

Tik bozuklukları

Metin Turan, Ali Savaş Çilli

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Bu çalışmada tik bozuklukları hakkındaki son bilgileri birarada sunmak amaçlandı. **Ana bulgular:** Tik bozuklukları uzun yıllar boyunca önemi kavranmamış bir klinik tablodur ve günümüzde etyolojisi, patogenezi ve tedavi açısından belirgin gelişmeler mevcuttur. **Sonuç:** Etiyolojik açıdan nörobiyolojik substrat arama çalışmaları ve yeni tedaviler tik bozuklukları hakkında önemli ipuçları vermektedir.

Anahtar kelimeler: Tik bozuklukları, Tourette sendromu, etyoloji, tedavi

Tic disorders

Objective: In this study it was aimed to present recent literature about tic disorders. **Major findings:** Tic disorders have been neglected as a clinical picture for a long time. Their etiology, pathogenesis and treatment have exhibited significant evolution nowadays. **Conclusion:** Investigation of neurobiological substrates for the etiology and new medical treatment give some clues about tic disorders.

Keys word: Tic disorders, Tourette syndrome, etiology, treatment

Genel Tıp Derg 1999;9(3):117-21.

Tikler motor ya da vokal kasların istemsiz kasılmaları sonucu ortaya çıkan; ani, aralıklı, ritmik olmayan istemsiz hareketlerdir (1). Motor tikler, göz kırpma, baş sallama, omuz silkme gibi basit hareketler olabileceği gibi birçok istemsiz hareketin aynı anda ortaya çıktığı kompleks tikler de olabilir. Vokal tikler de basit boğaz temizleme sesinden karmaşık sesler çıkarmaya, çeşitli konuşma bozukluklarından koprolaliye kadar değişkenlik gösterebilir (2).

Prevelans

Geçici tikler çocuklar arasında erkeklerde % 1-13, kızlarda ise % 1-11 oranında görülmektedir (3). En sık görüldüğü yaş grubu ise 7-11'dir. Bu yaş grubu için bildirilen görülme sıklığı ise % 5'tir. E/K oranı en azından 2/1'dir (4). 10-11 yaşlarında sıklık

erkeklerde % 5.9, kızlarda ise % 2.9 olarak tespit edilmiştir (5,6). Tourette Sendromu (TS) oranı okul çalışmalarında Amerika'nın Monroo şehrinde on binde 2.9, California'da on binde 59 (7), İsrail'de 16-17 yaş ergenlerde yapılan çalışmada (8) ise on binde 4.5 olarak bildirilmektedir. Yetişkinlerde görülme sıklığı konusunda kesin bir veri olmamakla birlikte çocuk/yetişkin oranı 3/1 olarak tespit edilmiştir (9). Amerikan Psikiyatri Birliği E/K oranını 3, toplumda görülme sıklığını ise on binde 4-5 olarak bildirmektedir (1). Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk psikiyatrisine 1993 yılında ilk defa başvuran hastalar arasında tüm tik bozukluklarının görülme oranı % 3 olarak bildirilmiştir (10).

Etiyoloji

Geçici tiklerin oluş mekanizmalarında daha çok çevresel etkenler ve stresler suçlanırken kronik motor tik ve Tourette Sendromunda genetik, nörobiyolojik, nörokimyasal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Yazışma adresi: Dr.Metin Turan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 42080-Konya

İkiz ve aile çalışmalarında elde edilen genetik faktörlerle ilgili kanıtlar, özellikle Tourette Sendromunda olmak üzere, tik bozukluklarında aile içinde vertikal geçişin rol oynadığını ortaya koymuştur (2-4). Monozigot ikizlerde birlikte hastalanma oranı % 77, dizigotlarda ise % 30 olarak tespit edilmiştir (11). Bu farklı oranlar genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. Genetik geçişin otozomal dominant olması ile ilgili hipoteze rağmen, geçişin henüz hangi genin hangi kromozomu ile olduğu gösterilememiştir.

