

# PANDAS OKB HASTALARINDA AİLESEL KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI VE SERUM OTOANTİKOR DÜZEYLERİ

Gonca Gül ÇELİK\*, Didem ARSLAN TAŞ\*\*,  
Ayşegül Yolga TAHİROĞLU\*\*\*, Eren ERKEN\*\*\*\*, Perihan ÇAM\*\*\*\*\*,  
Ayşe AVCI\*\*\*\*\*, Gülşah SEYDAOĞLU\*\*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) ilişkili çocukluk çağı Obsesif Kompulsif Bozukluğu (OKB) olgularında Anti nükleer Antikor (ANA) pozitifliğinin ve ailesel Kollajen Doku Hastalıkları (KDH) öyküsü sıklığının araştırılmasıdır. **Yöntem:** OKB tanısı ile izlenen hastalara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli - Türkçe (ÇDŞG-ŞY-T). Hastaların serum Anti Streptolysin O (ASO), C Reactive Protein (CRP) ve Anti nükleer Antikor (ANA) düzeyleri ölçüldü. **Sonuçlar:** Bu çalışmada 52 (%57.1) PANDAS, 19 (%20.9) non-PANDAS ve 20 (%22) PANDAS-varyant olmak üzere toplam 91 OKB olgusu yer almıştır. Ailesel KDH öyküsü 34 (%37.4) idi. Bunların 18'i (%52.9) birinci derece, 16'sı (%47.1) ikinci derece yakınları idi. 7 olgu ile Romatoid Artrit (RA) (%20.5) en sık bildirilen KDH idi. Hastalık alt grupları karşılaştırıldığında PANDAS olanlarda 15 (%28,8) ile ANA pozitifliği anlamlı düzeyde fazlaydı (p=.90) **Tartışma:** Bu çalışma PANDAS ve ailesel KDH arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışmalardan biri olması nedeniyle önemlidir. PANDAS OKB' nin Kollajen Doku Hastalığı ile ilişkisini araştıran genetik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** PANDAS, OKB, Kollajen Doku Hastalığı, Anti Nükleer Antikor.

## SUMMARY: FAMILIAL COLLAGEN TISSUE DISEASE AND SERUM LEVELS OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN PANDAS OCD PATIENTS

**Objective:** The aim of this study was to investigate the frequency of familial history of collagen tissue disease and antinuclear antibody (ANA) positivity in cases with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) related to childhood Obsessive Compulsive Disorder. **Method:** To determine psychiatric diagnoses, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Turkish Version (KSADS-PL) was administered to the patients followed up with the diagnosis OCD. Serum levels of Anti Streptolysin O (ASO), C Reactive Protein (CRP) and Anti nuclear Antibody (ANA) were screened. **Results:** There were 91 OCD patients. Among these, 52 patients (57,1%) were diagnosed with PANDAS, 19 (20.9%) were diagnosed with non-PANDAS and 20 (22%) were diagnosed with PANDAS-variant. History of familial CTD was found in 34 (37.4%) of the cases. Among these, 18 (52,9%) were first degree relatives while 16 (47,1%) were second degree relatives. The most commonly reported CTD was Rheumatoid Arthritis as present in 7 patients (20,5%). When each subgroup was compared, ANA positivity was most common in the PANDAS group, present in 15 patients (28,8%) indicating a statistical significance at p=.90. **Discussion:** This study is important for being one of the limited number of studies that searched for an association between familial CTD and PANDAS. There is a need for genetic studies to explore the association between PANDAS OCD and familial collagen tissue disease.

**Key Words:** PANDAS, OCD, Collagen Tissue Disease, Antinuclear Antibody.

## GİRİŞ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) çocukların %1-3'ünü etkileyen nörobiyolojik kökenli bir

bozukluktur (Douglass ve ark. 1995). Etiyolojisi henüz yeterince aydınlatılmamış olmakla birlikte, yaygın kanı gelişimsel, genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol aldığı çok etmenli bir süreçle ilişkili olduğu şeklindedir. Klinik tablonun, genetik/biyolojik yatkınlığın düzeyi, çevresel etmelerin türü/şiddeti ve bununla karşılaştığı sırasında kişinin gelişimin hangi döneminde bulunduğu gibi çok değişkenli bir süreç sonunda belirlendiğine inanılır (Geller 2010, Nicolini ve ark. 2000). Son yıllarda giderek artan biçimde, OKB patofizyolojisinde immün sistemin etyolojideki rolü vurgulanmakta, otoimmün mekaniz-

\*Yrd. Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana

\*\*Yrd. Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve İmmunoloji AD, Adana

\*\*\*Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana

\*\*\*\*Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve İmmunoloji AD, Adana

