

# TOURETTE SENDROMUNDA KETİAPİN SAĞALTIMI

Özlem Gencer Bozabalı\*, Aylin Özbek\*\*, Süha Miral\*\*\*

## ÖZET

Tourette Sendromu'nun (TS) sağaltımında başta haloperidol ve pimozid olmak üzere klasik nöroleptikler ve bir  $\alpha_2$  agonist olan klonidin kullanılmaktadır. Atipik antipsikotiklerin gündeme gelmesi ile risperidon da bu bozukluğun sağaltımında önemli bir psikofarmakolojik ajan olarak yerini almıştır. Ketiapin de Türkiye'de kısa bir süre önce kullanıma sunulmuş, yeni bir atipik antipsikotiktir. Ketiapinle ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde daha çok erişkin hastalarda kullanımına ilişkin bilgiler edinilmekte ve çocuk ve ergen yaş grubunda çalışmaların oldukça sınırlı olduğu dikkati çekmektedir. Biz bu yazıda, kliniğimizde TS tanısıyla izlenmekte olan ve daha önce en az bir psikotrop ilaca yanıt vermeyen iki olguda ketiapin kullanımına ait deneyimimizi aktarmayı amaçladık. Ketiapin etki ve yan etkileri Yale Genel Tik Ağrılığını Derecelendirme Ölçeği, Chouinard ve Ross-Chouinard'ın Ekstrapiramidal Belirti Derecelendirme Ölçeği, UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeğine ek olarak, vital ve diğer biyolojik ölçümler ile değerlendirilmiştir. Böylece hem ketiapinin TS'deki etkinliği, hem de ergen yaş grubuna ait kullanım özelliklerine yönelik verilere katkıda bulunulması hedeflenmiştir. Bu iki olguda ketiapinin etkili olmadığı görülmüştür. Ayrıca olgulardan birinde, yalnızca Türk örneklerinde bildirilen bir yan etki olan eksitasyon tablosunun görülmesi ve bu konuda yapılacak çalışmalara zemin oluşturması açısından da sunuma değer görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Tourette sendromu, ketiapin, çocuk ve ergen

## SUMMARY: QUETIAPINE TREATMENT IN TOURETTE'S SYNDROME

In the treatment of patients with Tourette's Syndrome, conventional neuroleptics, predominantly haloperidol and pimozide and  $\alpha_2$  agonist clonide have been used. With the introduction of atypical neuroleptics, dominantly risperidone have been additional agents to take part in the treatment of this disorder. Quetiapine is a new antipsychotic which have been in use in Turkey recently. A search of literature reveals data on its use in the adult population with limited research in the child and adolescent age group. In this paper we aim to share our experience with two patients with Tourette's Syndrome, who had persistent symptoms despite the use of at least one psychotropic agent. The effectiveness and side effects of Quetiapine were evaluated with the Yale Tic Severity Scale and Chouinard and Ross-Chouinard's Extrapyramidal Symptom Rating Scale, The UKU Side Effect Rating Scale in addition to the vital and other biological parameters. We also aim to provide data on the efficacy of Quetiapine in Tourette's Syndrome in addition to its use in adolescent age group. Quetiapine was not effective in these two patients. Excitation; a side effect reported only for the Turkish population, was induced in one of the cases presented. The present paper was thought to be worth presenting to contribute to basic data useful for further investigation on the topic.

**Key words:** Tourette's Syndrome, quetiapin, child and adolescent

## GİRİŞ

Tourette Sendromu (TS) motor ve vokal tiklerle karakterize çocukluk çağı başlangıçlı bir nöropsikiyatrik sendromdur. Tiklere ek olarak görülebilen ilişkili davranışsal ve duygusal sorunlar nedeniyle, çocuk ve ailesinin yaşam kalitesini ciddi düzeyde olumsuz olarak etkileyebilmektedir (Cohen ve Leckman 1995, Robertson ve ark. 1988, Leckman ve ark. 1997). Etiyolojisi halen kesinlik kazanmamış olsa da, genetik etmenler, basal ganglionlar ve orta beyinle ilişkili yapılar da nöroroanatomik bozukluklar, nöroendokrin,

