

Tik bozukluğu tanılı çocuklarda farmakoterapi uygulamaları: Geriye dönük, kesitsel bir çalışma

Pharmacotherapy profiles of children with Tic Disorders: A cross-sectional retrospective study

Gülser Dinç¹, Ebru Sekmen², Zeynep Goker¹, Esra Çöp¹, Özden Üneri³

¹Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi, Ankara, Türkiye

²Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Adıyaman, Türkiye

³Prof., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada klinik örnekleme tik bozukluklarının tedavi seçenekleriyle ilgili retrospektif nitelikte bir kesitsel değerlendirilme yapılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Mayıs 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında kliniğimize başvuran tik bozukluğu tanılı olguların kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 17.0 istatistiksel analiz programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir. **Bulgular:** Örneklem, yaş ortalaması 10.8 ± 3.2 olan 92 çocukta oluşmaktadır. Tik bozuklukları tanı dağılımı; Tik Bozukluğu (TB)-Başka Türü Adlandırılmamış (%46.7), Tourette Sendromu (%23.9), Kronik Motor Tik Bozukluğu (%20.7) ve Geçici Tik Bozukluğu (%8.7) şeklindedir. Vakaların %45.7'sinde en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk bulunmaktadır. Psikiyatristler tarafından tedavi için en sık tercih edilen ilaç grubu atipik antipsikotiklerken (%33.7), en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla aripipirazol, atomoksetin, risperidon, seçici serotonin geri-alım inhibitörleri (SSGI), metilfenidat, hidrosizin ve haloperidoldür. İlaç kullanımını belirleyen yordayıcılar ergen (12-18 yaş) olmak ve kronik tik bozukluğuna (TS ya da kronik motor tik bozukluğu) sahip olmak şeklinde bulunmuştur. **Sonuç:** TB tedavisinde atipik antipsikotiklerin sıklıkla tercih edilmesi, bazı tedavi kılavuzlarına benzerlik göstermektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve SSGI'lerin kullanımı, komorbid durumların tedavisiyle açıklanabilir. Çalışmamız ülkemizde TB'de farmakoterapi uygulamaları konusunda yapılan ilk çalışmalardandır. Bulgularımızın genellenebilmesi için tik bozukluğu olan çocuklarda prospektif olarak planlanmış, çok merkezli ve daha büyük örnekleme sahip çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tik bozuklukları, çocuk, farmakoterapi

(*Klinik Psikiyatri Dergisi 2020;23:132-141*)

DOI: 10.5505/kpd.2020.69672

Makalenin geliş tarihi: 25.04.2019, Yayına kabul tarihi: 16.08.2019

SUMMARY

Objective: In this study, it is aimed to do a cross-sectional evaluation of treatment preferences in tic disorders in a clinical sample. **Method:** The hospital records of cases diagnosed with tic disorders who were admitted to our clinic between May 2013 and June 2014 were retrospectively reviewed. SPSS 17.0 program was used to evaluate the data. The level of significance was accepted as $p < 0.05$. **Results:** Our sample was consisted of 92 children with a mean age of 10.8 ± 3.2 years. Distribution of diagnosis of tic disorders were as follows: Tic Disorders (TD)-Not Otherwise Specified (46.7%), Tourette Syndrome (23.9%), Chronic Motor TD (20.7%), and Transient TD (8.7%). 45.7% of cases had at least one comorbid psychiatric disorder. While most frequently preferred class of psychotropic medications were atypical antipsychotics (33.7%), most frequently prescribed psychotropic medications were aripiprazole, atomoxetine, risperidone, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), methylphenidate, hydroxyzine and haloperidol, respectively by psychiatrists. Predictors of medication use were found to be being an adolescent and having chronic tic disorder (TS or chronic motor TD). **Discussion:** The frequent preference of atypical antipsychotics in the treatment of tic disorders is similar with some treatment guidelines. The use of medications used for treatment of attention deficit hyperactivity disorder and SSRIs can be explained by treatment of comorbid conditions. Our study is one of the first studies on pharmacotherapy applications in tic disorders from our country. In order to generalize our findings, prospectively planned, multicentered studies with larger samples are needed in children with tic disorders.

Key Words: Tic disorders, children, pharmacotherapy

GİRİŞ

Tik bozuklukları (TB), genellikle çocukluk çağında başlayan nöropsikiyatrik bozukluklardır. DSM-IV-TR'de tikler aniden ortaya çıkan, hızlı, tekrarlayıcı ve ritmik olmayan motor hareketler ve/veya sesler olarak tanımlanmıştır (1). Bir meta analiz çalışmasında geçici tik bozukluğu prevalansı %2.99 olarak belirtilmiş (2), cinsiyet açısından yapılan değerlendirmelerde ise erkek/kız oranı 2-4/1 olarak saptanmıştır (3). Tik bozukluklarında psikiyatrik komorbidite oranları da oldukça yüksektir (%80) (4).

Tik bozukluklarının tedavisinde psikoeğitim, davranışsal müdahaleler, ilaç tedavisi ve cerrahi müdahaleler gibi pek çok yöntem kullanılmaktadır (5,6,7,8,9). Tiklerin klinik gidişi ve prognozu öngörülemediğinden uygulanacak tedavi yöntemine bireysel olarak karar verilmelidir. Psikoeğitim, aile görüşmeleri, davranışsal yaklaşımlar ve ilaç seçenekleri tek başına ya da kombinasyon şeklinde kullanılabilir (6). İlaç tedavisinin belirlenmesinde, tiklerin şiddeti, tiklerin sebep olduğu sosyal ve emosyonel problemler, kendini yaralama gibi ek sorunlar, eşlik eden tanılar, işlevsellikte bozulma gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (8,10,11). Ancak tik bozukluklarında farmakoterapi sadece semptomatiktir. Farklı tedavi algoritmalarına göre öncelik sıraları değişmekle birlikte farmakoterapide en sık kullanılan ilaçlar alfa-2 adrenerjik agonistler (klonidin, guanfasin), atipik antipsikotikler (risperidon, aripipirazol), benzamidler (tiaprid, sülpirid) ve tipik antipsikotiklerdir (haloperidol, pimozid).