\*\*\*\*\*Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana

\*\*\*\*\*Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Adana

\*\*\*\*\*Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Adana

maların beyinde serotonin ve dopamin sistemini etkileyerek hastalığın gelişmesine yol açabileceği belirtilmektedir (Allen ve ark. 1995) PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) tanısı ilk kez 1998 yılında Swedo ve arkadaşları tarafından tanımlanmış; böylece psikopatolojide immün sistemin önemi daha açık ve bir neden-sonuç ilişkisine dayandırılacak biçimde vurgulanmıştır (Swedo ve ark. 1998). Bu tanının ayırt edici özellikleri ise çocuklarda A grubu Beta Hemolitik Streptokok (AGBHS) enfeksiyonlarının ardından ani başlayan ya da alevlenen obsesyonların, kompulsyonların veya tiklerin olması ve ataklarla seyretme eğilimi göstermesidir.

PANDAS tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir; 1) Obsesif-kompulsif bozukluk veya bir tik bozukluğunun bulunması; 2) İlk belirtilerin 3 yaş ile ergenlik arasında başlaması; 3) Belirtiler aniden başlaması ya da belirtilerde dramatik alevlenmelerle karakterize gidiş olması; 4) Belirtilerin başlangıcı ya da alevlenmesi ile A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu arasında zamsal bir ilişki bulunması; 5) Alevlenme sırasında nörolojik muayenede anormal bulguların olması (hiperaktivite, koreiform hareketler, tikler) (Swedo ve ark. 1998). AGBHS ile ilgili otoimmün yanıt sonucu gelişen Akut Romatizmal Ateş (ARA), Romatizmal Kardit (RK) gibi diğer durumlarda ailesel geçişin önemi genetik çalışmalarla ortaya konulmuş, ARA olguları ve ailelerinde OKB tanısında kümelenme olduğu gösterilmiştir (Hounie ve ark. 2006). Öte yandan, PANDAS olgularında ailesel kalıtımın rolü hakkında kanıta dayalı bilgi bulunmamaktadır.

OKB için desteklenen ailesel kümelenmenin PANDAS tanısını da içerip içermediği ya da içeriyorsa bu tanıyı alanların ne kadarını açıklayabileceği bilinmemektedir. Biyolojik ve genetik yapının PANDAS'ın klinik özelliklerini, sıklığını, belirti şiddetini ve seyrini ne şekilde etkilediği de aydınlatılmayı bekleyen diğer konulardır (Hoekstra ve Mindereaa 2005, Peterson ve ark. 2002, March 2004).

Antinükleer antikolar (ANA) başta olmak üzere otoantikoların erişkin ruhsal bozukluklarının etyopatogenezinde rolü uzun dönemden beri vurgulanmaktadır (Johnston ve Whaley 1975). Ruhsal bozukluğu olan çocukların ailelerinde otoimmün nedenli kollajen doku hastalıklarını (KDH) araştıran çalışmaların otizm üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (Mouridsen ve ark. 2007, Sweeten ve ark. 2003). PANDAS'lıların ailelerinde KDH artma eğilimine işaret eden öncü veriler bulunmakla birlikte, henüz bu konuyu ele alan kontrollü çalışma bulunmamaktadır (Murphy ve ark. 2010).

Bu araştırmanın amacı PANDAS, non PANDAS ve PANDAS varyant olarak sınıflanmış çocukluk çağı OKB olgularında serum ANA düzeylerinin ve tanı alt gruplarında farklılıkların olup olmadığının incelenmesidir. Çalışmanın diğer bir amacı ise, OKB olgularının ailelerinde KDH öyküsünün değerlendirilmesi ve bu öykünün tanı alt grupları, klinik ve demografik değişkenler tarafından ne şekilde etkilendiğinin araştırılmasıdır.

## YÖNTEM ve GEREÇLER

### Örneklem ve İşlem

Bu çalışmada 6-17 yaşlarında, 91 çocuk/ergen OKB yer almıştır. Örneklem tamamı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran olgulardan oluşmaktadır. Örneklem oluşturulması aşamasında uygun olgulara ve ailelerine çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş, sadece gönüllü olanlar, aydınlatılmış onam sağlandıktan sonra, çalışmaya alınmıştır. Dışlama ölçütleri kabul edilen durumlar şunlardır: psikotik bozukluk, bipolar duygudurum bozukluğu, yaygın gelişimsel bozukluk veya mental retardasyon tanularından birine sahip olmak, genetik nedenleri olabilecek dismorfik/sendromik yüz görünümünün varlığı, immün sistemi baskılayan ilaçlar kullanmak, bilinen bir immün yetmezlik sendromu, hematolojik hastalık veya kanser tanısına sahip olmak.

