

Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili OKB ve Tik Bozukluğu Olan Dört Olguda Plazmaferez Tedavisine Yanıt

Dr. Lütfullah BEŞİROĞLU¹, Dr. Mehmet Yücel AĞARGÜN², Dr. Özgür ÖZBEBİT³,
Dr. Mehmet SÖZEN⁴, Dr. İmdat DİLEK⁵, Dr. Mustafa GÜLEÇ⁶

Özet / Abstract

Streptokok enfeksiyonun yol açtığı çocukluk çağı oto-immün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS) tanımı, A grubu-beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası oto-immün tepkinin bir sonucu olarak, çocukluk çağında ortaya çıkan obsesif-kompulsif belirtiler ve tikleri bulunan hastaları tanımlamaktadır. Bu hastalarda enfeksiyon tarafından başlatılan oto-immün sürecin bazal ganglionları etkilediği ve nöropsikiyatrik belirtilere neden olduğu öne sürülmektedir. Şiddetli nöropsikiyatrik belirtileri olan olgularda, PANDAS'ın patogenezinin sorumlu oto-immün süreci kesintiye uğratan, plazmaferez ve immünglobulin tedavisi gibi uygulamaların kullanılması önerilmektedir. Bu yazıda streptokok enfeksiyonu ile ilişkili OKB ve tik bozukluğu olan dört erişkin olguda plazmaferez tedavisinin etkisi tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Obsesif-kompulsif bozukluk, tik bozukluğu, plazmaferez, streptokok enfeksiyonu, otoimmünite

SUMMARY: *Therapeutic Response to Plasmapheresis in Four Cases with Obsessive-Compulsive Disorder and Tic Disorder Triggered by Streptococcal Infections*

The acronym PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) has been assigned to a subgroup of patients experiencing pediatric onset obsessive-compulsive symptoms and tics as a result of autoimmune response to group A β -hemolytic streptococcal infection. It has been hypothesized that an immune process initiated by infection affects the basal ganglia and causes neuropsychiatric symptoms. In cases with severe neuropsychiatric symptoms, the use of treatment strategies that interrupt the autoimmune process responsible for the pathogenesis of PANDAS, such as therapeutic plasmapheresis or intravenous immunoglobulin, has been proposed. In this paper, we discuss the effect of plasmapheresis treatment in 4 adult cases of obsessive-compulsive disorder and tic disorder triggered by streptococcal infections.

Key Words: Obsessive-compulsive disorder, tic disorder, plasmapheresis, streptococcal infection, autoimmunity

¹Yrd. Doç., ²Prof., ³Asis., ⁴Asis., ⁵Yüzüncü Yıl Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Van. ⁶Prof., Yüzüncü Yıl Ü Tıp Fak., Hematoloji Bl., Van.
Dr. Lütfullah Beşiroğlu, e-posta: lbesiroglu@yyu.edu.tr

GİRİŞ

Son yıllarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası immün tepki sonucunda oluştuğu bilinen, ergenlik öncesi başlayan obsesif-kompulsif belirtiler ve tiklerden oluşan nöropsikiyatrik belirti kümesinin farklı bir bozukluk olduğu ortaya konmuştur. Araştırmacılar çocuklarda görülen bu tabloyu pediatrik otoimmün streptokok enfeksiyonuna bağlı çocukluk çağı otoimmün nöropsikiyatrik bozuklukları olarak tanımlamış (PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) (Swedo ve ark. 1997), Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH) bu hastalık için tanı ölçütleri belirlemiştir. Bu ölçütlerde tanı için: 1) obsesif-kompulsif bozukluk veya bir tik bozukluğunun bulunması, 2) başlangıcın 3 yaş ile ergenlik arasında olması, 3) belirtilerin aniden başlaması ya da belirtilerde dramatik alevlenmelerle karakterize gidiş olması, 4) belirtilerin başlangıcı ya da alevlenmesi ile A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu arasında zamansal ilişki bulunması, 5) alevlenme sırasında nörolojik muayenede anormal bulguların (motorik hiperaktivite; koreiform hareketler veya tikler) varlığı aranmaktadır (Snider ve Swedo 2003). Ayrıca bu hastalarda obsesif kompulsif bozukluk (OKB) veya tik bozukluğunun yanı sıra duygudurum oynaklığı, dürtüsellik, dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilik gibi başka belirtilere de rastlanmaktadır (Gırmalı ve ark. 2002). Tanım gereği PANDAS çocukluk dönemine ilişkin bir bozukluk olmakla birlikte, PANDAS için tüm ölçütleri karşılayan fakat erişkinlik döneminde ortaya çıkan, OKB ve tik bozukluğu olguları erişkin tipi PANDAS olarak da tanımlanmıştır (Bodner ve ark. 2001, Church ve Dale). Bununla birlikte, Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü tablonun erişkinlerdeki görünümünü ise "immün yolla ortaya çıkan OKB" olarak tanımlama eğilimindedir (NIMH, 2006).

