

Erişkin Psikiyatrisinde Frajil X Premutasyonu: Dört Vaka Sunumu ve Klinik Görünümün Tanıtımı



Dr. E. Cem ATBAŞOĞLU¹, Dr. Direnç SAKARYA², Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY³,
Dr. Ayşegül SAKARYA⁴, Dr. Ajlan TÜKÜN⁵

ÖZET

Frajil X sendromu taşıyıcılığının (premutasyon, FraX-PM) kendi klinik belirtileri yakın zamana kadar dikkat çekmemiştir. Premutasyon, tam mutasyonda görülen trinükleotid tekrar uzamasının daha küçük ama normalin üstünde olduğu, sonraki kuşaklara aktarılırken tam mutasyona dönüşme olasılığı bulunan bir genetik anormalliktir. Genel nüfusta yaygındır, klinik görünümü nöroloji ve psikiyatride sık konan betimsel tanıların belirtileriyle örtüşür; bundan ötürü, tanınması klinik uygulamada önem taşır. Ancak belirtilerinin çeşidi çok, şiddeti değişken olduğundan ve kuramsız tanımlara dayalı ayırıcı tanıda etiyolojik değerlendirme ihmal edilebildiğinden, FraX-PM tanısı gözden kaçabilir. Bu da, klinik müdahalede aile tedavilerinin ve bilgilendirmenin eksik kalmasına, belirtilerin karmaşıklığının ve çokluğunun tedaviye direnç ya da kötü prognoz göstergesi olarak görülmesine, gereksiz güçlendirme tedavileri uygulanmasına, ek tanımlarla stigmatizasyonun pekişmesine neden olabilir. Bu makalede, FraX-PM'nin çeşitli görünümelerini yansıtan dört vakanın tanı koyma süreci sunulmakta ve PM'nin erişkin psikiyatrisindeki ayırıcı tanıda dikkate alınmasının gerekli olduğu vurgulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Frajil x sendromu, genetik test, premutasyon, tanı, taşıyıcılık

GİRİŞ

Frajil X sendromu (FraX), kalıtsal zekâ geriliğinin ve tek genetik nedene bağlı otistik bozukluğun en sık nedenidir. Martin ve Bell'in (1943) bildirdiği ilk vakalar, zekâ geriliği olan çocuklardı. Otistik bozukluk ve dismorfik bulgular (özellikle uzun yüz, öne çıkık çene ve büyük kulak kepçesi) sendromun günümüzde iyi tanınan diğer iki bileşenidir. Sendromun adı, Lubs'un (1969) bu hastalarda sitogenetik analiz ile X

SUMMARY

Fragile X Premutation in Adult Psychiatry: Four Cases and Overview of Clinical Presentation

Fragile X carrier status, also named as Fragile X premutation (FraX-PM), is defined by trinucleotide repeat expansions of shorter length compared to those that cause the full syndrome. Its clinical significance has been limited to the risk of further expansion to a full mutation in the offspring of carriers, until it was recently recognized as a clinical syndrome on its own, manifested by unique symptom constellations, as well as a combination of neuropsychiatric signs and symptoms that may be indistinguishable from several commonly seen disorders. The complex heterogeneity of its neuropsychiatric manifestations may render the diagnosis challenging, unless the clinician is familiar with the clinical picture and transmission pattern. We present four cases of FraX-PM, diagnosed in an adult psychiatry setting and confirmed by genetic testing. The aim of this report is to increase familiarity among psychiatric practitioners, since this common condition is seldom included in the current diagnostic practice, which is based on atheoretical definitions.

Key Words: Carrier state, diagnosis, genetic testing, Fragile X syndrome, permutation

kromozomunun uzun kolunun distalinde gösterdiği bölgenin kırılğan (frajil) diye nitelenmesiyle konmuştur. Krawczun ve arkadaşları (1985) bu bölgenin tam yerleşimini (Xq27.3) belirlemiş, Verkerk ve arkadaşları (1991) etkilenen geni tanımlayıp Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1) adını koymuştur.

