

OLGU SUNUMLARI

FLUOKSETİN KULLANAN İKİ ERGEN OLGUDA TEDAVİYE DÜŞÜK DOZ ARIPIPRAZOL EKLENMESİ SONRASI GELİŞEN AKUT DİSTONİK REAKSİYON

Ferhat YAYLACI*, Handan Özek ERKURAN**

ÖZET

Amaç: Akut distoni göz (okulojirik kriz), baş, boyun (tortikollis veya retrokollis), kol-bacak veya gövde kaslarının olağan dışı ve uzun süreli kasılması şeklinde tanımlanmaktadır. Nigrostriatal yoldaki dopamin blokajı akut distoni de dahil ekstrapiramidal yan etki riskini artırmaktadır. Reseptör bağlanma özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle aripiprazol kullanımı ile ilaçların neden olduğu akut distoni riski daha azdır. Yazında nadir bir durum olan aripiprazol ve akut distoni arasındaki ilişki olgu sunumları ve çalışmalarla belirtilmiştir. Bu yazıda fluoksetin kullanımı sırasında tedaviye eklenen aripiprazole bağlı akut distoni gelişen ve ilaç kesilmesini takiben belirtilerin hızla gerilediği iki ergen hastanın sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Distoni, aripiprazol, ergen, fluoksetin

SUMMARY: ACUTE DYSTONIC REACTION FOLLOWING ADD-ON LOW DOSE ARIPIPRAZOLE TO ONGOING FLUOXETINE TREATMENT OF TWO ADOLESCENTS

Acute dystonia has been identified as abnormal and long-lasting contraction of eye (oculogyric crisis), head, neck (torticollis or retrocollis), arm-leg or trunk muscles. Dopaminergic blockade within the nigrostriatal pathway increase the risk of extrapyramidal side effects, including acute dystonia. Due to differences arising from its receptor-binding properties, aripiprazole has been linked to lower rates of drug-related acute dystonia, compared to other commonly used atypical antipsychotic drugs. Scarcely reported in relevant literature, there has been a few number of case studies that describe the relationship between aripiprazole and acute dystonia. Through this case report, we have aimed to present the clinical courses of two adolescents who had developed acute dystonia upon low-dose add on aripiprazole to their original treatment with fluoxetine, where symptoms quickly dissolved following cessation of aripiprazole.

Key Words: Dystonia, aripiprazole, adolescent, fluoxetine

Gelis Tarih Received: 12.11.2017 Kabul Tarihi Accepted: 09.10.2018

GİRİŞ

Akut distoni göz (okulojirik kriz), baş, boyun (tortikollis veya retrokollis), kol-bacak veya gövde kaslarının olağan dışı ve uzun süreli kasılması şeklinde tanımlanmaktadır. İlaçların neden olduğu akut distoni ilaca başladıktan, ilacın

dozunu arttırdıktan veya ekstrapiramidal belirtilere yönelik kullanılan ilacın dozunu azalttıktan sonra görülebilmektedir (DSM-5, APA 2013). Yaşları 10-19 arasında olan hastalar için akut distoni riski yüksektir ancak risk, yaş artışıyla birlikte doğrusal olarak azalmaktadır ve 45 yaş üzerindeki hastalarda akut distoni nadirdir (Van Harten ve ark. 1999). Yaş dışında erkek cinsiyet, kokain bağımlılığı, distoni öyküsü ve yüksek

*Uzm. Dr., Tokat Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği.

**Uzm. Dr., SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği.

potens antipsikotik kullanımı ilaca bağlı distoni gelişimi için bilinen diğer risk faktörleridir. Bunlar içinde distoni öyküsü bu durum için en güçlü yordayıcı olarak tanımlanmaktadır (Van Harten ve ark. 1999). Tipik antipsikotiklerle ilişkili olarak tanımlanan ekstrapiramidal belirtiler atipik antipsikotiklerin kullanımında daha düşük oranda ortaya çıkmaktadır (Greenaway ve Elbe 2009).