nörotransmitter ve nöromodulator sistemlerdeki işlev sorunları, özellikle santral dopaminerjik mekanizmalar, D1 ve D2 dopamin sistemlerinin etkileşimi sendromun ortaya çıkışından sorumlu tutulmaktadır (Leckman ve ark. 1997). Sağaltımında davranışçı ve destekleyici yaklaşımların yanı sıra, D2 reseptör antagonistleri haloperidol ve pimozid kullanımı ile %70-80'lere varan oranlarda belirtilerde düzelme görülmektedir (Leckman ve Cohen 1996). Ancak söz konusu klasik nöroleptikler, özellikle distoni, parkinsonizm, akatizi gibi ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve olası tardiv diskinezi (Toren ve ark. 1999) riskleri nedeniyle çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından daha az tercih edilmeye başlanmıştır. Başlıca farmakolojik özellikleri serotonerjik 5HT-2 ve dopaminerjik D2 antagonizması olan

\* Yrd. Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir.

\*\* Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir.

\*\*\* Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir.

atipik antipsikotiklerin kullanımı yaygınlaşmış olup, bu ilaçların başta ekstrapiramidal sistem yan etkileri olmak üzere yan etki profilleri açısından klasik nöroleptiklere göre avantajlı olduğu bildirilmiştir (Stahl 1999). Bu nedenlerle öncelikle risperidon (Toren ve ark. 1999, Lombroso ve ark. 1995), ardından da olanzapin (Stamenkovic ve ark. 2000) TS'nin tedavisinde araştırılan ve kullanılan diğer ajanlar olmuşlardır.

Ketiapin, ülkemizde yakın zamanda kullanıma giren yeni bir atipik antipsikotiktir. Klozapin'e benzer şekilde, 5-HT<sub>2</sub> reseptörüne, D<sub>2</sub> reseptörüne göre ilgisi daha yüksektir (Goldstein 1999). Bu özellik ona düşük ekstrapiramidal yan etki ve düşük nöbet riski gibi yan etki profili açısından avantajlar getirmiştir (Martin ve ark. 1999). En sık bildirilen yan etkileri içerisinde baş ağrısı, somnolans ve halsizlik ardından kabızlık, postural hipotansiyon, taşikardi, ağız kuruluğu, dispepsi ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler yer almaktadır (Gunesakara ve Spencer 1998). Ketiapinin erişkin örnekleminde şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve diğer psikotik bozukluklarda güvenilir ve etkili olduğu bildirilmekle birlikte (Goldstein 1999, Gunesakara ve Spencer 1998, Kasper ve Müller-Spahn 2000, Hiirsh ve

ark. 1996, Reznik ve ark. 1996, Fabre ve ark. 1998), çocuk ve ergenlerde kullanımına yönelik veriler, az sayıda olguya ait deneyimlerle sınırlıdır. Bu yaş grubunda otistik bozukluk (Martin ve ark. 1999), psikotik ve bipolar bozukluğun (Mc Conville ve ark. 2000, Delbello ve ark. 2002) yanısıra, TS'da da (Parraga ve Parraga 2001) kullanımına ait olgu sunumları yazında yer almaktadır.

Biz bu sunumda, kliniğimizde TS tanısıyla izlenmekte olduğumuz ve daha önce en az bir psikotrop ilaca yanıt vermeyen veya yan etkiler nedeniyle ilacı kesmek zorunda kaldığımız iki olguda ketiapin kullanımına ait deneyimimizi aktarmayı amaçlıyoruz.

### OLGU SUNUMLARI

Kliniğimizde 5 yıldır izlenmekte olan her iki olgunun da ketiapin öncesi, TS tedavisinde kullanımını kabul görmüş en az bir psikotrop ilaç deneyimi olmuştur. Olgularda ketiapinin dozu, kullanım süresi, etkinliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilme yöntemleri açısından sistematik olarak izlenen aynı ortak yol tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Olguların izlem sıklığı, kullanılan ilaç dozları, uygulanan ölçekler ve yapılan tetkikler