Sendromun bulguları, FMR1'in 5' translyasyona uğramayan (5'-UTR) bölgesindeki CGG trinükleotid tekrarlarının yüksek sayıda olmasının dolaylı sonuçlarıdır (Reiss ve Dant2003).

Geliş Tarihi: 03.12.2011- **Kabul Tarihi:** 06.04.2012

¹Prof., ³Doç., Ankara Üniv. Beyin Araştırmaları, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara. ²Uzm., Psikiyatri Bl., Denizli Asker Hastanesi, Denizli. ⁴Asis., Psikiyatri AD., Ankara Üniv. Tıp Fak., ⁵Prof., Tıbbi Genetik AD., Ankara Üniv. Tıp Fak., Ankara.

Dr. E. Cem Atbaşoğlu, e-posta: e.cem.atbasoglu@medicine.ankara.edu.tr

Bu tekrarlar polimorfiktir, yani sayıları genel nüfusta değişkenlik gösterir. Yaygın olan alellerdeki (normal) tekrar sayısı 5-54 arasındadır. Sayının 200'den yüksek olması, FMR1'in ifadesini (ekspresyonunu) başlatan (promotör) bölgenin metilasyonuna, böylece, Fragile X Related Mental Retardation Protein'in (FMRP) üretilmemesine neden olur. Bu durumda (tam mutasyonda) karakteristik FraX belirtileri görülür (Tassone ve ark. 1999). Tekrar sayısının 55-200 arasında olması, taşıyıcılık ya da premutasyon (PM) olarak adlandırılır. Bu alellerde, CGG tekrarları mayoz bölünmede artma eğilimi gösterir; yani PM alelleri sonraki nesillere aktarılırken tam mutasyon alellerine dönüşebilir (Fu ve ark. 1991, Nolin ve ark. 2003). Klasik FraX seyrek (1/2500 - 1/4000) görülür, ancak tanının yaygınlığı mutasyon alelinin yaygınlığını yansıtmıyor olabilir (Hagerman 2008). Premutasyon taşıyıcılığı seyrek değildir; üstelik bazı bölgelerde daha yaygın olabilir. İsrail'den bildirilenler 100-150'de 1 kadardır (Pesso ve ark. 2000, Toledano-Alhadeef ve ark. 2001).

Premutasyon taşıyıcılarında da klinik belirtilerin olabileceği yakın zamanda fark edilmiştir (Farzin ve ark. 2006). Bunlar arasında iki tanı sistematik olarak tanımlanmış durumdadır. (1) Erken over yetmezliği (EOY), aralarında FraX premutasyonunun da (FraX-PM) bulunduğu birçok nedene bağlı olabilen bir sendromdur; ovülasyon düzensizliği, fertilitede değişkenlik, folikül rezervinin düşüklüğü, erken menopoz gibi belirti ve bulguları vardır (Kokcu 2010). (2) Frajil X tremor ataksi sendromu (FXTAS), parkinsonizm, serebellar belirtiler ve bilişsel kusurlarla seyredir; daha çok erkeklerde ve 50 yaş-tan sonra ortaya çıkar (Chonchaiya ve ark. 2009).

Premutasyon taşıyıcılarındaki diğer belirti ve bulguların EOY ve FXTAS gibi sistematik tanımları yoktur. Çoğu ek tanılar olarak ele alınmış ve rastlantısal kabul edilmiştir. Psikiyatrik belirtiler çok çeşitlidir; özellikle kadınlarda subklinik olabilirler. Tam mutasyondaki bozuklukların hafif biçimleri (subklinik yaygın gelişimsel bozukluklar, hafif zekâ geriliği, sınırda zekâ, özgül öğrenme güçlükleri) görülebilir; ayrıca anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, dürtü kontrol bozuklukları, uyku bozuklukları, davranım bozukluğu, kişilik bozuklukları, tiroid bozuklukları, meme hastalıkları, glukoz ve lipid metabolizmasında bozukluklar, fibromiyalji, multipl skleroz (MS) ve bunların çoğunun subklinik formları da bildirilmiştir (Bourgeois ve ark. 2009).

