

STREPTOKOK ENFEKSİYONLARI İLE İLİŞKİLİ PEDIATRİK OTOİMMÜN NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR: BİR GÖZDEN GEÇİRME

Neşe Perdahlı Fiş*

ÖZET

Amaç: Tik ve /veya obsesif kompulsif belirtileri olan çocuk hastaların bir grubunda belirtilerin ortaya çıkışının ya da varolan belirtilerin şiddetlenmesinin streptokok enfeksiyonu ile ilişkili olduğu dikkat çekmektedir. Bu alt grup "PANDAS" şeklinde bir kısaltma ile tanımlanmaktadır. Bu yazının amacı, streptokok enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen bu nöropsikiyatrik belirtileri gösteren olgularla ve altta yatan muhtemel etyopatogenetik mekanizmalarla ilgili makalelerin gözden geçirilmesidir. **Yöntem:** Literatürdeki streptokok enfeksiyonu ile Tik ve Obsesif Kompulsif Bozukluk arasındaki ilişkiyi inceleyen makaleler taranmış ve bunlar arasından 32 makale araştırmaya dahil edilmiştir. **Sonuç:** Çocukluk çağı Tik ve Obsesif Kompulsif Bozukluğu içinde streptokok enfeksiyonu ile ilişkili bulunan bir alt grubun "PANDAS" şeklinde sınıflandırılabilceği, bu alt grubun ortak, büyük olasılıkla otoimmün, bir etyopatogeneze sahip olduğu fikri yaygın olarak kabul görmektedir. Ancak streptokok enfeksiyonun tanımlanması ve nöropsikiyatrik belirtilerle arasında zamansal ilişki kurulması konusunda halen bazı güçlükler bulunmaktadır. **Tartışma:** Bir grup hastada ortak nedensel bir süreç bulunması ile birlikte semptomatik tedavinin yanı sıra, nedene yönelik tedavi seçeneklerinin de kullanılabilmesi anlamına gelecektir. Ancak bunun için; streptokok enfeksiyonu, kolonizasyon ve mikroorganizma ile karşılaşma ayırımı ile ilgili ölçütlerin oluşturulması ve altta yatan olası mekanizmayı tedavi etmeye yönelik özgül tedavilerle ilgili geniş hasta sayılı ve kontrollü araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Streptokok Enfeksiyonu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Tik Bozukluğu

SUMMARY: PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL INFECTIONS (PANDAS): A REVIEW

Object: In a group of children with tic and/or obsessive compulsive disorder, occurrence or exacerbations of symptoms is found to be related to streptococcal infections. This subgroup of patients is classified as "PANDAS". The object of this article is to make a review of articles in literature, which are concerned with the relation of streptococcal infections with such neuropsychiatric disorders and, of those which are concerned with the possible etiopatogenetic mechanisms associated with this subgroup of patients. **Method:** Articles related to this subject are examined and 32 of them are reviewed. **Results:** A subgroup of children with obsessive compulsive or tic disorders can be classified as "PANDAS". This subgroup has its common, possibly autoimmune, etiopatogenic mechanism. But, there are some difficulties in defining the streptococcal infection and the temporal relation between the infection and occurrence or exacerbation of neuropsychiatric symptoms. **Discussion:** It will be useful to classify a subgroup as "PANDAS", because in such a case it may be possible to use specific treatment modalities according to the etiopatogenetic mechanism, in addition to the symptomatic treatment of the disease. However, there is still need for investigations in order to establish the criteria for the differentiation of streptococcal infection from colonization and from exposure to the microorganism and in order to find specific treatments for the underlying pathogenic process.

Key Words: Streptococcal Infections, Obsessive Compulsive Disorder, Tic Disorder

GİRİŞ

Son yıllarda bazı çocukluk çağı Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)'lerinin ve Tourette Sendromu (TS)'nin oluşumunda streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen otoimmünitenin önemli rolü

olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasında olası bir bağlantı olduğuna dair sonuçlar elde edilmektedir (Swedo ve ark. 1994, Swedo ve ark. 1998, Tucker ve ark. 1996).