Bazal ganglionların ve ilgili talamik ve kortikal yapıların Tourette Sendromu ve OKB patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. PET çalışmaları Tourette Sendromlu hastaların insula, singula, frontal bölgelerinde metabolik aktivitenin azaldığını göstermektedir. OKB'li Tourette Sendromu hastalarında ise kaudat nükleus ve diğer kortikal alanlarda bölgesel metabolik aktivitenin arttığı gösterilmiştir (2,3).

MRG ile yapılan çalışmalarda ise Tourette Sendromlu kişilerin bazal ganglionlarında volüm farklılığı ortaya konmuştur. Ayrıca amigdal nükleusun uyarılması sonucu Tourette Sendromuna benzer motor ve vokal tiklerin oluştuğu bildirilmiştir (12).

Son zamanlarda bazal ganglionlarda yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda nörotransmitter, nöropeptid ve nöromodülatörlerin farklı özellikleri bulundu. Bu sistemler tik ve TS için birinci dereceden numaralı sorumludur.

Dopaminerjik Sistem: Çalışmalarda Tourette Sendromunda dopaminerjik fonksiyonlarda değişikliklerin olduğu ortaya konulmuştur. Haloperidolün ve diğer selektif D2 reseptör blokleri nöroleptiklerin tiki baskılamaları bu mekanizmanın etkili olduğunu göstermektedir. Tik supresyonu dopamin sentezinin azalması sonucu meydana gelir. Bu hastaların BOS'larında beyin dopamin metabolizmasının major ürünü olan HVA'nın (homovalinik asit) azaldığı rapor edilmiştir. PET'le yapılan bazı çalışmalarda (13,14) ise D2 reseptör sayılarının azaldığı ve etyolojide dopaminerjik sistem bozukluğunun rol oynadığı kabul edilmektedir.

Noradrenerjik Sistem: TS'de noradrenerjik sistemin rol oynadığının delili klonidine olumlu cevap vermesidir. Klonidin selektif α_2 agonist etkili

nöradrenalin salınımını artırarak sentral nöradrenerjik ve ventral tegmentumdaki dopaminerjik nöron regülasyonunu sağlamasıyla tedavide kullanılması etyolojideki sorunu bir parça açıklamaktadır (15).

Serotonerjik Sistem: Tourette Sendromlu kişilerin beyinlerinde postmortem yapılan çalışmalarda serotonin, triptofan ve 5-HİAA'nın bazal ganglionlardaki seviyelerinin azaldığı (16), BOS'ta 5-HİAA, plazma triptofan ve serotonin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (15).

Endojen Opioid Peptitler (EOP): Tourette Sendromunun fizyopatolojisinde EOP suçlanmaktadır. Tourette Sendromlu hastaların bazal ganglionlarında dinorfin seviyelerinin düştüğü ve bunun da Tourette Sendromunun motor komponentinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (17).

Perinatal bazı faktörlerin tiklerin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Başka bir çalışmada (18) da monozigot ikizlerden Tourette Sendromu olanın doğum ağırlığının olmayana göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Gebelikteki stresli yaşam olayları, birinci trimestirdaki aşırı bulantı ve kusmalar tik bozukluklarının gelişimi için potansiyel risk faktörleri arasında sayılmaktadır (19).

Önceleri tik bozuklukları strese duyarlı durumlar olarak tanımlanmıştı. Stresli yaşam olaylarını takiben semptomların alevlenmesi ve fazlaşması bu düşüncenin tipik delilidir. Öğretmen veya aile tarafından çocuğun yanlış anlaşılmasının, semptomların baskılanması için cezalandırma ve aşağılama gibi üzücü olayların var olmasının semptomların şiddetlenmesine ve stresin artmasına sebep olduğu bildirilmiştir (20).

