



DEHB Tedavisinde Atomoksetin ile Tetiklenen Tikler: Olgu Sunumu

Atomoxetine Induced Tics in ADHD Treatment: A Case Report

© Mesut Sarı¹, © Güler Göl Özcan², © Yasemin Akkuş İmrek³, © Yusuf Öztürk⁴, © Ali Evren Tufan⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Bilecik, Türkiye

³Mersin Toros Devlet Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, Mersin, Türkiye

⁴Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

ÖZ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biri olup temel belirtileri dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüselliktir. Atomoksetin DEHB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Gastrointestinal problemler, uyku problemleri, iritabilite, yorgunluk gibi yan etkilerinin olduğu bilinmekle beraber atomoksetin aynı zamanda tik bozukluğu da olan DEHB'li çocuk ve ergenlerde sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak literatürde atomoksetin tedavisi sırasında tikleri başlayan veya var olan tikleri şiddetlenen az sayıda hasta bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda DEHB tedavisi için atomoksetin kullanan ve tedavi ile tikleri tetiklenen 7 yaşında bir çocukta bu yan etkinin mekanizması tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: DEHB, atomoksetin, tik

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in children and adolescents and its main symptoms are attention deficit, hyperactivity and impulsivity. Atomoxetine is a selective noradrenaline reuptake inhibitor with proven efficacy in the treatment of ADHD. Although it is known that it has side effects such as gastrointestinal problems, sleep problems, irritability and fatigue, atomoxetine is frequently preferred in children and adolescents with ADHD who also have tic disorder. However, a small number of patients whose tics started or worsened during atomoxetine treatment have been reported. In this case report, we discussed the mechanism of this adverse effect in a 7-year-old child who used atomoxetine for ADHD treatment who had treatment related triggering of tics.

Keywords: ADHD, atomoxetine, tic

Giriş

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuk ve ergenlerde en sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biri olup temel belirtileri dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüselliktir.¹ DEHB tedavisinde stimülanlar sık olarak tercih edilse de, son yıllarda stimülan olmayan ilaçların kullanımı da artmaktadır.² Atomoksetin DEHB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir seçici noradrenalin geri alım inhibitörüdür ve tik bozukluğu eş tanısı olan DEHB olgularında sık olarak tercih edilmektedir. Gastrointestinal problemler, uyku problemleri, iritabilite, yorgunluk gibi geçici ve hafif yan etkilerinin olduğu bilinmektedir.³ Yazında, atomoksetin tedavisi ile tetiklenen veya şiddetlenen tikler nadir olarak bildirilmiştir.⁴ Bu olgu sunumunda DEHB belirtileriyle tarafımıza başvuran ve atomoksetin tedavisi ile tikleri artan bir olgu sunularak literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Yedi yaşındaki erkek olgu, kliniğimize “dikkat sorunları, aşırı hareketlilik, unutkanlık, başını sallama şeklinde tiklerin varlığı ve sinirlilik” yakınmaları nedeniyle getirilmiştir. Öyküden, tiklerin birkaç ay önce başladığı, gergin olduğu dönemlerde arttığı, günlük etkinliklerini engellediği ve arkadaşlarının dikkatini çektiği öğrenildi. Geçmiş psikiyatrik öyküden bir dış merkezde beş yaşındayken değerlendirildiği, DEHB tanısı ile uzun etkili metilfenidat ve risperidon tedavileri kullandığı saptandı. Olgu, polikliniğimize başvurusundan önce en son uzun etkili metilfenidat 36 mg/gün ve risperidon 1,5 mg/gün kullanıyormuş. Ruhsal durum muayenesinde; psikomotor aktivitenin, konuşma hızı ve miktarının arttığı ve başını öne arkaya sallama şeklinde motor tiklerin bulunduğu görüldü.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mesut Sarı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 374 270 45 75 **E-posta:** mesuthsari@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-9433-1892

Geliş Tarihi/Received: 07.09.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.10.2020

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği / Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



Tıbbi özgeçmiş olağandı ve gelişim basamaklarının zamanında geliştiği aktarılıyordu. Aile öyküsünden babanın Tourette bozukluğu tanısı ile beş ve yirmi yaşları arasında tedavi almış olduğu, baba tarafından dedesinde ise vokal tiklerin olduğunun bildirildiği öğrenildi.