PANDAS ayırıcı tanısının güvenilir biçimde yapılabilmesi için, enfeksiyon ataklarıyla klinik belirtilerin zamansal ilişkisini kanıtlamak en önemli ve belki de en güç koşuldur. Bu aşamada ailelerden ve olgulardan alınan ayrıntılı öykü kadar, hekimin klinik izlenimi, sık aralıklarla sağlanan izlem ve laboratuvar incelemeleri önem kazanır. Tüm bunlar sağlansa dahi, bazı olgularda aylar hatta yıllar sonra kanıta dayalı ayırıcı tanıya ulaşılabilmektedir. Bu nedenle, çalışmada yer alan örneklem en az 5 yıldan bu yana polikliniğimizde ayakta takip edilen OKB olgularını içermektedir. Yeni tanı almış olgular veya uzun süredir izlense de PANDAS ayırımı için yeterli bilgi ve laboratuvar incelemeye ulaşılamayan olguların çalışmada yer almamasına özen gösterilmiştir. Bilgi toplama ve değerlendirme süreçlerinin sonunda, verilerin analizi aşamasında, OKB olguları PANDAS, non-PANDAS ve PANDAS-varyant şeklinde üç alt gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu ayırım Swedo ve arkadaşlarının 1998 yılında tanımladıkları ölçütler esas alınarak yapılmıştır. PANDAS grubu; en az 2 enfeksiyon atağı ile zamansal ilişkisi gösterilmiş nöropsikiyatrik belirtileri olan olguları içermektedir. Enfeksiyon hastalıkları ve/veya laboratuvar incelemeleri ile ruhsal belirtiler arasında herhengi bir ilişki saptanmayan olgular ise non-PANDAS grubunu oluşturmuştur. Ataklarla seyreden ancak enfeksiyonla doğrudan ilişkisi gösterilemeyen, ruhsal belirtilerle ilişkilendirilen enfeksiyon atakları için güçlü klinik izlenime karşın tıbbi incelemelerle tutarlı biçimde desteklenmeyen, AGBHS dışında atipik ajanlara bağlanan, ruhsal belirtilerin solunum yolu enfeksiyonları dışındaki sistemlerle ilgili (üriner sistem, gastrointestinal sistem v.b.) enfeksiyonlar tarafından tetiklenen olgular PANDAS-varyant olarak sınıflandırılmıştır. (Pavone ve ark. 2006) Çalışma vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

### Veri Toplama Araçları

#### Demografik Veriler Enfeksiyon Hastalıklarının Kaydı

Olguların ve ailelerin demografik bilgilerine çalışmacılar tarafından hazırlanan bilgi formu ile ulaşılmıştır. PANDAS ayırıcı tanısında yönlendirici olabilecek geçmiş enfeksiyon hastalıklarıyla ilgili olarak sorgulanan öyküler arasında; sık enfeksiyon geçirme (tonsillit / farenjit > / = 5-6 atak / yıl), tonsillektomi, penisilin profilaksisi yer almıştır. Ayrıca, ailede OKB/TB, ARA/RK öyküleri sorgulanmıştır. Çalışmanın amaçları doğrultusunda, olguların birinci/ikinci derece yakınlarında KDH olup olmadığı ve bunların aldıkları tanılar (Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Behçet Hastalığı, Romatoid Artrit (RA), Psoriasis, Vitiligo, Multiple Skleroz (MS), Anki-lozan Spondilit (AS), Ayrışmamış Bağ Dokusu Hastalığı, Çölyak Hastalığı, Ailesel Akdeniz Ateşi (AA), bilinen diğer bir KDH) kaydedilmiştir.

#### Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY)

Psikiyatrik tanılar DSM-IV tanı ölçütlerine göre ve ÇDŞG-ŞY (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version, K-SADS-PL) kullanılarak belirlenmiştir (Kaufman ve ark. 1997). Bu araç çocuk ve ergenlerde DSM tanı ölçütlerine göre ruhsal bozuklukları saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gökler ve ark. 2004).

#### Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (ÇY-BOKÖ)

OKB belirtilerinin son 1 hafta içindeki ağırlığını ölçmek için kullanılan araç yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (Scahill ve ark. 1997). Uygulama sonucunda ÇY-BOKÖ toplam puanı yanı sıra kompulsiyon ve obsesyon alt puanları elde edilir. Ayrıca, ölçeğin sonunda yer alan ek itemler ile; içgörü, kaçınma, kararsızlık derecesi, aşırı sorumluluk hissi, hareketlerinde yavaşlama, pa-

## ÇELİK VE ARK.

tolojik kuşku ve global ciddiyet puanları kaydedilir. Ölçeğin Türkçeye uyarlaması ve geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yücelen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Yücelen ve ark. 2000).

### Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya katılan tüm olgulardan biyokimya tüpü içerisine 3 cc venöz kan alınmıştır. Kan örnekleri immunoloji laboratuvarında çalışılmış santrifüj edilip serum ayrıştırılarak indirekt immunfloresans yöntemi ile çalışılmıştır. (HEp-20-10/Liver (Monkey) hücreleri, EUROIMMUN, Lübeck, Germany; cut-off değeri:1:100). Florescent parlaklık derecesine göre +, ile ++++ arasında derecelendirilmiştir. Ayrıca, PANDAS ayırıcı tanısı için serum Antistreptolizin-O (ASO) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri rutin olarak incelenmiştir.

### İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel analizler SPSS for Windows programı 16.00 sürümü ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilks testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenlerde normal dağılım belirlenememesi nedeni ile sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması çapraz tablolar ve ki kare testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmada 52 (%57.1) PANDAS, 19 (%20.9) non-PANDAS, ve 20 (%22) PANDAS-varyant olmak üzere toplam 91 OKB olgusu yer almıştır. Üç tanı grubu psikiyatrik belirtilerin başladığı yaşa göre kıyaslandığında; belirtileri 11 yaş ve/veya daha önce başlayanların oranı PANDAS grubunda, non-PANDAS ve PANDAS-varyant gruplarından yüksek bulundu (n:50 %96.1; n:15, %78.9; n:18, %90.0; p=.075). PANDAS grubunda erkek olguların oranı kızlardan belirgin biçimde fazla iken, (E / K: 32 / 20; %61.5 / %38.5), non-PANDAS (E / K: 5/14; %26.3 / %73.7) ve

PANDAS-varyant (E / K: 7/13; %35.0 / %65.0) gruplarında kızlar erkeklerden yüksek oranlarda belirlendi. Gruplar arasında cinsiyetlerin dağılımıyla ilgili belirlenen farklılık istatistiksel olarak da anlamlı idi (p=.013). Tanı alt gruplarına göre demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

### Klinik özellikler ve KDH

Ailede KDH öyküsü bildiren toplam 34 (%37.4) olgu vardı. Bunların 18'inde (%52.9) etkilenen birey anne-baba gibi birinci derece yakınlarından biri, 16'sında (%47.1) ise kuzen, teyze, dayı, hala, büyükanne ve büyükbaba gibi ikinci derece yakınlarından biri idi. RA (n:7, %20.5) en sık bildirilen KDH iken, bunu vitiligo (n:6, %17.6), ayrışmamış KDH (n:6, %17.6), psoriasis (n:5, %14.7), Behçet hastalığı (n:3, %8.8), AS (n:2, %5.8), çölyak hastalığı (n:2, %5.8), SLE (n:1, %2.9), MS (n:1, %2.9) ve AA (n:1, %2.9) tanılarını izlemekteydi.

Enfeksiyonların ardından ani başlayan veya şiddetlenen ruhsal belirtiler; ailede KDH öyküsü olan 34 olgunun 29'una karşılık, KDH öyküsü olmayan 57 olgunun 37'sinde kaydedilmiştir (sırasıyla; %85.3; %64.9; p=.035). Benzer olarak; penisilin profilaksisi (p=.015) öyküsü ailede KDH öyküsü olanlarda anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Hastada tonsillektomi öyküsünün ailede KDH öyküsü olanlardaki sıklığı istatistiksel olarak sınırlı anlamlılıkta bulunmuştur (p=.054).

Ailede KDH öyküsünü olan ve olmayan olgular arasında, ailede ARA/RC ve OKB/TB öykülerinin sıklığında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Demografik ve klinik özelliklere göre ailede KDH öyküsünün analizi ile ilgili veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

### OKB alt Grupları ve Demografik Veriler

Ergenlikten sonra AGBHS enfeksiyonu için serolojik inceleme sonuçları nadiren pozitif bulun-

