

# Homosistinüri ve Erken Başlangıçlı Şizofreni: Olgu Sunumu

Cumhur Taş<sup>1</sup>, Ayşen Esen-Danacı<sup>2</sup>

## ÖZET:

Homosistinüri ve erken başlangıçlı şizofreni: Olgu sunumu

Şizofreni geç ergenlik veya erken erişkin hastalığı olarak bilinmesine karşın psikotik belirtiler çocuklarda da gözlenebilir. 17- 18 yaş öncesi başlayan şizofreni için "erken başlangıçlı şizofreni", 13 yaş öncesi başlayanlar için ise de "çok erken başlangıçlı şizofreni" tanımlamaları kullanılmaktadır. Erken başlangıçlı şizofreninin tanımlanmasıyla birlikte bu olgularda organik etiolojiye yönelik araştırmalar artmıştır ve sebrebral travma, enfeksiyonlar, demiyelinizan hastalıklar, endokrin bozukluklar, sistemik hastalıklar, vitamin eksiklikleri, ilaçlar, epilepsi, seks kromozomu anormallikleri ve Mendelian geçiş gösteren hastalıkların şizofreni benzeri klinik tablo oluşturabileceği saptanmıştır. Bu makalede klinik belirti örüntüsü değerlendirildiğinde erken başlangıçlı şizofreni tanısı almış ancak etiolojik araştırma sonucu belirtilerin homosistinüriye bağlı geliştiği anlaşılan bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Erken başlangıçlı şizofreni, homosistinüri, organik etioloji

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:298-305**

## ABSTRACT:

Homocystinuria and early onset schizophrenia: a case report

Although schizophrenia is known as a late adolescence or early adulthood disorder psychotic symptoms can be seen in children. Schizophrenia which begins before 17-18 years of age is named as "early onset schizophrenia" and before age of 13 is named as "very early onset schizophrenia". Studies on organic etiology of schizophrenia were increased after the description of early onset schizophrenia. It was determined that cerebral trauma, infections, demyelination diseases, endocrinopathies, systemic diseases, vitamin deficiencies, drugs, epilepsy, sex chromosome abnormalities, and diseases with Mendelian inheritance can cause clinical symptoms like schizophrenia. In this article a homocystinuria case which was diagnosed as early onset schizophrenia according to its onset is presented.

**Key words:** Early onset schizophrenia, homocystinuria, organic etiology

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:298-305**

## GİRİŞ

Şizofreninin geç ergenlik veya erken erişkin hastalığı olarak bilinmesine karşın çocuklarda da psikotik belirtilerin gözlenmesi araştırmacıları bu konu ile ilgili daha ayrıntılı tanımlamalar yapmaya yönlendirmiştir. Bin dokuz yüz otuz'lara kadar tüm çocuklar için erişkin hastalar ile aynı tanı ölçütlerinin kullanıldığı ve bu olguların 'demantia praecox' tanı başlığı altında toplandığı görülmektedir (1) Şizofreninin çocukluk çağı başlangıçlı tipinin yetişkin tipinden farklı olup olmadığı, ayrıca sınıflandırılıp sınıflandırılmaması gerektiği uzun yıllar tartışılmış ve sonuçta tanı şemaları çocukluk çağı şizofrenisini ayrı bir kategori olmaktan çıkarmıştır. DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV ve ICD-10 ile 1930'lar öncesi uygulamaya geri dönülerek çocuklarda şizofreni tanısında

erişkinler için kullanılan ölçütler kullanılmaya başlanmıştır (2). Yine de farklı yaşam dönemleri boyunca aynı tanı ölçütlerinin kullanılmasının gelişimsel farklılıkları maskeleyebileceği ve bir grup olgunun atlanmasına yol açabileceği konusunda yoğun kaygılar olması nedeniyle, bu olguların atlanmaması amacıyla günümüzde 17- 18 yaş öncesi başlayan şizofreni için 'Erken Başlangıçlı Şizofreni (EBŞ)', 13 yaş öncesi başlayanlar için ise de 'Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni (ÇEBŞ)' tanımlamaları kullanılmaktadır (3-4). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu tanımlamaların yapılmasında ne kadar haklı olduğunu ortaya koymuştur. Zaman içerisinde EBŞ tanı olgularda yapılan bir çok çalışmada gerek etioloji, gerek klinik görünümleri, hastalığın seyri ve gidişi açısından farklar ortaya konulmuştur.

