

Olgu sunumu / Case report**Ailesel Akdeniz ateşi tanısı ile izlenen ailede obsesif kompulsif bozukluk****Canan İNCE,¹ Sema KANDİL,² Serkan KARADENİZ,³ Mutlu KARAKUŞ⁴****ÖZ**

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) genellikle ateşle birlikte olan peritonit, plörit ve artrit nöbetleri ile giden, aile içinde ve sıklıkla Akdeniz çevresinde yaşayan etnik grupları (Türk, Arap, Ermeni, Yahudi) etkileyen, otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. AAA'nın etiyolojisinde genetik mutasyon oranı 1/8-16 olarak bildirilmiş, pyrin veya meranostrin olarak bilinen proteini kodlayan MEFV (MEditerranean FeVer) genindeki mutasyonlar olguların çoğunda hastalığın nedeni olarak görülmüştür. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), bireylerin sosyal, mesleki işlevselliği ve toplumsal etkinlikleri üzerinde önemli ölçüde bozulmaya neden olan, obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize, kronik bir ruhsal bozukluk olup genetik çalışmalar etiyolojisinde ve belirtilerin ortaya çıkışında, hem genetik hem de çevresel ve kültürel etkenlerin rol oynadığını göstermektedir. OKB ve serotonerjik-dopaminerjik yollardaki genler arasında genetik bağlantı olduğunu ileri süren bazı çalışmalarda, 3q, 6q, 7p, 1q ve 15q non-parametrik kromozom bölgelerinde bağlantı noktaları bulunmuş, en kuvvetli bağlantı ise kromozom 3q27-28 üzerinde elde edilmiştir. Bu olgu sunumları ile ortaya çıkışında genetik etkenlerin rolünün bilindiği AAA ve OKB birlikteliğinin olası ortak etyopatogenezleri ve tedavi yaklaşımları ele alınarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2017; 18(5):523-526)

Anahtar sözcükler: OKB, AAA, tedavi, fluoksetin

Obsessive compulsive disorder in a family followed by familial Mediterranean flame diagnosis**ABSTRACT**

Familial Mediterranean fire (FMF) is an autosomal recessive disorder with episodes of peritonitis, pleuritis and arthritis usually associated with fever and affecting ethnic groups (Turkish, Arab, Armenian, Jewish) often around the Mediterranean. The genetic mutation frequency in FMF etiology is reported to be 1/8-16. Mutations in the MEFV (MEditerranean FeVer) gene encoding the protein known as pyrin or meranostrin appear to be the cause of the disease in most cases. Obsessive compulsive disorder (OCD) is a chronic psychiatric disorder characterized by obsessions and compulsions, which cause significant impairment of social, occupational functioning and social activities of individuals. Genetic studies show that both genetic and environmental and cultural factors play roles in etiology and the emergence of symptoms. In some studies suggesting genetic linkage between OCD and genes in the serotonergic-dopaminergic pathway, linkages were found in 3q, 6q, 7p, 1q and 15q non-parametric chromosome regions, the strongest linkage being obtained on chromosome 3q27-28. It is aimed to contribute to the literature by considering possible common etiopathogenesis and treatment approaches of FMF and OCD coexisting in which genetic factors are known to be present in these cases. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(5):523-526)

Keywords: OCD, FMF, treatment, fluoxetine

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) genellikle ateşle

birlikte olan peritonit, plörit ve artrit nöbetleriyle giden aile içinde ve sıklıkla Akdeniz çevresinde yaşayan etnik grupları (Türk, Arap, Ermeni,

¹ Uzm. Dr., Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Trabzon

² Prof. Dr., ⁴ Yrd. Doç. Dr., KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Trabzon

³ Uzm. Dr., Ahi Evran Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kırşehir

Yazışma adresi / Correspondence address:

Uzm. Dr. Canan İNCE, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Trabzon

E-mail: dr.cananince@hotmail.com

Geliş tarihi: 19.05.2016, **Kabul tarihi:** 29.07.2016, **doi:** 10.5455/apd.262903