**Tablo 1:** Tanı alt gruplarında demografik ve klinik özellikler

	<b>Toplam OKB n (%)</b>	<b>PANDAS n (%)</b>	<b>N-PANDAS n (%)</b>	<b>PANDAS-V n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet</b>					
Kız	47 (51.7)	20 (38.5)	14 (73.6)	13 (65.0)	
Erkek	54 (59.3)	32 (91.5)	5 (26.3)	7 (35.0)	<b>.013</b>
<b>Belirti Başlangıcı</b>					
<11 yaş	83 (91.2)	50 (96.1)	15 (78.9)	18 (90.0)	
>11 yaş	8 (8.8)	2 (3.8)	4 (21.1)	2 (10.0)	.075
<b>Klinik Özellikler</b>					
Penisilin profilaksisi	52 (51.1)	40 (76.9)	3 (15.8)	9 (45.0)	<b>.0001</b>
Tonsillektomi	34 (37.4)	29 (55.7)	-	5 (25.0)	<b>.0001</b>
<b>Eştanılar</b>					
DEHB	67 (73.6)	41 (78.8)	9 (47.4)	17 (85.0)	<b>.012</b>
TB	26 (28.5)	17 (32.7)	2 (10.5)	7 (35.0)	.144
AB	42 (46.1)	22 (42.3)	11 (57.9)	9 (45.0)	.503
<b>Aile Öyküsü</b>					
ARA/RC	75 (82.4)	50 (96.1)	9 (47.4)	16 (80.0)	<b>.0001</b>
OKB/Tik	78 (85.7)	48 (92.3)	13 (68.4)	17 (85.0)	<b>.039</b>
KDH	34 (37.4)	22 (42.3)	5 (26.3)	7 (35.0)	.455
<b>Laboratuvar</b>					
ANA Pozitif	19 (20.9)	15 (28.8)	2 (10.5)	2 (10.0)	.090

N: non, V: Varyant, ARA: Akut Romatizmal Ateş, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, TB: Tik Bozukluğu, AB: Anksiyete Bozukluğu, KDH: Kollajen Doku Hastalığı, ANA: Antinükleer Antikor.

**Tablo 2.** Ailede Kollajen Doku Hastalığı Öyküsünün Demografik ve Klinik Özelliklere Göre İncelenmesi.

	<b>Ailede KDH Var n (%)</b>	<b>Ailede KDH Yok n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	14 (41.2)	33 (57.9)	
Erkek	20 (58.8)	24 (42.1)	.123
<b>Belirti Başlangıcı</b>			
<11 yaş	31 (91.2)	52 (91.2)	
>11 yaş	3 (8.8)	5 (8.8)	.993
<b>Klinik Özellikler</b>			
Penisilin Profilaksisi	25 (73.5)	27 (47.4)	<b>.015</b>
Tonsillektomi	17 (50.0)	17 (29.8)	.054
<b>Aile Öyküsü</b>			
ARA	31 (91.2)	44 (77.2)	.090
OKB/Tik	31 (91.2)	47 (82.5)	.250

KDH: Kollajen Doku Hastalığı.



makta; 12 yaşından sonra toplumun %98'inde BHS karşı bağışıklık güçlenmekte; buna bağlı komplikasyonlar ise azalmaktadır (Fischetti 1997). Bu nedenle PANDAS tanısı için 12 yaş kriteri hastaların %98'ine göre ayarlanmıştır ve olguların çoğunun bu yaştan önce tanı aldığı veya tedavi için başvurduğu sanılmaktadır (Swedo ve ark. 2004). Ayrıca hastalığın erken yaşlarda başlaması hastalık belirtileri yanında erkek cinsiyet ve DEHB eş tanısının sıklıkla birlikte görüldüğü de literatürde de vurgulanmaktadır (Chabane ve ark. 2005, Geller ve ark. 2001). Benzer olarak, çalışmamızda DEHB eştanısı, erkek cinsiyet ve 11 yaşından önce belirti başlangıcı olan grubun güçlü biçimde PANDAS'ı yordadığı söylenebilir.

#### **Ailesel OKB, ARA ve Otoimmün Hastalık Öyküleri ve PANDAS İlişkisi**

AGBHS nin, PANDAS patofizyolojisindeki rolü streptokok enfeksiyonuna yanıt sırasında oluşan otoantikorların bazal gangliyon hücre yüzeylerindeki moleküllerle çapraz reaksiyonuna bağlı nöron hasarı ile açıklanmaktadır. Benzer şekilde KDH olan ergenlerde otoantikorların kore ve hareket bozukluklarının gelişmesinde suçlanması, fenotipik görünüm açısından süreklilik gösterildiğini düşündürmektedir (Reiner ve ark. 2011).

Ailede KDH bildiren olguların %91.2'sinde aynı zamanda ailede ARA öyküsü bulunmasına karşın, bu oran KDH olmayanlar arasında %77.2 olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da dikkat çekicidir. Ailede ARA öyküsünün KDH ile paralel artış göstermesi nedensel ilişki olasılığını akla getirmektedir. Bu fikri destekler nitelikte, ARA hastalarında tip-IV kollajene karşı gelişen otoantikorların sağlıklı kontrollerle göre daha sık bulunduğu gösterilmiştir (Dinkla ve ark. 2003). Bulgularımız ailede ARA öyküsünün sorgulanmasının PANDAS ayırıcı tanısına katkı sağlayacağını bildiren önceki çalışmaları desteklemektedir (Swedo ve ark. 1998, Giulino ve ark. 2002).