Bir atipik antipsikotik olan aripiprazol dopamin D2 reseptörlerine parsiyel agonistik etki göstermekte ve dopamin D2 reseptörlerinde intrinsik aktiviteyi düzenlemektedir. Bu durum dopamin D2 reseptör aracılı nörotransmisyonunda aşırı blokaj olmadan bir denge sağlar. Aripiprazole bu nedenle dopamin sistem stabilizatörü denmektedir (Tadori ve ark. 2005). Aripiprazol aynı zamanda serotonin 5-HT1A ve 5-HT2C reseptörlerinin parsiyel agonisti, 5-HT2A reseptörünün ise antagonistidir (DeLeon ve ark. 2004). Reseptör bağlanma özelliklerinden dolayı aripiprazolün yan etki insidansının daha düşük oranda olduğu ve ekstrapiramidal belirtilere diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha az neden olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle çocuk ve ergen psikiyatrisi için aripiprazol güvenli bir seçenek olabilir. Günümüzde şizofreni, bipolar bozukluk, tik bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranış bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda kullanılmaktadır (Doğangün ve ark. 2008, Greenaway ve Elbe 2009, Kirino 2012).

Bu yazıda, fluoksetin kullanımı olan obsesif kompulsif bozukluk tanılı iki olguda tedaviye düşük doz aripiprazol eklenmesi sonrası gelişen akut distonik reaksiyon (ADR) tartışmaya sunulmuştur. Tartışmada, aripiprazolün ekstrapiramidal sistem üzerine olan yan etkilerinin tipik antipsikotiklere göre daha düşük olduğu bilirse de fluoksetin gibi bir SSRI ile aripiprazolün birlikte kullanımının bu yan etki riskini artırıp artırmayacağını yazın eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Çünkü, yazında aripipra-

zolün tedavide SSRI'lar ile birlikte kullanımının ekstrapiramidal sistem üzerine olan yan etki riskini artırmış olabileceğine yönelik yalnızca olgu bildirimleri bulunmaktadır.

Olgu 1: On altı yaşında kız olgu, devlet hastanesi çocuk ruh sağlığı polikliniğine babaannesi ile birlikte "aileme kötü bir şey olur mu?", "aileme zarar gelir mi?", "ailemi kaybeder miyim?" şeklinde sevdiklerine gelecek bir zarardan korkmakla ilgili olan obsesyonlar ve sonrasında bu düşünceleri uzaklaştırmaya yönelik "içinden o an belirlediği sayıya kadar sayma", "bir yere tekrarlayan şekilde dokunma" gibi sayma-dokunma kompulsiyonları nedeniyle başvurmuştur. Yaklaşık 1,5 yıl önce başlayan bu belirtilerin giderek arttığı ve son 6 aydır olgunun işlevselliğinde belirgin bozulmayı takiben polikliniğimize başvurduğu saptanmıştır.

Alınan öyküde, ev hanımı olan annesi ve serbest meslekle uğraşan babasından oluşan bir ailede yaşayan olgunun cinsiyet beklentisi olmayan bir gebelik sonrası normal kiloda, vajinal yolla doğduğu; lise onuncu sınıfa devam ettiği ve ders başarısının orta düzeyde olduğu belirtilmiştir. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü tanımlanmamıştır. Olgunun kilosu 47 kg, boyu 155 cm ve vücut kitle indeksi 19.6 kg/m²'dir.