	0. Hafta (ilk hafta)	1. Visit (4. hafta)	2. Visit (6. hafta)	3. Visit (8. hafta)	4. Visit (12. hafta)
İlaç dozu	0 mg/gün)	100 mg/gün	150 mg/gün	200 mg/gün	200 mg/gün
İlaç dozu	YGTADÖ <sup>a</sup>	YGTADÖ	YGTADÖ	YGTADÖ	YGTADÖ
Uygulanan Ölçekler ve Yapılan Tetkikler	UKU-YETÖ <sup>b</sup>	UKU-YETÖ	UKU-YETÖ	UKU-YETÖ	UKU-YETÖ
	EBDÖ <sup>c</sup>	EBDÖ	EBDÖ	EBDÖ	EBDÖ
	TA <sup>d</sup> /Nabız/Kilo				TA/Nabız/Kilo
	EEG				EEG
	EKG				EKG
	Hemogram				Hemogram
	TFT <sup>e</sup>				TFT
	KCFT <sup>f</sup>				KCFT
	Prolaktin				Prolaktin

a: Yale Genel Tik Ağrılığını Derecelendirme Ölçeği

b: UKU-Yan Etki Tarama Ölçeği

c: Ekstrapiramidal Belirti Derecelendirme Ölçeği

d: Kan Basıncı

e: Tiroid Fonksiyon Testleri

f: Karaciğer Fonksiyon Testleri

Olgularda ketiapin 25 mg/gün tek doz (akşam) olarak başlanmış ve haftalık 25 mg/gün artışlarla 4. haftanın sonunda 100mg/gün (sabah 50mg ve akşam 50mg), 6. haftanın sonunda 150 mg/gün (sabah 75 mg ve akşam 75 mg) ve 8. haftanın sonunda 200 mg/gün (sabah 100 mg ve akşam 100 mg) dozuna çıkmıştır. Her iki olgu 0. haftada, Leckman ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilen ve Türkçe uyarlaması Zaimoğlu ve arkadaşlarınca (1995) yapılan Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) ile değerlendirilmiştir. Aynı zamanda olgulara, UKU-Yan Etki Tarama Ölçeği (UKU-YETÖ) (Lingjaerda ve ark. 1987) ve Ekstrapiramidal Belirti Derecelendirme Ölçeği (EBDÖ) (Chouinard ve ark. 1980) de uygulanmıştır. Her iki olgunun da ketiapin başlanmadan önce (0. haftada) vital bulguları ve kiloları saptanmış, Elektroensefalografileri (EEG) çekilmiş, karaciğer (KCFT) ve tiroid (TFT) fonksiyon testleri, prolaktin düzeyleri ve hemogram tetkikleri yapılmıştır. Olgular ilaç kullanmaya başladıktan sonraki 4., 6. ve 8. haftaların sonunda tekrar YGTADÖ, UKU-YETÖ, EBDÖ ile değerlendirilmiş, vital bulguları ve kiloları saptanmıştır. Ayrıca her iki olguda son değerlendirmenin 12. haftada yapılarak, 0. haftada gerçekleştirilen tüm tetkik ve değerlendirmelerin yinelenmesi planlanmıştır (tablo 1). Tüm bu girişimler (hem tetkikler hem de ilaç dozundaki artışlar) ailenin ve gencin onayı alınarak yapılmıştır.

#### OLGU-1

B.Y. 12 yaşında erkek hasta; 5 yıldır kliniğimizde Tourette Sendromu tanısı ile izlenmektedir. TS'ye bozukluk düzeyinde olmamakla birlikte obsesif kompulsif belirtiler de eşlik etmektedir. Ketiapin sağaltımına geçilmeden önce değişik sürelerde ve dozlarda haloperidol, fluoksetin ve risperidon kullanılmıştır. Haloperidol ve fluoksetinden yarar görmemesi üzerine; risperidona geçilmiş, hemen hiç yararlanım olmamasının yanı sıra kilo alımı yan etkisi nedeniyle bu ajana da devam edilememiştir. Risperidon kesildikten yaklaşık 3 ay sonra, ketiapin 25 mg/ gün olarak başlanması planlanan hasta 47 kilo idi. 0. hafta

YGTADÖ'de hareket tikleri toplam puanı (HTTP):16; ses tikleri toplam puanı (STTP):9; genel bozulma puanı (GBP): 30 ve toplam puan (TP): 55 olarak belirlendi. EEG'si, KCFT, TFT; kan prolaktin düzeyi, hemogramı ve vital bulguları – kan basıncı (TA): 90/60 mm/Hg, nabız (Nb): 84/dak.- normal olarak değerlendirildi.