PANDAS'ın otoimmün bir düzenek sonucunda oluştuğu düşüncesinden yola çıkılarak, özellikle bu süreci keşintiyе uğratan tedavilerin kullanımı önerilmektedir. Bu amaçla immunglobulin, prednizolon ve plazmaferez gibi uygulamalar gündeme gelmektedir (Leonard ve Swedo 2001, Perlmutter ve ark. 1999). Ayrıca PANDAS'lı olgularda nöropsikiyatrik belirtilerin şiddetlenmesine neden olan streptokokal enfeksiyondan korunmak amacıyla antibiyotik kullanımı gibi uygulamalar da yararlı bulunmuştur (Garvey 1999, Snider 2005). İlk defa erişkin dönemde streptokok enfeksiyonu sonrası ortaya çıkan veya alevlenen durumların tedavisi için yukarıdaki yöntemlerin uygulandığına ilişkin bir bildirim ise bulunmamaktadır. Bu yazıda erişkin dönemde streptokok enfeksiyonundan sonra alevlenen, DSM-IV tanı ölçütle-

rine göre OKB ve tik bozukluğu olarak değerlendirilen ve ilaç tedavisine yeterli yanıt vermediği düşünülen dört erişkin olguda plazmaferez uygulamasının etkileri tartışılmıştır.

Olgu I

V.T. 21 yaşında, erkek, bekâr, çalışmıyor, lise birinci sınıfta okulu bırakmış. Polikliniğimize sıkıntı, başına kötü şeyler gelecek şeklindeki düşünceler, tekrarlayıcı şekilde giysilerini giyip çıkartma, tuvalette çok uzun süre kalma, evdeki kapıları sürekli açıp kapama şeklinde davranışlar, içe kapanma, evden dışarı çıkmama, korku ve istemsiz hareketler gibi yakınmalarla başvurdu. İlk yakınmaları yaklaşık 9 yaşında iken başlamış. Yakınmaları zaman içerisinde dalgalı ancak giderek şiddetlenen bir seyir izlemiştir. Özellikle boğaz enfeksiyonu sonrasında istemsiz vücut hareketleri başta olmak üzere anlamsızca yaptığı tekrarlayıcı hareketlerde artma oluyormuş. Bu yakınmalarına yönelik olarak çeşitli hastanelerde verilen ismini hatırlayamadığı ilaçlardan yeterinde yarar görmemiş. Poliklinik kontrolleri sırasında haloperidol 3 mg/gün, sertralin 50 mg/gün, karbamazepin 400 mg/gün den oluşan çeşitli ilaç kombinasyonları kullanan ve yeterli yanıt alınamayan hasta 2.5 yıl önce kliniğimize yatırılmış. Klinik izlem sırasında hastanın tedavisi farklı zamanlarda ketiapin 600mg/gün, valproik asit 1000mg/gün, klonazepam 2 mg/gün, fluvoksamin 200mg/gün şeklinde düzenlenmiştir. DSM-IV tanı ölçülerine göre major depresif bozukluk, OKB ve tik bozukluğu olarak düşünülen hasta kısmi iyilik hali ile taburcu edilmiştir. Bir yıl sonra yukarıda belirtilen yakınmalarının çok kısa bir sürede tekrar başlaması üzerine servisimize tekrar yatışı yapıldı.

Alınan öyküde sık sık boğaz enfeksiyonu geçirme dışında herhangi bir özellik tanımlanmayan hastanın yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Son yatışı sırasında yapılan psikiyatrik değerlendirmesinde genel görünümünde omuzları çökmüş, hareketleri yavaşlamış, kendine bakımı azalmış, donuk ifadeli, utangaç tavırlı ve görüşmeye katılım göstermekte isteksizdi, yalnızca ismi ile çağrıldığında kısa göz ilişkisi kuruyordu. Hastada yönelim ve bellek bozukluğu saptanmadı. Spontan dikkati doğal, istemli dikkati azalmış olarak değerlendirildi. Konuşması amaca yönelik, çağrışımları doğaldı. Düşünce içeriğinde kirlilik, kuşku ve dini obsesyonları mevcuttu. Duygulanımı kısıtlı, duygudurumu ötimik olarak değerlendirildi. Davranışlarında temizlik, kontrol kompulsiyonları ve ani baş hareketleri ve omuz silkme şeklinde motor tikleri mevcuttu. Hastanın ilk görüşme anındaki içgörüsü tam olarak değerlendirilmekle birlikte

TABLO 1. Plazmaferez öncesi ve sonrası ASO değerleri, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ), Yale Genel Tik Ağırliğini Değerlendirme Ölçeği (YGTADÖ) ve Klinik Global İzlem (KGI) puanları.