* Dr., Arş.Gör., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

Tik ve/veya obsesif-kompulsif belirtileri olan bir grup çocuk hastada, belirtilerin bir süreliğine şiddetlenmesi streptokokkal enfeksiyonlarla bağlantılı bulunmuştur (Allen ve ark. 1995, Kiessling ve ark. 1994). Bu alt grup streptokokkal enfeksiyonlarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk (Pediatric Autoimmune Neuro-psychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) anlamına gelen PANDAS şeklinde bir kısaltma ile tanımlanmıştır (Swedo ve ark. 1998). Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH) tarafından PANDAS olgularına tanı koymak için kullanılan klinik ölçütler (Swedo ve ark. 1998) şu şekilde sıralanabilir:

1. OKB ya da bir tik bozukluğu bulunması (DSM III-R ya da DSM IV ölçütleri)
 2. 3 yaş ile ergenlik başlangıcından önceki dönem arasında başlaması
 3. Belirti şiddetinin ataklar halinde artıp azalması: Belirtiler ani başlar ya da hastalık sırasında ciddi bir şekilde alevlenir; belirtiler genellikle ataklar arasında belirgin derecede azalır ve bazen de ara dönemde tamamen kaybolur.
 4. Belirtilerin başlamasının ya da alevlenmesinin A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu ile zamansal ilgisinin olması: Pozitif boğaz kültürü ve/veya yüksek ASO titreleri saptanır.
 5. Nörolojik anormalliklerle birliktelik olması: Alevlenme sırasında nörolojik muayenede hiperaktivite, koreiform hareketler ve tikler gibi anormallikler saptanır. Korenin tek başına bulunması Sydenham koresi tanısını düşündürmemiştir.
- Sydenham koresi özellikle çocukluk çağında A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında yaklaşık 6-9 ay içinde başlayan istemsiz koreiform hareketlerle karakterize bir klinik tablodur. Sydenham koresinde klinik tabloyu oluşturan mekanizma; A grubu beta hemolitik streptokoklara karşı oluşan antikorların otoimmün bir yanıt sonucu bazal ganglia hücreleriyle reaksiyona girmeleri ve istemsiz hareketlerin ortaya çıkmasıdır. Sydenham koresi gelişen çocukların kore öncesinde sıklıkla tik ya da obsesif-kompulsif belirtileri olduğu dikkat çekmiştir. Bu klinik gözlemden yola çıkılarak ço-

cukluk çağında görülen tik ve/veya obsesif-kompulsif belirtilerin bazı hastalarda ortaya çıkışının Sydenham koresine benzer şekilde streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen otoimmüniteye bağlı olarak ortaya çıkabileceği fikri üzerinde durulmuştur.

Bu yazıda nöropsikiyatrik belirtiler gösteren ve streptokok enfeksiyonu ile bağlantılı olduğu düşünülen bu alt grubun tanımlanması, tanımlanırken karşılaşılan güçlükler ve bahsedilen nöropsikiyatrik belirtilerin oluşum mekanizmaları ile ilgili makaleler gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Hümmoral İmmünite'nin Rolü:

Streptokok enfeksiyonları sonrasında nöropsikiyatrik belirtilerin oluşması ya da varolanların şiddetlenmesinin antinöronal antikorlarla oluşturulan tek bir nöroimmünolojik işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Moore 1996, Swedo 1994). Bir başka deyişle A grubu beta hemolitik streptokoklara karşı oluşturulan antikorların bazal ganglia hücreleriyle reaksiyona girerek inflamatuvar cevap oluşturabilecekleri ve bu inflamatuvar cevabın tik, kore, hiperaktivite, dikkat eksikliği, obsesif kompulsif belirtiler gibi nöropsikiyatrik belirtileri başlatabileceği ya da var olanları alevlendirebileceği fikri ortaya atılmıştır (Swedo 1994, Swedo ve ark. 1994). Bu hipotez iki grup çalışmadan elde edilen verilerle desteklenmektedir. Çocukluk çağı başlangıçlı OKB ve Tourette Sendromu ile ilgili çalışmalar ilk grubu oluştururken, ikinci grubu da Sydenham koresi ile ilgili araştırmalar oluşturmaktadır (Kiessling ve ark. 1993, Leonard ve ark. 1993, Swedo ve ark. 1989, Swedo ve ark. 1993, Swedo 1994, Swedo ve ark. 1994).

