme korkusu nedeni ile özel eğitime düzenli gitmediği ve tanı aldıktan yaklaşık bir yıl sonra özel eğitimi tamamen bıraktığı öğrenildi. Olgunun tanı aldığı dönemde yapılan işitme testinde herhangi bir sorun olmadığı ve aynı dönemde çocuk nöroloji tarafından değerlendirildiği ve olguda herhangi bir nörolojik problem bulunmadığı öğrenildi.

Kliniğimize başvuru nedeni olan kafa sallama, yüz buruşturma ve genizden ses çıkarma şikayetlerinin yaklaşık altı aydır olduğu, genellikle uyanık olduğunda gözlemlendiğini ancak birkaç kez gündüz uyuduğu sırada da kafa sallama ve yüz buruşturma hareketlerinin olduğu, belirtilerin zaman zaman şiddetlendiği ve özellikle bu dönemlerde aile içinde büyük zorluklar yaşadıklarını, sosyal yaşamlarının önemli düzeyde etkilendiği ve bu durumdan ötürü bazen evden çıkamadıkları öğrenildi. İlk olarak pediatri polikliniğine başvuran hastanın çocuk nöroloji bölümüne yönlendirildiği ardından çocuk nöroloji bölümünde yapılan muayene, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) değerlendirmelerisonucunda herhangi bir nörolojik sorun olmadığı gerekçesiyle çocuk psikiyatri polikliniğine yönlendirildiği öğrenildi. Poliklinik muayene süresi gözönüne alınarak kısıtlı sürede yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucunda hastaya Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Basım (-DSM-5) kriterleri ışığında OSB ve TS tanıları konuldu. Olgunun ayırıcı tanısında stereotipi ve kompulsif davranışlar değerlendirildi ancak mevcut şikayetlerinin son altı aydır gözlenmesi, daha önce olmaması, dalgalı bir seyir göstermesi, uykuda gözlenmesi ve ritmik olmaması nedeniyle değerlendirilen ayırıcı tanıları dışlandı. Hastanın annesinin okuma yazma bilmemesi ve babasının istememesi üzerine hastanın belirtilerini ve ek sorunları saptamak için öz-bildirim ölçekleri değerlendirmede kullanılmadı. Hastanın takip sürecinde Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİÖ) TS belirtilerinin şiddetini belirlemek amacıyla kullanıldı. Başvuru sırasında KGİÖ altı puan olarak saptanan hastanın tablet yutamaması nedeni ile tedavisi solüsyon formunda bulunan aripiprazol 5 mg/gün olarak tedavisi düzenlendi. Yaklaşık onbeş gün sonra başvuru şikayetleri düzelen olgu yaklaşık dört ay boyunca ilacını düzenli kullanmış ve bu sırada aktif şikayeti olmamıştı. Şikayetlerinin düzelmesi üzerine olgunun aripiprazol 5 mg/gün olan tedavisini aile kendi inisiyatifi ile kesmiş, tedavi kesildikten yaklaşık yirmi gün sonra başvuru şikayetleri yeniden başlamıştı. Şikayetlerinin yeniden başlaması üzerine polikliniğimize yeniden başvuran hastanın bu değerlendirmesinde TS belirtisi şiddeti KGİÖ'ne göre dört puandı. Yeniden aripiprazol 5 mg/gün tedavisine başlanan olgunun yüz buruşturma, kafa sallama, genizden ses çıkarma şeklinde olan şikayetleri yaklaşık onbeş gün sonra düzelmişti. Yaklaşık iki ay sonra değerlendirilen olguda herhangi bir belirti gözlenmemişti. Hastanın bu ziyaretinde KGİÖ puanı sıfırdı.

Olgunun tedavisine aripiprazol 5 mg/gün ile devam edilmektedir.

## Tartışma

TS çocukluk çağı başlangıçlı motor veya vokal tiklerin gözleendiği ve diğ er nöropsikiyatrik hastalıklarla sıklıkla birliktelik gösteren psikiyatrik bozukluktur(1).OSB ile de birliktelik gösterebilen TS'nin eş hastalanım oranı çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte %8-20 arasındadır(3,9). OSB'nin çekirdek belirtileri ile tikler zaman zaman karışıklık gösterebilmektedir. Bu durumlar birisi ekolali ve palilalidir, gelişim düzeyine uygun konuşma biçimi ile ayırıcı tanısı yapılabilir. Bir diğ eri ise obsesif ve kompulsif davranışlardır, OSB'de daha rijid ve ritüelistik olması ile birbirinden ayrılabilir. Ayrıca bazı stereotipik motor davranışlarda tik bozukluklarına benzer şekilde gözlenebilmektedir ancak daha küçük yaşlarda başlangıç göstermesi, dalgalı bir seyir genellikle izlememesi, uyku sırasında gözlenmemesi ve daha ritmik olması ile tik bozukluklarından ayrılmaktadır(9). Hareket bozuklukları, epilepsi gibi nörolojik rahatsızlıklarda tik bozuklukları ile karışabilmektedir, ancak nörolojik muayenesinde sorun olmaması, MRG ve EEG'de sorun saptanmaması ile ayırt edilmektedir(10).