Olgunun ilk başvuru tikleri Yale genel tik ağırlığını değerlendirme ölçeği (YGTADÖ) ile değerlendirildi; hareket ve ses tikleri ve bozulma puanları sırasıyla; 11, 0 ve 30 olarak saptandı (toplam: 41). Tiklerin metilfenidatla tetiklenebileceği düşünülerek stimulan tedavi kesildi, risperidon tedavisine ise devam edildi. Tedavinin düzenlenmesiyle birlikte tikleri gerileyen olgunun YGTADÖ puanı 0 olarak değerlendirildi. Takipte DEHB belirtileri devam eden olguya atomoksetin başlanarak doz tedricen (32 kg için hedef doz olan) 36 mg/güne çıkarıldı. Tedavinin üçüncü ayında olgunun boğaz temizleme, göz kırpmaya, yüz buruşturma, burun çekme ve bağırma şeklinde tikleri ortaya çıktı. YGTADÖ hareket ve ses tikleri ve genel bozulma puanları sırasıyla 13, 16 ve 40 olarak saptandı (toplam 69). Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar tanısını da dışlamak amacıyla hemogram, ASO, CRP, böbrek/karaciğer fonksiyon testleri, tiroid paneli ve ferritin düzeyleri istenen olgunun laboratuvar değerlendirmesi ve çocuk nöroloji konsültasyonlarında patoloji saptanmadı. Risperidon dozu 2 mg/gün'e çıkarıldı, atomoksetin tedavisi ise devam ettirilen olgunun tiklerinin devam etmesi üzerine atomoksetin dozu 20 mg/gün'e düşüldü. Doz azaltımı ile tikleri hafifleyen olgunun hareket ve ses tikleri ve genel bozulma puanları sırasıyla 8, 11 ve 30 olarak saptandı (toplam: 49). Atomoksetin tedavisinin de tikleri tetikleyebileceği düşünüldüğünden tedavi azaltılarak kesildi ve risperidon 2 mg/gün devam ettirildi. Bir ay sonra olgunun sadece göz kırpmaya tikleri olduğu görüldü (YGTADÖ hareket: 8, ses: 0, bozulma: 10, toplam: 18). İki ay sonra atomoksetin tedavisi tekrar denenen olguda, kilosuna uygun olarak tedricen 40 mg/gün dozu hedeflendi ancak tedavinin birinci ayında ısıklık, ıknıma benzeri sesler çıkarma, tükürme, kafasını sallama, omuz silkme, kollarda atma şeklinde tikler ortaya çıktı. Bu değerlendirmede YGTADÖ; hareket tiklerinin puanı 19, ses tiklerinin puanı 19, genel bozulma puanı ise 40'tı (toplam puan: 78). Atomoksetin tedavisinin tedricen kesilmesinin ardından bir ay içinde tikler belirgin olarak geriledi (YGTADÖ hareket puanı 6, ses puanı 5, genel bozulma puanı 20, toplam 31) ve iki ay sonra tamamen kayboldu. Naranjo algoritması ile yapılan değerlendirme ile atomoksetin tedavisi ile tiklerin olasılıkla ilişkili olduğu saptandı (8 puan).⁵

Tartışma

Bu olgu sunumunda DEHB tanısı için metilfenidat ve atomoksetin kullanımı sırasında tikleri tetiklenen bir okul çocuğunun sunulması amaçlanmıştır. Yazında atomoksetin tedavisi sırasında tikleri başlayan veya var olan tikleri şiddetlenen az sayıda hasta bildirilmiştir.

İlaç/maddeye bağlı tiklerin ilaç/maddeden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerden biri de A-B-A-B'dir.⁶ Bu yöntem tedavi başladığında tiklerin başlaması, tedavi kesildiğinde bir

süre sonra tiklerin gerilemesi, tedaviye tekrar başladığında tiklerin yinelemesi ve son olarak tedavi kesildiğinde tiklerin gerilemesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Olgumuzda da bu yöntem uygulanmış ve atomoksetin tedavisi ile tiklerin zamansal olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Bu ilişki ilaç yan etkilerinin yapılandırılmış olarak değerlendirilmesini sağlayan bir ölçüm aracı ile desteklenmiştir.