	Olgu I		Olgu II		Olgu III		Olgu IV	
	PÖ	PS	PÖ	PS	PÖ	PS	PÖ	PS
ASO (IU/ml)	1250	122	756	151	384	76	743	136
YBOKÖ	31	9	35	16	33	16	29	8
YGTADÖ								
Hareket tikleri toplam puanı	10	5	12	6	20	9	20	7
Ses tikleri toplam puanı	0	0	0	0	15	9	0	0
Genel bozulma puanı	10	5	15	5	45	20	40	15
Toplam puan	20	10	27	11	80	38	60	22
KGI (hastalık şiddeti)	5	3	4	2	6	3	5	2

PÖ: Plazmaferez öncesi, PS: Plazmaferez sonrası

takip süresince görüşmelerde zaman zaman yetersiz olarak değerlendirildiği de oldu. Yargılama, soyut düşünce yeteneği ve zekası normal olarak değerlendirildi. Yapılan nörolojik muayenesinde derin tendon reflekslerinde canlılık ve motor tikler dışında bir patoloji saptanmadı. Hastada ilk yattığı gün istenen Antistreptolizin O (ASO) yüksekliği (1250 IU/ml) dışında biyokimyasal ve hematolojik testler normaldi. Elektroensefalografi (EEG) ve Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sonucu normal olarak değerlendirildi.

Olgu II

Ş.T., 18 yaşında, erkek, bekar, anne ve babası ile oturuyor. Polikliniğimize dağınık olan ve düzgün durmayan nesneleri düzeltme, ailesinin ve kendisinin başına kötü şeyler gelecek tarzında bir takım düşüncelerin zihnini yoğun bir biçimde meşgul etmesi, istemsiz el ve kol hareketleri, dikkatsizlik, unutkanlık ve sürekli ağzını kapatma gibi yakınmalarla başvurdu. Yaklaşık 9–10 yaşlarında iken başlayan yakınmaları sonrası okul başarısı giderek düşmeye başlamış. Geçmişte daha dışa dönük ve uyumlu bir çocuk iken giderek daha inatçı, uyumsuz, sinirli ve içine kapanık birisi olmaya başlamış. İki yıl önce poliklinik başvurusu sonrasında obsesif kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu olarak değerlendirilen hastaya iki yıl boyunca değişik zamanlarda haloperidol 2 mg/gün, risperidon 1 mg/gün, sertraline 50 mg/gün ve fluoksetin 20mg/gün tedavileri verilmiş. Yapılan EEG incelemesi ile sol fronto-temporal bölgede orta amplitüdü yavaş dalga deşarjları ve her iki oksipitalde hafif nöronal hipereksitabilite ve beyin MRG incelemesinde sol temporal lob ön bölgede 4x3 cm boyutlarında araknoid kist saptanması üzerine yapılan nöroloji ve beyin cerrahi değerlendirmeleri neti-

cesinde hastaya valproik asit 750 mg/gün başlanması ve düzenli Beyin Cerrahisi poliklinik kontrolleri önerilmiş. Valproik asit tedavisinden sonra sinirlilik gibi şikâyetlerinde azalma olmakla birlikte, genel olarak değerlendirildiğinde yukarıdaki tedavilerin hiç birisi ile durumunda önemli bir değişiklik olmamış. Son başvurusundan bir ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında şiddetlenen yakınmaları ile servisimize yatırıldı.

Öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik olmayan hastanın yapılan ruhsal değerlendirmelerinde: özbakımı iyi, amaca yönelik yanıtlar veriyor, göz ilişkisi kuruyor ve işbirliği kurmak için istekli idi. Bilişsel işlevleri doğal olarak değerlendirildi. Konuşması amaca yönelik ve çağrışımları doğaldı. Duygudurumu ötimik olmakla birlikte zaman zaman anksiyöz olduğu görülmüyordu. Düşünce içeriğinde kirlenme, eşyaların simetrisi ve düzeni ve saldırganlık obsesyonları vardı. Davranışlarında, kontrol, sıralama ve düzenleme kompulsiyonları, parmaklarını germe, göz hareketleri, eliyle saçını düzeltme şeklinde motor tikleri mevcuttu. Yargılama, soyut düşünce yeteneği, içgörüsü ve zekası normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde motor tikler dışında patoloji saptanmadı. Yukarıda belirtilen EEG ve MRG laboratuvar bulgularına ek olarak yapılan hematolojik ve biyokimyasal analizlerde ASO yüksekliği (756 IU/ml) dışında bir özellik saptanmadı.

Olgu III

A.O. 35 yaşında, erkek, evli, sağlık çalışanı. Eş ve çocukları hakkında onlara zarar vereceği düşünceleri, kuş-kuculuk, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, sıkıntı, küfürlü konuşma, müstehcen hareketler yapma, istemsiz hareketler ve konuşma miktarında artma gibi yakınmalarla