Ülkemizde TB tedavisi için belirlenmiş bir tedavi kılavuzu bulunmamaktadır. Yazın incelendiğinde ülkemizde TB tedavisine ilişkin iki klinik çalışmanın da TS'da ketiapin kullanımını inceleyen çalışmalar olduğu görülmüştür (12,13). Bunun yanı sıra, ülkemizde TB tedavisinde klinik uygulamada tercih edilen farmakolojik ajanları gösteren bir klinik değerlendirme çalışmasına da rastlanılmamıştır. Çalışmamızda tik bozukluğu tanısıyla takip edilen olgularda klinik özellikler ve uygulanan tedavi seçenekleri retrospektif ve kesitsel olarak incelenmiş, tik bozuklukları tanısıyla ayaktan tedavi edilen çocuk ve ergenlerdeki tedavi

uygulamaları konusunda bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Hastanemiz bilgisayar kayıtları taranarak 1 Mayıs 2013-30 Haziran 2014 tarihleri arasında DSM-IV-TR'te yer alan Tourette Bozukluğu ya da Tourette Sendromu (TS), Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu (KM/V-TB), Geçici Tik Bozukluğu (G-TB), Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu (BTA-TB) tanılı olguların kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Yaş grupları çocuk (0-11 yaş) ve ergen (12-18 yaş) olarak sınıflanmıştır. Kronik tik bozuklukları grubu olarak Tourette Sendromu ve kronik motor ya da vokal tik bozukluğu birlikte kabul edilmiştir. Tik bozukluklarına eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ve ilaç tercihleri incelenmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 17.0 istatistiksel analiz programı ile yapılmıştır. Değerlendirmelerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik değişkenler ki-kare (χ^2) testi ile analiz edilmiş, yaş değişkeninin gruplar arasında karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılmıştır. İlaç kullanımının yordayıcıları binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. İkili karşılaştırmalarda $p<0.05$, dördü karşılaştırmalarda (tik bozukluğu alt-gruplarının karşılaştırması) $p<0.012$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019-072 sayılı onay alındı.

BULGULAR

Örneklemimiz, DSM-4-TR'ye göre TB tanısı konmuş 92 çocuk ve ergenden oluşmaktaydı. Örneklem başvuru sırasındaki yaş ortalaması $10,8\pm 3,2$ yıl (3-18 yaş) ve %79,3'ü ($n=73$) erkek cinsiyette idi. Yaşa göre örneklem çocuk (3-11 yaş) ve ergen (12-18 yaş) olarak iki gruba ayrıldığında, çocuk yaş grubunun örneklem %63'ünü ($n=58$), ergenlerin ise %37'sini ($n=34$) oluşturduğu

saptandı.

DSM-4-TR tik bozuklukları sınıflamasına göre, örneklemin %46.7'sinde (n=43) BTA-TB; %23.9'unda (n=22)TS; %20.7'sinde (n=19) KM/V-TB ve %8.7'sinde (n=8) G-TB olduğu saptandı. Tüm olguların % 45.7'sinde (n=42) ise en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk olduğu bulundu. Olguların %33.7'sinde (n=31) bir komorbidite, %8.7'sinde (n=8) iki komorbidite, %3.3'ünde (n=3) ise üç komorbidite saptandı. En sık eşlik

eden komorbid bozukluklar sırasıyla %26.1'inde (n=24) DEHB, %8.7'sinde (n=8) anksiyete bozuklukları, %8.7'sinde (n=8) ÖÖG, %5.4'ünde (n=5) mental retardasyon(MR), %4.3'ünde (n=4) OKB ve %3.3'ünde (n=3) majör depresyondur.

Komorbid psikiyatrik bozukluk varlığının çocukve ergenler arasında benzer oranlarda dağıldığı saptandı (%39.7 vs. %52.9 sırasıyla, $\chi^2(1)=0.933$, $p=0.334$). Psikiyatrik komorbidite varlığının her iki cinsiyette benzer oranlarda dağıldığı saptandı

Tablo 1. Tik bozukluğu alt-tiplerinin demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması

	TB-BTA	Tourette Sendr.	KM V-TB	G-TB	İlk analiz		İkili karşılaştırmalar		
	n=43	n=22	n=19	n=8	KW- χ^2	p	Gruplar	z, P- χ^2	p
Yaş (yılı) ^a (n=92)	10,4±3,3 (5-18)	11,4±2,7 (7-16)	11,7±2,6 (7-17)	8,3±2,8 (3-12)	8,280	.041	TB-BTA vs. TS	-1.172	.245
							TB-BTA vs. KM V-TB	-1.818	.069
							TB-BTA vs. G-TB	-1.179	.244
							TS vs. KM V-TB	-.392	.695
							TS vs. G-TB	-2.158	.031
							KM V-TB vs. G-TB	-2.470	.014*
Yaş grup, n (%)									
Çocuk (n=58)	30 (51,7)	12 (20,7)	9 (15,5)	7 (12,1)	5,574	.134			
Ergen (n=34)	13 (38,2)	10 (29,4)	10 (29,4)	1 (2,9)					
Cinsiyet, n (%)									
Kız (n=19)	9 (47,4)	2 (10,5)	3 (15,8)	5 (26,3)	8,722*	.025	TB-BTA vs. TS	1,451*	.308
Erkek (n=73)	34 (46,6)	20 (27,4)	16 (21,9)	3 (4,1)			TB-BTA vs. KM V-TB	.223*	.740
							TB-BTA vs. G-TB	5,853*	.028*
							TS vs. KM V-TB	.427*	.649
							TS vs. G-TB	9,355*	.007
							KM V-TB vs. G-TB	5,891*	.027*
Komorbidite									
Var (n=41)	9 (22,0)	16 (39,0)	13 (31,7)	3 (7,3)	21,601*	.000	TB-BTA vs. TS	16,497	.000
Yok (n=51)	34 (66,7)	6 (11,8)	6 (11,8)	5 (9,8)			TB-BTA vs. KM V-TB	12,982	.000
							TB-BTA vs. G-TB	1,029*	.372
							TS vs. KM V-TB	.091	.763
							TS vs. G-TB	3,135*	.104
							KM V-TB vs. G-TB	2,229*	.206
İlaç tedavisi									
Var (n=46)	15 (32,6)	18 (39,1)	12 (26,1)	1 (2,2)	18,754*	.000	TB-BTA vs. TS		
Yok (n=46)	28 (60,9)	4 (8,7)	7 (15,2)	7 (15,2)			TB-BTA vs. KM V-TB		
							TB-BTA vs. G-TB		
							TS vs. KM V-TB		
							TS vs. G-TB		
							KM V-TB vs. G-TB		

TB-BTA: Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu, KM V-TB: Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, G-TB: Geçici Tik Bozukluğu ^a: Ortalama Standart sapma (minimum-maksimum), KW- χ^2 : Kruskal-Wallis-ki-kare test, z: Mann-Whitney U test, P- χ^2 : Pearson ki-kare test, *: Fisher's exact test, #: Not-significant yani $p < 0.012$ anlamlılık düzeyinin üstünde değerler

(kızlarda oran %31.6 iken erkeklerde %47.9; $\chi^2(1) = 1.380$, p 0.240).

TB tiplerine göre gruplandırıldığında, yaş ortalamaları ve çocuk-ergen yaş grupları açısından gruplar arasında fark yoktu. Cinsiyet açısından kıyaslandığında TS'de erkek cinsiyet, G-TB'da ise kız cinsiyeti istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu. Komorbidite açısından gruplar arasındaki dağılımda farklılık saptandı. Hem TS hem KM/V-TB alt tiplerinde BTA-TB'na göre komorbidite oranları istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu. İlaç kullanımının ise TS'de hem BTA-TB'ye hem de G-TB'ye göre daha yüksek oranda olduğu gösterildi (bakınız Tablo 1)

Örneklemimiz kronik TB olan (TS ve KM/V-TB) ve olmayan (G-TB ve BTA-TB) olarak iki gruba ayrıldığında, Kronik TB olan grupta yaş ortalamasının, ergen olmanın, komorbidite oranının ve ilaç kullanma oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (bakınız Tablo 2).

Olguların aldığı tedavi incelendiğinde, örneklemin %50'sinin (n=46) en az bir farmakoterapötik ajan kullandığı, %50'sine ise (n=46) sadece psikoeğitim önerildiği saptandı. Ayrıca farmakoterapi alan tüm

olgulara psikoeğitim de uygulanmış olduğu görüldü. Monoterapi alan olgu sayısı 31 (%33.7), kombine farmakoterapi alan olgu sayısı ise 15'dir (%16.3).

İlaç sıklığı açısından bakıldığında, kullanılan farmakoterapötik ajanlar antipsikotikler (%33.7, n=31), atomoksetin (%15.2, n=14), seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSGİ) (%7.6, n=7), metilfenidat (%5.4, n=5) ve hidrokizin (%4.3, n=4) olarak bulundu. Monoterapi ve kombine farmakoterapide en sık kullanılan psikotrop olan antipsikotiklerin dağılımı ise; aripiprazol (%19.5, n=18), risperidon (%13, n=12) ve haloperidol (%1.1, n=1) olarak saptandı (bakınız Tablo 3). Yaş gruplarına göre kullanılan ilaç sınıflarının yüzde dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Farmakoterapi alan ve almayan olguların özellikleri ve tanıları açısından karşılaştırıldığında ilaç tedavisi alanların yaş ortalaması daha yüksek bulundu. Erkek cinsiyetindeki tik bozukluğu olgularına daha fazla oranda ilaç önerildiği (%56.2 vs. %43.8 sırasıyla, $\chi^2(1)=5.373$, p=0.020) saptandı. Ayrıca TS ve kronik TB olanlarda ve en az bir komorbiditeye sahip olanlarda ilaç tedavisi alma oranları istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4).

Tablo 2. Kronik tik bozukluğu varlığı bağlamında iki grubun değerlendirilmesi

	Kronik tik yok (G-TB + TB-BTA) n=51	Kronik tik (TS + KM/V-TB) n=41	İstatistik	
			z yada P- χ^2	p değeri
Değişkenler				
Yaş (yıl) ^a (n=92)	10.2 ± 3.4 (3-19)	11.7 ± 2.7 (7-17)	-2.569	.021
Yaş grup. n (%)				
Çocuk (n=58)	37 (63.8)	21 (36.2)	4.438	.035
Ergen (n=34)	14 (41.2)	20 (58.8)		
Cinsiyet. n (%)				
Kız (n=19)	14 (73.7)	5 (26.3)	3.288	.072
Erkek (n=73)	37 (50.7)	36 (49.3)		
Komorbidite				
Var (n=41)	12 (29.3)	29 (70.7)	20.498	.000
Yok (n=51)	39 (76.5)	12 (23.5)		
İlaç tedavisi				
Var (n=46)	16 (34.8)	30 (65.2)	15.883	.000
Yok (n=46)	35 (76.1)	11 (23.9)		