1. ziyaret 4. haftanın sonunda, ketiapini 100 mg/gün dozunda kullanırken yapıldı. YGTADÖ'de HTTP:15, STTP:9, GBP:35 ve TP:59'du. UKU-YETÖ'de halsizlik, kolay yorulma, uyku hali ve sedasyon hafif düzeyde; baş dönmesi orta düzeyde belirlendi. Ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkisi saptanmadı. TA: 90/50 mm/Hg, Nb:104/dak., kilo:47kg olarak belirlendi.

2. ziyaret 6. haftanın sonunda, ilaç dozu 150 mg/gün'deyken yapıldı. YGTADÖ'de HTTP:12, STTP:10, GBP:30 ve TP:52 idi. UKU-YETÖ'de halsizlik, kolay yorulma, uyku süresinde uzama ve konsantrasyonda bozulma hafif düzeyde; uyku hali, sedasyon ve baş dönmesi orta düzeyde olarak belirlendi. EPS yan etkisi saptanmadı. TA: 90/60 mm/Hg, Nb:100/dak., kilo:46.2 olarak belirlendi.

3. ziyaret 8. haftanın sonunda, ketiapin 200 mg/gün dozunda kullanılırken yapıldı.. YGTADÖ'de HTTP:13, STTP:11, GBP:30 ve TP:54 idi. UKU-YETÖ'de baş dönmesi hafif düzeyde; uyku hali, sedasyon ve uyku süresinde uzama orta düzeyde olarak belirlendi. EPS yan etkisi saptanmadı. TA: 100/70 mm/Hg, Nb:92/dak.,kilo:47.5 olarak belirlendi. 3. ziyaret, 4 hafta sonraya 4. ziyaret randevusu verilerek sonlandırıldı. Ancak hasta ve yakınları bu süreyi yan etkiler nedeniyle bekleyemeyerek 9. hafta sonunda telefonla aradılar. Söz konusu yan etki özellikle ilacın sabah dozu alındıktan sonra ortaya çıkan aşırı uyku hali ve buna bağlı dersi dinleyememe ve konsantrasyon güçlüğü olarak tanımlanmaktaydı. Bunun üzerine 200 mg/gün'lük doz iki yerine üçe bölünerek (sabah:50 mg, ikindi:50 mg ve akşam 100 mg) verilecek şekilde ayarlandı. Bir hafta içinde tekrar telefonla aradılar ve aşırı uyku halinin ve konsantrasyon güçlüğüünün devam ettiğini bildirdiler. Ailenin isteği ilacın kesilmesi ya da ilaç dozunun azaltılmasıydı. Bu istek mevcut yan etki

nedeniyle uygun görülerek doz 200 mg/gün'den 150 mg/gün'e (sabah:50 mg, akşam 100 mg) indirildi.

4. ziyaret 12.haftada hasta ketiapini 150 mg/gün kullanmaktayken yapıldı. YGTADÖ'de HTTP:12, STTP:11, GBP:30 ve TP:53 idi. UKU-YETÖ'de baş dönmesi hafif düzeyde; uyku hali, sedasyon ve uyku süresinde uzama şiddetli düzeyde olarak belirlendi. EPS yan etkisi saptanmadı. TA: 90/70 mm/Hg, Nb:88/dak.,kilo:48.5 olarak saptandı. Olgu 12. haftanın sonunda toplam 1.5 kg almıştı. Hem çocuk hem de annebaba aşırı uyku hali nedeniyle ilacın kesilmesini istiyorlardı. YGTADÖ'de belirgin bir etkinliğin görülmemesi ve aşırı uyku hali ve sedasyon nedeniyle bu ziyarette ilaç kesildi. Hastaya 0. haftada yapılan labaratuvar incelenmeler yinelenildi. EEG, KCFT, TFT, hemogram ve prolaktin düzeyleri normal olarak saptandı.

