

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK TİK BOZUKLUĞU VE TOURETTE SENDROMU
TANISI KONAN ÇOCUK VE ERGENLERDE
REGULATUAR T HÜCRE DÜZEYLERİ VE SEMPTOM
ALEVLENMELERİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Gülçin YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Koray KARABEKİROĞLU

SAMSUN

2015

TEŞEKKÜR

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki oluşumunda büyük katkıları bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Koray Mehmet Zeynel KARABEKİROĞLU'na ve değerli hocalarım Doç. Dr. Seher AKBAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Murat YÜCE'ye, Yrd. Doç. Dr. Gökçe Nur SAY'a;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışıp her zaman desteğini gördüğüm değerli meslektaşlarım; Dr. Melih Nuri KARAKURT, Dr. Ahmet ŞENSES, Dr. Saliha BAYKAL, Dr. Serkan ŞAHİN, Dr. Dicle SAPMAZ ve Dr. Zehra BABADAĞI'na;

Tezimin uygulama aşamasında katkıda bulunan ve her zaman desteklerini hissettiren sevgili asistan ve personel arkadaşlarıma;

İmmünolojik değerlendirmenin yapılmasında büyük katkı sağlayan Prof. Dr. Aışan YILDIRAN, Uzman Dr. Mehmet Halil Çeliksoy ve flow-sitometri laboratuvar personeline;

Olguların kan örneklerinin toplanmasındaki katkılarından dolayı tüm çocuk kan alma personeline;

Tezimin istatistiksel değerlendirmesindeki katkılarından ve sabrından dolayı Dr. Önder Aydemir'e;

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli Psikiyatri Anabilim Dalı ve Pediyatrik Nöroloji Anabilim Dalı hocalarıma;

Çalışmama katılarak emek veren tüm çocuklara ve ailelerine;

Bu zorlu süreçte özveri ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşime, zorunlu da olsa sabrından ve hayatıma kattığı enerji ve mutluluktan dolayı biricik oğluma, desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Gülçin YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

KAPAK	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Sınıflandırma	4
2.4. Klinik Özellikler	6
2.5. Epidemiyoloji	8
2.6. Etiyoloji	8
2.6.1. Genetik Faktörler	8
2.6.2. Nöroanatomik Faktörler	9
2.6.3. Nörokimyasal Temeller	11
2.6.4. Perinatal Faktörler	12
2.6.5. Postenfeksiyöz Mekanizmalar	13
2.6.6. Psikolojik faktörler	13
2.7. Eşlik Eden Klinik Durumlar	14
2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	14
2.7.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk	15
2.7.3. Özel Öğrenme Güçlüğü	15

2.7.4. Diğer Ek Tanılar	16
2.8. Ayırıcı Tanı	16
2.9. Tedavi	16
2.10. Gidiş ve Sonlanış	17
2.11. Tik Bozuklukları ve İmmünolojik Çalışmalar	18
2.11.1. Sitokinler	18
2.11.2 Antikorlar	20
2.11.3. İmmunglobulinler	21
2.11.4. Lenfositler	22
2.12. Bağışıklık Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler ve Regulator T Hücreler	24
2.13 Flow-Sitometri	26
2.14. Amaç	27
2.15. Hipotez	27
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	28
3.1. Örneklem Grubunun Oluşturulması	28
3.1.1. Hasta Grubunun Oluşturulması	28
3.1.2. Kontrol grubunun oluşturulması	29
3.2. Çalışma Deseni	30
3.3. Gereçler	35
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu	35
3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Versiyonu (ÇDŞGÇ-ŞY-T)	35
3.3.3. Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeği (YGTADÖ)	35
3.3.4. Çocuklar için Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (ÇYBOKÖ)	36
3.3.5. Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) 6-18 Yaş	36
3.3.6. Flow-Sitometri	37
3.4. Güç Analizi ve İstatistiksel Analiz	39
3.5. Etik Kurul Onayı ve Bütçe	40
4. BULGULAR	41
4.1. Sosyodemografik Özellikler	41
4.2. TS/KTB Grubunun Klinik Özellikleri	44
4.3. Laboratuvar ve Flow-Sitometri Bulguları	51