Tik Bozukluğu / Tourette Sendromu ve Streptokok Enfeksiyonu İlişkisi ile İlgili Çalışmalar:

Tourette sendromu (TS), çocukluk çağı başlangıçlı, en az bir yıl süren, başlıca klinik tabloyu kronik motor ve vokal tiklerin oluşturduğu kalıtsal bir hastalıktır (APA, DSM-IV). Uzunca bir süre bu durumun psikojenik nedenlerle ortaya çıktığı düşünülmüş, ancak 1970'lerde olguların

bazı ailelerde toplandığı ve ailede vertikal (nesilden nesile) geçiş olduğu saptanmıştır (Pauls ve ark. 1981). Tourette sendromunun patogenezinde kalıtsal faktörlerin güçlü rolleri olduğuna ilişkin kanıtların yanı sıra, çalışma sonuçları çevresel faktörlerin de önemini ortaya çıkarmıştır (Baron ve ark. 1981, Comings ve ark. 1984, Pauls ve ark. 1986).

Rhode Island'da bir streptokok salgını sonrasında bazı hastalarda streptokok enfeksiyonu ve ani başlayan tikler arasında zamansal bir ilişki olduğu bulunmuştur. Yazarlar tikleri olan 30 hastanın ve herhangi bir hareket bozukluğu olmayan kontrol grubunun serumlarında kaudat çekirdeğe karşı yönelmiş olan antikorları araştırmışlar; tikleri olanlarda %45, kontrol grubunda ise %20 oranında pozitiflik saptanmıştır (Kiessling ve ark. 1993). Husby ve arkadaşlarının 1976 yılında yaptığı bir çalışmada da Sydenham koreli olgularda subtalamik çekirdeklere yönelmiş antinöronal antikorlar hastaların %46'sında pozitif bulunmuştur. Bu iki çalışma sonucu karşılaştırıldığında saptanan oranların birbiriyle benzerlik gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu bulgudan yola çıkarak yazarlar, tiklerin en azından bazı olgularda Sydenham koresindekine benzer şekilde streptokok antijenlerine çapraz reaksiyon sonrasında oluşan antinöronal antikorlar nedeniyle gelişmiş olabileceği fikrini ortaya atmışlardır (Kiessling ve ark. 1993).

TS'da bazal gangliyalarda patolojik değişiklikler olduğu bilinmektedir. Ancak bazal gangliyalarda hangi nedene bağlı olarak etkilendiğine dair farklı görüşler ve yapılan çalışmalarda farklı bulgular yer almaktadır. Yukarıda sözü edilen streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen otoimmünite bunlardan sadece biridir, başka bir örnek olarak Palumbo ve arkadaşları (1997) tarafından yayınlanan bir yazıdan söz edilebilir. Burada normal bazal ganglia gelişim sürecini bozan bir dizi genetik ve çevresel durumun "gelişimsel bazal ganglia sendromu" diye tanımlanabilen bir klinik sendroma yol açtığından söz edilmektedir (developmental basal ganglia syndrome). Bu bakış açısıyla TS'nun heterojen bir etyopatogenzinin olduğu; immünitenin olası mekanizmalar-

dan sadece biri olabileceği fikri üzerinde durulmaktadır. Kurlan tarafından 1998'de yayınlanan Tourette Sendromu- PANDAS ilişkisi ile ilgili bir yazıda TS'na PANDAS'ın bir bulgusu gözüyle bakmak yerine enfeksiyon sonrasında immünite ile bağlantılı mekanizmaların TS-benzeri bulguları oluşturabileceği belirtilmektedir (Kurlan 1998).

Karşıt Görüşler:

TS belirtileri gösteren olguların etiyopatogenezinde streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen otoimmünitenin ne derece belirleyici olduğu konusunda çelişkiler sürmektedir. Antinöronal antikorlar TS'lu hastaların sadece bir grubunda bulunmaktadır (Allen ve ark. 1995, Kiessling ve ark. 1993, Kiessling ve ark. 1994, Singer ve ark. 1997). Antikorların bazı hastalarda bulunmaması, streptokok enfeksiyonu ile belirtilerin başlangıcı arasında aylara dek varan uzun bir sürenin geçmiş olması ile de açıklanmaya çalışılmıştır. Antinöronal antikorların aynı zamanda sağlıklı kontrollerde bulunabildiği gösterildiğinden bazı yazarlar tarafından TS ya da OKB için özgül bir bulgu olmadığı düşünülmüştür. Ayrıca antikor olsa bile her zaman Anti Streptolizin-O (ASO) ve anti DNA'az B titreleri gibi bazı streptokok enfeksiyonu göstergeleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamayabileceği de bildirilmiştir (Murphy ve ark. 1997).