G-TB: Geçici tik bozukluğu, TB-BTA: Başka türlü adlandırılmayan tik bozukluğu, TS: Tourette Sendromu, KM/V-TB: Kronik motor-vokal tik bozukluğu, P- χ^2 : Pearson ki-kare test. ^a: Ortalama ± Standart sapma (minimum-maksimum). z: Mann-Whitney U test

Tablo 3. Tik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde ilaç tedavisi

Farmakoterapi	N	%
Sadece psiko eğitim uygulananlar	46	50.0
İlaç tedavisi eklenen olgular	46	50.0
Monoterapi	31	33.7
Kombine farmakoterapi	15	16.3
Monoterapi dağılımı		
Antipsikotikler	16	17.4
Aripipirazol	10	10.9
Risperidon	5	5.4
Haloperidol	1	1.1
Diğer monoterapiler		
Atomoksetin	9	9.8
Seçici serotonin geri alım inhibitörü	2	2.2
Hidroksizin	4	4.3
Kombine farmakoterapi dağılımı		
Aripipirazol + SSGI	4	4.3
Risperidon + atomoksetin	3	3.3
Risperidon + metilfenidat	3	3.3
Aripipirazol+atomoksetin	2	2.2
Aripipirazol+metilfenidat	2	2.2
Risperidon+SSGI	1	1.1

SSGI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü

Monoterapi ve kombine farmakoterapi alan hasta grupları yaş, cinsiyet, tik bozukluğu alt tipi ve komorbidite varlığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farka rastlanmadı.

Sadece psiko eğitim alan olguların %73.3'ünün (n =33) tekrar başvurusu olmadığı görüldü. %26.7'sinin (n=12) ikinci kez başvuruda bulunduğu ve tüm olgulara yeniden psiko eğitim verilerek medikasyon önerilmediği saptandı. Farmakoterapi önerilen olguların %21.3'ünün (n =10) takibe gelmediği, takibe gelen 37 olgudan 4'ünde ise izlemde tedavi yanıtının olmadığı görüldü. Tedavi yanıtı olmayan olgular TS (n=2) ve kronik motor tik bozukluğu (n=2) tanılıydı.

İzlem süresince 8 olguda (%8.7) ilaç değişimi ya da ilaç eklenmesi yapıldığı, 4'ünde (%4.3) yan etki geliştiği, 4'ünde (%4.3) verilen ilacın etkinliğinin yetersizliği nedeniyle kombine tedaviye geçildiği saptandı. Takibe gelen 37 hasta içinde 5 olguda (%5.4) yan etki bildirilmiş olup bunlar agresyon (n=2, %2.2), sedasyon (n=1, %1.1), enürezis (n=1, %1.1) ve kilo kaybıdır (n=1, %1.1).

Örneklemimizde farmakoterapötik ajan kullanımında lojistik regresyon analiziyle yordayıcı faktörler değerlendirildiğinde bu faktörler; ergen

yaş (12-18 yaş) grubunda olmak (p=0.012, Beta=-1.544, Wald=6.367, OR=0.214, 95%CI [0.064-0.708]) ve kronik TB'ye (TS ve KM/V-TB) sahip olmak (p=0.002, beta=-1.842, Wald=9.467, OR=0.159, 95%CI [0.049-0.512]) olarak bulundu (bakınız Tablo 5).

TARTIŞMA

TB, çocuk ve ergenlerin yaşamında belirgin sorunlara yol açabilen ve tedavi gereksinimi yaratabilen bir grup bozukluktur. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma ülkemizde çocuk ve ergenlik dönemi TB tedavisinde klinik uygulamaları inceleyen ilk çalışmadır.

Örneklemimizin yaş ortalaması ve cinsiyet oranları yazına benzer bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 10.8 yaş olarak bulunmuş, ülkemizde TB'na ilişkin klinik örneklemde yapılan çalışmalarda (tedavi çalışmaları hariç) da yaş ortalamalarının 10.5 ve 10.33 yaş olduğu bildirilmiştir (14,15). Çalışmamızdaki erkek/kız oranı, yazındakiyle uyumlu olarak (2-4/1 oranı) 3.84 olarak saptanmıştır (3). Bu sonuçlarla, çalışma örneklemimizin Türkiye'deki çocuk psikiyatrisi kliniklerine TB nedeniyle başvuran hastaları temsil ettiği söylenebilir.