İlaç kaynaklı tiklerin altında yatan patofizyoloji tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, haloperidol ve pimozid gibi dopamin antagonistlerinin tikleri baskıladığı; stimulanlar ve bupropiyon gibi dopamin aktivitesini artıran ilaçların tikleri kötüleştirdiğine dair kanıtlar vardır.⁷ Bazı olgu sunumları, atomoksetinin de tikleri alevlendirebileceğini düşündürmektedir.⁸

Atomoksetin tedavisi sırasında tiklerin gelişimi birkaç farklı düzeneğe bağlı olabilir. Atomoksetin, presinaptik norepinefrin taşıyıcısının yüksek oranda seçici antagonizması ile norepinefrin geri alımını inhibe eder.⁹ Diğer noradrenerjik reseptörler, diğer nörotransmitter taşıyıcıları veya reseptörler için ise afinitesinin çok az olduğu düşünülmektedir. Norepinefrin metabolizmasını etkileyen ilaçlar dolaylı olarak dopamin metabolizmasını etkiler ve tikleri alevlendirebilir.¹⁰ Dopamine artmış duyarlılık veya atomoksetin metabolizması ile ilgili genetik polimorfizmler atomoksetin ile tiklerin ilişkisini açıklayabilir.^{10,11} Diğer yandan, DEHB tanılı olgularda tik bozukluklarının da sık olarak görülebileceği bilinmektedir. Bu olgularda tikler DEHB başlangıcından iki üç yıl kadar sonra ortaya çıkabilir ve tedavilerle tiklerin ilişkisi rastlantısal olabilir.^{11,12} Bu açıklama ikna edici görünse de, olgumuzda metilfenidat ve atomoksetin kullanımı ile eş zamanlı olarak ortaya çıkan ve doza bağımlı olarak şiddeti değişen tikleri açıklayamayabilir.

Olgumuz, DEHB ve tik bozuklukları eş tanısında yaygın bir seçenek olarak kullanılan atomoksetin tedavisinin de tiklere sebep olabileceği/var olan tikleri şiddetlendirebileceğini göstermesi yönünden değer taşımaktadır.

Etik

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.S., Y.Ö., A.E.T., Dizayn: M.S., Y.Ö., A.E.T., Literatür Arama: M.S., G.G.Ö., Y.A.İ., Y.Ö., A.E.T. Yazan: M.S., Y.Ö., A.E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Felt BT, Biermann B, Christner JG, Kochhar P, Harrison RV. Diagnosis and management of ADHD in children. *Am Fam Physician*. 2014;90:456-464.

2. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother.* 2014;48:209-225.
3. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, Wilens T, Faries D, Prince J, Faraone SV, Rea J, Witcher J, Zervas S. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11:251-265.
4. Yang R, Li R, Gao W, Zhao Z. Tic Symptoms Induced by Atomoxetine in Treatment of ADHD: A Case Report and Literature Review. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38:151-154.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
6. Tate RL, Perdices M, Rosenkoetter U, Shadish W, Vohra S, Barlow DH, Horner R, Kazdin A, Kratochwill T, McDonald S, Sampson M, Shamsier L, Togher L, Albin R, Backman C, Douglas J, Evans JJ, Gast D, Manolov R, Mitchell G, Nickels L, Nikles J, Ownsworth T, Rose M, Schmid CH, Wilson B. The Single-Case Reporting Guideline In BEhavioural Interventions (SCRIBE) 2016 Statement. *Evid Based Commun Assess Interv.* 2016;10:44-58.
7. Cothros N, Medina A, Pringsheim T. Current pharmacotherapy for tic disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:567-580.
8. Lee TS, Lee TD, Lombroso PJ, King RA. Atomoxetine and tics in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:1068-1069.
9. Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heiligenstein J, Wilens T, Spencer T, Biederman J. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:53-63.
10. Ogundele MO, Ayyash HF. Review of the evidence for the management of co-morbid Tic disorders in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *World J Clin Pediatr.* 2018;7:36-42.
11. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, Wilens T, Faries D, Prince J, Faraone SV, Rea J, Witcher J, Zervas S. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11:251-265.
12. Comings DE, Comings BG. Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: are they genetically related? *J Am Acad Child Psychiatry.* 1984;23:138-146.