OKB ve Sydenham Koresi- Streptokok Enfeksiyonu İlişkisi ile İlgili Çalışmalar:

Çocukluk başlangıçlı OKB, bir dönem sadece nevroz olarak tanımlanmasına rağmen, son zamanlarda çeşitli nedensel faktörlerle ilişkili olan bir nörobiyolojik bozukluk olarak kabul edilmektedir. Bu faktörler arasında; genetik yatkınlık, nörofizyolojik farklılıklar, ve bölgesel beyin işlev bozukluğu da bulunmaktadır (Rapoport 1989). Streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen otoimmünitenin de diğer bir nedensel faktör olduğu ileri sürülmüştür (Swedo 1994, Swedo ve ark. 1994).

Sydenham koresi'nin streptokok antijenlerine karşı oluşan otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkan bir klinik tablo olduğu bilinmektedir. Bu bulgu ve buna ek olarak Sydenham koreli hastalarda sıklıkla obsesif kompulsif belirtilerin hastalığa eşlik etmesi göz önüne alındığında bu iki bozukluğun ortak bir nedensel temelini olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Söz edilen bu otoimmün yanıtın OKB belirtilerinin oluşumundaki rolü ile ilgili çalışmaların sayısı son 10-15 yılda artmıştır. Asbahr ve arkadaşları (1999) tarafından yayınlanan; iki ayrı Sydenham koresi atağı geçiren 4 hastadan oluşan bir olgu serisi sunumunda ilk atak sırasında iki hastada, ikinci atak sırasında ise hepsinde OKB belirtileri olduğu bulunmuş. Belirtilerin şiddetleri kıyaslandığında 1 hastada belirti şiddeti iki atak arasında değişmezken, diğer 3 hastada ikinci atakta belirtilerin şiddetinde artış olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde Perlmutter ve arkadaşları (1998) tarafından yapılan bir olgu sunumunda sık A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu geçiren bir kız çocuğundan söz edilmektedir. Bu olgu nöropsikiyatrik belirtilerle giden iki atak geçirmiş, hastanın ikinci atak sırasındaki tik ve OKB belirtilerinin daha şiddetli olduğu saptanmıştır.

Bir başka çalışmada romatizmal ateş geçiren ve Sydenham koresi olan 30 hasta ile romatizmal ateş geçiren fakat Sydenham koresi olmayan 20 hasta altı ay boyunca takip edilmiştir. Koresi olan 21 hastada (%70) OKB belirtileri ortaya çıkmış ve romatizmal ateşten sonraki 2 ay içinde belirtiler en yüksek düzeyde görülmüştür (Asbahr ve ark. 1998). 23 Sydenham koreli ve 14 koresi olmayan Romatizmal ateş tanısı almış çocuk ve ergenle yapılan bir başka çalışmada obsesif kompulsif belirtilerin sıklığı araştırılmıştır. Sonuçta obsesif düşünceler ve kompulsif davranışlar Sydenham koresi olan hastalarda anlamlı derecede fazla bulunmuş ve koreli hastalardan üçü OKB ölçütlerini karşılamıştır. Sydenham koreli hastalarda otoimmüniteye bağlı bazal ganglia hasarı olduğu bilindiğinden bu araştırma sonuçları OKB'un en azından bazı hastalarda otoimmün bir mekanizma sonucu ortaya çıkmış olabileceği fikrini desteklemektedir (Swedo ve ark. 1989).

OKB ve Tourette Sendromu Komorbiditesi:

OKB'da bir otoimmün mekanizma olduğuna dair gözlemler aslında TS ile de ilgili görünmektedir, çünkü her iki durum sıklıkla komorbidite gösterir (Frankel ve ark. 1986). Pitman ve arkadaşları (1987) 16 OKB hastası ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların 6'sında tik bozukluğu, 1'inde de TS komorbiditesinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hem TS hem de OKB'un bazal ganglia ve frontal bağlantılarla ilgili sorunlardan kaynaklandığı da belirtilmektedir (Singer 1997). Bunun yanı sıra, TS'lu hastalarda vokal ve motor tiklere obsesif kompulsif belirtilerin sıkça eşlik ettiği de bilinmektedir.