Yapılan ilk değerlendirme ve tetkikler sonrası "obsesif kompulsif bozukluk" tanısı olduğu düşünülen olguya (CY-BOCS:33), fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlanmış ve izlem sürecinde tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle (CY-BOCS: 28) 60 mg/gün'e kadar çıkmıştır. Tedavinin 12. haftasında yapılan psikiyatrik değerlendirme ve alınan öyküde, belirtilerde istenen düzeyde iyilik halinin sağlanamadığının görülmesi üzerine (CY-BOCS: 26) tedaviye aripiprazol 2.5 mg/gün eklenmiş olup bir hafta içerisinde 5 mg/gün'e çıkılması amaçlanmıştır. Ancak aripiprazol 5 mg/gün'e çıkılmasından bir gün sonra olgu, devlet hastanesi acil servisine dilini hareket ettirememeye, konuşmada zorluk, çene ve boynunda kasılma şikayetiyle başvur-

muş olup yapılan muayenesinde tortikollis ve oromandibuler distoni saptanmıştır. Şikayetlerin ani başlaması, öncesinde benzer şikâyetinin olmaması ve aripiprazol tedavisiyle şikayetlerin zamansal korelasyon göstermesi nedeniyle bu tablo kullanmakta olduğu aripiprazol nedeniyle gelişen ADR olarak düşünülmüş ve Naranjo advers ilaç reaksiyonları ölçme skalası skoru 7 olarak saptanmıştır. Olguya intramuskuler biperiden 2,5 mg uygulanmış ve olgunun şikayetlerinde 30 dakika içerisinde tama yakın düzelme görülmüştür.

Taburculuk öncesi aripiprazol tedavisi kesilmiş ve biperiden 2 mg/gün oral yoldan tedaviye eklenmiştir. Bir hafta sonra yapılan kontrolde olguda distoni saptanmamış ve biperiden tedavisi sonlandırılmış, fluoksetin 60 mg/gün ile tedaviye devam edilmiştir.

Olgu 2: On beş yaşında erkek olgu, devlet hastanesinde çocuk ruh sağlığı polikliniğine ailesi ile birlikte "söylediğim doğru olmayabilir mi?", "yalan söylemiş olabilir miyim?", "yalan söylersem günaha girip cehenneme gider miyim?" şeklinde tam doğruyu söyleyememe, bu nedenle günah işleme ile ilgili olan obsesyonlar ve sonrasında kendisini rahatlatmak için her cümlesinin sonunu "olabilir de olmayabilir de" sözleriyle tamamlamaya yönelik kompulsiyonlar nedeniyle başvurmuştur. Olgunun geçmişte Asperger Bozukluğu tanısı aldığı ve bu nedenle izlendiği, yaklaşık 2 yıl önce "bir yerlere dokunduğunda kirlenme" ve sonrasında tekrarlayan "el yıkama" şeklinde obsesif-kompulsif belirtilerinin başladığı, bu belirtilere son dönemde başvurudaki belirtilerin eklendiği saptanmıştır. Olgu son 2 aydır işlevselliğinde belirgin bozulmayı takiben polikliniğimize başvurmuştur.

Alınan öyküde, eczacı olan annesi ve doktor olan babasından oluşan bir ailede yaşadığı ifade edilmiştir. Olgunun cinsiyet beklentisi olmayan bir gebelik sonrası normal kiloda, sezeryan ile doğduğu; lise 11. sınıfa devam ettiği ve ders başarısının iyi düzeyde olduğu belirtilmiştir. Ailede

psikiyatrik hastalık öyküsü tanımlanmamıştır. Olgunun kilosu 75 kg, boyu 178 cm ve vücut kitle indeksi 23.7 kg/m²'dir.