#### OLGU – 2

M.F.E, 15 yaşında erkek hasta; 5 yıldır kliniğimizde TS tanısı ve bozukluk düzeyinde olmakla birlikte obsesif kompulsif belirtiler nedeniyle izlenmekteydi. Ketiapin sağaltımına geçilmeden önce değişik doz ve sürelerde haloperidol ve fluoksetin kullanımı olmuştu. Haloperidol ile tikler kontrol altına alınabilmiş, ancak ciddi EPS yan etkileri nedeniyle kullanıma devam edilememişti. Fluoksetinle ise herhangi bir yararlanım gözlenmemişti. Fluoksetin sağaltımının kesilmesinden iki ay sonra, ketiapin 25 mg/gün olarak başlanması planlanan hasta 33.7kg ağırlığında idi. 0. hafta YGTADÖ'de HTTP:17; STTP:18; GBP: 35 ve TP: 70 olarak belirlendi. 0. haftada KCFT'si, TFT'si; prolaktin düzeyi, hemogramı ve vital bulguları – kan basıncı (TA): 90/40 mm/Hg, nabız (Nb): 72/dak.- normal olarak değerlendirildi. EEG'de sentrotemporal bölgelerden kaynaklanan bioelektrik dezorganizasyon bulgusu olduğu belirtildi. Çocuk nörolojisi ile görüşüldü ve bu bulgunun özgün bir bulgu olmadığı ve ilaç kullanımını engellemeyeceği öğrenildi.

1.vizit 4. haftanın sonunda, ketiapini 100 mg/gün dozunda kullanırken yapıldı. YGTA-

DÖ'de HTTP:15, STTP:19, GBP:35 ve TP:69'du. UKU-YETÖ'de ağız kuruluğu, terlemede artış, iştah artışı hafif düzeyde;baş dönmesi, uyku süresinde artış orta düzeyde olarak belirlendi. EBDÖ'deye göre EPS yan etkisi belirlenmedi. Bunlara ek olarak ilaç alımından yaklaşık 1 saat sonra başlayan ve UKU-YETÖ ve EBDÖ de sorgulanmayan, orta düzeyde ajitasyon tablosu da aile tarafından bildirildi. TA: 80/60 mm/Hg, Nb:88/dak.,kilo:35.1kg olarak saptandı.

2. ziyaret 6. haftanın sonunda, ilaç dozu 150 mg/gün'deyken yapıldı. YGTADÖ'de HTTP:17, STTP:16, GBP:40 ve TP:73 idi. UKU-YETÖ'de; uyku hali, sedasyon, baş dönmesi orta düzeyde olarak belirlendi. EBDÖ'ye göre EPS yan etkisi belirlenmedi Hastanın ajitasyon tablosunda ılımlı bir artış tanımlanmaktaydı. TA: 70/40mm/Hg, Nb:80/dak., kilo:35.6kg olarak saptandı.

3. ziyaret 8 haftanın sonunda, ketiapin 200 mg/gün dozunda kullanılırken yapıldı. YGTADÖ'de HTTP:20, STTP:17, GBP:45 ve TP:72 idi. UKU-YETÖ'de uyku hali, ve baş dönmesi şiddetli düzeyde belirlendi. EBDÖ'ye göre EPS yan etkisi belirlenmedi. TA:60/40mm/Hg, Nb:72/dak., kilo:36.6kg olarak saptandı. 3.vizitin yapılmasından bir gün önce oluşan, ailenin tanık olduğu, kendine ve çevreye zarar verme davranışı şeklinde eksitasyon tablosu tanımladı. Alınan öyküde ailenin yatıştırıcı tutumuyla tablonun gerilediği, bilinç kaybı olmadığı öğrenildi. Bu tablonun ortaya çıkışı, tiklerin sayı ve şiddetinde gerileme olmayışı üzerine, ketiapin, yavaş doz azaltımı ile kesildi. Bu nedenle planlanan 4. ziyaret yapılamadı. Hastaya 0. haftada yapılan labaratuvar incelenmeleri yinelenildi. KCFT, TFT, hemogram ve prolaktin düzeyleri normal olarak saptandı. Olgunun vizitten 1 hafta sonra çekilen EEG'sinde ise santral bölgeden ve sağ hemisferden kaynaklanan bir anormalliğin varlığı saptandı. Ancak nöbet öyküsü tanımlanamamaktaydı. Çocuk nörolojisi tarafından ileri inceleme yöntemleri ile değerlendirilmesi uygun görüldü. Halen çocuk nörolojisi tarafından izlemi sürmektedir.