Tablo 4. Tik bozukluğu olgularında ilaç tedavisi uygulamasının dağılımı

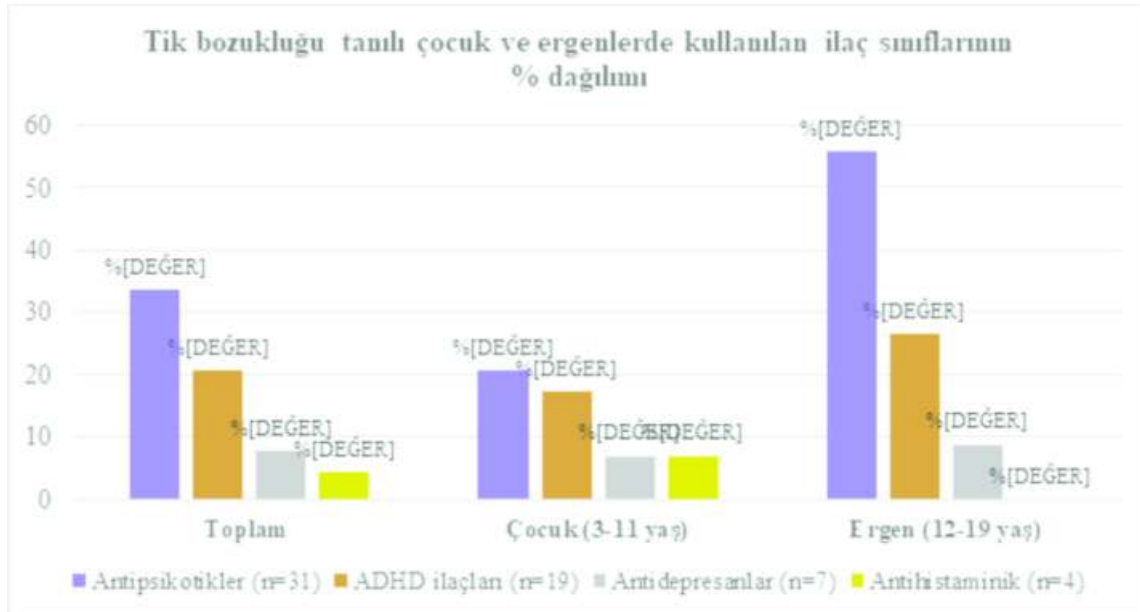
	İlaç tedavisi yok	İlaç tedavisi var	İstatistik	
	n=46	n=46	t ya da χ^2	P değeri
Yaş (yıl) ^a	10,2±3,1	11,5±3,1	-2.099	0.039
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	32 (43.8)	41 (56.2)	5.373	0.020
Kız	14 (73.7)	5 (26.3)		
Tik bozukluk, n (%)				
TB-BTA	28 (60.9)	15 (32.6)	7.379	0.007
TS	4 (8.7)	18 (39.1)	11.709	0.001
KM/V-TB	7 (15.2)	12 (26.1)	1.658	0.198
G-TB	7 (15.2)	1 (2.2)	4.929	0.026*
Kronik TB (toplam)	11 (23.9)	30 (65.2)	15.883	0.000
Komorbidite				
En az bir komorbidite varlığı	7 (15.2)	34 (73.9)	32.075	0.000

^a: Ortalama = Standart sapma

Çalışmadaki olguların yaklaşık yarısında psikiyatrik komorbidite saptanmıştır. Yazında TB'de % 80 civarında psikiyatrik komorbidite olduğu, en sık görülen komorbiditelerin ise DEHB (%50-60) OKB (30-50), ÖÖG (% 20-25), anksiyete bozuklukları (%25-40), depresyon (%13-76), otizm spektrum bozukluğu (OSB-%4-5) ve uyku bozukluğu (%12-44) olduğu aktarılmaktadır (4). Örneklemimizde OSB ve uyku bozukluğu komorbiditesi olan olgu bulunmamaktadır. Ancak diğer komorbid tanılar, görülme sıklıkları düşük olmakla

birlikte yazında bildirilenlerle benzerdir. Örneklemimizdeki düşük komorbidite oranlarına, çalışmanın kesitsel niteliğinin ve örneklem sayısının az olmasının yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

Bulgularımız tüm olgulara hastalıkları ile ilgili psikoeğitim verildiğini, olguların yarısında ise ek olarak farmakoterapi gereksinimi olduğunu göstermektedir. Yazın bilgisi tikleri olan çocuk ve ergenlerin çoğunun hafiften orta şiddete varacak nitelikte tiklere sahip olduğunu ve tedavi arayışı ve/veya



Şekil 1. Tik bozukluğu olgularında kullanılan ilaç sınıflarının toplam ve çocuk-ergen yaş gruplarına göre % dağılımı

Tablo 5. Tik bozukluğu olgularında ilaç tedavisini yordayan değişkenlerin dağılımı

	B	Wald	P değeri	EXP (B)	95% CI
Yaş (ergen)	-1.544	6.367	0.012	0.214	0.064-0.708
Kronik tik varlığı*	-1.842	9.467	0.002	0.159	0.049-0.512
Komorbidite varlığı	-1.233	1.738	0.187	0.291	0.047-1.822
Dehb varlığı	-0.618	0.392	0.531	0.539	0.078-3.732
Anksiyete bozukluğu	-0.469	0.174	0.677	0.625	0.069-5.684
Okb varlığı	-21.266	0.000	0.999	0.000	0.000
Mr varlığı	-19.764	0.000	0.999	0.000	0.000

*Tourette Sendromu + kronik motor tik grubunun birlikte olduğu grup. DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, OKB: Obsesif kompulsif bozukluk, MR: Mentalretardasyon

farmakolojik tedavi gereksinimi olmadığını göstermektedir (16). Bu olgularda genellikle psikoeğitimin ilk aşama tedavisi olarak yeterli olduğu kabul edilmektedir (9,17,18). Çalışma örneklemimizde tüm olgulara psikoeğitim verilmiş olması yazında önerildiği şekilde tedavinin ilk bamağının klinik uygulamamıza aktarıldığını göstermektedir.

Avrupa TS ve diğer TB Klinik Kılavuzu, orta ve ağır şiddetteki tiklerde ilk basamak tedavi olarak davranışsal müdahaleleri önermektedir (7,16). Tikler üzerinde güçlü ampirik desteğe sahip olan ve etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla da gösterilen davranışsal yöntem “alışkanlığı tersine çevirmez”. Ancak hasta ve ailenin tercih durumuna, davranışsal müdahalelere ulaşılabilirlik durumuna göre farmakolojik tedavinin seçilebileceği belirtilmektedir. Bizim örneklemimizde davranışsal müdahale önerilen olgu bulunmamaktadır. Ülkemizde çocuk ve ergen psikiyatrisi temel eğitimi sırasında yapılandırılmış bilişsel davranışçı terapi eğitiminin yer almaması ve katılımın gönüllülük esasına dayandığı bu eğitimlerin son yıllara kadar yaygınlaşmamış olması nedeniyle bu tedavi seçeneklerinin klinik pratikte henüz yer almadığı düşünülebilir.