Yapılan değerlendirme ve tetkikler sonrası "otizm spektrum bozukluğu" ve eş tanı olarak "obsesif kompulsif bozukluk" tanısı olduğu düşünülen olguya (CY-BOCS:39) fluoksetin 20 mg/gün tedavisi başlanmış ve izlemde tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle 40 mg/gün'e kadar çıkılmıştır. Tedavinin onuncu haftasında istenen düzeyde iyilik hali sağlanamaması üzerine (CY-BOCS:31), tedaviye aripiprazol 2.5 mg/gün eklenmiş olup bir hafta içerisinde 5 mg/gün'e çıkılması planlanmıştır. Ancak aripiprazol doz artışından bir gün sonra olgu çocuk ruh sağlığı polikliniğine başta sol omuza doğru eğilme ve boyun hareketlerinde zorlanma şikayetiyle başvurmuş ve yapılan muayenesinde tortikollis saptanmıştır. Şikayetlerin ani başlaması, daha önce benzer şikâyetinin olmaması ve şikayetlerin aripiprazolün tedaviye eklenmesi ile zamansal korelasyon göstermesi nedeniyle bu durum kullanmakta olduğu aripiprazol nedeniyle gelişen ADR olarak düşünülmüş ve Naranjo advers ilaç reaksiyonları ölçme skalası skoru 7 olarak saptanmıştır. Olgunun aripiprazol tedavisi kesilmiş ve olguya oral biperiden 2 mg başlanmıştır. Olgunun bir gün sonra yapılan kontrolünde şikayetlerinde tama yakın düzelme görülmüştür.

Biperiden 2 mg/gün oral yoldan tedavisi bir hafta daha sürdürülen olguda yapılan kontrolde distoni saptanmamış ve biperiden tedavisi sonlandırılmış, fluoksetin 40 mg/gün ile tedaviye devam edilmiştir.

TARTIŞMA

Tartışılan olgularda, fluoksetin tedavisine istenen düzeyde yanıt alınamaması nedeniyle eklenen aripiprazolden sonra ADR geliştiği görülmüştür. Olguların şikayetlerinin ani başlaması, daha önce benzer şikâyetlerinin olmaması ve şikayetlerin aripiprazolün tedaviye eklenmesi ile zamansal korelasyon göstermesi nedeniyle bu

durum tedaviye eklenen aripiprazol ile ilişkilendirilmiş ve her iki olgunun Naranjo advers ilaç reaksiyonları ölçme skalası skoru 7 olarak saptanmıştır. Naranjo ve arkadaşları tarafından geliştirilen Naranjo advers ilaç reaksiyonları ölçme skalası, bir advers ilaç etkisinin (AE) başka faktörlerden ziyade ne derecede ilaca bağlı olduğu ihtimalini öngörmektedir (Naranjo ve ark. 1981). Bu skalaya göre saptanan 7 puan, olgularda aripiprazolün tedaviye eklenmesi sonrası gelişen ADR'nin, aripiprazolle ilişkisinin muhtemel olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.

Aripiprazol, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bir atipik antipsikotiktir. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde aripiprazol kullanımının bipolar bozukluk, şizofreni, tik bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu gibi hastalıklarda etkinliğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Mevcut kanıtlarda bu kullanım ile ilişkili yan etkiler de bildirilmektedir. Bunlar bulantı, kusma, gastrointestinal rahatsızlık, baş ağrısı gibi zamanla giderilen ve daha yavaş doz titrasyonu ile önlenebilen yan etkilerden nöroleptik malign sendrom (NMS) gibi daha ciddi yan etkilere kadar uzanabilir (Greenaway ve Elbe 2009). Ekstrapiramidal yan etki riski ise aripiprazol tedavisi sırasında ilacın reseptör bağlanma özelliklerinden dolayı teorik olarak azalmaktadır. Çünkü nigrostriatal yoldaki dopamin blokajı akut distoni de dahil ekstrapiramidal yan etki riskini artırmaktadır. Aripiprazol ise parsiyel agonistik etki özelliği nedeniyle nigrostriatal yoldaki dopamin aktivitesi üzerine çok az etki gösterir (Stahl 2002). Bununla birlikte akut distoni özellikle 5 mg/gün ve yukarı dozlarda yazında rapor edilmiştir (Başay ve ark. 2016, Chen ve Liou 2013, Fountoulakis ve ark. 2006, Goga ve ark. 2012, Singh ve ark. 2007, Varkula ve Dale 2008). Ancak güncel bir meta-analizde aripiprazolün ADR yapma riskinin bilinenin aksine nadir olmadığı raporlanmıştır (Bernagie ve ark. 2016).