Murphy ve arkadaşlarının (2010) çalışmasında, PANDAS-OKB olgularının annelerinde herhangi bir KDH, özellikle de SLE tanısı alanların oranı, diğer OKB olgularının annelerine kıyasla anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yer alan OKB olgularının ailelerinde, RA en sık bildirilen KDH olarak kaydedilmiştir. Çalışmalar arasında KDH alt tipi açısından gözlenen bu farklılık örneklem gruplarına ait özellikler, örneklem sayıları ve bölgesel genetik farklılıklarla ilişkili olabilir. KDH başlığı altındaki tanılar arasında, RA başta olmak üzere MS ve SLE'ye yakınlık oluşturan genetik etmenlerin HLA sistemiyle ilgili olduğu düşünülmektedir (Orozco ve ark. 2006, Oksenberg ve ark. 2008). Farklı çalışmalarda öne çıkan tanının değişmesi, bu tanıların benzer etyolojik ve/veya genetik etmenlere dayanmasıyla da açıklanabilir. Çalışmamızda 18 hastanın birinci derece yakınında KDH öyküsü toplumda beklenenden fazladır. Birden fazla KDH'nın birlikte görülme olasılığının yüksek olduğu bildirilmektedir. Örneğin, SLE olgularının ailelerinde başta SLE ve RA olmak üzere ailesel KDH için kümelenme olduğu bildirilmektedir. (Aларcon-Segovia ve ark. 2005). Ayrıca Beyin Manyetik Rezonans Spektroskopi çalışmalarında RA hastalarında inflamasyon ve monosit infiltrasyonunun göstergesi olan kolin sinyallerinde artış belirlenmiştir. Dahası kolin/kreatin oranları eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (Emmer ve ark. 2009). Bu durum otoimmün hastalıkların eklem aralığı, kalp gibi sistemik tutulumlarının yanında santral sinir sistemi tutulumlarının da PANDAS benzeri nöropsikiyatrik tabloya neden olabileceğini öne sürülebilir. Sonuç olarak bu çalışmada da PANDAS ve diğer KDH'nın bazı paylaşılmış risk etkenleriyle ilgili (sitokinler, hücrel disfonksiyon, genetik, HLA varyasyonları v.b.) fenotipik bir süreklilik gösterdiği düşünülebilir (Brown 2009). Başka bir deyişle de PANDAS hastaları erişkinlik döneminde KDH açısından risk altında olabildikleri gibi erişkin KDH olan bireylerin çocukluk döneminde de PANDAS klinik bulguları ile uyumlu olup olmadıkları izlem çalışmalarıyla da desteklenmelidir.

Bununla birlikte PANDAS ve ailesel KDH birlikteliğinin, PANDAS-OKB hastalığının kalıtlıbilirliği ile ilişkilendirilmesinin yanında, çocukluk çağı OKB'nin tedavisinde ne gibi etkilerinin olacağı ise belirsizdir.

### Eştanılar

OKB ye eşlik eden ruhsal bozukluklar %50-74'e varan sıklıkta bildirilmektedir. Çocuk ve ergenlerde OKB'ye eşlik eden tanıların varlığı hastanın işlev kaybını artırması, uzun dönem seyri ve tedavi seçimini etkileyebilmesi nedeniyle önemlidir (Farrell ve ark. 2012; Janowitz ve ark. 2009, Masi ve ar. 2006). Eşlik eden TB özellikle çocuklukta başlayan OKB olguları arasında yaygındır ve uzun dönemde daha iyi gidiş için gösterge kabul edilmektedir (Himle ve ark. 2007). İstatistiksel anlamlılığı sınırlı olmakla birlikte, TB eştanısı PANDAS grubunda diğer tanı alt gruplarından daha sık bulunmuştur; ve bu bulgu önceki çalışmaların sonuçlarıyla da uyumludur (Swedo ve ark. 1998, Giulino ve ark. 2002). Leckman ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmada özellikle tiklerin eşlik ettiği OKB grubu, erken başlangıçlı, erkek olguların ağırlıkta olduğu, sıklıkla DEHB'nin de bulunduğu, SSRI tedavilerine düşük yanıt veren, ailesel geçişe daha meyilli bir klinik alt grup olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle tiklerin eşlik ettiği OKB olgularında ailesel geçişin önemli olduğu ve PANDAS ayırıcı tanısının öncelikle ele alınması gerektiği düşünülebilir.

