

Situs İnversus Totalis ve Şizofreni Eş Tanısı



Semra ULUSOY KAYMAK¹, Esra KABADAYI ŞAHİN², Görkem KARAKAŞ UĞURLU³,
Özkan ÜNAL⁴, Murat İlhan ATAGÜN⁵, Serdar Süleyman CAN⁶, Ali ÇAYKÖYLÜ⁷

ÖZET

Şizofreni hastalarına eşlik eden bazı yapısal veya genetik hastalıkların varlığı dikkat çekmekte olup, bu birliktelikler şizofreninin etiyolojik nedenlerinin araştırılmasında önem arz etmektedir. Bu vakada Fallot tetralojisi ('tetralogy of Fallot', TOF), situs inversus totalis (SIT) ve şizofreni tablosunun bir arada olduğu görülmüştür. TOF siyanotik doğumsal bir kalp hastalığıdır ve bilinen sebepleri arasında 22q11 delesyonu ve trizomi 21 vardır. SİT, kalp dahil viseral organların normal pozisyonlarının ayna görüntüsü halinde yer değiştirdiği doğumsal bir durumdur. TOF ve SIT birlikteliği oldukça nadirdir. Bu nadir birlikteliğe bu vakada şizofreni eklenmiştir. Bu olgu sunumunda bu birliktelik ve olası nedensel ilişkiler tartışılmış ve iç organlarda olan yer değiştirmenin beyin lateralizasyonuna nasıl yansıtıldığına dair araştırma bulgularımız sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Fallot tetralojisi, situs inversus

GİRİŞ

Şizofreni ile diğer tıbbi hastalık eş tanıları yüksek oranlarda görülmekte olup bazı yapısal ve genetik hastalıkların varlığı şizofreni etiyolojisini daha iyi anlamak için çalışılmıştır (Mitchell ve Malone 2006). Doğumsal kalp hastalıkları ve şizofreni birlikteliği incelendiğinde velokardiyofasiyal sendrom (VKFS) ile ilgili pek çok veri bulunmaktadır (Karayiorgou ve ark. 1995). VKFS, konotrunkal anomalilerin olduğu genetik bir durumdur. Bu sendroma şizofreni ve bipolar bozukluk gibi farklı psikiyatrik hastalıklar eşlik etmekte olup, VKFS' si olan hastalarda psikoz riskinin 25 kat arttığı bildirilmiştir (Kates ve ark. 2006).

SUMMARY

Situs Inversus Totalis and Schizophrenia Comorbidity

The comorbidity of structural or genetic diseases with schizophrenia is seen as an opportunity to understand the formation of schizophrenia. This case report presents a patient with comorbidity of schizophrenia, tetralogy of Fallot (TOF) and total situs inversus. TOF is a cyanotic heart disease, which can be linked to 22q11 deletion and trisomy 21. Situs inversus totalis (SIT) is a congenital condition in which the major visceral organs, including the heart, are positioned in a mirror image from normal conditions. The comorbidity of TOF and SIT is quite rare. In our case report, schizophrenia is added to this rare comorbidity. This case report discussed the comorbidity and probable causal relationships. Furthermore, the research method of how transposition in internal organs is reflected in brain lateralization is also presented.

Keywords: Schizophrenia, tetralogy of Fallot, situs inversus

VKFS' si olan hastaların yaklaşık %16'sında Fallot tetralojisi (TOF) görülür (Ferencz ve ark. 1989). TOF siyanotik doğumsal bir kalp hastalığı olup; ventriküler septal defekt (VSD), aortanın dekstrapozisyonu veya VSD üzerine binmesi, sağ ventrikül çıkımında darlık (pulmoner stenoz) ve sağ ventrikül hipertrofisi ile karakterizedir (Hoffman 1995). Situs inversus totalis (SİT), kalp dahil viseral organların normal pozisyonlarının ayna görüntüsü halinde yer değiştirdiği doğumsal bir durumdur (Brown 1950). Her iki hastalığa da psikiyatrik hastalıkların eşlik ettiği bilinmektedir (Piran ve ark. 2011). Ancak sıklıkları az olan TOF ve SIT tablolarının birlikteliği ise oldukça nadir görülmektedir.