EBŞ'nin %0.5-1 görülme sıklığı olan

<sup>1</sup>Araş. Gör. Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Manisa-Türkiye

*Yazışma Adresi / Address reprint requests to:*  
Doç. Dr. Ayşen Esen-Danacı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Manisa-Türkiye

*Telefon / Phone:* +90-236-235-0357

*Faks / Fax:* +90-236-235-0357

*Elektronik posta adresi / E-mail address:*  
aedanaci@yahoo.com

*Kabul tarihi / Date of acceptance:*  
4 Haziran 2008 / June 4, 2008

Yetişkin Tip Şizofreniden (YTŞ) 50 kat daha az görüldüğü ileri sürülmektedir (5). Genel toplumda on bin çocuktan birinin şizofreniye yakalanma riski olduğu tahmin edilmektedir (6). 12 yaşından önce başlaması çok enderdir. Ergenlikte başlangıç hızı artar ve yeni olguların oranı %0.1'e ulaşır (4). Bildirilen en erken başlama yaşı 3 (7) ve 5.7'dir (8). Hastalığın süregelen ve sinsiz gelişimi kesin bir başlangıç noktası belirlenmesini güçleştirmektedir. Klinik özellikler açısından EBŞ tanılı olguları inceleyen çalışmalar günümüzde artmaktadır. EBŞ olgularında şizofreni belirtilerinden varsanılar, yapısal düşünce bozuklukları ve gerçeği değerlendirmede bozukluk daha sık; duygulanımda düzleşme, hezeyanlar ve düşüncede yoksullaşma ise daha seyrek görülmektedir. Ayrışmamış şizofreni alt tipi daha yaygındır (9). Ayrıca şizofrenik çocuklarda pozitif belirtilerin yaşla arttığı ve zekâ bölümü ile aralarında doğrusal bir ilişkili olduğu, negatif belirtilerin ise beyin hasarı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (10). Klinik özellikler incelendiğinde ise, YTŞ olgularında olduğu gibi EBŞ olgularında da işitsel varsanılar sık görülmektedir. %80 oranında görülen işitsel varsanıların büyük kısmını emir veren sesler oluşturmaktadır. Görsel varsanılara ise %37 oranında rastlanmıştır.

EBŞ'de hezeyanlar %63 oranında görülmekte ve en çok kötülük görme ve somatik hezeyanlar şeklinde olduğu belirtilmektedir (11). Ayrıca olguların %40'ında çağrışımlarda çözülme, enkoherans, konuşma içeriğinde fakirleşme, %74'ünde künt yada uygunsuz duygulanım, %40'ında dezorganize davranışlara rastlanmıştır. Hiç bir olguda katatoni belirtilerine rastlanmamıştır (11). EBŞ hastalarda %19 oranında davranım bozukluğu, %26 oranında atipik depresyon, %14 oranında distimi, %11 oranında da enürezis/enkoprezis görüldüğü saptanmıştır (7). Bunun yanında EBŞ'de beyin zedelenmesi öyküsüne daha sık rastlandığı, bu hastaların tedaviye daha dirençli oldukları ve daha kötü yanıt verdikleri bildirilmiştir (12).

Erken başlangıçlı şizofreni etiyolojisinde üzerinde en çok durulan konu nöro-gelişimsel kuramdır. Bu kurama göre şizofreninin erken gelişen merkezi sinir sistemi lezyonlarının, normal olgunlaşma süreçlerini etkilediği gelişimsel bir bozukluk olabileceği belirtilmektedir (13). Beyindeki herhangi bir lezyon beyin fizyolojisini değiştirmektedir. Psikoz gelişiminde yaşa bağlı olarak gelişen hormonal etkenler ve nörogelişimsel et-

kenler gibi beyindeki yapısal vefizyolojik değişikliklerin aracılık ettiği; gonadal ve adrenal hormonların potent nörotrofik maddeler oldukları ve muhtemelen psikotik belirtilerin pubertal başlangıcını yönlendirdikleri düşünülmektedir (14-15).

