

# Atomoksetin Kullanımı Sırasında Gelişen Bir Obsesif Kompulsif Bozukluk Olgusu

## A Case of Obsessive Compulsive Disorder Developing During Atomoxetine Use

Canan İNCE, Mutlu KARAKUŞ, Serkan KARADENİZ, Sema KANDİL

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye



### ÖZET

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde yaklaşık olarak %5,9-7.1 oranında görülmektedir. Atomoksetin, DEHB tedavisinde kullanılan psikostimülanlara alternatif norepinefrin taşıyıcılarının seçici inhibitörüdür. On bir yaşında erkek hasta dikkati sürdürmede güçlük, çabuk sıkılma, görev ve etkinliklerini tamamlayamama, unutkanlık şikâyetleriyle çocuk psikiyatri polikliniğine getirildi. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı IV (DSM IV) tanı kriterlerine göre "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Olduğu Tip" tanısı alan olguda uzun etkili metilfenidat tedavisi planlandı. Otuz altı mg/gün uzun etkili metilfenidat tedavisinde iştahsızlık, bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkması ve buna bağlı gelişen ilaç uyumsuzluğu nedeniyle metilfenidat tedavisi kesilerek 1.hafta 25 mg/gün, 2.hafta 40 mg/gün ve idame olarak 60 mg/gün (1,2 mg/kg/gün) olacak şekilde atomoksetin tedavisi planlandı. Atomoksetin 60 mg/gün kullanımında olgumuzda düzen, simetri takıntısı, emin olamama, bir şey yaparken sürekli onaylanma ihtiyacı gibi yakınmalarının başlaması üzerine DSM IV tanı kriterleri dikkate alınarak yapılan klinik değerlendirme görüşmesi sonucunda DEHB ve OKB tanı kriterlerinin karşılandığı görülmüştür. Atomoksetin kullanımı ile OKB gelişen bu olgunun literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Atomoksetin, Obsesif-kompulsif bozukluk

### ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is observed in approximately 5.9-7.1% of children and adolescents. Atomoxetine is selective norepinephrine transporter inhibitor and an alternative to stimulants used to treat ADHD. An 11-year-old male patient was brought to the child psychiatry clinic with complaints of difficulty in sustaining attention, getting bored quickly, inability to complete tasks and activities, and forgetfulness. A diagnosis of "Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, Predominantly Inattentive type" was made according to the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) and long-acting methylphenidate treatment was started. Gastrointestinal side effects such as anorexia and nausea due to the drug occurred with 36 mg/day long-acting methylphenidate treatment and methylphenidate was discontinued. Atomoxetine treatment was started at 25 mg/day in the first week, 40 mg/day for 2 weeks and then 60 mg/day (1.2 mg/kg/day) maintenance. Obsessive-compulsive symptoms such as symmetry obsession, not being sure of having done something, and constant need for approval occurred after the use of 60 mg of atomoxetine per day. A diagnosis of ADHD + Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) was made according to DSM IV-TR following a re-evaluation. We believe this case will contribute to the literature with the development of OCD following the use of atomoxetine.

**Key Words:** Atomoxetine, Obsessive-compulsive disorder

### GİRİŞ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde yaklaşık olarak %5.9-7.1 oranında görülen bir bozukluktur. Merkezi sinir sisteminde presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici bir inhibitörü olan atomoksetin, psikostimülan dışı DEHB ilacı olarak yer almaktadır. Atomoksetin merkezi sinir sistemin-

de presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici inhibitörüdür. Özellikle frontal bölgede düşük oranda serotonin ve dopamin taşıyıcılarına da afinitesi bulunmaktadır (1). Prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini artırarak etki göstermektedir (2). Atomoksetinin, eşanlı durumlarda DEHB belirtilerinin yanı sıra depresyon, anksiyete ve tik belirti şiddetini de azalttığı, günde

tek doz kullanım ile etki süresinin akşam saatlerine dek sürdüğü, en sık yan etkilerinin baş ağrısı, iştah azalması, kusma, uyku hali, sinirlilik, halsizlik, baş dönmesi ve dispepsi olduğu bildirilmiştir (3,4). Bu olgu sunumunda atomoksetinle belirtilerinde ve işlevselliğinde önemli ölçüde düzelme olan DEHB'li bir hastada tedavi sırasında gelişen obsesif-kompulsif belirtilerin ve bunların olası ortaya çıkış mekanizmalarının tartışılması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