Bu yazıda TOF, SIT ve şizofreni tablosunun bir arada olduğu bir olguya yer verilmiştir. Bu nadir birliktelik ve olası nedensel

Geliş Tarihi: 19.12.2016 - **Kabul Tarihi:** 20.02.2017

¹Doç., Psikiyatri AD., ⁴Prof., Radyoloji AD., Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara. ²Asis., ^{3,5,6}Doç., ⁷Prof., Psikiyatri AD., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv. Ankara.

Dr. Semra Ulusoy Kaymak, e-posta: semraulusoytr@yahoo.com

doi: 10.5080/u20549

ilişkiler tartışılmış ve iç organlarda olan yer değiştirmenin beyin lateralizasyonuna nasıl yansdığına dair araştırma bulgularımız sunulmuştur.

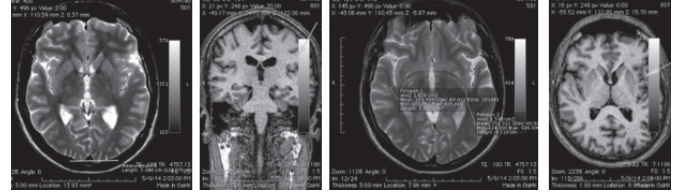
OLGU

36 yaşında bekar, üniversite mezunu çalışmayan erkek hasta; kendisine komplo kurulduğu ve zehirlendiğini düşünerek yemek yememe, agresif davranışlar sergileme ve tedaviye uyumsuzluk nedeniyle acil servise başvurdu. Daha önce psikiyatri başvurusu ve ilaç kullanımı olmayan hastanın son 1 yıldır içe kapanma, sosyal ilişkilerde azalma, etraftaki seslerden alınma şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Alınan öyküde hastanın başvurusundan birkaç hafta önce etrafındaki kişilerden şüphelendiği, takip edildiğini ve zehirlendiğini düşünerek sadece paketli yiyecekler yemeye başladığı, geç saatlere kadar bilgisayarda yeni yazılımlar ürettiği ve bu nedenle polis tarafından izlendiğini düşündüğü öğrenildi. Tedavisinin düzenlenmesi amacıyla psikiyatri servisine kabul edilen hastanın özgeçmişinde SIT ve TOF nedeniyle hipoksik nöbetleri ve 5 yaşında kardiyak operasyon öyküsü mevcuttu. Hastada bronşiektazi, pnömoni, kronik sinüzit ya da otit gibi primer siliyer diskinezi (Kartagener sendromu) bulguları yoktu. 15 paket/yıl sigara kullanımı olan hastanın alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu. Soygeçmişinde ailede psikiyatrik hastalık öyküsü mevcut değildi.

Yapılan fizik muayenesinde dektrokardi nedeniyle S1 ve S2 kalp seslerinin sağ taraftan alınması dışında dahili, nörolojik ve diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, savunucu tutum sergileyen hasta kaygılı görünümdeydi. Duygulanımı kaygılı ve irritabl, gerçeği değerlendirme ve yargılaması bozulmuş, düşünce içeriğinde alınma, zarar görme ve kontrol edilme sanrıları mevcuttu. Psikomotor huzursuzluk ve agresyonu vardı. İştahsızlık ve uykusuzluk şikayetleri mevcuttu. Rutin kan tetkikleri normal sınırlardaydı. İlk değerlendirmesinde kısa "psikiyatrik görüşme ölçeği (BPRS) 35", "pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği (SAPS) 28", "negatif belirtileri değerlendirme ölçeği (SANS) 29", "Simpson-Angus EPS Belirti ölçeği 0" idi. Hastaya psikotik bozukluk ön tanısı ile risperidon 2 mg/gün tedavisi başlandı.

Hastanın yapılan elektroensefalogram (EEG) tetkiki normal sınırlarda olarak raporlandı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucuna göre sağ frontal kortikal alanda yaklaşık 2 cm uzunluğunda kortikal gliosis, atrofi ve bu alanda sulkal genişleme izlendi.