Şizofreni tanısı alan bir bireyi çocukluk ve ergenlik dönemlerinde duyarlı hale getiren beyin bölgesinin dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) olduğu düşünülmektedir. Merkezi sinir sistemi kendi içinde birbirleriyle sayısız bağlantısı olan bir çok bölgeden oluşmaktadır. Bir lezyon bağlantılı olduğu bölgelerde de değişikliklere neden olur. Örneğin; Şizofrenide özellikle frontal ve temporal lobda işlev bozukluğu bildirilmiştir. Ancak hangisinin öncelikli olduğu ve hangisinin ikincil olarak diğer tarafta da patoloji yarattığı bilinmemektedir. Tüm kortikal alanın üçte birini oluşturan DLPFK, neokorteks (temporal, parietal, oksipital) alanlarında olduğu kadar hipokampus, singulat girus gibi limbik bölgelerle, anteriorventral ve medial talamik çekirdeklerle de olan bağlantısı sebebiyle, talamus ve ona ulaşan temporal lob ve beyin sapının çeşitli bölgeleriyle de ilişkilidir (16). DLPFK; bu bağlantılar sebebiyle beyin duygusal ve dikkat merkezlerinden gelen tüm duyuşsal uyarılardan haberdar olmakta ve onları düzenlemektedir. DLPFK' in miyelizasyonu diğer beyin bölgelerine göre geç başlamakta ve erişkin yaşlarda da devam etmektedir. DLPFK'nin ileri yaşlarda olgunlaşmasını tamamlaması nedeniyle bu bölgedeki bir erozyon çocuklukta dramatik bir işlev kaybına neden olmaktadır (16).

Şizofreni farklı etyolojileri olabilen tipik bir klinik tabloyu tanımlamakla birlikte, heterojen bir sendromdur. Şizofreni bazı araştırmacılara göre aslında bir dışlama tanısıdır. Bu sendromun fenotiplerini açıkça dışlayabilecek laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, elektrofizyolojik yada nöropsikolojik uygulamalar belirlenmemiştir. EBŞ ve ÇEBŞ tanımlamalarının yapılması ile birlikte bu olgularda ikincil organik etiyoloji saptanma olasılığı doğru orantılı olarak artmıştır. Sebrebral travma, enfeksiyonlar, demiyelinizan hastalıklar, endokrin bozukluklar, sistemik hastalıklar, vitamin eksiklikleri, ilaçlar, epilepsi, seks kromozomu anormallikleri, mendeliyen geçiş gösteren hastalıkların şizofreni benzeri klinik tablo oluşturabileceği saptanmıştır. Özellikle günümüzde genetik biliminde elde edilen gelişmeler ile şizofreni ile kalıtsal hastalıklar arasındaki iliş-

ki net olarak ortaya konulabilmektedir. Anne karnından erişkinliğe nörogelişimsel süreç içerisinde myelinizasyon, beyin bölümleri arasındaki bağlantılar, uyarıların düzenlenmesinde görevli inhibitör ve eksitator nörotransmitterlerin oluşumu, tüm bu etkileşimlerin meydana gelmesi ve bu moleküllerin oluşumu için aminoasit ve lipid metabolizmaları önemli bir yer tutmaktadır. Bu süreçte meydana gelebilecek bir defekt erken dönemde dejeneratif, eroziv değişikliklere sebep olabilmektedir. Tablo 1’de şizofreni ile yakın ilişkisi saptanmış kalıtsal hastalıklar listelenmektedir (23).

**Tablo 1: Artmış Şizofreni riski ile ilişkili kalıtsal hastalıklar**

**Yüksek Riskli**

Akut intermittan porfiri  
Ailesel bazal ganglion kalsifikasyonu  
Huntington hastalığı  
Metakromatik lökodistrofi  
Porfira varegata  
Velocardiofacial Sendrom

**Riskli**

Kongenital adrenal hiperplazi  
Eritropoetik porfiri  
Fabry’s hastalığı  
Ailesel ataksi/Spinocerebellar dejenerasyon  
Gaucher hastalığı, Erişkin tipi  
Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği  
Hemokromatozis  
Homosistinüri  
Hiperasparaginemia  
İktiyozis vulgaris  
Kartagener sendromu  
Kufs hastalığı  
Laurence-Moon-Biedl sendromu  
Niemann-Pick Tip C  
Okulokutanöz albinizm  
Fenilketonüri  
Seks kromozom anöplidleri  
Wilson hastalığı

İkincil Şizofreniler, Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni II, Cildinden alınmıştır (26).