## TARTIŞMA

Her iki olguda da en az bir nöroleptik ilaca yanıt alamamamız ya da yan etkiler nedeniyle kısıtlılığımız bizi yeni bir seçenek araştırmaya yöneltti.

Ketiapin ülkemizde son yıllarda kullanıma sunulmuş, yeni bir atipik antipsikotiktir. Çocuk ve ergen yaş grubunda kullanımı oldukça sınırlıdır. TS'de kullanımına ait ise iki olguluk tek bir yayın olduğu göze çarpmaktadır (Parraga ve Parraga 2001). Söz konusu yazıda ketiapinin iki olguda sırasıyla 100 ve 150 mg/gün dozunda kullanıldığında, 3. haftada YGTADÖ'de yaklaşık yarı yarıya bir düşme gözlemlendiği ve belirgin bir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmektedir. Ancak bizim deneyimimiz farklı sonuçlar verdi. Ketiapinin 200mg/gün dozunda kullanımı ile hemen hiçbir etkinlik olmadığı gibi, bir hastada dozu düşürmemize rağmen, her iki hastada da şiddetli yan etkiler nedeniyle ilacı kesmek zorunda kaldık.

Nörokimyasal çalışmalar ve nörofarmakolojik veriler ışığında TS'nin etyopatogenezinde sentral dopaminerjik mekanizmaların ve özellikle de dopaminerjik D2 reseptörlerinin rol oynadığı varsayılmaktadır (Leckman ve Cohen 1996, Robertson ve Stern 1997). Ketiapinin, klozapine benzer bir şekilde D2 reseptörlerine yönelik afinitesinin göreceli olarak daha düşük olması (Pecock ve Gerlach 1996, Kasper ve Spahn 2000), ketiapinin TS'de sağaltıcı etkisinin olmamasını açıklayabilecek bir durum gibi görünmektedir. Ancak olgu-1'de daha önce, hem bir klasik nöroleptik olan haloperidole hem de atipik bir antipsikotik olan risperidona yanıt alamamamız, olgunun sağaltıma dirençli bir TS olduğunu ve ketiapine de bu nedenle yanıt alınamamış olabileceğini akla getirmektedir.

Ciddi yan etkiler nedeniyle ketiapini kesmek zorunda kalışımız, çocuk ve ergen yaş grubunda bu ilacın yan etki profili hakkında sınırlı da olsa bilgi vermektedir. Olgu-1'de ilaç kullanımına bağlı yan etkiler halsizlik, kolay yorulma, uyku süresinde uzama, konsantrasyon sorunları, baş dönmesi ve kilo alımı (1.5 kg) ve en belirgin olarak da uyku hali ve sedasyon idi. Antipsikotik ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkan sedasyona

karşı bir süre sonra tolerans gelişebildiği bilinmektedir (Janicak ve ark. 1993). Ayrıca sedasyon sorun olmaya devam ettiğinde gün içinde doz ayarlaması önerilmektedir (Janicak ve ark. 1993). Bu nedenle olgu-1'de sedasyona rağmen ilaç kesilmemiş, uyku hali ve sedasyonun en belirgin olduğu sabah saatlerindeki doz azaltılarak gün içine -özellikle ikindi ve akşam saatlerine- yayılmıştır. Ergen yaş grubunda (12.3-15.9 yaş) 400mg/gün dozunda güvenli kullanılabildiğinin bildirilmesi (Mc Conville ve ark. 2000) ve olguda ilaç etkinliğinin görülmemesi üzerine, sedasyon yan etkisine tolerans gelişebileceği de düşünülerek, ilaç dozu 200mg/gün dozuna çıkarılmıştır. Olgu-2'de ise hafif düzeyde ağız kuruluğu, terlemede artış, iştah artışı gözlenirken; orta düzeyde uyku hali ve sedasyon, uyku süresinde artış ve baş dönmesi saptandı. 2.9 kilo almıştı. Bunun yanı sıra ketiapin kullanımı sırasında 100 ve 150 mg/gün dozlarında ajitasyon tablosunun, ve 200 mg/gün ile ekstasyon tablosunun ortaya çıkması oldukça çarpıcı ve önemli bir yan etki olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca başlangıçta da var olan bir EEG bozukluğunun ketiapin kullanımı sonrası -nöbet olmamakla birlikte- artması ve ileri incelemeye gerek duyulması da bir başka bulgudur. Her iki olguda da EPS yan etkisi görülmemiştir.