4.4 Takip Süresinde Alevlenme Görülen TS/KTB Olgularının Laboratuvar ve Flow-Sitometri Bulguları:	60
5. TARTIŞMA	63
5.1. Sosyodemografik Özellikler	63
5.2. TS/KTB Grubunun Klinik Özellikleri	64
5.3. Laboratuvar ve Flow-Sitometri Değerleri	68
5.4. Takip Süresinde Alevlenme Görülen TS/KTB Olgularının Laboratuvar ve Flow-Sitometri Değerleri	73
5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları	73
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	96

KISALTMALAR DİZİNİ

AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu

ADRA2a-2c: Adrenoseptör alfa 2a-2c

ASO: Anti Streptolizin O

Bkz.: Bakınız

CD: Cluster of differentiation/ başkalaşım kümesi

CMV: Sitomegalovirüs

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen-4

ÇDDÖ: Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği

ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Versiyonu

ÇY-BOKÖ: Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

DAT: Dopamin transporter

DBH: Dopamin beta hidroksilaz

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DRD1-5: Dopamin reseptör D1-5

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Text-Revision

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FOXP3: Forkhead box P3

GABA: Gamma-aminobütirik asit

GABHS: Grup A beta hemolitik streptokok

GITR: Glukokortikoid-indüklenmiş tümör nekroz faktör

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus/ İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

ICOS: İndüklenebilir T hücre kostimülatörü

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

IVIg: İntravenöz immunoglobulin

KMTB: Kronik Motor Tik Bozukluğu

KOKGB: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu

KSTK: Kortiko-striato-talamo-kortikal döngü

KTB: Kronik Tik Bozukluğu

MCP-1: Monosit kemotaktik faktör-1

MSP: Medium-spiny projeksiyon

NK: Doğal öldürücü hücreler

nTreg: Natural reglutar T lenfosit

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections: Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar

PTPR-N: Protein tirozin fosfataz reseptör-N

PTSB: Posttravmatik Stres Bozukluğu

SAB: Sosyal Anksiyete Bozukluğu

SK: Sydenham Koresi

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörü

Th: Yardımcı T lenfositler

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

Treg: Reglutar T lenfosit

TS: Tourette Sendromu

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

YGTADÖ: Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. DSM-IV-TR tik bozuklukları sınıflaması	5
Tablo 2. Alt grupların belirlenmesinde kullanılan monoklonal antikolar	37
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	42
Tablo 4. Grupların ebeveyn sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 5. Grupların ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığına göre karşılaştırılması	44
Tablo 6. Hasta grubunun tanıya göre yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı	45
Tablo 7. Hasta grubunun tanıya göre motor ve kompleks tiklerle ilgili bazı özelliklerinin dağılımı	46
Tablo 8. Hasta grubunda eşlik eden psikiyatrik hastalıkların dağılımı	47
Tablo 9. Hastalarda ÇDDÖ puanlarının dağılımı	47
Tablo 10. Hastalarda komorbidite varlığına göre ÇDDÖ alt ölçek puanlarının dağılımı	48
Tablo 11. Komorbid Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan hastalarda kompulsiyon ve obsesyonların dağılımı	49
Tablo 12. Komorbid Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan hastalarda ÇY-BOKÖ kompulsiyon ve obsesyon ve toplam puanları	49
Tablo 13. Hasta grubunda ilaç tedavisi alma durumu ve kullanılan ilaçların dağılımı ..	50
Tablo 14. Hasta grubunun tanıya göre semptom enfeksiyon ilişki ve sayısının dağılımı	51
Tablo 15. Çalışma gruplarına göre bazı kan değerlerinin dağılımı	52
Tablo 16. Hastalık şiddetine göre bazı kan değerlerinin dağılımı	53
Tablo 17. Hastalık şiddeti ile bazı kan değerlerinin korelasyonu	54
Tablo 18. Hastaların aktive regülatuar T hücre sayıları ve yüzdeleri ile çocuk davranış değerlendirme ölçeği puanlarının korelasyonu	55
Tablo 19. Hastalarda eş tanı varlığına göre bazı kan değerlerinin dağılımı	56