Klinik

DSM III-R ve DSM IV'te tik bozuklukları geçici tik bozukluğu, kronik motor/vokal tik bozukluğu, Tourette Sendromu ve başka türlü adlandırılmayan tik bozuklukları şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Gelip Geçici Tik Bozukluğu: Bu bozukluğun en önemli özelliği tekil veya çoğul motor ve/veya vokal tiklerin bulunmasıdır. Bu tikler en az 4 hafta süreyle her gün günde birçok kez ortaya çıkmaktadır, ancak ardışık 12 aydan daha uzun süre devam etmezler

(21). Anatomik olarak göz, yüz, omuz ve ekstremitelerde görülür. Vokal tikler daha az sıklıkta görülmektedir. En sık başlangıç yaşı 3-10 yaş arasındadır. Erkekler daha büyük bir risk taşımaktadır. Bu tür olguların tanısı daha çok pediatrist ve göz doktorları tarafından konmaktadır.

Kronik Motor/Vokal Tik Bozukluğu: Bu bozukluklar tek ya da birden fazla motor veya vokal tikle karakterizedir. Önemli olan her ikisinin birlikte bulunmamasıdır. Bu tikler bir yıldan daha uzun sürmeli ve 3 aydan daha fazla tiksiz dönemin bulunmamasıdır (1,19,21). Tikler daha çok baş, boyun, üst ekstremitelere lokalizedir. Bazen çocuklardaki gelişimsel sorunlarla birlikte olabilir. Özellikle erişkin dönemlerinde rezidüel olarak bulunan tikler stres veya zorlanmalarla belirgin hale gelebilir.

Tourette Sendromu: Gilles de la Tourette tarafından ilk kez 1885'te tanımlanmıştır. Bu sendromun iki komponenti vardır. Birincisi motor tikler, ikincisi ise vokal tiklerdir. Tipik olarak hastalık çocukluk çağında başlamaktadır. Göz kırpma, kafayı sert biçimde sallama gibi motor tikler ve hırıltı, patlar tarzda öksürük, havlar gibi sesler çıkarma ve gelişigüzel seslerden oluşan vokal tikler mevcuttur. Bu gelişigüzel sözler kaprolali şeklindedir (küfür, beddua, vb sözler). Motor tik hareketleri geniş olabilir. Bu tikler ilerleme gösterebilir Kafadan başlayıp omuz, dirsek, diz ve alt ekstremitelere ilerleyebilir, hastaların az bir bölümü (% 5'ten azı) kendine zarar verebilir (Kendini tokatlama, yüzüne yumruk atma, bileklerini ısırma, gözünü bir yere dikme gibi) (2,19,21).

Tourette sendromunun başlıca klinik bulgu ve semptomları şunlardır:

a) Motor tikler: Kliniğin esasını teşkil eder. En sık görülen motor tikler ve görülme sıklıkları şöyledir: Yüz tikleri (% 94-97), kafa, boyun ve omuz tikleri (89-92), kollara ait tikler (58-81), bacaklara ait tikler (% 40-55), bütün bedeni kapsayan tikler (% 41-54) Bunlar içinde bir yere dokunma, vurma, atlama, kendi elini koklama, bir nesneyi koklama, atlama, yalanma, tükürme, ayak vurma, çömelme gibi kompleks motor tikler de görülmektedir.

b) Vokal tikler: Genellikle motor tiklerden sonra 11 yaş civarında başlar. En sık görülenleri hırlama, öksürme, horultu, patlayıcı sesler çıkarma,

konusmaya aşırı emosyonel vurgulama yapma, boğaz temizleme sesidir.

c) Koprolali: İstem dışı uygun olmayan açık saçık sözler, küfürlü konuşmalardır. Ortalama başlama yaşı 13-14 dolaylarındadır. Orta ve ağır şiddetli vakalarda daha siktir.

d) Kopropraksi: İstem dışı açık saçık hareket ve işaretler yapmaktır. Ortalama % 20 hastada görülmektedir.

e) Diğerleri: Ekopraksi (hareketleri taklit etmek), ekolali (ses ve kelimeleri taklit etmek) ve palilali (son hece veya kelimeyi tekrarlamak) (22).