Söz konusu yan etkiler, çocuk ve ergen yaş grubunda ketiapin kullanımına ilişkin çalışmalarda saptanan yan etkilerle belirli bir ölçüye kadar benzerlik göstermektedir. Bunlardan ilkinde Mc Conville ve arkadaşları (2000), 12-17 yaş aralığında 3 şizoaffektif ve 7 bipolar ergenle yaptıkları bir çalışmada, en yaygın yan etkiyi postural taşikardi ve insomni olarak belirlerken; bir hastada bizim de olgularımızda gördüğümüz ortostatik baş dönmesi nedeniyle, doz artırımını yavaş yapmak zorunda kaldıklarını bildirmekteydiler (Mc Conville ve ark. 2000). Diğer çalışma ise 6-15 yaş arası otistik bozukluğu olan 6 çocukta ketiapin kullanımına yönelik veriler içermektedir (Martin ve ark. 1999). Bu çalışmada 6 çocuktan yalnızca 2'sinin planlanan ilaç kullanım süresini tamamladıkları; diğerlerinin ise ya etkinlik olmaması ya da yan etkiler nedeniyle sağaltımı sonlandırdıkları belirtilmektedir. Sağaltımı son-

landırmaya neden olan yan etkiler sedasyon, davranışsal aktivasyon, belirgin akatizi ve olası nöbet olarak tanımlanmaktadır (Martin ve ark. 1999). Bizim 1. olgumuzda önce doz azaltmaya, ardından ilacı kesmemize neden olan yan etkinin, Martin ve ark.'nın (1999) çalışmasındaki, çalışmayı bırakma nedenlerinden biri olan sedasyon yan etkisi ile aynı olması; her iki yazının da birbirini destekler nitelikte bulgular sunması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu bulgu, ketiapinin sedasyon ve uyku hali yapması nedeniyle bu yaş grubunda kullanımına ait sınırlılıklar yaratabileceğini akla getirmektedir. Ancak böyle bir sınırlılıktan söz edebilmek için deneyimlerin çok az olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Ketiapinin tüm yaş gruplarında kullanımına yönelik çalışmalar gözden geçirildiğinde, olgu-2'de saptadığımız ajitasyon ve doz artımı ile oluşan ekstasyon tablolarının yurt dışı yazılarda yer almadığı görülmektedir. Ancak aynı yan etkinin, Danacı ve ark.(2001)'nin 5 yetişkin şizofren hastada ketiapin kullanma deneyimlerini aktardıkları olgu sunumunda belirtilmesi dikkat çekicidir. Bu yazıda, ketiapinin farmakokinetik özelliklerinin ülkemize özgü farklılıklar gösterip göstermediği tartışılan önemli noktalardan biridir. Bu anlamda ilk kez Danacı ve ark. (2001)'nin dikkat çektiği bir veri tekrar saptanmış olmaktadır. Bu nedenle de ketiapinin farmakokinetik özelliklerinin Türk toplumunda araştırılmasının uygun olacağı görüşü desteklenmektedir.