polikliniğimize başvurdu. İlk şikâyetleri yaklaşık 6–7 yaşlarında iken istemsiz el, kol, omuz ve baş hareketleri, garip sesler çıkarma ve aşırı hareketlilik şeklinde başlamış. Zamanla mevcut yakınmalarına kuşkuculuk, dikkatsizlik, aşırı sıkıntı, konuşma miktarında artma, aşırı hareketlilik, derste yerinde durmama, belli şeyleri bilme ve hatırlama ihtiyacı ve bazı nesnelere gereksiz yere dokunma şeklinde yakınmaları eklenmiş. Özellikle boğaz enfeksiyonları sonrası alevlenen yakınmaları zaman zaman kendiliğinden yatışıyormuş. Tüm bu şikâyetleri nedeniyle değişik merkezlerde Tourette bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, major depresif bozukluk, bipolar bozukluk ve PANDAS tanıları ile değişik ilaçları değişen dozlarda ve sürede kullanan hasta (sertralin, mianserin, fluoksetin, risperidon, olanzapin, ketiapin, lityum, haloperidol, klonezepam, karbamazepin, pimozid vs.) bu ilaçların bir kısmından kısmen fayda gördüğünü ama bu faydanın kısa sürdüğünü belirtiyordu. İki servisimize olmak üzere toplam dört kez hastaneye yatışı yapılan hastada hiç bir zaman tam düzelme olmamış. Hastanın son 10 gün içerisinde geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası yukarıdaki yakınmalarının alevlenmesi üzerine 3. kez servisimize yatırıldı.

Alınan öyküde beş yıl önce bir kez yüksekten atlayarak özkıyım girişimi tanımlıyordu. Bu girişim sonucunda femur kırığı nedeniyle 4–5 ay ortopedi servisinde yatmış. Psikiyatrik açıdan bir aile öyküsü bulunmamaktaydı. Yapılan ruhsal muayenesinde yaşında görünümünde, özbakımı iyi, işbirliği kurmakta istekliydi. Yönelim bozukluğu saptanmadı ve bellek muayenesi doğal olarak değerlendirildi. Spontan dikkati doğal, istemli dikkati yetersizdi. Konuşması amaca yönelik ve çağrışımları doğaldı. Duygudurumu depresif, anhedonik ve anksiyöz idi. Düşünce içeriğinde kuşku, saldırganlık, dini ve cinsel obsesyonları mevcuttu. Zaman zaman bu düşünceler aşırı yüklü düşünceler haline geliyordu. Hastada kontrol kompulsyonları, sorma, itiraf etme gereksinimi şeklinde kompulsyonları ve belli kelimeleri ve duaları zihninden tekrarlama şeklinde kompulsyonları, impulsif şekilde masturbasyon yapma, motor ve vokal tikler, koprofali ve kopropaksi davranışları mevcuttu. Hastanın zeka, yargılama ve soyut düşünce yeteneği normal ve görüşme anındaki içgörüsü tam olarak değerlendirilmekle birlikte yargılama ve içgörüsünün izlem sırasında zaman zaman bozulduğu gözlemlendi. Nörolojik muayenesinde; solda daha belirgin olmak üzere serebellar testlerde beceriksizlik, bunun yanı sıra motor ve vokal tikler saptandı. Laboratuvar incelemelerinde; beyin MRG ve EEG sonucu normal olarak değerlendirildi, ASO düzeyi ise yüksek olarak (384 IU/ml) saptandı. Daha önceki bir yatışındaki ASO

değeri gözden geçirildiğinde bu değerin de yüksek olduğu bulundu (473 IU/ml).

Olgu IV

S.A., 18 yaşında, erkek, bekar, çalışmıyor, 8. sınıfta okulu bırakmış, anne ve babası ile oturuyor. Altı ay önce polikliniğimize ailesi ve kendisi hakkında zihnine gelen, sıkıntı veren düşünceler, birçok işi belli sıraya göre yapma, kapı ve pencereleri sıkça kontrol etme tarzında davranışlar, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik, unutkanlık, sıkıntı, sinirlilik ve istemsiz hareketler gibi yakınmalarla başvurdu. İlk şikâyetleri 11 yaşında iken başlamış. Annesinin dilenci olduğu ve yemeklerin içinde tükürük var şeklinde istemediği, rahatsızlık veren düşünceler zihnine gelmeye başlamış. Çay içerken zihnine bardağın temiz olmadığı düşüncesi geliyor ve aniden bardağı fırlatmak istiyor, bazen de elinden atıyormuş. Yolda yürürken içinden yoldaki insanlara vurmak geliyor, arkadaşları yanında olduğunda ise onlara vuruyormuş. Bu gibi sebeplerden dolayı kişiler arası ilişkileri belirgin olarak bozulmuş. Daha sonra elbiselerini tekrar tekrar giyip çıkarma, özenli bir şekilde yapsa bile, hala bir şeyleri kötü yaptığı veya eksik bıraktığı hissine kapılma şikâyetleri başlamış. Bu nedenle eşyalarını, sınavda soruları, evden çıkarken yanan cisimleri söndüğünden emin olmak için tekrar tekrar kontrol ediyormuş. Zaman zaman başını sallama, hızlı bir şekilde göz kırpması, aniden eğilerek dizlerine dokunma şeklinde davranışları oluyor, bazen de bir süre bu davranışlar azalıyormuş. Polikliniğimize başvuran hastada OKB ve tik bozukluğu tanıları ile risperidone 1mg/gün, pimozid 1mg/gün ve fluoksetin 20mg/gün tedavileri verilmiş. Fakat bu ilaçlardan belirgin yarar görmemesi ve özellikle düşüncelerin getirdiği suçluluk ve intihar düşüncelerinin artması üzerine servisimize yatışı yapıldı.