Anadolu Psikiyatri Derg 2017; 18(5):523-526

Yahudi) etkileyen, otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. Herhangi bir bölgede AAA'nın yaygınlığı toplumun etnik yapısına bağlı olup Türklerdeki yaygınlığı 1/1000 olarak bildirilmiştir.¹ AAA'nın etiolojisinde genetik mutasyon oranı 1/8-16 olarak bildirilmiş, pvrin veya meranostrin olarak bilinen proteini kodlayan MEFV (Mediterranean FeVer) genindeki mutasyonlar olguların çoğunda hastalığın nedeni olarak görülmüştür.^{1,2} Bununla birlikte, MEFV geninde bilinen bir mutasyon olmayan, ancak AAA'nın ölçütlerini taşıyan hastalar da vardır.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), bireylerin sosyal, mesleki işlevselliği ve toplumsal etkinlikleri üzerinde önemli ölçüde bozulmaya neden olan, obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize, kronik bir ruhsal bozukluk olup etiolojisinde ve belirtilerin ortaya çıkışında, hem genetik hem de çevresel ve kültürel etkenlerin rol oynadığı gösterilmiştir. OKB ve serotonerjik-dopaminerjik yollardaki genler arasında bağlantı olduğunu ileri süren bazı çalışmalarda, 3q, 6q, 7p, 1q ve 15q non-parametrik kromozom bölgelerinde bağlantı noktaları bulunmuş, en kuvvetli bağlantı ise kromozom 3q27-28 üzerinde elde edilmiştir.³

Bu olgu sunumları ile ortaya çıkışında genetik etmenlerin rolünün bilindiği AAA ve OKB birlikteliğinin olası ortak etiyopatogenezleri ve tedavi yaklaşımları ele alınarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

OLGULAR

Sekiz yaş altı aylık bir yumurta ikizi olduğu öğrenilen üçüncü sınıf öğrencisi iki erkek kardeş, annesi ve babası tarafından polikliniğimize getirildi. Kardeşlerden birinin tükürüğünü yutmaktan ve hastalanmaktan korktuğu, kötü haber duyduğunda kolay etkilendiği, annesine sık sık bunlarla ilgili sorular sorduğu, temizlikle ilgili yoğun uğraşlarının olduğu, sık sık ellerini yıkadığı ve temizlendiğine ikna olamadığı, kıyafetlerini sık sık değiştirdiği, yalnız başına asansörü kullanmadığı öğrenildi. Çocuk psikiyatrik değerlendirmesinde bilincinin açık olduğu, yönelim ve dikkat bozukluğunun olmadığı, bellek muayenesinin normal olarak değerlendirildiği, konuşmasının amaca yönelik, çağrışımların düzenli olduğu, düşünce içeriğinde kirlenme ile yoğun obsesif düşüncelerinin olduğu, duygulanımın belirgin olarak anksiyeteli olduğu görüldü. Psikometrik değerlendirmesinde Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) puanı 9, Çocukluk Çağı Anksiyete Bozuklukları Tarama Ölçeği (ÇATÖ) puanı 27, Maudsley Obsesyon ve Kompulsiyon Çizelgesi puanı 15 olarak bulundu.

Anatolian Journal of Psychiatry 2017; 18(5):523-526

Sekiz yaş altı aylık olan diğer kardeşin de benzer şekilde hastalık ile ilgili yoğun kaygılarının olduğu, anneden ayrılmak ve okula gitmek istemediği, evde sık sık tuvalete gittiği ancak okulda temiz olmadığını düşündüğü için tuvaleti kullanmadığı, tuvalette kilitli kalmakla ilgili korkularının olduğu, emin olamama ve sık soru sorma durumunun olduğu öğrenildi. Çocuk psikiyatrik değerlendirmesinde bilincinin açık olduğu, yönelim ve dikkat bozukluğunun olmadığı, bellek muayenesinin normal olduğu, konuşmasının amaca yönelik, çağrışımların düzenli olduğu, düşünce içeriğinde kirlenme ve şüphe obsesyonlarının olduğu, duygulanımın belirgin olarak anksiyeteli olduğu görüldü. Psikometrik değerlendirmesinde ÇDÖ puanı 5, ÇATÖ puanı 30, Maudsley Obsesyon ve Kompulsiyon Çizelgesi puanı 21 olarak bulundu.