Psikiyatrik belirtilerle başvuran PM taşıyıcılarında genetik (etiyojik) tanının konması, daha sonra gelişebilecek olan FXTAS ya da EOY'nin tanınmasına ve ele alınmasına katkıda bulunabilir, genetik danışmanlık olanağı sağlar, belirtilerin çok sayıda, çeşitli, hafif olduğu karmaşık durumlarda vaka formülasyonunu sadeleştirerek gereksiz tetkik ve tedavilerin uygulanmasını önleyebilir.

Bu makalede, farklı nörolojik ve psikiyatrik belirtilerle başvuran ve klinik tanının genetik incelemeyle doğrulandığı dört FraX-PM vakası sunulurken bu tanıya yönelik farkındalığın artmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Genetik tanı

Polimorfik CGG tekrar sayısı ve metilasyon durumunun belirlenmesi için Southern Blot yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla 500 µl EDTA'lı periferik kan örneğinden total genomik DNA, Puregene Blood Core kit B (Qiagen, 1042606) kullanılarak izole edilmiştir. İzole edilen DNA, EcoRI ve metilasyona duyarlı EagI restriksiyon enzimleriyle kesildikten sonra Fragile X Gene Prober™ GLFX Dig1 probu (Gene Link, 40-2004-41) kullanılarak Southern Blot analizi gerçekleştirilmiştir (Biancalana ve ark. 1996).

VAKALAR

Vaka 1: Otuz iki yaşında, evli, çocuksuz, üniversite mezunu olan hasta, kadın hastalıkları ve doğum uzmanının konsültasyon istemi üzerine değerlendirildi. Yedi yıldır evli olan hastanın pelvik ultrasonogramında folikül rezervinin düşük olduğu görülmüş, bunun hastaya ve eşine bildirilmesi evliliğin başından beri zaman zaman açılıp ertelenen çocuk sahibi olma konusunun tekrar gündeme gelmesine neden olmuştu. İki erken düşük yapmış, bir kez in vitro fertilizasyon denenip tutmamıştı. Çocukluğundan beri dönem dönem uykuya dalma güçlüğü çekiyor ve yardımcı yöntemle gebe kalacak olursa uykusuzluk sorununun gebelikte ve doğum sonrasında bebeğe zarar vermesinden endişe ediyordu. Daha önce belirsiz aralıklarla nöroloji uzmanlarına başvurmuş ve birçok ilaç kullanmıştı. Eşi ve anne babası asıl sorunun uyuyamama korkusu olduğunu söylemişlerdi. İlk başvurusunu üniversite öğrencisiyken yaptığını, uyku laboratuvarı sonuçlarının normal çıktığını, depresyon tanısıyla ilaç tedavisi verildiğini hatırlıyordu. Elindeki klinik notlar ve reçeteler uzun takip ve tedavisini tam olarak yansıtmamakla birlikte, nörolojide uykusuzluğu açıklayacak bir tanı konmadığı, EEG ve kraniyel MR incelemelerinin normal olduğu, daha önce zopiklon, klonazepam ve mirtazapin kullanmış olduğu görüldü. Hastayı son gören nöroloji uzmanının primer insomnia dışında bir tanısı ya da özgül bir tedavi önerisi yoktu. Hasta son aylarda düzensiz olarak zopiklon kullanmıştı. Gebe kalacak olursa hiçbir ilaç kullanmak zorunda kalmamak için, öncelikle uykusuzluğunun tam tedavi olduğundan emin olmak istiyordu. Fobi ya da obsesyon içeriği bulunmayan yaygın anksiyetesinin yıllardır mevcut olduğu anlaşıyordu. Ayrıca cilt kırıksıklıkları başta olmak üzere görünümünde çok kusur bulduğunu, bunun şiddetli kaygı ve mutsuzluğa neden olduğunu bildirdi. Aynada yüzünü uzun uzun incelediği, emin olamama nedeniyle çok vakit kaybettiği anlaşıldı. Soygeçmişinde, güvenilir olduğu kanısına varılan bilgiler arasında önemli bulunanlar şunlardı: Babası

TABLO 1. DSM-IV TR Ölçütleriyle 5 Eksende Değerlendirme.