Bebekliğinde iki kez febril konvülsiyon öyküsü olan hastanın başka bir belirgin hastalığı olmamıştı ve aile öyküsünde bir özellik yoktu. Ruhsal değerlendirmesinde zayıf görünümlü, yaşında gösteren, özbakımı iyi, göz ilişkisi kuran ve görüşmeye katılım gösteriyor olmakla birlikte tedirgin bir görünümü vardı. Bilişsel işlevleri doğal olarak değerlendirildi. Düşünce içeriğinde kuşku, kirlenme, bir şeyleri kaybetme, dehşet içeren görüntülerin zihnine gelmesi şeklinde obsesyonları mevcuttu. Duygulanımı anksiyöz, duygudurumu depresif idi. Psikomotor aktivite artışı, impulsif davranışlar, kontrol kompulsyonları, temizlik ve tekrarlayıcı törensel hareketler şeklinde kompulsyonları, basit ve karmaşık motor tikleri mevcuttu. Hastanın zekâ, yargılama soyut düşünce ve görüşme içgörüsü normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde sol üst serebellar testlerde hafifi dere-

cede beceriksizlik, basit ve karmaşık motor tikler dışında patoloji belirlenmedi. Yapılan yardımcı incelemelerde; Beyin MRG incelemesinde bazal ganglionlarda yer yer hiperintens alanlar mevcuttu, EEG sonucu ise normal olarak değerlendirildi. Yattığı gün istenen ASO sonucu ise 743 İÜ/ ml olarak ölçüldü.

Tanı, tedavi ve klinik seyir

Tüm olguların tanıları öncelikle DSM-IV TR tanı sınıflama sistemi ile gözden geçirildi. I. olguda geçmişte konan OKB ve kronik motor tik bozukluğu tanıları doğrulandı. II. olguda genel tıbbi duruma bağlı kişilik değişikliği (araknoid kist), OKB, kronik motor tik bozukluğu ve tanıları düşünüldü. III. olguda kesitsel olarak yapılan değerlendirmesi neticesinde halen DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB ve Tourette Bozukluğu'nun tanı ölçütlerini karşıladığı belirlendi. Son olguda OKB ve kronik motor tik bozukluğu düşünüldü. DSM-IV tanı sınıflama sistemi PANDAS tanısını içermediği için tüm hastalar NIMH'in PANDAS için belirlediği tanı ölçütleri bağlamında değerlendirildi. 1) Tüm olgularda hem OKB hem de herhangi bir tik bozukluğu mevcuttu. 2) Olguların tamamı 18 yaş ve üzerinde olmakla birlikte, tüm olgularda belirtilerin başlangıcı ergenlik yaşı öncesine dayanmaktaydı. 3) Tüm olgularda belirtilerin ilk başladığı dönemde ani başlangıç şekli hatırlama sorunları nedeniyle tam olarak belirlenememekle birlikte, hastalık süreci içerisinde belirtilerin dramatik alevlenmeler gösterdiği dönemler tanımlanıyordu. 4) İlk 3 olguda boğaz enfeksiyonları sonrası hastalıkta alevlenmeler hasta ve yakınları tarafından net olarak tanımlanırken, IV. olguda bu ölçüt net olarak tanımlanmamıştı. Bütün olguların belirtilerinin arttığını tanımladıkları bir dönemde yatışlarının yapılması ve bu belirtilerin alevlenmesinden sonraki 4–6 hafta içinde belirlenen ASO değerlerindeki yükseklik, hastaların yakın zamanda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu geçirdiğini doğrulamaktaydı. Church ve Dale (2002) erişkin PANDAS olan hastalar için ASO değerlerindeki sınır değeri 270 İÜ/ml olarak önermişlerdir. 5) Son ölçüt ile ilgili olarak, tüm olgulardan belirtilerin alevlendiği döneme ait nörolojik muayene bulguları (tikler) elde edilmişti.

Terapötik plazmaferes bir terapötik aferez yöntemi- dir. Terapotik aferez ise klinik bir yarar sağlamak amacı ile hasta hücrelerini azaltma, kan komponentini değiştirme (plazma, eritrosit), kan komponentini modifiye etme (lenfositlerin fotokemikal modifikasyonu) ya da otolog periferik kök hücre toplama gibi işlemlerden birini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Tedavi amacıyla hasta kanından şekilli elemanlardan ayrılan plazmanın