Görüntüleme Çalışmaları:

Sydenham koreli (Swedo ve ark. 1993, Swedo ve ark. 1994) ve OKB'lu (Tucker ve ark. 1996) hastalarda yapılan MRI çalışmalarında kaudat çekirdek hacminde artış olduğu gösterilmiştir. 12 yaşında iki yıldır OKB belirtileri olan, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında alevlenme gelişen bir erkek hastanın yer aldığı olgu sunumunda plazmafarez tedavisi ile hastanın belirtilerinde gerileme olduğu saptanmıştır. Bununla paralel olarak da, MRI'de bazal ganglion hacimlerinde, özellikle kaudat çekirdek ve globus pallidusta, belirgin azalma olduğu belirtilmiştir (Giedd ve ark. 1996). Gerek klinik tablonun gerekse görüntüleme yöntemleriyle elde edilen bulguların plazmafarez tedavisi ile yatışmış olması, en azından bu olguda, OKB belirtilerinin şiddetlenmesinin temelinde otoimmün bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Streptokok enfeksiyonu ile bağlantılı ortaya çıkmış ya da şiddeti artmış olan 82 OKB ya da tik bozukluğu olan hastanın, 34 çocuktan oluşan kontrol grubuyla kıyaslandığı bir başka çalışmada total serebrum ve talamus hacimleri açısından iki grup arasında fark bulunmazken, kaudat çekirdek ve globus pallidus total hacimlerinin OKB ya da tik belirtileri gösteren grupta daha fazla olduğu bulunmuştur (Giedd ve ark. 2000). Bu bulgu da yine diğer çalışmalarda gösterilen bazal ganglia hasarı ile ilgili verilerle paralellik göstermektedir.

Tourette Sendromu –OKB– Sydenham Kore-si'nde Hücresel İmmünite ve Genetik Çalışma-lar:

Yapılan diğer bazı çalışmalarda TS, OKB ve Sydenham koresi gibi çocukluk çağı nöropsiki-yatrik bozukluklarının patogeneğinde humoral immünitenin ötesinde hücresel immünitenin rol oynayabileceği gösterilmiştir. Gerek bazı aileler-de Romatizmal ateş oranlarının yüksek bulun-ması, gerekse geniş kapsamlı aile çalışmalarında bu hastalığın sınırlı penetrasyonla birlikte otozo-mal resesif ya da otozomal dominant geçiş gös-terebileceğinin öne sürülmesi nedeniyle bazı ya-zarlar tarafından streptokok enfeksiyonu sonra-sında Romatizmal ateş geliştirmeye yönelik yat-kınlığın genetik olarak belirlendiği düşünülmüş-tür (Gibofsky ve ark. 1991, Pauls ve Leckman 1986). Romatizmal ateş hastalarında patojene yö-nelik anormal immün cevap verilmesi söz konu-sudur ve bu durum kalıtsal olarak belirlen-mektedir. Risk altındaki hastalar DR+ hücre yü-zey marker'ı tarafından tanınan D8/17 olarak gösterilen monoklonal antikor ile belirlenebilir. Gibofsky ve arkadaşlarının (1991) yaptığı bir ça-lışmada D8/17 pozitifliği, romatizmal ateşi olan hastalarda %90-100 gibi bir oranda tespit edilir-ken kontrollerde pozitiflik bulunmamıştır. Swe-do ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada 27 PANDAS'lı, 9 Sydenham koreli hasta ve 24 sağlıklı çocuktan alınan kan örnek-le-ri D8/17 pozitifliği açısından incelenmiş ve so-nuçta sağlıklı kontrollere (%17) göre her iki has-talık grubunda (PANDAS = %85, Sydenham ko-resi = %89) anlamlı derecede daha fazla D8/17 pozitifliği saptanmıştır (Swedo ve ark. 1997). PANDAS'ta hücresel immünitenin rolü ile ilgili bir başka çalışma da Mittelman ve arkadaşları (1997) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada be-yin-omurilik sıvısında bu tip immün cevapla il-gili olan sitokinlerin varlığı OKB'lu çocuklarda gösterilirken, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bo-zukluğu ve şizofreniden oluşan kontrol grubun-da gösterilememiştir.