İç organlarda y eksenine göre yer değişikliğinin beyin dokusunda da geçerli olup olmadığını incelemek amacıyla beyin görüntüleme planlandı. Anatomik olarak sol planum temporale gri cevher hacminin sağ planum temporale gri cevher hacminden fazla olması, sol silvian fissurun sağ tarafa göre daha



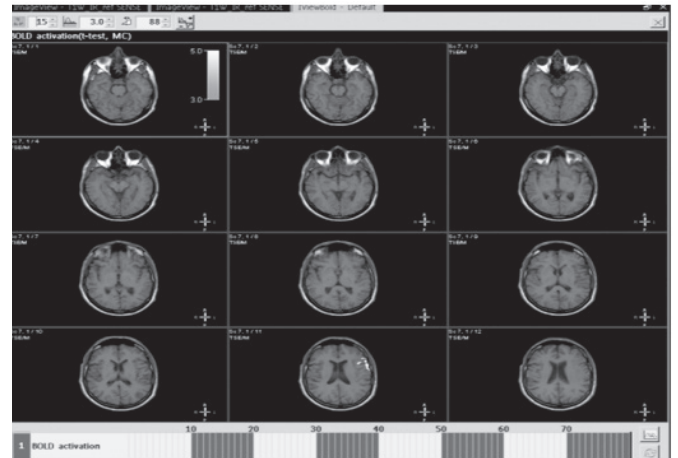
ŞEKİL 1. Anatomik beyin MRG, soldan sağa doğru 1) Sol oksipital petalia (sol hemisfer posteriora doğru çıkıntı yapmaktadır.) 2) Sol planum temporale boyutu sağ planum temporale boyutundan büyüktür. 3) Sol insular korteks uzunluğu sağdan fazladır. 4) Sol silvian fissur, sağ tarafa göre daha uzundur.

uzun seyretmesi, sol hemisferin posteriora çıkıntı yapması (sol oksipital petalia) ve sol insular korteks uzunluğunun sağdan fazla olması, serebral asimetrinin yapısal göstergeleridir. Vakamızda bunların bütünü değerlendirildiğinde, yapısal MR görüntüleme serebral anatomik asimetrinin korunduğu gözlemlendi (bkz. Şekil 1). İşlevsel MRG (fMRG) inceleme, sözel üretim sırasında hangi bölgede aktivite olacağını belirlemek için kullanıldı. Sözel üretim sırasında sol posterior silvian alanda aktivite görüldü, dolayısıyla işlevsel serebral asimetrinin korunduğu gösterildi (bkz. Şekil 2). Chapman&Chapman el tercihi anketi sonucu hastanın sağ el tercihi olduğu saptandı.

Klinik izleminde pozitif psikotik belirtileri gerileyen, uyku ve iştahı düzene giren, psikomotor huzursuzluğu azalan hasta, DSM-5'e göre şizofreni tanısı ile taburcu edildi. Yaklaşık 2 yıldır ayaktan takiplerinde pozitif belirtileri ilaç tedavisi altında tamamen yatıştığı gözlemlendi. Bununla birlikte iş alanında ve sosyal yaşamında; eğitim düzeyi, sosyokültürel özellikleri ve premorbid özelliklerine göre işlevselliğinin halen düşük seyrettiği öğrenildi.

TARTIŞMA

TOF en sık görülen siyanotik doğumsal kalp hastalığı olup, bilinen sebepleri arasında 22q11 delesyonu ve trizomi 21 (Down sendromu) vardır (Apitz ve ark. 2009). TOF, erken



ŞEKİL 2. İşlevsel MRG (fMRG) incelemede, konuşma merkezi sol posterior silvian alanındadır.

yaşta hipoksik nöbetlere yol açarak, psikotik bozukluk etiolojisinde yer alan hipoksik nöronal hasara neden olabilir (Rees ve ark. 2008). Bu hastalarda depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, erken yaşlarda başlayan şizofreni, aktivite ve dikkat bozukluğu, öğrenme güçlüğü görülebilmektedir (Piran ve ark. 2011).