On bir yaşında erkek olgu annesi tarafından dikkati sürdürmede güçlük, çabuk sıkılma, görev ve etkinliklerini tamamlayamama, unutkanlık şikâyetleriyle çocuk psikiyatri polikliniğine getirildi. Öyküsünde 2 kardeşin ikincisi olduğu, öz geçmişinde özellik olmadığı, soy geçmişinde annede obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) olduğu, ilaç tedavisi gördüğü, babada sigara kullanımının olduğu öğrenilmiştir. Yapılan fizik muayenede boyu 150 cm, vücut ağırlığı 50 kg, TA: 100/70 mmHg, nabız:96/dak ve ritmik olarak saptanmıştır. Ruhsal durum muayenesinde; bilinç açık, koopere-oryante, görüşmeye kısmen ilgili, konuşması soru cevap tarzında, yaşında görünümde olan olgu, duygulanım hafif anksiyöz, duygu durumu ötimik, çağrışımları düzenli, düşünce içeriği durumu ile uyumluydu. Olgumuza uygulanan çocuklarda anksiyete bozuklukları tarama ölçeğinde toplam puanı 9 olarak saptandı. Eşik altı sosyal anksiyete belirtileri gösteren olguya, bu duruma yönelik davranışçı önerilerde bulunularak öğretmenlerine ve aileye DEHB tarama ölçeği gönderildi ve 15 gün sonrası için ikinci görüşme planlandı. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R) değerlendirilmesinde sözel bölüm puanı 106, performans bölüm puanı 107, toplam puan ise 107 olarak saptandı. Yapılan psikiyatrik muayene, psikometrik incelemeler, aileden alınan bilgiler ve öğretmenlerden gelen DEHB değerlendirme formu sonucunda "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Olduğu Tip" tanısı ile uzun etkili metilfenidat tedavisi başlandı. Üç hafta sonraki kontrol görüşmesinde 36 mg/gün uzun etkili metilfenidat tedavisiyle iştahsızlık, bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkması ve buna bağlı gelişen ilaç uyumsuzluğu nedeniyle metilfenidat tedavisi kesilerek 1.hafta 25 mg/gün, 2.hafta 40 mg/gün ve idame olarak 60 mg/gün (1,2 mg/kg/gün) olacak şekilde atomoksetin tedavisi başlandı. 8 hafta sonra yapılan psikiyatrik değerlendirmede atomoksetin tedavisinin 60 mg/gün dozuna çıkılmasıyla olguda düzen, simetri takıntısı, emin olamama, bir şey yaparken sürekli onaylanma ihtiyacı gibi yakınmaların başladığı öğrenildi. Günün büyük bir kısmında kompulsiyon uğraşları olan ve bu sebeple aile içi ilişkilerinde, okul başarısında problemler yaşayan olguya DSM-IV'e göre "Obsesif-Kompulsif Bozukluk" tanısı konuldu.

Hastanın atomoksetin tedavisiyle DEHB belirtilerinde ve işlevselliğinde düzelme olması nedeniyle atomoksetin 40 mg/gün (0.8 mg/kg/gün)'e düşülerek tedaviye devam edildi. Atomoksetin 40mg/gün'de bir ay devam edildi ancak OKB semptomlarının devam etmesi üzerine atomoksetin tedavisi kesilerek kısa etkili

metilfenidat tedavisi 3x10 mg olarak başlandı. Bir ay sonraki kontrol muayenesinde OKB semptomları gerileyen, DEHB belirtilerinde ve işlevselliğinde önemli ölçüde düzelme olan, ilaca bağlı yan etkinin görülmediği hastanın kısa etkili metilfenidat tedavisiyle poliklinik takipleri devam etmektedir.

## TARTIŞMA

Aile öyküsünde psikiyatrik hastalık olan olguların psikofarmakolojik tedavilerinde ilaca bağlı psikiyatrik yan etkilerin görülebilme riskinin arttığı bildirilmektedir. Birinci derecede akrabalarda obsesif-kompulsif bozukluk olması OKB gelişimi için riski 5-10 kat arttırdığı göz önünde bulundurulursa ailesinde OKB olan olgularda tedavi esnasında görülebilecek obsesif ve kompulsif yakınmalar açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Atomoksetin'in DEHB'ye eşlik eden depresyon, anksiyete, tik bozukluğu, nokturnal enürezis, Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB), Karşıt Olma-Karşıt Gelme Bozukluğu (KOKGB) gibi psikopatolojilerin varlığında kullanılmasının olası avantajları olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır (5-10). Bu olguda atomoksetin kullanımıyla obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıkabileceği görülmüş olup literatür taramasında böyle bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Bazı araştırmacılar DEHB, OKB, otizm ve şizofreniyi "nörogelişimsel frontostriatal bozukluklar" olarak adlandırmaktadır. Böyle adlandırılmasının nedeni adı geçen hastalıklarda kortiko-striatalami-kortikal yapılarda fonksiyonel ve yapısal anormalliklerin olmasıdır. Bu bozukluklarda benzer belirtilerin görülmesiyle birlikte, sıklıkla eş hastalanım varlığı da bildirilmiştir (11). Yurtdışında yapılan araştırmalarda OKB'de %34-51 arasında DEHB eş hastalanımı bildirilmiştir (12).