Swedo ve arkadaşları (1998) yayınladıkları bir yazıda PANDAS'lı ilk 50 olgunun klinik tanımlamasını yapmaya çalışmışlardır. Çalışmaya

OKB belirtilerinde ya da tiklerinde ani başlangıç ya da alevlenme olan 50 çocuk alınmıştır. Öykü-sünde Sydenham koresi, romatizmal ateş, ya da diğer otoimmün hastalığı olanlar, ya da romatiz-mal karditi olanlar çalışma dışı tutulmuştur. So-nuçta hastaların % 48'i OKB, % 42'si tik bozuklu-ğu birincil tanısını almış; hastaların % 86'sında OKB belirtileri, % 80'inde motor tikler bulun-muştur. Erkeklerde risk yaklaşık 3 / 4 oranında fazla bulunmuştur (E/K 2.6:1; 8 yaş altında 4.7:1). Hastaların % 42'sinde A grubu beta hemo-litik streptokok enfeksiyonu, % 2'sinde bu patoje-ne maruz kalma, % 28'inde boğaz kültür sonucu olmayan farenjit tik ya da OKB belirtilerinin baş-langıcı ile ilgili bulunmuştur. Toplam 144 hasta-lık alevlenmesi saptanmış, bu alevlenmelerin %23'ü A grubu beta hemolitik streptokok enfek-siyonu ile bağlantılı bulunmamıştır. Sonuç ola-rak; patojen duyarlı bir konakçı ile karşılaştığın-da immün cevabın oluştuğu; bunu takiben de Sydenham koresi ya da PANDAS bulgularının ortaya çıkabileceği şeklinde bir model oluşturul-muştur. Yine aynı yazıda; PANDAS'lı çocuklar-da streptokok dışındaki patojenlerin de hastalı-ğın alevlenmesine neden olabildiği göz önüne alınarak otoimmüniteyi ilk başlatanın A grubu beta hemolitik streptokoklar olduğu ancak takip eden hastalık alevlenmelerinde virus, bakteri ya da enfeksiyon kaynaklı olmayan immünolojik cevapların sorumlu olabileceği fikri üzerinde durulmuştur.

Bu konu ile ilgilenen araştırmacılar için en önemli nokta nöropsikiyatrik belirtiler ve strep-tokok enfeksiyonu arasında doğrudan etiyoloji-ye yönelik bir ilişki kurulup kurulamayacağıdır. Ancak bu konu ile ilgili pek çok zorluk vardır. Örneğin; streptokok enfeksiyonunu, bu patojene maruz kalma ya da bu patojen ile kolonizasyon durumlarından kesin ve net bir şekilde ayırabile-cek laboratuvar sonuçları hakkında bir fikir birli-ğine varılamamıştır. Tiklerin alevlenmesi ve streptokok enfeksiyonu arasında zamansal bir ilişki kurulsa bile bu bağın herhangi bir medikal hastalığa ya da strese ikincil gelişen, özgül olma-yan bir cevaba ait olmadığının gösterilmesi de önem taşımaktadır.

Konakçıya Ait Faktörler:

Patogenezele ilgili olarak tartışılan diğer bir konu olan konakçıya ait faktörler şöyle sıralanabilir:

1. **Cinsiyet:** Erkeklerde daha fazla oranda görülmektedir.
2. **Yaş:** Ergenlikle birlikte görülme sıklığı azalıyor, bu dönemdeki gelişimsel değişikliklerin otoimmüniteye duyarlılığı azalttığı düşünülmektedir.
3. **Genetik faktörler:** İmmün cevabın genetik kontrolünün söz konusu olduğu düşünülmektedir.
4. **Ailesel faktörler:** D8/17 pozitifliği bazı ailelerde yükünlük gösteriyor, romatizmal ateşe duyarlılığı arttırdığı bilinmektedir.

Konakçıya ait faktörlere Bayraktar ve Kala'nın 2000 yılında yazdıkları bir gözden geçirme yazısında da dikkat çekilmiştir. Antinöronal antikor pozitifliği yüksek oranda saptanmasına rağmen nöropsikiyatrik işlev bozukluğunun neden sadece bazı çocuklarda görüldüğü ve bunun genetik ya da gelişimsel yatkınlıkla açıklanıp açıklanamayacağı sorgulanmıştır.