Bulgularımıza göre olguların %50’si farmakolojik tedavi almaktadır. Tikler sosyal ve emosyonel sorunlara, ağrı ya da yaralanma gibi sıkıntılara ve psikososyal-akademik alanda işlev kaybına yol açtığı farmakolojik tedavilerin eklenmesi önerilmektedir. Farmakoterapinin davranışsal müdahalelere göre etkisi daha hızlıdır ancak etkinliklerini kıyaslayan klinik çalışma bulunmamaktadır.

Örneklemimizde tedavide en sık kullanılan ilaç grubu atipik antipsikotikler olmuştur. TB ile ilgili yapılan birçok çalışmada nörokimyasal anormallik-

lerin olduğu gösterilmiş ve bu çalışmalarda özellikle dopaminerjik disfonksiyon hipotezi desteklenmiştir. Striatum ve kortikal dopamin reseptör sayısında artış ve bazal ganglionda dopamin taşıyıcılarına bağlanmada farklılıklar saptanmıştır. Bu nedenle tedavide postsinaptik D2 reseptör blokajı yapan antipsikotik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır.

Çalışmamızda en sık tercih edilen antipsikotik ajanlar risperidon ve aripiprazoldür. Risperidon TB’da en iyi çalışılmış ve en iyi kanıtlar elde edilmiş antipsikotiktir (18). Haloperidol, pimozid ve klonidinle yapılan karşılaştırma çalışmalarında en az diğer ilaçlar kadar etkin bulunmuş, yan etkilerinin daha az olduğu, klonidine ve pimozide göre de komorbid OKB’de daha etkin olduğu saptanmıştır (9,18,19). Kliniklerimizde Risperidonun hem tedavi etkinliğine ilişkin olumlu kanıtlara hem de tipik antipsikotiklerden daha düşük yan etki profiline sahip olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmiş olabileceği düşünülmüştür. Aripiprazol dopaminerjik agonistik özelliği ile diğer atipik antipsikotiklerden ayrılır. Klinisyenlere yönelik yapılan bir çalışmada en çok tercih edilen ilaç aripiprazol olarak tespit edilmiştir (20). 2004-2012 yılları arasındaki 25’ten fazla açık uçlu çalışmada aripiprazolün erişkin ve çocuklarda tik tedavisinde etkinliği gösterilmiş ve tolerabilitesi yüksek bulunmuştur (8). Aripiprazolün aynı zamanda OKB ve DEHB’nin eşlik ettiği olgularda da iyi tolere edildiği gösterilmiştir (21). Tik semptomlarındaki etkisi, komorbid bazı durumdaki etkinliği ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle aripiprazolün umut vadeden bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir (22). Çalışmamızda aripiprazolün sık tercih edilmesi, tik bozukluğu tanılı olguların tedavisine yönelik klinik pratik uygulamalarda aripiprazolün ön planda yer alan bir ajan haline geldiğini düşündürülebilir.

Klonidin ve guanfasin gibi alfa adrenerjik ajanlar hafif-orta şiddetteki tiklerde ABD’de ilk seçenek olarak kullanılmakta, Kanada kılavuzunda da benzer şekilde ilk sırada önerilmektedir (17,18). Ülkemizde bu ilaçlar sağlık bakanlığı tarafından ithal edilmemektedir. Bu nedenle alfa adrenerjik ajanlar Türkiye’de tik bozuklukları tedavi algoritmalarında yer alamamaktadır.

Tik bozukluklarının tedavisine yönelik klinik uygulamalar farklılıklar göstermektedir. Avrupa tedavi kılavuzu farmakoterapide ilk seçenek risperidon olmak üzere sırasıyla klonidin ve aripipirazolü önermektedir (9). Alman kılavuzunda ise tiaprid ilk sırada, haloperidol ikinci sırada, pimozid ise üçüncü sırada yer almaktadır (23). Kanada tedavi kılavuzunda alfa 2 adrenerjik ajanlar, risperidon ve aripipirazol, tipik antipsikotikler şeklinde sıralama önerilmektedir (17). ABD’de TB tedavisinde FDA onayı olan ilaçlar haloperidol ve pimoziddir. Ancak bu iki ilaçtan ziyade guanfasin, tetrabenazin, flufenazin, risperidon ve diğer atipikantipsikotikler tedavide öncelikli olarak seçilmektedir (24). TB olan çocuk ve ergenlerde psikotrop ilaç kullanımını inceleyen az sayıdaki çalışmalar, klinik pratikte kılavuz önerilerinin uygulamanın sınırlı kaldığını göstermektedir (23). Risperidon ile aripipirazolün en sık kullanılan iki ilaç olduğu ve klonidin kullanılmadığı düşünüldüğünde ilaç tercihlerimiz, Avrupa ve Kanada tedavi kılavuzlarına benzerlik göstermektedir.

Bulgularımıza göre antipsikotiklerden sonra en sık kullanılan ilaç grubu DEHB tedavisinde kullanılan (atomoksetin ve metilfenidat) ilaçlardır. Bu duruma olguların %26,1’inde DEHB komorbiditesi bulunmasının yol açtığı düşünülebilir. Atomoksetin en sık önerilen ikinci, metilfenidat ise beşinci ilaç olmuştur. TB ve DEHB komorbiditesi tiklerin kötüleşeceği endişesi nedeniyle tartışma konusu olmakla birlikte bazı çalışmalarda stimülanların tik şiddeti üzerinde plasebo ve klonidinden farklı bir etkisi olmadığı gösterilmiş ve DEHB ile komorbid TB tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (17,18,25). Ancak FDA stimülanların prospektüsünde tikleri kontraendikasyon olarak göstermektedir (18). Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin, DEHB ve TB komorbiditesi varlığında hem tik hem DEHB semptomlarında düzelleme sağlamıştır (26,27).