Ayırıcı tanı

Tik bozuklukları diğer genel tıbbi durumlarla birlikte bulunan anormal davranışlardan ayırt edilmelidir. Motor tikler tremor, myoklonus, atetoz, distoni, akatizik hareketler, diskinetik ve ballistik hareketlerden ayırt edilmelidir (1,2,19,21). Genel tıbbi durumdan kasıt Huntington koresi, strok, Lesch-Nyhan sendromu, Sydenham koresi, multipl skleroz, postviral ensefalit ve kafa travmalarıdır. Bunun yanında tikler ilaçların yan etkileri ile de karışabilmektedir (Nöroleptiklerin kullanımına bağlı oluşan hareket bozuklukları gibi) (21).

Tikler basmakalıp davranım bozukluğu ve yaygın gelişimsel bozukluklarda görülen basmakalıp davranışlardan ayırt edilmelidir. Basit tikin basmakalıp hareketin özelliği olan karmaşık hareketlerden ayrımı kolaydır. Karmaşık motor tiklerle basma kalıp hareketlerin ayrımı zordur. Genel olarak basmakalıp hareketler daha amaçlı ve istemli olan davranışlardır. Diğer taraftan tikler daha istemsizdir ve ritmik değildir. Tikler kompulsyonlardan da ayırt edilmelidir. Kompulsyonlar oldukça karmaşıktır ve bir obsesyona tepki olarak gelişir, amaçlıdır ve bunların içinde uyulması gereken katı kuralları vardır. Kompulsyonun tersine tikler daha az karmaşıktır ve obsesyonun kaynaklanan anksiyeteyi yüksüzleştirme amacı yoktur. Bazı motor veya vokal tikler (havlama, ekolali, palilali vb.) şizofrenide görülen dezorganize ya da katatonik davranışlardan ayırt edilmelidir (19,21).

Tedavi

Tik bozukluklarının tedavisi destekleyici girişimler ve ilaç tedavisi olarak iki bölümde değerlendirilebilir. Ayrıca birlikte bulunan ADHD, OKB gibi durumların tedavisinin de yapılması gerekmektedir. Ek sorunların tedavisi tiklerin şiddetini azaltmanın yanında prognozu da olumlu etkilemektedir.

Destekleyici Tedavi: Gelip geçici tikler bir yıldan daha az sürerek genellikle kendiliğinden geçerler. Ancak aile okul ve arkadaşların çocuğun tiklerinin istemli olduğuna ait şüpheleri vardır. Tikler zaman zaman kısa süreler için hasta tarafından denetlenebilir. Ama bu durumun yaratacağı stres nedeniyle denetimi takiben tiklerde artış olabilir. Çevreye ve aileye bunun bir hastalık olduğu, denetimin olanaklı olmadığı anlatılmalıdır. Ayrıca yapılacak uyarıların, cezalandırmaların tiklerde artışa neden olacağı da söylenmelidir. Televizyon seyrederken, sıkıldığında ya da dikkatini bir yere odakladığında tiklerin daha belirgin olabileceği açıklanmalıdır. Okulla bağlantı kurulması özellikle vokal tikleri olan çocuklarda okul uyumu ve başarısı için çok önemlidir (23).

İlaç Tedavisi:

Haloperidol: Yaklaşık 30 yıldır tiklerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Düşük dozlarda etkilidir, günde 0.5 mg ile başlanıp, yavaş yavaş doz artırılmalıdır. Olguların % 86'sında düzelme sağlanmaktadır. 3 yaşından önce önerilmemektedir. Günlük doz 3-12 yaş arasında 0.05-0.75 mg/kg, adolesan ve erişkinlerde ise 3-4 mg'dır. Doz gerektiğinde 10-15 mg'a çıkılabilir. Günde 0.5 mg başlanıp, haftada 0.5 mg artırılarak tedavi dozuna ulaşılır. Tedavi esnasında aile ilacın yan etkileri konusunda uyarılmalı, antikolinergik ajan pek kullanılmamalıdır; gerekirse difenhidramin veya benztropin önerilebilir. Ekstrapiramidal sisteme olan yan etkileri dışında anlama kabiliyetinde azalma, okul performansında bozulma, öğrenme zorlukları da ortaya çıkabilir (13,24).