Tedavi Çalışmaları:

Literatürde PANDAS tedavisi ile ilgili küçük hasta gruplarını içeren ve çoğu kontrolsüz çalışmalar bulunmaktadır. Garvey ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çift kör, dengeli cross over bir çalışmada 37 PANDAS'lı çocuk rasgele iki gruba ayrılmış, birinci gruba 4 ay günde 500mg oral Penisilin V aldıktan sonra 4 ay plasebo verilmiştir. İkinci gruba da 4 ay plasebo ve ardından 4 ay Penisilin V verilmiş; OKB belirtileri ve tiklerin şiddetinde de her iki evrede fark bulunmazken, penisilin ve plasebo verilen her iki safhada da hastaların geçirdikleri enfeksiyon sayıları aynı bulunmuştur. Yazarlar yeterli profilaksi sağlanmadığı için buradan çıkan sonuçların anlamlı olmadığını ve gelecek çalışmaların daha etkin bir profilaktik ajan ve daha geniş bir örneklem ile yapılması gerekliliğini belirtmişlerdir. Giedd ve arkadaşları (1996) tarafından yayınlanan bir olgu sunumunda 12 yaşında streptokok enfeksiyo-

nu sonrasında belirtilerinde alevlenme gözlenen OKB'ü olan bir erkek çocukta plazmafarez tedavisi ile belirtilerinde belirgin düzelme olduğu belirtilmiştir.

Pratikte ise hangi etyopatogeneze sorumlu olursa olsun tik ya da TS-benzeri belirtileri olan çocuklarda antipsikotik ilaçlar; OKB belirtileri gösterenlerde ise seçici serotonin geri alım inhibitörleri ya da klomipramin tercih edilmektedir. Hastalarda streptokok enfeksiyonu ile ilgili bir bağlantı saptanmış olsa bile literatürde sözü geçen plazmafarez ya da penisilin profilaksisi gibi tedaviler henüz klinik uygulamada yer almamaktadır.

TARTIŞMA VE SONUÇ:

Tüm bu gözlemler ve veriler ışığı altında; klinikte rastlanılan TS-benzeri belirtiler ya da OKB belirtileri gösteren çocuklarda sık boğaz enfeksiyonu öyküsü olup olmadığına, varsa hastalığın ilk başlangıcı ya da belirtilerin şiddetlenmesi ile arasındaki zamansal ilişkiye dikkat edilmelidir. Çocukluk çağı OKB ve tik bozukluklarını ele aldığımızda streptokok enfeksiyonu ile ortaya çıkan ya da varolan belirtilerin streptokok enfeksiyonları ile şiddetlendiği bir alt grup oluşturmamın çeşitli yararları olabilir. Bu, klinisyenlere patogenetik olarak aynı özellikleri paylaşan bir alt grubu tanıma ve belki de altta yatan nedene yönelik uygun tedavi seçeneklerini kullanma fırsatı verebilir. Ancak, burada iki önemli sorun dikkati çekmektedir. Birincisi; streptokok enfeksiyonu, kolonizasyonu ve bu mikroorganizma ile karşılaşma durumlarının birbirinden ayrılmamasına yardımcı olacak ölçütlerin henüz yeterince oturmuş olmamasıdır, ikincisi ise böyle bir alt grup oluşturduktan sonra sorumlu tutulan ortak patojenik sürece yönelik tedavilerin (plazmafarez ya da penisilin profilaksisi gibi) henüz pratikte kullanılamıyor olmasıdır. Gerek ölçütlerin oluşturulması gerekse altta yatan olası mekanizmalara yönelik özgül tedavilerin ortaya konabilmesi için daha büyük hasta gruplarını içeren kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Allen AJ, Leonard HL, Svedo SE (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.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC. American Psychiatric Association.
- Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V ve ark. (1998) Obsessive-compulsive and related symptoms in children with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *Am J Psychiatry* 155(8): 1122-1124.
- Asbahr FR, Ramos RT, Negrao AB, Gentil V (1999) Case Series: Increased vulnerability to Obsessive-Compulsive Symptoms with repeated episodes of Sydenham Chorea. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38(12): 1522-1525.
- Baron M, Shapiro E, Shapiro A, Ranier JD (1981) Genetic analysis of Tourette syndrome suggesting a major gene. *Am J Hum Genet* 33:767-775.
- Bayraktar E, Kala Y (2000) Obsesif Kompulsif Bozukluğun Etiyopatogenezinde Yeni Bir Boyut: PANDAS. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 10:144-152.
- Comings DE, Comings BG, Devor EJ, Cloninger CR (1984) Detection of a major gene for Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 36:704-709.
- Frankel M, Cummings JL, Robertson MM ve ark. (1986) Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 36(3): 378-382.
- Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ ve ark. (1999) A pilot study of Penicillin Prophylaxis for Neuropsychiatric Exacerbations Triggered by Streptococcal Infections. *Biol Psychiatry* 45(12): 1564-1571.
- Gibofsky A, Khanna A, Suh E, Zabriskie JB (1991) The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. *J Rheumatol Suppl* 30:1-5.
- 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(7):913-915.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA ve ark. (2000) MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157(2):281-283.
- Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB ve ark. (1976) Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144: 1094-1110.
- Kiessling LS, Marcott AC, Culpepper L (1993) Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 92: 39-43.
- Kiessling LS, Marcott AC, Culpepper L (1994) Antineuronal antibodies tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dev Behav Pediatr* 15:421-425.
- Kurlan R (1998) Tourette's Syndrome and PANDAS. Will the relation bear out? *Neurology* 50: 1530-1534.
- Leonard HL, Lenane MC, Svedo SE ve ark. (1992) Tics and Tourette's syndrome: a 2- to 7- year follow up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 149: 1244-1251.
- Mittelman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK ve ark. (1997) Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 159(6):2994-2999.
- Moore DP (1996) Neuropsychiatric aspects of Sydenham's chorea: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 57:407-414.
- Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW ve ark. (1997) B lymphocyte antigen DS/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 154(3):402-407.
- Palumbo D, Maughan A, Kurlan R (1997) Hypothesis III. Tourette Syndrome is only one of several causes of a developmental basal ganglia syndrome. *Arch Neurology* 54: 475-483.
- Pauls DL, Cohen DJ, Heimrich R ve ark. (1981) Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1091-1093.
- Pauls DL, Leckman JF (1986) The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 315:993-997.
- Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X ve ark. (1998) A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Am J Psychiatry* 155(11): 1560-1566.
- Pitman RK, Green RC, Jenike BA, Mesulam MM (1987) Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 144(9): 1166-1171.
- Rapoport JL (1989) The neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA* 261: 2886-2890.
- Singer HS (1997) Neurobiology of Tourette syndrome. *Adv Neurol* 15: 257-379.
- Svedo SE, Rapoport JL, Chesler IL ve ark. (1989) High prevalence of obsessional-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 146(2):246-249.
- Svedo SE, Leonard HL, Schapiro MB ve ark. (1993) Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 90:706-713.
- Svedo SE (1994) Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA*

272: 1788-1791.

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

Swedo SE, Leonard HL, Mittelman BB ve ark. (1997) Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 154(1): 110-2.

Swedo SE, Leonard HL, Garvey M ve ark. (1998) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of first 50 cases. *Am J psychiatry* 155(2):264-271.

Tucker DM, Leckman JF, Scahill L ve ark. (1996) A putative streptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35(12): 1684-1691.

ISPCAN

ÇOCUK İSTİSMARININ ve İHMALİNİN ÖNLENMESİ VIII. AVRUPA KONGRESİ

24-27 AĞUSTOS, 2001

İstanbul, Türkiye

(Polat Renaissance İstanbul Hotel)

Kongre'nin Ana Teması:

"Çocuk Koruma Politikalarının ve Uygulamalarının Geliştirilmesi"

Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme ve Uluslararası Derneği (ISPCAN)

ve

Çocuk İstismarını ve İhmalini Önleme Derneği

Bildiri özeti ile başvurmak için son tarih: 1 Şubat 2001

Daha fazla bilgi için lütfen www.ispcan.2001-istanbul.com adresindeki web sitemize bakınız.

veya

Magister Tours, Halaskargazi Cad. 132/1 Şişli 80260 İstanbul adresine başvurunuz.

e-mail: congress@magister.com.tr

zeytinoglu@superonline.com

Telefon: (212) 230 00 00

Fax: (212) 248 40 30