Bu olgu sunumunda 16 yaşında EBS benzeri kinik tablo ile başvuran uzun süre tedaviye yanıt vermeyen, bir çok ilaç etkileşimi gözlenen bir olgu sunulmaktadır. Bu olgu ile erken başlangıçlı şizofrenide ayırıcı tanıda gözden kaçabilecek ender rastlanan etiyolojik nedenler konusunda dikkati çekebilecek amaçlanmaktadır.

## OLGU

A., 16 yaşında, ortaokul mezunu, bekâr, erkek olgu ilk olarak acil serviste 2006 Temmuz ayında kendi ken-

dine konuşma, sinirlilik, iştahsızlık, uykusuzluk, hava sıcak olmasına rağmen üşüdüğünü söyleyerek üst üste kıyafetler giyme, böbreğinin akıp gittiğini düşünme, kulağına sesler gelmesi şeklinde yakınmalar ile başvurmuştur. İlk yakınmaları kliniğe başvurusundan 3 yıl öncesinde 6. sınıfta iken katıldığı bir okul gezisi sonrası yaşadıklarını sürekli tekrarlama şeklinde başlamış. Ailesi sürekli aynı kelimeleri tekrarlıyorsun demesine rağmen aldırmandan devam ediyormuş. Aynı dönemde kulağına ismini söyleyen sesler gelmesi şeklinde şikayetleri oluyormuş. Ailesinden alınan öyküde nasıl sesler geldiğini açıklamıyor, çoğu zaman geçiştiriyormuş. Evin içinde kedi, köpek gezindiğini söylüyormuş. Kafasına taktığı şeyleri sürekli tekrar ediyormuş. Ara ara öleceğine dair korkuları oluyormuş. Ailesine göre bu durum aniden ortaya çıkıyor ve kediliğinden “korkuyorum” “dövmeyin beni” şeklinde konuşmaları oluyormuş. Aile çocuğunun tamamen normal olduğu bir dönem hatırlamıyor. Sadece; kendi işlerini görebildiği, kendi kendine banyosunu yapabildiği dönemler olduğunu ifade ediyor. Hastanın kliniğimize başvurduğu sıradaki şikayetleri başvurmadan bir ay öncesinde şiddetlenmiş. İlk olarak tarlada çalışırken terlediğini terinin ayaklarından akıp gittiğini bunun için üşüdüğünü söyleyip üzerine kat kat kazak giyip yaz ayında sobayı yakmaya kalkmış. Daha sonrasında gözünün önünde yürüyen insanlar, kedi ve köpekler ile kendisine kılıçla vuran birisini görüyormuş. Kulağına kendisine seslenen, kendisini öldüreceğini söyleyen sesler geliyormuş. Anne ve babasını tanımamış, “abim yok benim”, “siz kimsiniz?” şeklinde konuşmaları olmuş. Böbreklerinin akıp gittiğini, ayağının olmadığını söylemiş. Son bir haftadır şikayetleri artan hasta berberde tıraş olurken aniden kalkıp eve gitmek istemiş babasına da “Berbere götürdün yaktın beni” diye bağırması. Tüm gece süren uykusuzluk şikayeti oluyormuş. Yine aynı dönemde bayılma şikayeti başlamış. Bayılmaları tekrarlayan konuşmaları sonrasında kendiliğinden yere düşüp gözlerini kapatma şeklinde oluyormuş. Bayılma sırasında konuşulana cevap vermiyor, uyanırken bilinç bulanıklığı olmuyor. Uyandığında bayıldığını hatırlıyormuş. Stres yaratan durumlarda bayılma şikayeti artarken herhangi bir stresör yokken de bayılma oluyormuş.

Bu şikayetleri ile ilk olarak 2005 Ağustos ayında aile Manisa Ruh Sinir Hastalıkları Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğine getirmiş. Bu dönemde “psikotik bo-

zukluk" ve "mental retardasyon" tanıları ile risperidon depo 25 mg/15 gün, risperidon 6 mg/gün, biperiden 6 mg/gün, diazepam 15 mg/gün başlanmıştır. Olgu bu ilaçları kullanırken geçirdiği üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası 3. günde ani başlayan bulantı, kusma şikayeti olmuş. Manisa Devlet Hastanesi Acil servise bilinci kapalı halde gelen olgu 15 gün kadar Nöroloji yoğun bakımında "şüpheli nöroleptik malign sendrom, epileptiform nöbet ve progresif mental retardasyon" öntanılarını ile yatmış çıkışı sonrası kullandığı ilaçlar kesilmiştir.