TS'nin tedavisinde nöroleptik ajanlar ve yanı sıra klonidin ve guanfazin gibi alfa 2 agonistler ve daha az sıklıkta klonazepam gibi benzodiazepinlerde kullanılmaktadır(11). Son yıllarda tik bozukluklarının tedavisinde kontrollü çalışmalar olmamasına karşın açık uçlu çalışmalar ve vaka bildirimleri ışığında düşük metabolik ve ekstrapramidal sistem yan etki profili ile tipik nöroleptik ajanlara aripiprazol artan sıklıkta tercih edilmektedir(7,12). OSB ve TS eş hastalanım durumları ile ilgili yayınlara bakıldığında araştırmaların büyük çoğunluğunun prevalans ve klinik özellikleri irdelediği gözlenmekle birlikte kısıtlı sayıdaki araştırma TS ve OSB eş hastalanım durumunda aripiprazol ve risperidon gibi ikinci kuşak antipsikotiklerin tedavide kullanılabileceğini öne sürmektedir(13,14,15).

Olgumuzda kısıtlı veriler ve ülkemizde bulunan tedavi ajanları göz önüne alınarak ikinci kuşak antipsikotiklerden bir ajan başlanması planlanmış, ancak hastanın tablet formların yutamaması nedeni ile solusyon formları olan risperidon ve aripiprazol seçeneklerinden risperidonun daha fazla metabolik yan etkileri olması nedeni ve son yıllarda TS ile ilgili yayınlarda artan sayıda yayında iyi

güvenlik profili ve etkinliğinin gösterilmesi nedeni ile aripiprazol tercih edilmiştir(16,17). Bu veriyi destekler nitelikteki son yıllarda yapılan bir araştırmada risperidon, olanzapin gibi atipikantipsikotiklerin daha düşük metabolik yan etki profili olan aripiprazol ile karşılaştırılmış ve aripiprazolün diğ er ikinci kuşak antipsikotiklere oranla daha düşükmetabolik yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir(18).

Tik bozukluklarının yanı sıra OSB olgularında da irritabilite ve stereotipilerin kontrolünde aripiprazol kullanılmaktadır. Bu kapsamda yapılan iki randomize kontrollü çalışmada aripiprazolünOSB'li bireylerde hem irritabilite hem de stereotipilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir(4). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde aripiprazolün hem OSB'li olgularda karşılaşılan irritabilite ve stereotipi gibi belirtilerin tedavisinde hem de TS olgularında kullanılabileceği ve iki klinik durum birlikte gözleendiğinde tercih edilebileceği görülmektedir. Olgumuzun OSB ve TS'nin eş hastalanım durumundaki tedavisinde literatürde bulunan kısıtlı veriye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Poliklinik şartları nedeni ile kısıtlı sürede hastanın görülmesi ve ebeveynlerin sosyokültürel özellikleri ve ölçek doldurma konusundaki isteksizlikleri nedeni ile değerlendirme ölçekleri olgumuzun takibinde etkin şekilde kullanılamamıştır. Bu durum olgu sunumumuzun en önemli kısıtlılığdır. Ancak hastanın belirti şiddeti KGiÖ ile değerlendirilerek sağaltım süreci objektif bir şekilde ortaya konmaya çalışılmıştır.

Sonuç olarak OSB ve TS birlikte görülen olgularda atipikantipsikotiklerdenaripiprazol solusyon formunun bulunması ve metabolik yan etkilerinin diğ er ajanlara göre daha az olması nedeni ile ilk tercih olarak kullanılabilir. Olgu sunumumuzun OSB ve TS birlikteliğinde tedavi seçimi konusunda literatürde bulunan kısıtlı sayıdaki veriye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Stahl, S. M. Stahl'sEssentialPsychopharmacology 4th Edition: NeuroscientificBasisandPractical Applications. Cambridge: Cambridge UniversityPress. 2013.
2. Robertson, MM. Tourettesyndrome, associatedcondition-andthe complexities of treatment. Brain 2000; 123(3): 425-62.
3. Canitano R, Vivanti G. TicsandT ourettesyndrome in au-

tism spectrum disorders. *Autism* 2007;11(1):19-28.

4. Berenguer-Forner C, Miranda-Casas A, Pastor-Cerezuela G, et al. Comorbidity of autism spectrum disorder and attention deficit with hyperactivity. A review study. *Rev Neurol* 2015;60 Suppl 1:S37-43.
5. Jacob S, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Autism spectrum and obsessive-compulsive disorders: OC behaviors, phenotypes and genetics. *Autism Res* 2009;2(6):293-311.
6. Marcus RN, Owen R, Kame L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 1110-9.
7. Ho CS, Chiu NC, Tseng CF, et al. Clinical effectiveness of aripiprazole in short term treatment of tic disorder in children and adolescents: a naturalistic study. *Pediatr Neonatol* 2014;55(1):48-52.
8. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology 4th Edition: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press. 2013.
9. Baron-Cohen S, Scahill VL, Izaguirre J, Hornsey H, Robertson MM. The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol Med* 1999;29(5):1151-9.
10. Jones J E, Watson R, Sheth R, Caplan R, Koehn M, Seidenberg M, Hermann B. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007;49(7): 493-7.
11. Hartmann A, Worbe Y. Pharmacological treatment of Gilles de la Tourettesyndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(6):1157-61.
12. Rajapakse T, Pringsheim T. Pharmacotherapy of Tourette syndrome and stereotypies in autism. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17(4):254-60.
13. Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000; 102(5): 321-30.
14. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123(3): 425-62.
15. Glick I D, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. (2001). Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *Journal of Psychiatric Research* 2001; 35(3): 187-91.
16. Kastrup A, Schlotter W, Plewnia C, Bartels M. Treatment of tics in Tourette syndrome with aripiprazole. *Journal of clinical psychopharmacology* 2005; 25(1): 94-6.
17. Ghanizadeh A, Haghghi A. Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Human Development* 2015; 45(5): 596-603.
18. Stroup T S, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS. Schizophrenia Trials Network. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanza-

pine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168(9):947-56.