Çocukluk çağı OKB olgularında, TB gibi DEHB eştanısı da genel toplumdaki ve geç başlangıçlı OKB olgularından daha siktir (Sheppard ve ark. 2010). Dahası, DEHB eştanısının özellikle PANDAS grubunda daha yaygın olduğu düşünülmektedir (Masi ve ark. 2006, Swedo ve ark. 1989). Bu çalışmada, PANDAS grubunda DEHB eştanısı oranı diğer tanı alt gruplarından belirgin biçimde daha siktir. DEHB ve PANDAS birlikteliğini ortak nedensellik açısından destekleyen ilginç nörokimyasal veriler bulunmaktadır. PANDAS olgularındaki otoantikörlerin, DEHB etyolojisinde önemli olan dopamin reseptörle-

rine karşı olduğu gösterilmiştir (Cunningham 2012). Yapılan görüntüleme çalışmalarında, PANDAS olgularının striatumunda DEHB olguları için tanımlanana benzer dopaminerjik işlev ve hacim değişiklikleri bildirilmiştir (Carmona ve ark. 2009). Özetle, DEHB, OKB ve TS'nin ortak etyolojiye sahip bir klinik yelpaze içinde buldukları bilgisi özellikle PANDAS grubunu işaret ediyor olabilir (Gaze ve ark. 2006).

### Serum ANA pozitifliği ve PANDAS ilişkisi

Yaygınlık çalışmalarına göre, serum ANA pozitifliği 12 yaş ve üzerinde %13.8 olarak bildirilmiştir (Satoh ve ark. 2012). PANDAS grubunda %28.8 olarak belirlenen ANA pozitiflik oranı genel toplumda beklenenin yaklaşık 2 katı olması nedeni ile dikkat çekicidir. İstatistiksel anlamlılığı sınırlı olmakla birlikte, ANA pozitifliğinin PANDAS grubunda diğer iki gruptan yaklaşık 2-3 kat fazla olması da çalışmanın hipotezini destekler görünmektedir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biridir. Ek olarak, örneklemin tamamı etnik çeşitlilik bakımından karmaşık bir yapıya sahip olan Çukurova Bölgesinden gelmektedir. Toplum yansıtan bilgilere ulaşmak için farklı bölgelerden olguların oluşturacağı geniş örneklemi ve kontrol olgularını içeren kesitsel araştırmalara ihtiyaç vardır. İzlem çalışmalarından elde edilecek bilgiler tanı alt gruplarının klinik özellikleri, uzun dönem seyri ve tedavi yanıtlarını etkileyen durumların açıklığa kavuşturulmasının yanında, etkin tedavi yaklaşımlarının gelişmesi gibi önemli katkılar sağlayabilir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma PANDAS ve otoimmün kökenli KDH arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışmalardan biri olması nedeniyle önemlidir. Otoimmün mekanizmaların aynı aileden benzer yatkınlıkla-

## ÇELİK VE ARK.

ra sahip bireyler arasında geniş bir yelpaze oluşturan farklı klinik tablolara yol açtığı sanılmaktadır. Çalışmamızda elde edilen veriler bu teoriyi destekliyor olabilir. Pek çok bilinmeyene karşın, konu hakkında güncel eğilim; immün etyolojiye sahip nöropsikiyatrik bozuklukların gen çevre etkileşimi olarak da adlandırılan “epigenetik” kuram çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiği şeklindedir (Bagot ve Meaney 2010). Benzer risklere sahip kişilerde hastalık gelişip gelişmeyeceğinin, gelişecek hastalığın ne olacağı ya da nasıl bir seyir göstereceği, daha da önemlisi tüm bunların neye göre belirlendiği tam olarak bilinmemektedir. Klinik ve toplum örneklemelerinde fiziksel ve ruhsal durumların geniş bir bakış açısıyla ele alındığı tarama ve izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH ve ark. (2005) Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 52: 1138-1147.
- Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE ve ark. (1995) Case study: A new infection triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 307-311.
- Bagot RC, Meaney MJ (2010) Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 752-771.
- Brown RS (2009) Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr* 21(4): 523-528.
- Carmona S, Proal E, Hoekzema EA ve ark. (2009) Ventr-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 66: 972-927.
- Chabane N, Delorme R, Millet B ve ark. (2005) Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *J Abnorm Child Psychol* 46:881-887.
- Cunningham MW (2012) Streptococcus and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol* 24: 408-416.
- Dinkla K, Rohde M, Jansen WTM ve ark. (2003) Rheumatic fever-associated *Streptococcus pyogenes* isolates aggregate collagen. *J Clin Invest* 111: 1905-1912.
- Douglass HM, Moffitt TE, Dar R ve ark. (1995) Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 34: 1424-1431.
- Emmer BJ, van der Bijl AE, Huizinga TW ve ark. (2009) Brain Involvement in Rheumatoid Arthritis. A Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Arthritis Rheum* 60: 3190-3195.
- Farrell L, Waters A, Milliner E ve ark. (2012) Comorbidity and treatment response in pediatric OCD: A pilot study of group cognitive-behavioral treatment. *Psychiatry Res* 199: 115-123.
- Fischetti V (1997) The Streptococcus and the host. Present and future challenges. *Adv Exp Med Biol* 418: 15-20.
- Gaze C, Kepley HO, Walkup JT ve ark. (2006) Co-occurring psychiatric disorders in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 21: 657-664.
- Geller DA (2010) Obsessive-Compulsive Disorder. *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry* içinde, Dulcan MK (ed), American Psychiatric Publishing Inc, Washington DC, s: 349-363.
- Geller DA, Biederman J, Faraone SV ve ark. (2001) Disentangling chronological age from age of onset in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:169-178.
- Giulino L, Gammon P, Sullivan K ve ark. (2002) Is parental report of upper respiratory infection at the onset of obsessive-compulsive disorder suggestive of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection? *J Child Adol Psychopharmacol* 12: 157-164.
- Gökler B, Ünal E, Pehlivanlı B ve ark. (2004) Reliability And Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T). *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 11: 109-117.
- Himle MB, Woods DW, Conelea CA ve ark. (2007) Investigating the effects of tic suppression on premonitory urge ratings in Children and adolescents with Tourette's syndrome. *Behav Res Therapy* 45: 2964-2976.