Olgunun özgeçmişinde doğum travması, bebeklik döneminde ateşli hastalık, konvülsiyon öyküsü saptanmadı. İlkokula kadar ailesinin herhangi bir sorun gözlemlenmediği olgunun ders başarısı ilkokulda ilerleyici bir şekilde düşmeye başlamış. Ailesinden alınan öykü sonrasında ilerleyici bir şekilde motor mental gelişiminde gerileme olduğu saptandı. 24 yaşında üniversite mezunu bir erkek kardeşi olan olgunun kardeşinin gelişimi süresince herhangi bir sorun yaşanmamış. Olgunun annesi 48 yaşında ev hanımı, babası ise 50 yaşında fotoğrafçı olarak çalışmaktadır. Anne ve baba arasında akraba evliliği mevcuttur. Ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık veya doğumsal anomali saptanmadı.

Olgunun kliniğimize yatışı yapıldıktan sonraki klinik görüşmelerinde perseküsyon, referans, somatik ve nihilistik hezeyanları saptandı. Çağrışimleri dağınık ve dezorganize konuşması mevcuttu. Olgunun konuşmasından, olayları sıralamasından, yargılama ve değerlendirmelerinden edinilen kanaate göre mental kapasitesinin sınırlı olduğu düşünüldü. Gerçeği değerlendirmesi ve soyut düşünme yetisi bozuk, içgörüsü yok olarak değerlendirildi. Olguya DSM4-TR'ye göre dezorganize tip şizofreni ve mental retardasyon tanıları konuldu. Psikomotor ajitasyonunun ve akut psikotik epizodun yatışması amaçlanarak tedavisine haloperidol 15 mg/gün, klorpromazin 75 mg/gün, biperiden 6mg/gün intramusküler başlandı. Yatışının 2. günü kreatin kinaz (CK) yüksekliği (3400), rigidite, ateş yüksekliği saptanan olguda şüpheli nöroleptik malign sendrom düşünülerek klasik antipsikotik kullanımı kesildi. diazepam 30 mg/gün tedavisine başlandı. Takiplerinde CK düzeylerinin gerilediği, rigiditesi ve ateş yüksekliğinin ortadan kalktığı saptandı. Beyaz küre yüksekliği gözlenmedi. Servise ilk başvurusunda belirgin somatik hezeyanları, nihilistik hezeyanları, servis içinde bayılmaları, perse-

küsyon ve referans hezeyanlar ile işitsel ve görsel var-sanları olan hastaya erken başlangıçlı özellikle psikomotor ajitasyon ile giden olgularda etkinliği çalışmalarında gösterilmiş olan (17) karbamazepin 400 mg/gün tedavisi başlandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve Elektroensefalografi (EEG) tetkikleri yapıldı. Herhangi bir patoloji saptanmadı. Olgunun tedavisine daha sonra EBŞ'de etkinliği kanıtlanmış olan olanzapin (36) eklendi. Klinik yeterli yanıt alınamaması üzerine olanzapin yavaş yavaş artırılarak 30 mg/ gün dozuna, karbamazepin 600 mg/gün dozuna çıkartıldı. Olguda karbamazepin 600 mg/gün sonrası şiddetli durdurulamayan diyare ve genel durumda bozulma saptandı. Gaita direkt bakısında, kan beyaz küre düzeyinde enfeksiyon lehine bir bulgu saptanmadı, kan elektrolit düzeyleri normal sınırlardaydı. Sıvı replasmanına başlanan hastanın diyare yakınması altına kaçırma düzeyine gelecek kadar devam etti. Karbamazepin kan düzeyi normal sınırlarda (5.45) saptandı. Olgunun kullanmakta olduğu karbamazepin tedavisi ile literatürde 600 mg/gün dozunda diyare oluşan vakalar saptanması (19-21) üzerine 400 mg /güne indirildi ve diyare yakınması geçti. Karbamazepin kesilerek valproik asit 500 mg/gün başlandı. Kan valproik asit düzeyleri etkin sınırlarda saptandı. Pozitif semptomları kontrol altına alındı. Servis içindeki zaman zaman uygunsuz ve immatür davranışlarının mental retardasyona bağlı olduğu düşünüldü. Olgunun olanzapin tedavisinin 2. ayında sol ayağında diz üstü de dahil olmak üzere çapta artma ve şiddetli ağrı yakınması başladı. Kalp damar cerrahisi tarafından değerlendirilen olguda "bilateral derin ven trombozu" saptandı. Enoxaparin sodyum 1mg/kg/12 saat tedavisine başlandı. Kullanmakta olduğu olanzapin tedavisinin tromboembolizm riskini arttırdığı göz önünde bulundurularak olanzapin kesilip ketiapin 1200 mg/gün başlandı. Bilateral DVT saptanan ancak risk faktörleri ve yaşı göz önünde bulundurularak etiyolojik araştırmaları başlanan olgunun ağır düzeyde kan homosistein yüksekliği (>50 µmol/L) saptandı. Kan aminoasit düzeyleri (metiyonin 55.70 µmol/L), klinik görünüm( uzun boy, mavi göz, uzun el ve kollar), gözde ileri derece kırma kusuru, mental retardasyon, tromboemboli öyküsü ve psikotik tablo gözlenen olguya "homosistinüri" tanısı konuldu ve B6 – B12 vitamini replasmanına başlandı. Psikotik bulguları hızla geriledi, pozitif semptomları kontrol altına alındı. Yatışının 90. gününde kısmi re-