büyük bölümünün uzaklaştırılması ve yerine uzaklaştırılan plazma sıvısı ile fiziksel özellikleri benzer (pH, viskozite gibi) yapay plazma, kristaloid yada kolloid solusyonlarının konması işlemi ise plazmaferes terimi olarak adlandırılır. Bu uygulama ile amaç hastanın plazmasında bulunan kendi dokularına karşı oluşmuş oto-antikorları bedenden uzaklaştırmaktır. İşlem sonrası şekilli elementler tekrar dolaşıma verilir. Tahmini plazma volumu 40 ml/kg (3000–4500 ml) olarak belirlenebilir ve bu işlemlerle orijinal toplam plazmanın yaklaşık %60'ı değiştirilmektedir. Plazmaferes seans sayı ve sıklığı çoğunlukla ampirik olarak, hastalığa ve alınan cevaba göre belirlenir. Dolaşım ile dokular arasındaki dengeyi sağlamak üzere plazmaferes uygulamaları bir ya da birkaç günlük aralıklarla yapılır. Genel olarak 10–15 gün içinde toplam 5–7 seans işlem yapılır. Farklı hastalıklar için en uygun değiştirme şemaları tam olarak bilinmemektedir. Hastaların çoğunda yerine koymak için %4–5'lik albumin solusyonları tercih edilir. Albümin kullanma durumunda viral bulaş ve alerjik reaksiyonlar söz konusu olmamaktadır. Halen kullanılan tekniklerle plazmaferes sırasında yan etkiler çok az ve hafif olarak görülmektedir. Bu yan etkiler arasında bradikardi, hipotansiyon, solgunluk, baş dönmesi, bulantı, kusma, parestezi, kas krampları sayılabilir. Yan etkiler fazla olduğunda işlem geçici olarak durdurulabilmektedir. Uyum sorunları nedeniyle özellikle çocuklarda anestezi eşliğinde yapılması gerekebilir (El-Ghariani ve Unswort 2006, Perlmutter ve ark. 1999, Sadhasivam ve Litman 2006).

Plazmaferes öncesi tüm hastalar için hematoloji, enfeksiyon hastalıkları, cildiye konsültasyonları talep edildi. Herhangi bir kontrendikasyon belirlenmemesi üzerine tüm hastalardan ve birinci derece yakınlarından yazılı izin alınarak plazmaferes uygulamasına geçildi. Hastalara ilk uygulamadan bir gün önce subclavian katater takıldı. Son plazmaferes uygulamasına kadar bu kataterler takılı kaldı. Enfeksiyon riski nedeniyle hastalara her gün pansuman yapıldı. Tüm hastalara daha önceki çalışmalarda uygulamalara benzer şekilde 15–20 gün arasında tamamlanacak şekilde 5 seans plazmaferes tedavisi planlandı (Perlmutter ve ark. 1999). Yalnızca bir olguda subklavian bölgedeki kanama nedeniyle 4 seans uygulanırken diğer hastalarda belirlenen sürede 5 seans uygulandı. Plazmaferes uygulamaları Hematoloji Anabilim Dalı'nda bir doktor ve hemşire nezaretinde uygulandı. Bir hasta dışında diğer hastalarda kısa süreli baş dönmesi ve bulantı yakınmaları gözlemlendi. Tüm hastalara plazmaferes öncesi ve son işlemde bir hafta sonra olmak üzere Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) (Tek ve ark. 1995), Yale Genel Tik Ağrılığını

Değerlendirme Ölçeği (YGTADÖ) (Zaimoğlu ve ark. 1995) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (Guy 1976) uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası ASO, YBOKÖ, YGTADÖ ve KGI değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Daha önceki çalışmalar doğrultusunda ön görüldüğü gibi (Denys ve ark. 2004) YBOKÖ toplam puanında tedavi ile %35 ve daha fazla azalma gösteren hastalar tedaviye pozitif yanıt veren olarak değerlendirildiğinde, tüm hastaların obsesif kompulsif belirtiler açısından tedaviye pozitif yanıt verdiği görülmektedir. Ayrıca hastaların YBOKÖ puanlarındaki ortalama değişim %62 olarak bulunmuştur. Hastaların tik şiddetindeki değişim genel olarak değerlendirildiğinde tüm hastaların tik şiddetinde %50 ve üzeri azalmalar belirlendi. YGTADÖ toplam puandaki ortalama değişim oranı %56 olarak hesaplandı. Hastalarda özellikle 2. ya da 3. seanstan sonra görülen duygudurumdaki hafif, bir iki gün devam eden elasyon hali dikkat çekiciydi. Tüm hastalar hem obsesif kompulsif belirtiler hem de tikleri açısından belirgin düzelme ile taburcu edildi. Hem hastaların kendisi hem de yakınları, tüm yakınmaları genel olarak ele alındığında ulaşılan iyilik halini daha önce hiç ulaşılamamış bir durum olarak tanımlamaktaydılar. Olgu I'e ketiapin 600 mg/gün, fluvoksamin 200 mg/gün, Olgu II'ye fluoksetin 20 mg/gün, karbamazepin 400 mg/gün, Olgu III'e olanzapin 10 mg/gün, escitalopram 10 mg/gün ve Olgu IV'e fluoksetin 20 mg/gün, risperidon 1 mg/gün tedavileri başlanarak taburculuk sonrası devam etmeleri önerildi. İlk 3 olguda taburculuk sonrası 6 ay boyunca takipleri sırasında plazmaferез sonrası oluşan iyilik hali devam ediyordu. Olgu I'in takiplerinin 6. ayında şikâyetlerinde tekrarlar ortaya çıktı. Yakınmalarının 10 gün önce başladığı ve öncesinde bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği belirlendi ve ASO değeri yükselmiş (532 IU/ml) olarak bulundu. Olgu IV'de benzer şekilde taburculuğunun 6. haftasında araya giren bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası belirtilerinde yineleme meydana geldi. Bu sırada ölçülen ASO değeri yüksek bulundu (673 IU/ml). Her iki olguda da yakınlarının ve kendilerinin talebi üzerine tekrar plazmaferез yapılması planlandı. Fakat her iki hastanın yeşil da kartlı olması ve bu grup hastalar için yakın zamanda değişen idari uygulamalar nedeniyle tedaviler yapılamadı. Yapılan enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları neticesinde her iki hastada aylık depo penisilin tedavisi uygulamasına başlandı.