Situs inversus, başlıca viseral organların normal pozisyonlarının y eksenini üzerinde yer değiştirdiği doğumsal bir durumdur. Eğer kalp sağ toraksta yer alırsa 'situs inversus ve dekstrocardi birlikteliği' ya da 'situs inversus totalis (SİT)' olarak adlandırılır (Brown 1950). TOF sık görülen bir doğumsal durum olmasına rağmen SİT ile birlikteliği oldukça nadirdir. TOF sıklığı %0,02 olup, bir araştırmada 147 erişkin TOF hastasının ikisinde dekstrocardi saptanmıştır (%1,4) (Abraham ve ark. 1979). Situs inversus ile şizofreni eş tanısı bildirilen bazı olgu sunumları alanyazında yer almaktadır. 'Situs inversus and schizophrenia' anahtar kelimeleri ile Pubmed taraması yapıldığında, üç olguda bu birlikteliğin bildirildiği görülmüştür. (Dixit ve Khanna 1993, Mohan ve ark. 2013, Ponzano ve ark. 1978). Mohan ve ark. bu birliktelikte siliyer diskinezi klinik bulgularını araştırmış, ancak siliyer diskinezinin eşlik etmediğini rapor etmişlerdir. Bu durum SİT ve Kartagener sendromunun birlikte görülmesi nedeniyle özellikle vurgulanmıştır ve alanyazında bu birlikteliğe psikoz eşlik eden vakalar da yer almıştır (Ermis ve ark. 2009). Ayrıca hemisfer dominansının önemli göstergelerinden biri olduğu düşünüldüğünden el tercihi değerlendirilmiş ve bizim vakamızdakine benzer şekilde sağ el tercihi olduğu belirlenmiştir (Mohan ve ark. 2013).

Beyin hemisferleri işlevsel ve anatomik olarak asimetriye sahiptir. Bazı bilişsel ve el kullanımı, dil gibi motor fonksiyonlar lateralizasyon göstermektedir (Hutsler ve Galuske 2003). İşlevsel beyin asimetrisinin incelendiği bazı çalışmalarda, dil için baskın hemisferin, situs inversus vakalarında farklılık gösterdiği belirtilse de; alanyazındaki araştırmaların çoğunda, bu vakalarda dil işlevlerinin sol hemisferde olduğu gözlenmektedir (Everett 1963). İki farklı çalışmadan on iki situs inversus olgusunun olduğu bir çalışmada bir vaka dışında dil için baskın hemisferin sol hemisfer olduğu bulunmuştur (Kennedy ve ark. 1999, Tanaka ve ark. 1999). Ancak alanyazında psikozla birlikte seyreden herhangi bir vakada bu asimetri değerlendirilmemiştir.

Beynin anatomik açıdan asimetrisi incelendiğinde, ilk olarak sol planum temporale hacminin sağ planum temporale hacminden büyük olduğu saptanmıştır (Geschwind 1974). Bir diğer anatomik asimetri petalia olup, sağ frontal lob öne (frontal petalia), sol oksipital lob ise arkaya doğru (okspital petalia) çıkıntı yapmaktadır (Toga ve Thompson 2003) Silvan fissürün sağ hemisferde yukarı doğru daha dik bir açığa sahip olması uzun zamandır bilinen ve en tutarlı kabul edilen bulgulardan biridir (Lofrus ve ark. 1993). Anatomik asimetri açısından incelendiğinde petalia asimetrisi viseral organ

asimetrisi ile paralellik gösterdiği ve situs inversus olgularında normal vakaların tersi olarak sol frontal petalia ve sağ oksipital petalia asimetrisi gösterdiği belirtilmiştir. Planum temporale ve inferior frontal girus asimetrisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Ihara ve ark. 2010). Alanyazında yer alan çalışmalarda şizofreni hastalarında hemisferik asimetri ve lateralizasyonda değişikliklere dair pek çok bulgu mevcuttur (Sommer ve ark. 2001). Yapılan değerlendirmeler sonucunda şizofreni hastalarında serebral asimetri kaybolma eğiliminde olmasına rağmen, sunduğumuz olguda doğal işlevsel ve yapısal serebral asimetrisinin korunduğu gözlenmiştir.

Bu makaledeki en önemli kısıtlılığın, genetik inceleme yapılmaması olduğu kanaatindeyiz. Çünkü TOF'un bilinen sebeplerinin arasında 22q11 delesyonunun olması, yine yapısal kalp anormallikleriyle giden velokardiyofasiyal sendrom gibi şizofreni için yüksek risk taşıyan durumları akla getirmektedir. Yapısal kardiyak anomalilerle seyreden 22. kromozomun q11 bandındaki mikrodelesyonların, muhtemelen bu bölgede yer alan COMT, ZDHHC8, PRODH ve GNB1L gibi faktörler üzerinden yüksek psikoz riski taşıdığı düşünüldüğünde bu hastada genetik inceleme yapılmasının oldukça aydınlatıcı olacağı düşünülmüştür (Bray ve ark. 2008). Genetik inceleme için başvurular yapılmış ancak finansal sorunlar çözülememiştir.