I	II	III	IV	V
1. Dissomnia, BYB 2. Yaygın anksiyete bozukluğu 3. Beden dismorfik bozukluğu	-	FraX-PM, EOY	Birincil destek grubuyla olan sorunlar	41
1. Alkol KK 2. Psikotik bozukluk, BTA* 3. Kanabis KK*	-	FraX-PM, FXTAS	Birincil destek grubuyla olan sorunlar	55
1. DEHB 2. Kanabis bağımlılığı 3. Alkol KK 4. Halüsinojen KK 5. Amfetamin benzeri M-KK 6. Amfetamin benzeri M-Ent 7. Halüsinojenlere bağlı kalıcı algı bozukluğu	-	FraX-PM	Yasal sistemle etkileşim sonucu doğan sorunlar, suç işleme	21
1. Asperger bozukluğu 2. DEHB 3. Dürtü kontrol bozukluğu, BYB**	-	FraX-PM	1. Birincil destek grubuyla olan sorunlar 2. Yasal sistemle etkileşim sonucu doğan sorunlar, suç işleme	21

BTA: Başka türlü adlandırılmayan, BYB: Başka yerde belirlenmemiş, DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, EOY: Erken over yetmezliği, FraX-PM: Frajil X premütasyonu, FXTAS: Frajil X tremor ataksi sendromu, KK: Kötüye kullanımı, M-Ent: Madde entoksikasyonu, M-KK: Madde kötüye kullanımı

* Şimdiki tanı değil (Tam remisyonda)

** Metinde "fetişistik röntgencilik" diye tanımlanan belirti kümesi: DSM-IV TR, tanımlı parafili türlerinden hiçbirine uymayan, sıradışı, kompulsif nitelik taşıyan, kişiye çevresine rahatsızlık veren cinsel etkinlik örüntülerinin böyle adlandırmasını öngörmektedir.

aksi ve sabırsız biri idi, son zamanlarda elleri titremeye başlamıştı; küçük erkek kardeşi aile büyükleriyle iyi geçinmiyor ve sık sık depresyon geçiriyordu; onun da küçüğü olan erkek kardeşleri 1.5 yaşında ölmüştü; amcası bekârdı, sosyal ilişkiden hoşlanmazdı, ailenin çoğu üyesiyle küsmüştü, köyde tek başına yaşıyordu; bir halası evlendikten uzun süre sonra çocuk sahibi olabiliyordu; babaannesinde ölümüne yakın bellek kaybı ortaya çıkmıştı.

Vaka 2: Altmış dokuz yaşında, boşanmış, 2 çocuklu, akademisyen erkek hasta, son üç yılda ellerindeki titremenin giderek artması nedeniyle başvurduğu nöroloji uzmanının istemi üzerine değerlendirildi. Sevk nedeni, belirtilerinin kullanmakta olduğu lityum tedavisine bağlanması idi. Lityuma 20 yıl önce bipolar bozukluk tanısı konduğunda başlanmış, hasta tedavisini aksatmadan sürdürmüştü. Kısa bir süre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısıyla kullandığı metilfenidattan ve psikoterapidenden de fayda görmüştü. Soygeçmişinde, alınan bilginin güvenilir olduğu kanısına varılan özellikler arasında önemli bulunanlar şunlardı: Bir teyzesinde MS, bir teyzesinin oğlunun intiharı, başka bir teyzesinin oğlunda içe kapanıklık ve okul başarısında düşüklük, annesinde tanı konmamış olası bir anksiyete bozukluğu, eğitilmiş olmasına karşın "safık" diye nitelenen kişilik özellikleri ve nedeni bulunamayan süregelen kas ağrıları. Hastanın üniversitede öğrenciyken geçirdiği ve mani tanısı konan psikoz, işitme varsanı, kötülük görme sanrıları ve az uyuma gibi belirtilerle seyretmiş ve ilaç tedavisiyle hızlı düzelmeye göstermişti. Aradaki uzun süre içinde ayrıntısını tam hatırlayamadığı bir mani nöbeti geçirdiğini bildirdi. Anamnezden, başka duygudurum nöbeti geçirmediği, hafif-orta şiddetteki depresyon belirtilerinin süregelen