misyonunda taburcu edildi. Literatürde homosistinüri hastalarda kan homosistein düzeyi ile psikotik bulguların şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (22). Olgunun 2007 Ocak ayındaki kontrolünde homosistein düzeyi 17.1 idi. Bu dönemde eş olarak perseküsyon, referans, somatik ve nihilistik hezeyanlarının ortadan kalktığı, işitsel ve görsel varsanılarının ise 2007 Mart ayında tamamen ortadan kalktığı saptandı. Psikotik bulguların ortadan kalkması üzerine ketiapin 1200 mg/gün tedavisi azaltılarak kesildi. B vitamini replasmanına devam edildi. 8 ay sonraki takibinde hastada psikotik belirti bulgu saptanmadı.

## TARTIŞMA

EBŞ benzeri klinik tabloya sebep olan organik etiyojoloji klinikte ve tedavi sürecinde kolay atlanabilir ancak göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur. Bir seride şizofreni tanılı 100 çocuktan 12 tanesi epilepsi, 1 tanesi konjenital hemipleji, 2 tanesi serebral lipidoz ve iki tanesi de diğer beyin hasarlı olmak üzere %17 sıklıkta organik neden bulunmuştur. "İnfantil psikoz" denilen 63 hastanın da %28'i kesin, %25'i de muhtemel beyin hasarlı olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde 318 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, %7.9 oranında organik beyin hasarı gösterilmiştir (23).

Çeşitli organik hastalıklarda özellikle kalıtsal geçiş gösteren durumlarda şizofreni görülme sıklığı normal popülasyona göre çok artmıştır. Örneğin Huntington koresinde şizofreni görülme sıklığı %2.5-11 arasında değişmektedir (23).

Olguda öncelikle dikkat çeken durum ilaç kullanımına duyarlılığı olmuştur. İlk olarak karbamazepin 600 mg/gün kullanırken oluşan diyare ile ilişkili olarak yapılan literatür taramasında konuyla ilgili makalelerde gastrointestinal yan etki olarak etkisi ile ilişkili olarak trisiklik antidepresan benzeri etki ile konstipasyon yapması beklenen karbamazepin (28) ender durumlarda durdurulamayan diyare yaptığı gözlemlendi ve bununla ilgili vaka bildirildiği saptandı. Ancak bu çalışmalarda kolon biyopsisi ile infeksiyöz bir sürecin oluşmadığı net olarak ayırt edilmiştir (20). Bu olguda ise kolon biyopsisi yapılmamış olmasına rağmen klinik ve biyokimyasal parametrelerde enfeksiyon lehine bulgu saptanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca 1967 yılı ile 1987 arasında İsveç İlaç Reaksiyonu Komitesi tarafından da olgu-

da görüldüğü gibi 12 diyare ile sonuçlanan vaka bildirilmiştir (20). Çalışmalarda diarenin doz azaltılması ile gerilediği gözlenmiş olup olguda da 400 mg/gün sonrası durdurulamayan diyare geçmiştir.