Aripiprazolle ilişkili ADR için olası nedenlere bakıldığında bunlardan ilki aripiprazolün an-

tikolinerjik etkiden yoksun olmasıdır. Ek olarak 5HT₆, 5HT₇ reseptör antagonizması ve D₃ reseptörü üzerine aripiprazolün etkileri hala bilinmemektedir ve bu durum ADR için potansiyel bir rol oynayabilir. Ayrıca aripiprazolün hiperdopaminerjik durumlarda (örneğin bipolar bozukluk manik epizod, şizofreni) D₂ reseptör antagonist etkisi daha belirgindir. Son olarak çalışmalarda aripiprazolün serotonin taşıyıcısı üzerine inhibitör etkileri gösterilmiştir ve bu durum bazal ganglionlarda dopamin dengesini değiştirebilir. Bu nörobiyolojik mekanizmalar tek başına veya birlikte aripiprazolle ilişkili ADR gelişmesinde rol oynayabilir (Desarkar ve ark. 2006).

Diğer taraftan, selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) kullanımı ile ilişkili de ekstrapiramidal belirtiler (örneğin distoni, diskinezi, akatizi, parkinsonizm ve nöroleptik malign sendrom) yazında rapor edilmiştir. Özellikle distoniyle ilişkili olgu bildirimleri fluoksetin ve paroksetin kullanımında daha fazladır (Gill ve ark. 1997). Ancak iki olgu da aripiprazol tedaviye eklenmeden önce ve kesildikten sonra fluoksetin tedavisini tolere edebilmiş olup, olgularda fluoksetin dozu sabit kaldığı halde ADR belirtilerinde gerileme gözlenmiştir. Bu nedenle olgularda ortaya çıkan ADR'nin daha çok aripiprazol ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak, fluoksetin kullanımının bu olgularda ADR ortaya çıkmasına katkısı olabileceği düşünülmüştür. Özellikle, fluoksetin ve aripiprazolün birlikte kullanımı, ilaç etkileşimi üzerinden aripiprazolün serum konsantrasyonunu artırarak ADR gelişme riskini artabilir. Her ne kadar aripiprazolün tek başına kullanımı ile fluoksetin gibi bir SSRI ile birlikte kullanımını ekstrapiramidal yan etki riski açısından karşılaştıran bir çalışma yazında olmasa da fluoksetin, aripiprazolün serum konsantrasyonu arttığından dolayı, mantıksal olarak birlikte kullanımın bu açıdan daha riskli olabileceği düşünülebilir. Çünkü fluoksetin ve paroksetin CYP2D6'yı inhibe ettiği bilinen antidepressanlardır. Aripiprazolün bu antidepressanlarla birlikte kullanımının

doz ayarlı serum konsantrasyonlarında kontrol grubuyla kıyaslandığında %45 oranında artışa neden olduğu rapor edilmiştir (Waade ve ark. 2009). Yazında SSRI ile birlikte aripiprazol kullanımının ekstrapiramidal yan etki riskiyle ilişkili olabileceğini bildiren az sayıda olgu bildirimleri bulunmaktadır. Bu olgu bildirimlerinde yazarlar, SSRI'ların CYP2D6 inhibisyonu ile aripiprazol düzeylerini artırarak ekstrapiramidal yan etkiye katkıda bulunabileceğini ve birlikte kullanımlarda bu nedenle dikkatli olunması gerektiğini rapor etmişlerdir (Saddichha ve ark. 2012, Sanghadia ve Pinninti 2007). Burada tartışılan olgularda, aripiprazol düzeyleri elde edilemediğinden, bu hipotez test edilememiştir. Ancak yazın bilgileri çerçevesinde birlikte kullanımın ekstrapiramidal yan etki açısından riskli olabileceği düşünülmüştür. Diğer taraftan biraz önce bahsedilen, ADR ile aripiprazol tedavisi arasındaki zamansal korelasyon ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda bu duruma aripiprazolün bağımsız katkısının tamamen teyit edilebileceğini de unutmamak önemlidir.