Ancak atomoksetinle tiklerde şiddetlenme bildiren olgu sunumları da bulunmaktadır. Bizim örneklemimizde atomoksetin ve metil fenidat kullananlarda tiklerde artış yan etkisine rastlanmamıştır. Bir meta analiz çalışmasında alfa agonistler hem tik hem de DEHB semptomları üzerinde en iyi kombine etkiyi gösteren ilaç grubu olarak bulunmuştur (28).

Örneklemimizde en sık kullanılan dördüncü ilaç grubu SSGİ’leridir. SSGİ, TB tedavisinde anksiyete bozuklukları, OKB ve depresyon gibi eşlik eden psikiyatrik hastalıklarda kullanılmaktadır. Roessner ve Rothenberger (29), TB ve OKB komorbiditesinde tedaviye aripipirazol ile başlamayı önermektedir. Aripipirazol yerine sülpiridin de kullanılabileceği, sülpiridin eşlik eden anksiyete bozukluklarında da öncelikli olarak verilebileceği belirtilmektedir. Bu olgularda anti-psikotik ve bilişsel davranışçı terapiye yanıt olmadığında SSGİ ile kombinasyon önerilmektedir. Bizim örneklemimizde güçlendirme tedavisi olarak AAP (risperidon ve aripipirazol) ile SSGİ kombinasyonu alan 5 olgu bulunmaktadır.

Çalışmamızda tipik antipsikotiklerden haloperidol kullanan sadece 1 olgu bulunmaktadır. Alman TB tedavi kılavuzunda haloperidol ve pimozid, tiapridten sonra ikinci ve üçüncü seçenek olarak önerilmektedir (23). Ülkemizde TB’da etkinlikleri kanıtlanmış olan tipik antipsikotiklerden oral kullanım şansı olanlar haloperidol ve pimoziddir. Ancak haloperidolün diğer antipsikotiklere göre daha fazla yan etki göstermesi kullanımını azaltmaktadır. Pimozid ise EKG’de QT aralığını uzatma yan etkisi nedeniyle tercih edilmemiş olabilir. Klinik örneklemimizin genel olarak düşük sosyoekonomik düzeyde olması nedeniyle ailelerin yan etki takibinde yetersiz olabilme ihtimallerinin de bu grup ilaçların tercih edilmesini azaltmış olabileceği düşünülmüştür.

Benzamid grubu ilaçlar seçici D2 reseptör antagonisti olmakla birlikte antipsikotik etkinlikleri çok az olan (sülpirid) yada olmayan (tiaprid) ajanlardır. Bu grup ilaçlar özellikle Avrupada daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiaprid, Alman Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Derneği tedavi kılavuzunda ilk seçenek olarak önerilmekte olmasına rağmen

etkinlik ve güvenilirliği için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Tiaprid ülkemizde bulunmamaktadır. Sülpirid, çocuk ve ergenlerde TB kısa süreli tedavisinde etkin bulunmuştur (30). Ancak tedavide kullanımının yaygınlaşabilmesi için kanıt düzeyi yüksek olan çalışmalara gereksinim vardır. Bu nedenle ülkemizde de kısıtlı kullanımı bulunmaktadır.

Bulgularımız 4 olgunun hidroksizin kullandığını göstermektedir. TB'da hidroksizin kullanımına ilişkin tek çalışmada 3-15 yaş aralığındaki 27 çocuk katılmıştır. %59.3'ünde tiklerde belirgin azalma, %25.9'unda düzelme ve %92.6'sında anksiyete düzeylerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca tedavinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir (31). Hidroksizin kullanımında özellikle kognitif fonksiyonlardaki bozulma yan etkisi açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca örneklemimizde kullanılmış olsa da tedavi kılavuzlarında yer almaması ve etkinliğine yönelik yeterli kanıtın bulunmaması nedeniyle kullanımının kısıtlı olması faydalı olacaktır.

Çalışmamızda ilaç tedavisi alan grupta komorbidite oranları yüksek bulunmuştur. Tiklere komorbidite eşlik ettiğinde işlevsellik daha fazla bozulmakta ve yaşam kalitesi olumsuz şekilde etkilenmektedir (16). Bu nedenle komorbiditesi olanlara daha fazla farmakoterapi önerilmiş olabilir. İlaç kullanan grupta TS ve kronik TB (%65.2) tanıları daha fazladır. Bu tanı gruplarında komorbiditenin eşlik etme oranları da yüksek bulunmuştur. Ayrıca farmakolojik tedavi genellikle daha şiddetli ve kronik gidişi olan olgularda kullanılmaktadır (18). Bu nedenlerle bu tanı gruplarında ilaç kullanımının artmış olabileceği düşünülmüştür.