Yapılan çalışmalar dopamin ve serotonin sistemlerinin OKB patofizyolojisinde anahtar rol oynadıklarını saptamıştır (13,14). Dopaminerjik ve serotonerjik sinir ağı özellikle kortiko-stria-talami-kortikal döngüde dağılır. OKB hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında; prefrontal kortekste dopaminerjik fonksiyon artışı, bazal ganglionlarda ise serotonerjik aktivite azlığı ya da disfoksasyonu saptanmıştır. Çalışmalarda OKB dopamin arasında kesin bir ilişki gösterilmemekle birlikte OKB'nin dopaminin artmış nörotransaminasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (18). Antidopaminerjik ajanların OKB'deki olası etkinliğinin hiperaktif kortiko-stria-talami-kortikal döngü üzerinden olduğu düşünülmektedir (14). Birçok işlevsel beyin görüntüleme çalışmasında OKB olgularında prefrontal metabolizma ve kan akışında artma saptanmış ve prefrontal korteks metabolizması ya da kan akımındaki normale dönüşle OKB belirtilerinin düzelmesi arasında ilişki saptanmıştır (11).

Dopamin transport blokajı yapan kokainin uzun süre kullanımının obsesif-kompulsif belirtilerde artmayla ilişkisi saptanmıştır. Metilfenidat ve amfetaminlerle yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş; kimi çalışmalarda OKB belirtilerinin arttığı ya da ortaya çıktığı, kimi çalışmalarda da azaldığı saptanmıştır (15).

Literatürde atomoksetin kullanımı ile OKB gelişen herhangi bir olguya rastlanmamıştır. Atomoksetin etki mekanizmasına bakılacak olursa bir noradrenalin gerialım inhibitörüdür ve bunu noradrenalinin sinaptik aralıktan hücre içine alınmasında rol oynayan presinaptik noradrenalin taşıyıcısını bloke ederek sağlar (16). Prefrontal kortekste dopamini sinaptik aralıktan temizleyen dopamin taşıyıcısı (DAT) yeteri kadar bulunmadığından, dopamin beynin bu bölgesinde nörepinefrin taşıyıcılar (NET) tarafından sinaptik aralıktan temizlenir ve dolayısıyla etki sonlandırılır. Böylelikle NET inhibisyonu prefrontal kortekste hem DA hem de NE miktarını arttırmaktadır (16). Bu da prefrontal kortekste aktivasyon artışına neden olmaktadır.

OKB'de serotonerjik işlev bozukluğunun kanıtı serotonerjik maddelerin iyileşme sağlamasıdır. Ancak bu hastalıkta dopaminin rolü konusundaki bilgiler sınırlıdır. Fakat bazal ganglionlardaki hiperdopaminerjik durumun, kompulsiyonlara yol açtığını iddia edilmiştir (17). Bu olguda ailesel yatkınlık da göz önünde bulundurulduğunda bazal ganglionlarda serotonin disfonksiyonu olması olası görünmektedir. Tedavinin 6. haftasında obsesif kompulsif semptomların görüldüğü olguda atomoksetin PFK hiperaktivitesine neden olmuş ve serotonin disfonksiyonuna PFK hiperaktivitesi eklenmesi nedeniyle olguda obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmüştür. Sonuç olarak OKB aile öyküsü olan DEHB tanılı olgularda atomoksetin tedavisinin başlanması halinde, tedavinin takibinde obsesif kompulsif belirti gelişimi açısından dikkatli olunmasının gerektiği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Unni JC. Atomoxetine. *Indian Pediatrics* 2006;43:603-7.
2. Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future* 2004;29:1235-44.
3. Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 2003;25:3065-83.
4. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, Wilens T, Faries D, Prince J, et al. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:251-5.
5. Kaplan S, Heiligenstein J, West S ve ark. Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention deficit hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord* 2004;8:45-52.
6. Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:240-8.
7. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005;65:1941-9.
8. Jou RJ, Handen BL, Hardan BY. Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:325-30.
9. Shatkin JP. Atomoxetine for the treatment of pediatric nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:443-7.
10. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Eugene Arnold L, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:915-24.
11. Öner P, Öner Ö, Aysev A, Küçük A, İbiş E. Obsesif kompulsif bozukluk ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların serebral kan akımlarının karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008;19:13-8.
12. Gökçen C, Özatalay E, Fettahoğlu EÇ. Family functioning and psychological symptoms in parents of children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Turk J Child Adolescent Mental Health* 2011; 18:95-104.
13. Arumungham S, Reddy J. Augmentation strategies in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2013;13:187-203.
14. Koo M, Kim E, Roh D, Kim C. Role of dopamine in pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10:275-90.
15. Karşlıoğlu H E, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2007;10:3-13.
16. Alıcı T, Dikkat eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Nörobilimsel ve Pratik Uygulamalar. Uzbay T (çev ed). İstanbul Kitabevi, 2012:863-97.
17. Pittman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1166-71.