- Hoekstra PJ, Minderaa RB (2005) Tic disorders and obsessive-compulsive disorder: is autoimmunity involved? *Int Rev Psychiatry* 17: 497-502.
- Hounie AG, Pauls DL, Rosario-Compas ve ark. (2006) Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders and Rheumatic Fever: A Family Study. *Biol Psychiatry* 61: 266-272.
- Janowitz D, Grabe HJ, Ruhrmann S ve ark. (2009) Early onset of obsessive-compulsive disorder and associated comorbidity. *Depress Anxiety* 26: 1012-1017.
- Johnston E, Whaley K (1975) Antinuclear antibodies in psychiatric illness: Their relationship to diagnosis and drug treatment. *BMJ* 2: 724-725.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark. (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age Children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 980-988.
- Leckman, JF, Denys, DD, Simpson HB ve ark. (2010) Obsessive-compulsive disorder: A review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety* 27: 507-527.
- March JS (2004) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS): implications for clinical practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 927-929.
- Masi G, Millepiedi S, Mucci M ve ark. (2006) Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in referred children and adolescents. *Compr Psychiatry* 47: 42-47.
- Murphy TK, Storch EA, Turner A ve ark. (2010) Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol* 229: 243-247.
- Mouridsen SE, Rich B, Isager T ve ark. (2007) Autoimmune diseases in parents of children with infantile autism: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 49: 429-432.
- Nicolini H, Arnold P, Nestadt G ve ark. (2000) Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 170: 7-14.
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S ve ark. (2008) The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet* 9: 516-26.
- Orozco G, Rueda B, Martin J ve ark. (2006) Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 60: 656-662.
- Pavone P, Parano E, Rizzo R ve ark. (2006) Topical Review: Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection: Sydenham chorea, PANDAS and PANDAS variants. *J Child Neurol* 2006 21:727
- Peterson BS, Leckman JF, Tucker D ve ark. (2002) Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57: 364-372.
- Reiner P, Galanaud D, Leroux G ve ark. (2011) Long-term outcome of 32 patients with chorea and systemic lupus erythematosus or antiphospholipid antibodies. *Mov Disord* 26: 2422-2427.
- Satoh M, Chan EKL, Ho LA ve ark. (2012) Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States *Arthritis Rheum* 64: 2319-2327.
- Scahill L, Riddle MA, Mc Swiggin-Hardin M ve ark. (1997) Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 844-852.
- Sheppard B, Chavira D, Azzam A ve ark. (2010) ADHD Prevalence and Association with Hoarding Behaviors in Childhood-Onset OCD. *Depress Anxiety* 27: 667-674.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL (2004) The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 113: 907-911.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey ve ark. (1998) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155: 264-271.
- Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H ve ark. (1989) Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Arch Gen Psychiatry* 46: 335-3341.
- Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ ve ark. (2003) Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 112: e420.
- Yücelen A, Arman V, Topçuoğlu G ve ark. (2000) Çocuklar için Yale-Brown obsesif kompulsif geçelik ve güvenilirlik değerlendirmesi. 10. Ulusal Çocuk ve Ergen Kongresi poster bildiri, Sarıyerme, Türkiye.