Tablo 20. Hastalarda DEHB varlığına göre bazı kan değerlerinin dağılımı	57
Tablo 21. Hastalarda anksiyete bozukluğu varlığına göre bazı kan değerlerinin dağılımı	58
Tablo 22. Hastaların ilaç tedavisi alma durumlarına göre bazı kan değerlerinin dağılımı	59
Tablo 23. Semptom enfeksiyon ilişkisi olan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile bazı kan değerleri açısından karşılaştırılması	60
Tablo 24. Takip sırasında alevlenmesi olan hastaların YGTADÖ puanlarının, alevlenme öncesi enfeksiyon öyküsü ve tedavi değişim durumunun dağılımı	61
Tablo 25. Alevlenme görülen hastalarda zamana göre bazı kan değerlerinin dağılımı	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Regulator T hücreler	25
Şekil 2. Alınan kan örnekleri ve işlemlerin şematize edilmesi	32
Şekil 3. Flow-sitometri yönteminde lenfositlerin seçilmesi	38
Şekil 4. Flow-sitometri yöntemiyle CD4 ⁺ ve CD8 ⁺ T lenfositler lenfositlerin belirlenmesi.....	38
Şekil 5. Flow-sitometri yöntemiyle Treg hücrelerin belirlenmesi.....	39
Şekil 6. Araştırma gruplarının dağılımı	41
Şekil 7. Hasta grubunun tanıya göre dağılımı	44
Şekil 8. Alevlenme görülen hastaların dağılımı	61

ÖZET

Amaç: Tourette sendromu (TS) ve kronik tik bozukluğu (KTB) etyolojisinde immün sistemin rolü son zamanlarda aydınlatılmaya çalışılan bir araştırma alanıdır. Otoimmün hastalıklara benzer şekilde tiklerin immün tolerans süreçlerindeki bozulmalar ile ilişkili olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır. Bu çalışmada TS veya KTB olan çocuk ve ergenlerde flow-sitometri ile regülatuar T (Treg) hücreleri değerlendirilerek sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve semptom alevlenmeleri ile Treg hücre ilişkisini inceleyerek, TS ve KTB etiyolojisinde immün sistemin rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.

Metod: Çalışmaya DSM-IV'e göre TS veya KTB tanısı almış, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan 48 çocuk ve ergen ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bilinen herhangi bir kronik ve psikiyatrik hastalığı olmayan 24 sağlıklı çocuk ve ergen alınmış, katılımcılardan alınan kan örneklerinden hemogram, ASO, T-lenfosit, T-helper, T-sitotoksik ve CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg hücreler değerlendirilmiştir. TS/KTB tanısı almış 48 çocuk ve ergen 6 ay süreyle aylık görüşmelerle takip edilerek semptom alevlenmesi tespit edilen olgulardan alınan kan örnekleri ile ölçümler tekrarlanmıştır.

Bulgular: TS/KTB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre T-helper'a göre CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg yüzdesi anlamlı yüksek, lenfosit sayısı, T-lenfosit sayı ve yüzdesi, T-helper sayı ve yüzdesi anlamlı düşük bulunmuştur. İki grup arasında beyaz küre, ASO, T-sitotoksik sayı ve yüzdesi, CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg absolü sayısı ve lenfositte göre CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg yüzdesi, hemoglobin, trombosit değerleri açısından fark bulunmamıştır. Semptom alevlenmesinin hemogram, ASO, T-lenfosit, T-helper, T-sitotoksik ve CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg hücre değerleri üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, TS/KTB olgularında sağlıklı kontrollere göre immün sistem değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Bu bulguların daha geniş örneklemeler ile tekrarlanmasına ve söz konusu immün değişikliklerin tiklere yatkınlık yaratan bir faktör olarak mı yoksa tiklere yol açan ortak patolojinin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığının aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tourette Sendromu, Kronik Tik Bozukluğu, regülatuar T lenfosit

ABSTRACT

Objective: The role of immune system in the etiology of Tourette syndrome (TS) and chronic tic disorder (CTD) is a research area recently attempted to clarify. Similar to autoimmune diseases, tics are believed to be associated with deterioration in immune tolerance process. In this study, we aimed to evaluate the regulatory T (Treg) cells in children and adolescents with TS or CTD by flowcytometry and to compare them with healthy controls and also to contribute to the elucidation of the role of the immune system in the etiology of TS and CTD by examining the relationship between symptom exacerbations and Treg cells.