Sonuç olarak, aripiprazolün gençlerde kullanımını olumlu risk profili algılaması nedeniyle son yıllarda artmıştır. Buna paralel olarak klinik uygulamalarda aripiprazolün, SSRI'lar ile birlikte kullanımına da sık rastlanmaktadır. Bu nedenle, aripiprazolün birlikte kullanımlarında ADR için muhtemel riskli olabilecek bu gibi durumları akılda tutmak gerekmektedir. Çünkü, bu durumların akla gelmemesi tedaviyi yönlendirmeyi zorlaştırabilir. Ayrıca sebep ne olursa olsun, aripiprazol terapotik dozlarda bile çocuk ve ergenlerde akut distoni için potansiyel risk göstermektedir. Bu nedenle yazın bilgileri çerçevesinde, ortaya çıkabilecek bu tip reaksiyonları öngörerek klinik izlemin devam ettirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.* APA, Washington DC.

Başay Ö, Basay BK, Öztürk Ö ve ark. (2016) *Acute Dystonia Following a Switch in Treatment from Atomoxetine to Low-dose Aripiprazole.* *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 14:221-225.

Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M ve ark. (2016) *Aripiprazole and Acute Extrapyramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis.* *CNS Drugs.* 30:807-818.

Chen MH, Liou YJ (2013) *Aripiprazole-associated acute dystonia, akathisia, and parkinsonism in a patient with bipolar I disorder.* *J Clin Psychopharmacol* 33:269-270.

DeLeon A, Patel NC, Crismon ML (2004) *Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability.* *Clin Ther* 26:649-666.

Desarkar P, Thakur A, Sinha VK (2006) *Aripiprazole induced acute dystonia.* *Am J Psychiatry* 163:1112-1113.

Dogangun B, Kayacetin G, Kayaalp L (2008) *A review about the use of aripiprazole in children and adolescents.* *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health* 15:163-175.

Fountoulakis KN, Siamouli M, Kantartzis S ve ark. (2006) *Acute dystonia with low-dosage aripiprazole in Tourette's disorder.* *Ann Pharmacother* 40:775-777.

Gill HS, DeVane CL, Risch SC ve ark. (1997) *Extrapyramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses.* *J Clin Psychopharmacol* 17:377-389.

Goga JK, Seidel L, Walters JK ve ark. (2012) *Acute laryngeal dystonia associated with aripiprazole.* *J Clin Psychopharmacol* 32:837-839.

Greenaway M, Elbe D (2009) *Focus on Aripiprazole: A Review of its use in child and adolescent psychiatry.* *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 18:250-260.

Kirino E (2012) *Efficacy and safety of aripiprazole in child and adolescent patients.* *Eur Child Adolesc Psychiatry* 21:361-368.

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM ve ark. (1981) *A method for estimating the probability of adverse drug reactions.* *Clin Pharmacol Ther* 30:239-245.

YAYLACI VE ERKURAN

- Saddichha S, Kumar R, Babu GN ve ark. (2012). Aripiprazole associated with acute dystonia, akathisia, and parkinsonism in a single patient. *J Clin Pharmacol* 52:1448-1449.
- Sanghadia M, Pinninti NR (2007) Aripiprazole-associated acute dystonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19:89-90.
- Singh MK, Delbello MP, Adler CM (2007) Acute dystonia associated with aripiprazole in a child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:306-307.
- Stahl S (2002) *Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Tadori Y, Mizwa T, Tottori K ve ark. (2005) Aripiprazole's low intrinsic activities at human dopamine D2L and D2S receptors render it a unique antipsychotic. *Eur J Pharmacol* 515:10-19.
- Van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS (1999) Fortnightly review: Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 319:623-626.
- Varkula M, Dale R (2008) Acute dystonic reaction after initiating aripiprazole monotherapy in a 20-year-old man. *J Clin Psychopharmacol* 28:245-247.
- Waade RB, Christensen H, Rudberg I ve ark. (2009) Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit* 31: 233-238.