Olguda dikkati çeken diğer durum ise olanzapin kullanımı sonrası oluşan venöz tromboembolidir. Antipsikotikler venöz tromboemboli riskini özellikle yaşlı hastalarda arttırmaktadır. Bu konu ile en çok ilişkili antipsikotik klopazapin olarak geçmekte ise de diğer antipsikotiklerin kullanımında da tromboembolizm riskinin artacağı saptanmıştır. Konu ile ilişkili geniş bir vaka-kontrol çalışmasında 29.952 hastada klasik ve atipik antipsikotik alan hastada antipsikotik ilaç kullanımı ile idiyopatik venöz tromboembolizm ilişkisi değerlendirilmiş buna göre atipik antipsikotikler, klorpromazin, tiyoridazin tromboemboli riskini özellikle tedavinin ilk 3 ayında en fazla olmak üzere arttırmaktadır (25). Olanzapin kullanımı ile ilişkili tromboembolizm olgularını dört gruba ayırabiliriz: yaşlı hasta grubu, komorbid problemler, geç dönem endokrin ve metabolik yan etkileri ve idiyopatik olanlar. Bu olgunun 16 yaşında ve her hangi bir metabolik sorunu olmaması ileri etiyojolojik araştırma olması gerektiği anlamına gelmektedir. Homosistinüri derin ven trombozu açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu zeminde kullanılan antipsikotik sonrası tablonun ortaya çıkması olasıdır.

İlerleyici mental retardasyon, vakaların üçte birinde yer alır. Şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklar vakaların %50'sinde bulunur, %20 vakada konvülsiyon görülmüştür. Vakalarda yineleyen tromboembolizm ve sekkelleri, lens subluksasyonu ve ileri derece görme bozukluğu saptanmıştır. Olgular fenotipik olarak tipik görünümündedir: ince uzun boy, uzun ekstremiteler, araknodaktili, skolyoz, pektus ekskavatum veya karinatum, genu valgum, pes kavus, yüksek damak, diş sayısında fazlalık, açık tenli mavi gözlü olma, bu olgu da mavi gözlü, açık tenli, uzun boylu, vücuduna göre uzun el ayaklara sahip ve ileri derecede miyopi bulunmaktadır (23-25-36).

Homosistinüri, metiyonin metabolizmasındaki bir anormallikle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Genellikle folat metabolizmasında esansiyel bir enzim olan metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki bir defekt sonucu ortaya çıkar. Bu gen 1p26.3 kromozomunda yer alır (23).

Homosistein, metiyoninin demetilasyonundan sonra oluşur. Homosistinden homosistein oluşur. Sistin üre-



düştükçe psikiyatrik belirtiler ve ilerleyici mental retardasyonu durdurulması hedeflenmektedir. Bu olguda da başlangıç da ileri düzey hiperhomosistinemi, izlemler sonrası hafif düzeye kadar gerilemiş beraberinde psikotik tablosu ortadan kalkmıştır.

Homosistein beyin metabolizması için önemli bir molekülüdür. Homosistein metabolizması bozukluğu, B12 ve folat eksikliği ile sonuçlanmakta bu durum nörogelişimsel sürecin ilerleyişini engelleyerek şizofreni oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Psikiyatristler tedaviye direnç gösteren, ilaç etkileşimlerini içeren bu olguda olduğu gibi erken yaşta başlayan, gürültülü po-

zitif bulgular saptanan vakalarda ikincil şizofreni nedenlerini; özellikle kalıtsal hastalıkları akılda tutmalıdır. Bu konuda, yapılacak daha ileri araştırma gerekliliği açıktır. Daha geniş serilerde homosistinüri ile şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklar ilişkisi netleştirilmelidir. Psikotik belirtilerin yatışmasının, kullanılan antipsikotikemi yoksa vitamin replasmanına mı bağlı olduğu başlangıçta ayırt edilememiştir. Ancak antipsikotik tedavi kesilerek sadece vitamin tedavisi sürdürülen hastanın 8 aylık izlemi boyunca herhangi bir psikotik belirtisinin ortaya çıkmaması esas iyileştirici etkinin vitamin replasmanına bağlı olduğunu akla getirmektedir.