Gelişim öykülerinde 37 yaşındaki ev kadını anne ve 39 yaşındaki babanın ilk çocuklarının anne iki aylık gebe iken multiple anomali nedeniyle terapistik aborte edildiği, ikiz kardeşlerin annenin ikinci gebeliği olduğu öğrenildi. Anneden alınan bilgiye göre bu nedenle ikizlerin gebeliğinde ruhsal sıkıntı yaşadığı, mutsuz olduğu, sürekli ağladığı ve bunun dışında herhangi bir hastalık geçirmediği, ikizlerin 33 haftalık iken sezaryenle dünyaya geldikleri ve doğum sonrasında bebeklerde herhangi bir sıkıntı olmadığı, küvözde kalmadıkları, gelişim basamaklarının normal geçildiği öğrenildi. Anne ve babada AAA olması ve kolşisin kullanımı nedeniyle ikiz kardeşlerde zaman zaman olan karın ağrısı, ateş yakınmaları nedeniyle bir başka merkezde yapılan değerlendirmede ikiz kardeşlere de AAA tanısının konularak kolşisin başlandığı öğrenildi.

Aile öyküsünde annede ve babadadaki AAA yanında annenin titiz, kuralcı, düzenli biri olduğu, kendisi gibi olan annesi ile birlikte OKB tanısı ile tedavi görmekte olduğu öğrenildi.

Çocuk psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmeleri sonucunda DSM-5'e göre kardeşlere 'OKB+ anksiyete bozukluğu' tanıları konularak davranışsal önerilerle fluoksetin 10 mg/gün ve risperidon 0.5 mg/gün başlandı. İzlemede yakınmalarında belirgin gerileme olan kardeşler aynı ilaçlarla izlenmektedir.

TARTIŞMA

AAA yaşam boyu süren ve karın, göğüs ve/veya eklem ağrıları ile giden yineleyici seröz zarların inflamasyonu ve ateş nöbetleri ile karakterize süregen bir hastalıktır.⁴ Klinik tanısı aileden alınan öykü, diğer kalıtsal periyodik ateş nedenleri-

nin dışlanması ve hastanın kolşisine yanıt vermesi üzerine konulmaktadır. Laboratuvar bulguları bir inflamasyon sürecini gösteren lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve diğer akut faz reaktanlarında artma şeklindedir.⁵ AAA gibi süregelen inflamasyonla giden hastalıklara yaygın olarak bilişsel ve duygusal belirtiler, konfüzyon, yorgunluk, psikomotor yavaşlama, azalmış motivasyon, uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyonun eşlik edebildiği bildirilmiş, inflamasyonla ilgili sitokinler olan interlökin 1B (IL-1B), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrotizan faktör-a'nın (TNF-a), hastalık davranışında periferik inflamasyonun beyinle bağlantısının sağlanmasında önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür.^{6,7} AAA'nın çocuk ve ergenlerin ruh sağlığı üzerine olan etkileri henüz yeterince bilinmemekle birlikte, bir çalışmada AAA'lı çocuk ve ergenlerin sağlıklı kontrollere göre hastalık şiddeti ve nöbet sayıları ile ilişkili depresyon sıklığının sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁷ Kolşisine dirençli olgularda tedaviye SSRI eklenmesinin nöbet sayısını azalttığı, bu etkinin proinflamatuvar sitokinlerin azalması ve AAA nöbetlerini tetikleyebilen stres etkenlerinin kontrolü ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda fluoksetin ve paroksetinin kolşisin gibi bazı ilaçların hücre dışına çıkmasında rolü olan adenosine triphosphate-binding cassette subfamily B member 1'i (ABCB1) inhibe ederek hücre içi kolşisin miktarının artmasına da katkı sağladığı bildirilmiştir.⁸ AAA hastaları ile yapılan çalışmalar nöbet dönemlerinde plazma serotonin düzeylerinin düşük, platelet serotonin düzeylerinin yüksek olduğunu, bu farklılığın serotonin transport düzeneğindeki bozukluğa bağlı olabileceği ve serotoninin inflamasyon kaskadına katkı sağladığı, serotoninin AAA patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir.⁹