Sonuç olarak biz TS'li iki ergende ketiapin kullanmayı denedik. Hem etkinlik hem de yan etkiler açısından elde ettiğimiz veriler çok da yüz güldürücü olmamakla beraber; iki olguya dayanarak ketiapinin TS'de etkin olmadığını ve bunun yanı sıra bu yaş grubunda ciddi yan etkilere yol açtığını ileri sürmek de uygun değildir. Ketiapinin TS'deki etkinliğini ve beraberinde çocuk ve ergen yaş grubundaki yan etki profilini belirlemeye yönelik daha geniş olgu serilerinden oluşan, kapsamlı ve yöntemsel olarak iyi düzenlenmiş çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L ve ark. (1980) *Extrapiramidal symptom rating scale*. *Can J Neurol Sci* 7:233.
- Cohen DJ, Leckman JF (1995) *Developmental psychopathology and neurobiology of Tourette's Syndrome*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 2-15.
- Danacı Esen A, Aydemir Ö, İçelli İ (2001) *Ketiapin sağaltımı sırasında şizofreninin pozitif belirtilerinde ortaya çıkan akut alevlenme: Beş olgunun sunumu*. *Klinik Psiko-farmakoloji Bülteni* 1(2): 111-115.
- Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL ve ark. (2002) *A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1216-1223.
- Fabre LF, Arvanitis L, Pultz J (1998) *ICI 204,636, a novel, atypical, antipsychotic: early identification of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia*. *Clin Ther* 17: 366-378.
- Goldstein JM (1999) *Quetiapine fumarate (seroquel): a new atypical antipsychotic*. *Drugs of Today* 35(3): 193-210.
- Gunasekara NS, Spencer CM (1998) *Quetiapine, a review of its use in schizophrenia*. *CNS drugs* 9(4): 325-340.
- Hürsh SR, Link CGG, Goldstein JM (1996) *A new atypical, antipsychotic drug*. *Br J Psychiatry* 168 (suppl. 29): 45-56.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH ve ark. (1993) *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland.
- Kasper S, Müller-Spahn F (2000) *Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia*. *Exp Opin Pharmacoter* 1(4): 783-801.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT ve ark. (1988) *The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity*. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 28:566-573
- Leckman FJ, Cohen DJ (1996) *Tic disorders*. *Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook içinde*. Ed: M Lewis 2nd edition. Williams and Wilkins, Maryland 622-636.
- Leckman JF, Peterson BS, Anderson GM ve ark. (1997) *Pathogenesis of Tourette's Syndrome*. *J Child Psychol Psychiatry* 38(1): 119-142.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. (1987) *The UKU side effect rating scale*. *Acta Psychiatr Scand (suppl)* 334:1-100.
- Lombroso PJ, Scahill L, King RA ve ark. (1995) *Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: A preliminary report*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 1147-1152.
- Martin A, Koenig K, Scahill L ve ark. (1999) *Open-label quetiapine in the treatment of children with autistic di-*

sorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 9(2): 99-107.

Mc Conville BJ, Arvantis LA, Thyrum PT ve ark. (2000) Pharmacokinetics, tolerability and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 61: 252-260.

Parraga N, Parraga M (2001) Quetiapine treatment in patients with tourette syndrome. *Can J Psychiatry* 46(2): 124-125.

Peacock L, Gerlach J (1996) Antipsychotic- induced side effects related to receptor affinity. *Antipsychotics, Handbook of Experimental Pharmacology içinde*, JG Csernansky (ed) Springer Verlag, Washington, St. Louis, 120: 359-388.

Reznik I, Betanov R, Sirato P (1996) Seroquel in resistant schizophrenic with negative and positive symptoms. *Harefiuah* 130: 675-677.

Robertson MM, Trible MR, Lees AJ (1988) The psychopathology of Gilles de la Tourette's Syndrome, a pheno-

menological analysis. *Br J Psychiatry* 152: 383-390.

Robertson MM, Stern JS (1997) The Gilles de la Tourette Syndrome. *Crit Rev Neurobiol* 11(1):1-19

Stahl SM (1999) Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl 10): 31-41,1999.

Stamenkovic M, Schindler D, Aschauer HN ve ark. (2000) Effective Open-Label Treatment of Tourette's Disorder with Olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 23-8.

Toren MD, Laor N, Weizman A (1999) Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 59(12): 644-656.

Zaimoğlu S, Rodopman Arman A, Sabuncuoğlu O (1995) Yale Genel Tik Ağrılığını Derecelendirme Ölçeğinin güvenilirlik çalışması. Sunum. 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, Ankara.