olduğu anlaşıldı. Hasta sonraki değerlendirmede, psikozdan önce kısa bir süre yoğun kannabis kullanımı olduğunu bildirince, bu seyrin tipik bipolar bozukluk özellikleri göstermediği düşünüldü ve nörolojik muayene tekrarlandı. İstirahat tremoru ve intansiyonel tremor dışında, parmak-topuk yürüyüşünde (tandem gait) beceriksizlik saptandı. Ardından, hasta kelime bulma güçlüğü çektiğini ve bir süredir idrar kaçırma yakınmasının olduğunu bildirdi. Kraniyel MR görüntülemesinde orta şiddette serebral ve serebellar atrofi, korpus kallosum atrofisi, sisterna magna genişleme ve T2 görüntülerinde orta serebellar pediküllerde sinyal yoğunluğunda artma olduğu bildirildi. Belirti ve bulguları, Kesin FXTAS tanı ölçütlerini (Bourgeois ve ark. 2009) karşılıyordu.

Vaka 3: Yirmi beş yaşında, bekâr, üniversite öğrencisi erkek hasta, kendine zarar verme girişimi (bilek kesisi), görme ve işitme varsanı ve taşkınlık nedeniyle yatırılarak tedavi edildiği hastaneden kaçtıktan sonra, anne babası tarafından tedavi için yeni bir görüş alma talebiyle getirildi. Son birkaç yıldır alkol ve madde kötüye kullanımı ve şizofreni tanısıyla tedavi gördüğü, çocukken okulda ve evdeki davranış sorunlarına dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konduğu, yaklaşık 10 yıldır çoğunluğu antipsikotik ve psikostimulan olan çeşitli ilaçlar önerildiği, tedaviye uyumunun bozuk olduğu öğrenildi. Kendi bildirimine göre, kullandığı maddeler esrar, ecstasy ve LSD idi. Anne babadan, çocukken saygılı ama çok haşarı olduğu, sporda başarılı olduğundan lisede vaktinin çoğunu takım antrenmanları ve maçlarda geçirmeye yönlendirildiği, o sırada bundan üçünün de hoşnut olduğu, fakat ders başarısının gitgide düştüğü öğrenildi. İlk değerlendirmede, yukarıdaki belirtilere ek olarak dikkati sürdürmede

TABLO 2. FraX-PM Tanı Süreci.

Vaka no. Gönderen	Konsültasyon/ getirilme nedeni	Hastanın asıl yakınması/bulgusu	Bir arada ele alındıklarında FraX-PM tanısını düşündüren klinik özellikler (Soygeçmiş dışında)	CGG tekrar sayısı	Metilasyon durumu
1 KD	Gebelik konusunda kararsız Folikül rezervi düşük	Kararsızlık, uykusuzluk	EOY Erken başlangıçlı anksiyete bozuklukları Atipik uyku bozukluğu	150	Homozigot-normal metilasyon?/Seçici inaktivasyon?
2 N	İstirahat tremoru ve intansiyonel tremor Lityum kullanımı	Tremor ve lityumu bırakma isteği	Atipik psikoz ve mani anamnezi Subklinik DEHB ve YGB belirtileri <i>Kesin FXTAS</i> tanı ölçütlerine uyması (Klinik: intansiyonel tremor, serebellar ataksi; Radyolojik: MRG'de orta serebellar pedinküllerde beyaz cevher lezyonları)	66	Normal metilasyon
3 -	Önceki tedavilere yetersiz cevap	Yakınma yok Psikoz bulguları var	Psikozun madde kullanımına bağlanması ve şizofreni tanısının ertelenmesi DEHB Dismorfik özellikler	80-90 Somatik mozaiklik ?	Normal metilasyon
4 -	Önceki tedavilere yetersiz cevap	İnsan ilişkilerinde sorunlar Başarısızlık	Duygudurum bozukluğu anamnezinin atipikliği Asperger Bozukluğu DEHB Annede gözlenen subklinik belirtiler	81	Normal metilasyon