TARTIŞMA

Bu yazıda erişkinlik döneminde streptokok enfeksiyonu sonrası alevlenen obsesif-kompulsif ve tik belirtileri olan dört olguda plazmaferез tedavisinin etkinliği araştır-

rılmıştır. Tüm olgularda belirtilerin başlangıcı hasta veya yakınları tarafından ergenlik dönemi öncesine dayandırılmasına rağmen, başlangıcın bir streptokok enfeksiyonu sonrası olduğuna ilişkin kanıtların tam güvenilir olmaması ve PANDAS'ın çocukluk dönemine ait bir tanım olması nedeniyle bu olguların PANDAS olarak tanımlanmasından kaçınılmıştır.

Dört olguda da plazmaferез uygulaması ile hem obsesif-kompulsif belirtilerde hem de tiklerde dramatik düzelme görülmüştür. Plazmaferез uygulanan dört olguya ait bu bildirim, Perlmutter ve arkadaşlarının (1999) 10 çocuk hastadaki çalışmalarından sonraki en geniş bildirimdir. Erişkinlik döneminde streptokok enfeksiyonu sonrası alevlenen OKB ve tik bozukluğu olan olguların plazmaferез ile tedavisine ilişkin olarak ise ilk bildirimdir. Perlmutter ve arkadaşları plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmalarında 10 PANDAS hastasına plazmaferез, 9 hastaya damar içi immunglobulin ve 10 hastaya da plasebo tedavisi uygulamıştır. Birinci ayın sonunda intravenöz immunglobulin ve plazmaferез gruplarında obsesif kompulsif belirtiler, depresif belirtiler, anksiyete ve genel işlevsellikte plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha belirgin düzelme görülmüştür. Plazmaferез tedavisi tik belirtileri üzerinde plaseboya üstünlük sağlarken, immunglobulin tedavisi ile plasebo arasında fark bulunmamıştır. Perlmutter ve arkadaşları plazmaferез uygulaması ile obsesyon ve kompulsyonların şiddetinde bir ay sonunda ortalama %58, genel olarak tiklerin şiddetinde ise %49'luk bir azalma belirlemişlerdir. Bizim uygulamamızda da aynı sürede benzer azalma oranları bulunmuştur (YBOKÖ'de %62, YGTADÖ'de %56). Perlmutter ve arkadaşları 1 yıl sonra yaptıkları değerlendirmelerde hastaların %80'den fazlasında daha önce elde edilen iyilik halinin devam ettiği belirlenmiştir.

Otoimmün süreçleri hedef alan diğer tedavi yöntemleri plazmaferез ile karşılaştırıldığında plazmaferезe oranla daha az güvenilir bulunmaktadır. Perlmutter ve arkadaşları immunglobulin tedavisi sırasında daha fazla yan etki ile karşılaşmışlar, bu açıdan plazmaferезi daha güvenli ve tolere edilebilir bulmuşlardır. Aynı zamanda plazmaferез ile oluşan yan etkiler daha kısa süreli ve tedavinin duraksatılması ile geri dönebilen yan etkilerdir (El-Ghariani ve Unsworth 2006). Otoimmün hastalıklarda sıklıkla kullanılan steroid tedavisi ise obsesif kompulsif belirtileri artırabileceği ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle önerilmemektedir (Jonasson ve ark. 1993, Perlmutter ve ark. 1999).

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sırasında gelişen antistreptokokal antikorlar aynı zamanda

sinir sistemi ile çapraz reaksiyon oluşturarak otoimmün bir etki ile özellikle bazal ganglionları etkilemektedirler (Swedo ve ark. 1994). Plazmaferez tedavisinin işlevi nöronal dokulara karşı çapraz reaksiyon gösteren bu antistreptokokal antikorların bedenden uzaklaştırmaktır. Bu oto-antikorların varlığı çeşitli çalışmalarda belirlenmiş ve özellikle bazal ganglionlara karşı gelişmiş oldukları ortaya konmuştur (Hallet ve ark. 2000, Kiesling ve ark. 1993, Singer ve ark. 1999). Perlmutter ve arkadaşları (1999) her işlem sonrası düzelleme oranlarının giderek artmasını doğrudan oto-antikorların atılım oranının artması ile ilişkilendirmişlerdir. Plazmaferez tedavisinin etkinliği yalnızca klinik değerlendirmelerle sınırlı kalmamış, bazı olgu örneklerinde hassas volümetrik ölçümlerle belirlenen tedavi öncesi artmış bazal ganglion hacimlerinin plazmaferez ile azaldığı da ortaya konmuştur (Elia ve ark. 2005, Giedd ve ark. 1996).