Farmakoterapiyi yordayan faktörler kronik tik (toplam) varlığı ve ergen yaş grubunda olma olarak saptanmıştır. Kronik TB olan çoğu çocuğun günlük işlevsellikte bozulma yaşadığı, psikososyal streslerinin fazla olduğu bildirilmiştir (32,33). Bizim örneklemimizde de Kronik TB olanlarda sorunların süregelen olması, bu grupta komorbiditenin yüksek oranda bulunması nedeniyle işlevsellikleri olumsuz etkilenmiş ve farmakoterapi gereksinimi ortaya çıkmış olabilir. Ayrıca G-TB olan olguların hemen tamamında da psikoeğitim önerilmiştir. Bu nedenlerle kronik TB varlığı ilaç kullanımını yordayan faktör olarak saptanmış olabilir. Kronik TB olan olguların yaş ortalaması daha yüksektir. Bu durumun, ergen olmanın da ilaç kullanımında bir yordayıcı olmasına yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kesitsel özellikte olması, tek merkezde yapılması ve örneklem sayısının küçük olması bulgularımızın genelleştirilmesini kısıtlamaktadır. Ayrıca retrospektif olması nedeniyle ilaç kullanımını etkileyecek diğer faktörler incelenememiştir. Çalışmamız kısıtlılıklarına rağmen bilindiği kadarıyla ülkemizde TB tedavisindeki uygulamalara ilişkin ilk verileri sunmaktadır. Ülkemizde TB tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için prospektif olarak planlanmış, çok merkezli ve daha büyük örneklemle sahip çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr., Gülser Dinç, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi, Ankara, Türkiye gulserdinc@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Köroğlu E (Çeviri ed.), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007, 151-160.
2. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012; 47: 77-90.
3. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Köroğlu E (Çeviri ed.), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2014, 73-80.
4. Yazgan Y, Bulut GÇ. Tik Bozuklukları. In Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Edited by Akay AP, Ercan ES. Ankara, Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları, 2016, pp 311-324.
5. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, Ginsburg GS, Deckersbach T, Dziura J, Levi-Pearl S, Walkup JT. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1929-1937.
6. Verdellen CW, Hoogduin CA, Kato BS, Keijsers GP, Cath DC, Hoijsink HB. Habituation of premonitory sensations during exposure and response prevention treatment in Tourette's syndrome. *Behav Modif* 2008; 32: 215-227.
7. Verdellen C, van de Griendt J, Hartmann A, Murphy T.

- European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 197-207.
8. Huys D, Hardenacke K, Poppe P, Bartsch C, Baskin B, Kuhn J. Update on the role of antipsychotics in the treatment of Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8:95-104.
9. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:173-196.
10. Hartmann A, Worbe Y. Pharmacological treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Bio Behav Rev* 2013; 37:1157-1161.
11. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345:1184-1192. 232.
12. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:295-299.
13. Copur M, Arpacı B, Demir T, Narin H. Clinical effectiveness of quetiapine in children and adolescents with Tourette's Syndrome: a retrospective case-note survey. *Clin Drug Investig* 2007; 27:123-130.
14. Hesapçıoğlu ST, Tural MK, Kandil S. Sociodemographic/Clinical characteristics and risk factors associated with chronic tic disorders. *Türk Psikiyatri Derg* 2013; 24:158-167.
15. Toros F, Tot S, Avci A. Tourette disorder in children and adolescents: sociodemographic, clinical features and comorbidity. *Türk Psikiyatri Derg* 2002; 13(3): 187-195.
16. Tagwerker Gloor F, Walitza S. Tic disorder and Tourette Syndrome: current concepts of etiology and treatment in children and adolescents. *Neuropediatrics* 2016; 47: 84-96.
17. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingham L, Carroll A, Dion Y, Luscombe S, Steeves T, Sandor P. Canadian Guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2012; 57:133-143.
18. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issue (CQI). Practise Parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52(12): 1341-1359.
19. Yang C, Hao Z, Zhu C, Guo Q, Mu D, Zhang L. Interventions for tic disorders: an overview of systematic reviews and meta analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 63: 239-255.
20. Robertson MM. Gilles de la Tourettesyndrome: the complexities of phenotype and treatment. *Br J HospMed (Lond)*. 2011;72:100-7.
21. Murphy TK, Mutch PJ, Reid JM, Edge PJ, Storch EA, Bengtson M, Yang M. Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:441-447.
22. Yang C, Huang H, Zhang L, Zhu C, Guo Q. Aripiprazole for the treatment of tic disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2015; 15:179.
23. Bachmann CJ, Roessner V, Glaeske G, Hoffmann F. Trends in psychopharmacologic treatment of tic disorders in children and adolescents in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24:199-207.
24. Tufan AE, Semerci B. Eş tanıli durumlarda tedavinin düzenlenmesi, in Çocuk ve Ergenlerde Tik Bozuklukları ve Tedavisi. Edited by Semerci B, Öztürk M, Türkbay T. İstanbul, Pedam Yayınları, 2016, pp 157-168.
25. Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Münchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome. *Neuropharmacology* 2013; 68: 143-149.
26. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, Milton DR, Mintz MI, Ricardi RK, Erenberg G, Layton LL, Feldman PD, Kelsey DK, Spencer TJ. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65: 1941-1949.
27. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, Budman CL, Ricardi RK, Leonard HL, Allen AJ, Milton DR, Feldman PD, Kelsey DK, Geller DA, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Kurlan RM, Mintz M. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord* 2008;11: 470-481.
28. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 884-893.
29. Roessner V, Rothenberger A. Tic disorders, in *Psychiatrics Drugs in Children and Adolescents: Basic Pharmacology and Clinical Applications*. Edited by Gerlach M, Warnke A, Greenhill L. Wien, Springer Verlag, 2014, pp 517-525.
30. Ho CS, Chen HJ, Chiu NC, Shen EY, Lue HC. Short-term sulphiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder. *J Formos Med Assoc* 2009;108:788-793.
31. Pilina G, Ageev A. Hydroxyzine in the treatment of children with tichyperkinesis. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:50.
32. Leckman JF, Bloch MH, King RA, Scahill L. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Adv Neurol*. 2006; 99:1-16.
33. Storch EA, Merlo LJ, Lack C, Milsom VA, Geffken GR, Goodman WK, Murphy TK. Quality of life in youth with Tourette's syndrome and chronic tic disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2007; 36:217-227.