### Kaynaklar:

1. Fish B, Ritvo ER. Psychoses of childhood. Basic Handbook of Child Psychiatry: Disturbances in Development, 2. Baskı, New York, Basic Books, 1979: 294-304
2. Elvan Özalp BALIM. Erken Başlangıçlı Şizofreni. Klinik Psikiyatri 2001; 4:60-70
3. Asarnow RF, Asarnow JR. Childhood onset schizophrenia: editor introduction. Schizophr Bull 1994; 4: 591-597
4. Werry JS. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: A review in light of DSM III-R. J Autism Dev Disord 1992; 22: 601-624
5. Beitchman JH. Childhood schizophrenia: A review and comparison with adult-onset schizophrenia. Psychiatry Clin North Am 1985; 8: 793-814
6. Bleuler E. Dementia Praecox or the group of schizophrenia. New York, International Universities Press, 1971
7. Russell AT, Bott L, Sammons C. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989; 3: 399-407
8. Green WH, Pardon-Gayol M, Hardesty AS, Bassiri M. Schizophrenia with childhood onset: A phenomenological study of 38 cases. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 35:968-976
9. Demir T. Çocukluk çağı şizofrenisi, Psikiyatri Temel Kitabı, C Güleç, E Köroğlu (Ed), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007; 872-879
10. Bettles B, Walker E. Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. J Child Psychol Psychiatry 1987; 28: 555-567
11. Russell AT. The clinical presentation of childhood onset schizophrenia. Schizophr Bull 1994; 4: 631-646
12. McClellan J, Werry JS. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 1994; 5:616-635
13. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney WE Jr, Jones EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brain of schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 425-443
14. Gorski RA. Gonadal hormones as putative neurotrophic substances. Synaptic Plasticity, C Cotman (Ed), New York Guilford Press 1985
15. A.J. Schmidt, J.-C. Krieg, H. Vedder. Differential effects of glucocorticoids and gonadal steroids on glutathione levels in neuronal and glial cell systems. J Neurosci Res. 2002; 4: 544-550
16. Uster JM. The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe, 2. Baskı, New York 1989
17. Hosák L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. Eur Psychiatry 2002; 17: 371-378
18. Mandoki M. Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. Biol Psychiatry 1997; 41: 22
19. Perez Trullen JM, Iñiguez C, Abad Alegría F. Intractable aqueous diarrhea associated with carbamazepine intake. Rev Neurol (Paris) 1994; 150: 475-476.
20. Iyer V, Holmes JW, Richardson RL. Intractable diarrhea from carbamazepine. Epilepsia 1992; 33: 185-187
21. Pérez Trullén JM, Iñiguez C, Modrego P, Vázquez André ML, Morales F. Watery diarrhea secondary to treatment with carbamazepine. Neurologia 1995; 10: 114-115
22. Regland B, Germgard T, Gottfries CG, Grendfeldt B, Koch-Schmidt AC. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis. J Neural Trans 1997;104: 931-941
23. Ceylan ME, Çetin M. İkincil Şizofreniler. Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni II, Çetin M, Semiz ÜB. İstanbul:Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri AŞ, 2005 ; 1333-1369
24. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. Epilepsia 1987; 28: 64-70
25. Zornberg GL, Jick H, Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. Lancet 2000; 356(9237): 1206

26. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathione B-synthase deficiency: Prevalence, natural history, an relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Gen* 1987; 26: 959-969
27. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol* 2000; 13: 20-33
28. Li SC, Stewart PM . Homocystinuria and psychiatric disorder: a case report, *Pathology* 1999; 31; 221-224
29. Picker JD, Coyle JT. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia?. *Harv Rev Psychiatry* 2005; 13: 97-205
30. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 143-149
31. Brown AS, Susser ES. Homocysteine and schizophrenia: From prenatal to adult life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1175-1180
32. Ceylan ME, Taşçı. Şizofrenide NMDA ve GABA Sistemi. *Şizofreni dizisi* 1999; 2: 68-75
33. Regland B, Johansson BV, Gottfries CG. Homocysteinemia and schizophrenia as a case of methylation deficiency. *J Neural Transm Gen Sect.* 1994; 98: 143-152
34. Miodownik C, Lerner V, Vishne T, Sela BA, Levine J. High-dose vitamin B6 decreases homocysteine serum levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders: a preliminary study. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30: 13-17
35. Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr, Liu L, Bresnahan M, Susser ES. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 31-39
36. Cansever A, Battal S. Olanzapin Farmakolojik Özellikleri ve Psikotik Bozuklukların Tedavisindeki Etkinliği. *Klinik Psikiyatri* 2000;Ek 1:22-28