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, EOY: Erken over yetmezliği, FXTAS: Frajil X tremor ataksi sendromu, KD: Kadın hastalıkları ve doğum, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, N: Nöroloji.

belirgin bozukluk, yanılsamalar ve sinestetik görsel algılama bozuklukları, gerçeği değerlendirme ve yargılama kusuru, dolikosefali, kepçe kulak ve düztabanlık saptandı. Soygeçmiş anne babasından soruldu; güvenilir kabul edilen bilgiler ya da klinik tanısı konmuş belirtiler arasında önemli bulunanlar şunlardı: Annesinde tiroid hastalığı, 45 yaşında menopoza, sık üst solunum yolu enfeksiyonu, işitme kaybı, dislipidemi; dayılarında ve anneannesinde dislipidemi.

Vaka 4: Otuz bir yaşında erkek hasta, 10 yıl önce titizlik, yavaşlık, öfke patlamaları ve karamsarlık nedeniyle görüldüğünde, daha önce tedaviye dirençli depresyon ve hızlı döngülü bipolar bozukluk tanılarıyla yeterli dozlarda ve sürelerce antidepressan, duygudurum dengeleyici ve antipsikotik ilaçlar kullanmıştı. İlk değerlendirme sırasında üniversite öğrencisi idi. Genel bir zekâ kusuru olmamasına ve işbirliğinin yeterli olmasına karşın, birçok soruya ilgisiz cevaplar veriyordu, çağrışımlarının takibi güçtü. Sonradan, bu bulguların ayrıntıcılık, yineleyici davranış eğilimi, dikkati ortak konuya yöneltme ve soyut kavramlarla düşünme gücü olduğu olduğu kanısına varıldı ve öncelikli tanının bir otizm spektrumu bozukluğu olabileceği düşünüldü. Anne babası ve kendisinden, okul öncesinde ve ilköğretim boyunca aşırı hareketli olduğu, kendisini tehlikeden korumayı bilmediği, ortaokulda haşarılığının azaldığı ve titizlik, ayrıntıya takılma, yavaşlık gibi özelliklerin belirmesiyle okul başarısının gitgide düştüğü öğrenildi. Liselerde öne çıkan çekingenlik, insan ilişkilerinden kaçınma, vaktini kendine özgü ilgi alanlarına ayırarak tek başına geçirme gibi belirtiler gitgide artmış ve sosyal işlevlerinde belirgin düşüklüğe neden olmuş durumdaydı. Kendisi bunları kimi zaman rahatsızlığının tedavi edilmemiş olmasına kimi zaman başka insanların hatalarına, kötülüklerine bağlıyordu. Bu

tür suçlamalar anne babasına yönelik ise “anlayışsızlık”, aile dışındakilere yönelik ise “eğitimsizlik, toplumdaki ahlâk zayıflığı” vb. idi. Cinsel yaşantılarında baskın olan fetişistik röntgencilik (fetishistic voyeurism) ile sosyal bilişinde ve dürtü denetimindeki yetersizlik, yasal sorunlara neden oldu, sosyal ve mesleki yaşamındaki güçlükleri ve kısıtlanmayı artırdı. Takibi boyunca yaşam kalitesi yükselmedi, hatta yaşı ilerledikçe toplumsal beklentilerin değişmesiyle işlev düzeyi daha da düştü. Ailenin sosyal yaşama tam uyum beklentisinin gerçekçi olmayışı tedaviyi olumsuz etkiliyordu. Bu konunun ele alındığı görüşmelerde, hastanın annesinin sosyal bilişinin de yetersiz olduğu gözlemlendi. Obsesif kompulsif bozukluk, majör depresif bozukluk, B kümesi kişilik bozuklukları, sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve parafili tanılarına yönelik ilaç tedavileri, aile tedavisi, bilgilendirme, psikoterapi kayda değer düzelmeye sağlamadı. Soygeçmişinde anneannesinde lityum tedavisi altında yineleyen depresif bozukluk ve ciddi sorun oluşturacak şiddette istifleme davranışı olduğu öğrenildi.

Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) DSM-IV TR tanı ölçütlerine göre 5 eksenle konan tanımlar Tablo 1’de. Birinci eksen tanımları, DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) (Çorapçıoğlu ve ark. 1999) uygulanarak gözden geçirilmiştir.

TARTIŞMA

Bu vakaların dikkate değer ortak özellikleri, betimsel tanımlarının gündelik uygulamada sık kullanılan tanımlar olmaları, ayrıca, atipiklik ya da tedaviye cevapta yetersizlik gibi ek özelliklerinin, ya resmi sınıflandırmalarda tanımlı bulunan alt tür, seyir

belirleyicileri gibi ek tanımlarla (“tedaviye dirençli”, “hızlı dön-gülü” vb.) ya da kişilik bozukluğu, baş etme becerilerinin yeter-sizliği gibi öznelliğe açık -ama yine, resmi sınıflandırmada ya da psikiyatri geleneğinde mevcut olduklarından, deneyimden ve klinik akıl yürütmeden bağımsız olarak nesnel ve makbul sa-yılan- nitelemelerle kolayca açıklanabilir olmalarıdır. Bundan ötürü, PM özellikle akılda tutulmadıkça, vakaların yukarıda sa-yılan özellikleri alt tür olarak adlandırılıp geçilebileceğinden, tanısı konamaz. Oysa etiyolojik tanı konmamasının olumsuz sonuçları, göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir. Tanı konma-dığında (1) etiyolojik tanının gerektirdiği müdahale eksik kalır (özellikle ailede birden çok vaka olduğunda aile tedavileri; baş-vuru nedeni dışındaki, belirtisiz olabilen, ya da belirtileri psiki-yatrik tanıya atfedilen hipotiroidi, dislipidemi gibi rahatsızlıklara yönelik müdahaleler vb.); (2) bilgilendirme ve genetik danış-manlık eksik kalır; (3) “tedaviye dirençli” nitelemesi ilaç odak-lı yaklaşımlarla ele alındığında hasta gereksiz yere daha çok yan etkiye maruz kalabilir; yine, tedavide başarısızlığın açıklanma-sında sık başvuru, geçerliği daha düşük, yol gösterici olmak-tan çok prognoz göstergesi olarak kullanılan ek tanıların (kişilik bozukluğu vb.) konması olasılığı yükselir, stigmatizasyon peki-şebilir. “Aslolan zarar vermemek” olduğuna göre, bu risk göz ardı edilmemelidir.

Klinik veriyle ön tanının doğru konabilmesi, ayrıntılı bir özgeç-miş ve soygeçmiş anamnezine, betimsel psikiyatrik tanıların her birinin genel tıbbi duruma bağlı olup olmadığının dikkate alın-masına ve tanı sürecinin hasta beyanından çok klinik akıl yü-rütmeye dayandırılmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (2000) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Baskı (DSM-IV-TR), (Çev. ed.: E. Köröglü) Hekimler Yayın Birliği Ankara, 2002.
- Biancalana V, Taine L, Bouix JC ve ark. (1996) Expansion and methylation status at FRAXE can be detected on EcoRI blots used for FRAXA diagnosis: Analysis of four FRAXE families with mild mental retardation in males. *Am J Hum Genet* 59:847-54.
- Bourgeois JA, Coffey SM, Rivera SM ve ark. (2009) A review of fragile X premutation disorders: Expanding the psychiatric perspective. *J Clin Psychiatry* 70:852-62.
- Chonchaiya W, Schneider A, Hagerman RJ (2009) Fragile X: A family of disorders. *Adv Pediatr* 56:165-86.
- Çorapçıoğlu A, Aydemir A, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Hekimler Yayın Birliği.
- Farzin F, Perry H, Hess D ve ark. (2006) Autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder in boys with the fragile X premutation. *J Dev Behav Pediatr* 27 (Suppl.2): 137-44.
- Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A ve ark. (1991) Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell* 67: 1047-58.
- Hagerman PJ (2008) The fragile X prevalence paradox. *J Med Genet* 45: 498-9.
- Karabulut HG, Atbaşoğlu C, Akbostancı C ve ark. (2000) Huntington hastalığında genetik yordama testi: Nörolojik, genetik ve psikiyatrik değerlendirme. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 3:7-12.