Alanyazında daha önce TOF, situs inversus totalis ve şizofreni birlikteliği rapor edilmediğinden sunmuş olduğumuz olgu bu nadir birlikteliği ortaya koyması bakımından önemlidir. Bu üç tanının birlikteliği rastlantısal olabile de, bu durumun şizofreni etiolojisindeki nörogelişimsel kökenin anlaşılması konusunda fikir sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Abraham KA , Cheria G, Rao VD ve ark. (1979) Tetralogy of Fallot in Adults: A Report on 147 Patients. *Am J Med* 66:811-16.
- Apitz C, Webb GD, Redington AN (2009) Tetralogy of Fallot. *Lancet* 374:1462-71.
- Bray, NJ (2008) Gene expression in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 34:412-418.
- Brown JW (1950) Congenital Heart Disease. London, Staples Press Ltd.
- Dixit SI, Khanna RA (1993) Situs Inversus, Developmental Dyslexia and Psychosis. *Can J Psychiatry* 38:300-301.
- Ermis A, Turkcan A, Ceylan ME ve ark. (2009) Kartagener Sendromu ve Psikotik Bozukluk: Olgu Sunumu. *Dusunen Adam* 22:32-35.
- Everett HC (1963) Situs Inversus Totalis: A Survey of Laterality And Some Observations on the Frequency of Mental Disorder. *Am J Psychiatry* 119:884-85.
- Ferencz C, Neill CA, Boughman JA ve ark. (1989) Congenital Cardiovascular Malformations Associated with Chromosome Abnormalities: An Epidemiologic Study. *J Pediatr* 114:79-86.
- Geschwind N (1974) Human Brain: Left-Right Asymmetries in Temporal Speech Region. *Selected Papers on Language and the Brain*. Springer Netherlands 364-69.

- Hoffman JI (1995) Incidence of Congenital Heart Disease: I. Postnatal Incidence. *Pediatr Cardiol* 16:103–13.
- Hutsler J, Galuske RA (2003) Hemispheric Asymmetries in Cerebral Cortical Networks. *Trends Neurosci* 26:429–35.
- Ihara A, Hirata M, Fujimaki N ve ark. (2010) Neuroimaging Study on Brain Asymmetries in Situs Inversus Totalis. *J Neurol Sci* 288:72–78.
- Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B ve ark. (1995) Schizophrenia Susceptibility Associated with Interstitial Deletions of Chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:7612–16.
- Kates WR, Miller AM, Abdulsabur N ve ark. (2006) Temporal Lobe Anatomy and Psychiatric Symptoms in Velocardiofacial Syndrome (22q11.2 Deletion Syndrome). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:587–95.
- Kennedy DN, O'Craven KM, Ticho BS ve ark. (1999) Structural and Functional Brain Asymmetries in Human Situs Inversus Totalis. *Neurology* 53:1260.
- Lofrus WC, Tramo MJ, Thomas CE ve ark. (1993) Three-Dimensional Quantitative Analysis of Hemispheric Asymmetry in the Human Superior Temporal Region. *Cereb Cortex* 3:348–55.
- Mitchell AJ, Malone D (2006) Physical Health and Schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 19:432–37.
- Mohan I, Lowe M, Sundram S (2013) Comorbid Situs Inversus Totalis and Schizophrenia in a Young Male. *Aust N Z J Psychiatry* 47:966–67.
- Piran S, Bassett AS, Grewal J ve ark. (2011) Patterns of Cardiac and Extracardiac Anomalies in Adults with Tetralogy of Fallot. *Am Heart J* 161:131–37.
- Ponzano C, Piora P, Ollino S (1978) Combination of Schizophrenia with Total Situs Inversus and Multiple Skeletal Abnormalities. *Radiol Med* 64:849.
- Rees S, Harding R, Walker D (2008) An Adverse Intrauterine Environment: Implications for Injury and Altered Development of the Brain. *Int J Dev Neurosci* 26:3–11.
- Sommer I, Ramsey N, Kahn R ve ark. (2001) Handedness, Language Lateralisation and Anatomical Asymmetry in Schizophrenia. *Br J Psychiatry* 178:344–51.
- Tanaka S, Kanzaki R, Yoshibayashi M ve ark. (1999) Dichotic Listening in Patients with Situs Inversus: Brain Asymmetry and Situs Asymmetry. *Neuropsychologia* 37:869–74.
- Toga AW, Thompson PM (2003) Mapping Brain Asymmetry. *Nat Rev Neurosci* 4:37–48.