Pimozid: Haloperidole üstünlüğü tam olarak gösterilmemiş olmasına rağmen tik ve Tourette Sendromunda etkinliği bilinen bir ajandır. Etki şekli postsinaptik dopamin reseptör blokajı ve kalsiyum kanallarının blokajı şeklindedir. Tedaviye 1 mg/gün ile başlanır, doz klinik endikasyona göre yavaşça

yükseltilir, çocuklarda 6-10 mg/gün'e (0.2 mg/kg), erişkinlerde ise 20 mg /gün'e çıkılabilmektedir. Yarı ömrü uzun olduğu için günde tek doz kullanılabilir (13,24-26).

Klonidin: Klonidin ile tik bozukluklarının ve Tourette Sendromunun tedavisine ilişkin ilk veriler 1979 yılına dayanmaktadır. Etki mekanizması nöroleptiklerden farklıdır. Alfa 2 adrenerjik agonist etki yaparak nöradrenerjik işlevi azaltmaktadır. Merkezi dopaminerjik ve noradrenerjik sistemler birbirleri ile bağlantılı ve karşılıklı etkileşim içinde oldukları için klonidin dolaylı yoldan dopaminerjik nöronları etkilemektedir. Basit motor ve vokal semptomların azaltılması yanında dikkat ile ilgili sorunların ve kompleks motor ve vokal semptomların kontrolünde de etkilidir. Genellikle 0.05 mg/gün dozlarında başlanır, birkaç hafta içinde yavaş yavaş artırılarak 0.15-0.3 mg'a çıkılır. Etkisi haloperidole göre daha yavaştır. Ama daha güvenilir olması üstün yönüdür. Sedasyon, ağız kuruluğu, geçici hipotansiyon gibi yan etkileri görülebilir (27).

Diğer ilaçlar: Haloperidol ve pimozidi tolere edemeyenlerde fenotiazin grubu nöroleptikler de kullanılabilir. Sulpirid, klomipramin, klonezepam, naloksan, lityum karbonat, fluvoksamin ve fizostigminin de etkili olduğu ve gerektiğinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Nifedipin, verapamil gibi kalsiyum kanal blokerlerinin hem nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımını inhibe ederek hem de periferde kas kontraksiyonunu azaltarak etkili oldukları ileri sürülmektedir (28).

İlacın kesilmesi tartışmalı bir konudur. Çocuğun uzun ve kısa süreli yanıtı, yan etki profili, tikleri ve ilişkili semptomların şiddeti, okul başarısı, toplumsal ilişkileri, o andaki kronik ve akut stresörlerin şiddeti, aile ve hastanın ilaca ait tutumlarının dikkate alınması gerekmektedir. Eğer ilaca yeterli yanıt verilmemiş ve yan etkisi de çok az ise dozu azaltmak veya ilacı kesmek 1 yıl ile 1.5 yıl süre ile düşünülmemelidir (29).