OKB bireylerin sosyal, mesleki işlevselliği ve toplumsal etkinlikleri üzerinde önemli ölçüde

bozulmaya neden olan, obsesyon ve kompulsyonlarla karakterize, kronik bir ruhsal bozukluk olup OKB'de serotonin nörotransmitteriyle ilgili anormalliklerin olduğu düşüncesi ilk kez 1960'lı yıllarda depresif bozukluk tanısı nedeniyle klomipramin kullanan hastaların OKB belirtilerinde düzelme olmasıyla başlamıştır. Bunun ardından yayınlanan klomipraminin OKB hastalarında etkin olduğunu belirten olgu bildirimleri OKB'nin etiolojisinde serotonin işlev bozukluğu olduğuna ilişkin varsayımın geliştirilmesine yol açmıştır.³ OKB ve serotonerjik-dopaminerjik yollarındaki genler arasında genetik bağlantı olduğunu ileri süren çalışmaların yanında beyin görüntüleme çalışmaları da ventral prefrontal korteks ve kaudat çekirdekte serotonin sentezinin azaldığını göstermektedir. Bunun yanında OKB'de BOS'ta serotonin sentezi ve yıkımı ile ilişkili 5-HIAA metabolit düzeylerinin arttığı, klomipramin kullanımı ile BOS 5-HIAA düzeylerinde düşme görüldüğü, tedavi ile platelet serotonin düzeylerinde ise azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Literatürde AAA ve OKB birlikteliği ile ilgili bir olguya rastlanmamış olup AAA tanısı ve kolşisin tedavisi ile izlenen anne, baba ve iki kardeşin psikiyatrik değerlendirmesi sonucunda annenin OKB tanısı ile izlendiği öğrenilmiş ve iki kardeşe de DSM-5'e göre OKB tanısı konularak tedaviye başlanmıştır. AAA hastalarındaki OKB, serotonin düzeyleri ve transportu ile ilgili ortak işlev bozukluklarına bağlanabilir. Bu nedenle AAA'lı hastaların psikososyal değerlendirilmesi potansiyel klinik etkilere sahip olup bireyselleştirilmiş danışmanlık ve girişimler açısından dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirmektedir. AAA ile OKB birlikteliği olan hastalarda özellikle fluoksetinin hücre içi kolşisin miktarının artmasına da katkı sağlaması nedeniyle öncelikle tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle olgular AAA ve OKB olası ortak etiyopatogenezleri ve tedavi yaklaşımları ile sunulmaya değer bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1-11.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43:227-253.
3. Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med* Genet C Semin Med Genet 2008; 148:133-139.
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Padeh S, Migdal A, Sohar E, et al. The changing face of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:612-627.
5. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:46-56.

6. Makay B, Kiliçaslan SK, Anik A, Bora E, Bozkaya Ö, Çankaya T, et al. Assessment of sleep problems in children with Familial Mediterranean Fever, *Int J Rheum Dis* 2014 Mar 19. doi: 10.1111/1756-185X.12339.
7. Makay B, Emiroğlu N, Unsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2010; 29(4):375-379.
8. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett* 2005; 156:319-329.
9. Onat AM, Ozçakar L, Oztürk MA, Uçar G, Ureten K, Dagli N, et al. Plasma and platelet serotonin levels in Familial Mediterranean Fever. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25(4 Suppl.45):16-20.
10. Mansari ME, Bilier P. Responsiveness of 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors in the rat orbitofrontal cortex after long-term serotonin reuptake inhibition, *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(4):268-274.