Tıbbi genetik konsültasyonunun zamanlaması dikkatle yapılmalıdır, çünkü (1) tıbbi genetik değerlendirme ülkemizde az ta-nınmakta, korku ve kuşkuyla karşılanabilmektedir (Karabulut ve ark. 2000), (2) sendrom ve aktarılma biçimi hakkında veri-len bilgi aile dinamiği üzerinde başlı başına etkili olabileceğinden, genetik değerlendirmeden önce hekimin bu bilginin teda-vi sürecini ve işbirliğini nasıl etkileyeceğini öngörebilmesi ge-reklidir.

Frajl X PM’de görülebilen belirti bulgu ve tanıların tamamı gündelik uygulamada zaten sık karşılaşılanlar olduklarından, özgüllüklerinin ancak kontrollü çalışmalarla araştırılabileceği açıktır. Yine de, klinik uygulamada (1) bu belirti ve bulgular tek başlarına değil de çoğul tanımlar olarak mevcut iseler, ya da (2) herhangi birinin tedaviye cevabı yetersiz ise, ya da (3) herhan-gi biri karakteristik betimsel tanımdan farklı (atipik) özellikler gösteriyorsa, ya da (4) aile üyelerinde benzer belirtilerin mev-cut olduğu fark edilirse, FraX-PM’nin araştırılması uygun olur. Frajl X PM’nin yaygınlığı etiyolojiden bağımsız konan başka birçok psikiyatrik tanınınkinden düşük olmadığına göre, yu-karda sayılan özelliklerle karşılaşıldığında klinik ön tanımlar ara-sına FraX-PM’yi eklemek için daha fazla çalışma sonucu bekle-meye gerek yoktur.

Böyle bir yaklaşımı benimseyerek psikiyatrideki FraX-PM va-kalarının tanınmasını kolaylaştıracak bir algoritmanın duyarlı-lık ve özgüllüğünü sınaama çalışmamız sürmektedir.

- Kokcu A (2010) Premature ovarian failure from current perspective. *Gynecol Endocrinol* 26:555-62.
- Krawczun MS, Jenkins EC, Brown WT (1985) Analysis of the fragile-X chromosome: Localization and detection of the fragile site in high resolution preparations. *Hum Genet* 69:209-11.
- Lubs HA (1969) A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21: 231-44.
- Martin J, Bell J (1943) A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry* 6:154-7.
- Nolin SL, Brown WT, Glicksman A ve ark. (2003) Expansion of the fragile X CGG repeat in females with premutation or intermediate alleles. *Am J Hum Genet* 72: 454-64.
- Pesso R, Berkenstadt M, Cuckle H ve ark. (2000) Screening for fragile X syndrome in women of reproductive age. *Prenat Diagn* 20:611-4.
- Reiss AL, Dant CC (2003) The behavioral neurogenetics of fragile X syndrome: Analyzing gene brain behavior relationships in child developmental psychopathologies. *Dev Psychopathol* 15:927-68.
- Tassone F, Hagerman RJ, Iklé DN ve ark. (1999) FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 84:250-61.
- Toledano-Alhadeff H, Basel-Vanagaite L, Magal N ve ark. (2001) Fragile-X carrier screening and the prevalence of premutation and full-mutation carriers in Israel. *Am J Hum Genet* 69:351-60.
- Verkerk AJ, Pierretti M, Sutcliffe JS ve ark. (1991) Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65:905-14.