Sonuç olarak tik bozuklukları çocukluk çağında sık rastlanılan, etyolojisinde genetik, psikolojik ve nörobiyolojik ve kimyasal faktörlerin rol oynadığı, tedavi konusunda da gelişmelerin ve olumlu sonuçların gözlemlendiği, ritmik olmayan istemsiz bir hareket bozukluğudur.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Leckman JF, Cohen DJ: Tic Disorder. In: Rutter M, Taylor E, Hershey L, editors. Child and adolescent psychiatry modern approaches, 3rd Edition. Cambridge: Blackwell Science; 1992. p.455-66.
3. Arnold LE, Tics and stereotyped movements. In: Garfinkel BD, Carlson GA, Weller EB, editors. Psychiatric disorder in children and adolescent. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1990. p.306-24.
4. Rutter M, Yule W, Berge M, Yule B, Mortan J, Bagley C !974 Children of West Indian immigrants: Rates of behavioural deviance and psychiatric disorder. J Child Psychology and Psychiatry 1974;15:241-62.
5. Burd L, Kerbeshian L, Wikenheiser M, Fisher W. Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota adults. Am J Psychiatry 1986;143:787-8.
6. Sikich L, Tood RD. Are neurodevelopmental effects gonadal hormones related to sex difference in psychiatric illness? Psychiatric Development 1988;6:277-310.
7. Paul DL, Raymond CL, Stevenson JF, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette. Am J Human Genetics 1991;48:195-203.
8. Paul DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviours evidence for autosomal dominant transmission. New England J Med 1986;315:993-5.
9. Jagger J, Prusoff BA, Cohen DJ, Kidd KK, Carbonari CM, John K. The epidemiology of Tourette's Syndrome: A pilot study. Schizophrenia Bulletin 1982;8:267-8.
10. Baysal B, Öktem F, Ünal F, Pehlivan B: Son 10 yılda çocuk psikiyatrisine yapılan başvuru, tanı dağılımı ve tedavi yöntemlerindeki değişim. 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi; 1995.
11. Leckman JF, Dalnankiy ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, Paul DL. Perinatal factors in the expression of Tourette's Syndrome: An exploratory study. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 1990;28:566-70.
12. Singer HS, Reiss AL, Brown J, Aylward EH, Shih B, Chee E, et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. Neurology 1993;43:950-6.
13. Shapiro ES, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlei J, et al. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. Arch Gen Psychiatr 1989;46:722-5.
14. Baxter LR, Phelps ME, Mazziota JC, Guze BE, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatr 1987; 44:211-4.
15. Grenhoff J, Svensson TH. Clonidine modulates dopamine firing in rat ventral tegmental area. Euro J Psychopharmacol 1989;165:11-18.
16. Anderson GM, Polack ES, Chatterjee D, Leckman JF, Riddle MA, Cohen DJ. Postmortem analysis of subcortical monoamines and aminoacids in Tourette syndrome. In: Chase TN, Friedhoff AJ, Cohen DJ, editors. Tourette syndrome: genetics, neurobiology, and treatment. New York: Raven Press; 1992. p.253-62.
17. Haber N, Marschitz M, Christensson I, Sharp T, Staines W, Hokfelt T, et al. Striato dynorphin and substance P pathways in the rat. Exper Res 1986;64:193-207.
18. 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;42:652-8.
19. Garfinkel BD, Carlson GA, Weller EB. Psychiatric disorders in children and adolescents. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1990:306-24.
20. Carter AS, Pauls DL. Preliminary results of a prospective family study of Tourette's syndrome. Psychiatric Genetics 1991;2:26-7.
21. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, 4. Baskı (DSM-IV, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren Köroğlu E). Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1995.
22. Yazgan Y, Arman AR, Leckman JF. Tik bozuklukları. İçinde: Güleç C, Köroğlu E, editörler. Psikiyatri temel kitabı, 2. cilt. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998. p.1149-56.
23. Baysal ZB. Tik bozuklukları. Katkı Pediatri Derg 1996;17:812-6.
24. Yüksel N. Psikofarmakoloji. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
25. 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;154:1057-62.
26. Sallee FR, Dougherty D, Sethuraman G, Vrindavanam N. Prolactin monitoring of haloperidol and pimozide treatment in children with Tourette's syndrome. Biol Psychiatry 1996;40:1044-50.
27. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA Clonidine treatment of Tourette's syndrome. Arch Gen Psychiatry 1991;48:324-7.
28. Battal S. Tik bozuklukları ve tedavisi. Yeni Tıp Derg 1988;5:37-41.
29. Shaffer D. Pediyatrik psikofarmakoloji (Çevirenler: Gökalp P, Sayın Ü, Baran İ). İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı; 1993.