Streptokok enfeksiyonu sonrası görülen obsesif-kompulsif belirtileri ve tikleri hedef alan psikofarmakolojik tedavilerin etkisi; bu hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen otoantikorların nöronal etkilerinin sonuçlarını

geri çevirme yoluyla olmaktadır (Swedo ve ark. 2001). Plazmaferez tedavisi ile bu oto-antikorların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir. İki olgumuzda görüldüğü gibi araya giren enfeksiyonlar nedeniyle oto-antikorlar olasılıkla tekrar ortaya çıkmakta ve belirtiler alevlenmektedir. Buna rağmen plazmaferez tedavisinin etkisi psiko-farmakolojik tedaviye oranla hastalığın patogenezinde bir önceki basamakta, yani nöronal hasara neden olan etkenleri ortadan kaldırarak ve daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Literatürde bu konuda görüş birliğine varılmış ortak bir tedavi kılavuzu halen mevcut değildir. Özellikle ilaç tedavisine yanıt alınamaması durumlarında ve hastalığın çok şiddetlendiği dönemlerde plazmaferez tedavisinin uygun bir seçenek olduğu göz önüne alınabilir. Ayrıca araya giren enfeksiyonlarla belirtilerin alevlenme riski her zaman olduğu için plazmaferez sonrası penisilin profilaksisi düşünülebilir. Bununla birlikte uygulamanın girişimsel olması, seansların uzun sürmesi ve seanslar esnasında oluşabilecek yan etkiler, özellikle hastalığın görüldüğü çocuk ve ergenlerde bu uygulamanın kullanımını sınırlandırmaktadır.

KAYNAKLAR

Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS (2001) The question of PANDAS in adults. *Biol Psychiatry*, 2001; 49:807–810.

Church AJ, Dale RC (2002) Antistreptolysin-O titers: implications for adult PANDAS. *Am J Psychiatry*, 159: 320.

Denys D, Femke de Geus MA, Van Megen HGJM ve ark. (2004) A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 65: 1040-1048.

Elia J, Dell ML, Friedman DF ve ark. (2005) PANDAS with catatonia: a case report. therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44: 1145-1150.

El-Ghariani K, Unsworth DJ (2006) Therapeutic apheresis-plasmapheresis. *Clin Med*, 6: 343-347.

Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AS ve ark. (1999) A Pilot Study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*, 45:1564–1571.

Gırmaz A, Topçuoğlu V, Yazgan MY (2002) Akut romatizmal ateş, sydenham koresi ve psikopatoloji. *Türk Psikiyatri Derg*, 13:137-141.

Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL ve ark. (1996) Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:913-915.

Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Publication (ADM): 218–222.

Hallett JJ, Harling-Berg CJ, Knopf PM ve ark. (2000) Antistriatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol*, 111:195–202.

Jonasson G, Wilkinson SR (1993) Prednisolone-induced obsessive-compulsive behaviour in a child. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 113:3162-3166.

Kiesling LS, Marcotte AC, Culpepper L (1993) Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*, 92: 39-43.

National Institute of Mental Health (2006) <http://intramural.nimh.nih.gov/pdn/web.htm>

Leonard HL, Swedo SE (2001) Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol*, 4: 191-198.

Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA ve ark. (1999) Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 354: 1153-1158.

Sadhasivam S, Litman RS (2006) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections—anesthetic implications and literature review. *Pediatric Anesthesia*, 16: 573–577.

Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH ve ark. (1998) Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*, 50: 1618–1624.

Snider LA, Lougee L, Slattery M ve ark. (2005) Antibiotic Prophylaxis with Azithromycin or Penicillin for Childhood-Onset Neuropsychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*, 57: 788–792.

Snider LA, Swedo SE (2003) Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*, 16:359-365.

Swedo SE, Garvey M, Snider L ve ark. (2001) The PANDAS subgroup: recognition and treatment. *CNS Spectr*, 6:419-422.

Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS (1994) Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics*, 93:323-326.

Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB ve ark. (1997) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): a clinical description of the first fifty cases. *Am J Psychiatry*, 155: 264–271.

Tek C, Ulug B, Rezaki BG, Tannıverdi ve ark. (1995) Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*, 91:410-413.

Zaimoğlu S, Rodopman Arman A, Sabuncuoğlu O (1995) Yale Genel Tik Ağrılığını Derecelendirme Ölçeğinin güvenilirlik çalışması. Sunum. 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, Ankara.