Method: Forty-eight children and adolescents without any chronic diseases diagnosed with TS or CTD according to DSM-IV criteria and 24 healthy controls without any chronic and psychiatric diseases matched for age and sex were included to the study. Hemogram, ASO, T-lymphocyte, T-helper, T-cytotoxic and CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg cells were evaluated in the blood samples collected from the participants. Forty-eight children and adolescents diagnosed with TS/CTD were followed up for 6 months with monthly meetings and measurements in the blood samples were repeated in the patients with symptom exacerbation.

Results: The ratio of CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg to T-helper was higher significantly; the number of lymphocytes, the number and the percentage of T-lymphocyte and T-helper was lower significantly in TS/CTD group compared with the control group. White blood count, ASO, the number and the percentage of T-cytotoxic, the absolute number of CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg, the ratio of CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg to the lymphocyte, hemoglobin and platelet count did not differ between the groups. The symptom exacerbation didn't have any significant effect on hemogram, ASO, T-lymphocyte, T-helper, T-cytotoxic and CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Treg cells.

Conclusion: This study has shown that the patients with TS/CTD have some immune system changes compared to healthy controls. These findings need to be repeated with larger samples and the question whether these immune changes emerge as a predisposing factor causing tics or they emerge as a result of the common pathology

causing tics should be understood. **Key words:** Tourette Syndrome, Chronic Tic Disorder, Regulatory T cell

1. GİRİŞ

Tik bozuklukları, çocukluk çağının en sık görülen hareket bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (1). Tikler, ani, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, basmakalıp, çoğu zaman normalde de rastlanabilecek motor hareket ya da ses çıkarma davranışlarıdır. Tourette Sendromu (TS) tanısı için hastanın 18 yaşından önce başlayan en az 1 yıl boyunca süren çoğul motor tikleri ve en az bir vokal tiki olmalıdır. Bir yıl boyunca sadece motor ya da vokal tikler mevcutsa Kronik Tik Bozukluğu (KTB) terimi kullanılır (2).

TS prevalansının %0.4 ile %3.8 arasında değiştiği bildirilmektedir (3). Tik bozukluklarının prevalansını değerlendiren yakın zamanda yayınlanmış bir meta analiz çalışmasında TS prevalansı % 0.77 olarak bildirilmiştir (4). Okul çağı çocuklarının %4-24'ünde tiklerin görülebileceği bildirilmektedir (5; 6; 7).

TS tanılı birçok olguda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) veya her ikisi birden bulunabilir. Dikkat eksikliği, dürtüsellik ve aşırı hareketlilik gibi DEHB belirtileri TS olgularının %40-50'sini etkiler (8). Hastaların %60'ından fazlasına tekrarlayıcı obsesif kompulsif belirtiler eşlik etmektedir (9).

Pek çok çalışma bulgusu TS'nin frontokortikal-subkortikal devreleri etkileyen kalıtsal bir gelişimsel bozukluk olduğunu düşündürmektedir (10). Patofizyolojik çalışmaların bulguları ise özellikle dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerde sorun olduğunu işaret etmektedir (10). Bu devrelerin ve sistemlerin gelişiminde çeşitli genetik etkenler rol alır. Böylelikle bu genler TS gelişimine yatkınlık zemini ile ilişkilidir.

TS'nin etiyojisi genetik etkenlerin yanı sıra çeşitli çevresel etkenlerin katkısı ile daha da karmaşık hale gelmektedir. Bu etkenler arasında psikososyal stres etkenleri, gebelik ve doğumla ilişkili etkiler, androjenlere maruz kalma düzeyi, ısı ve yorgunluk ve enfeksiyonlar sonrası gelişen otoimmün mekanizmalar sayılabilir. Özellikle enfeksiyonlar sonrasında gelişen TS son zamanlarda oldukça ilgi gören bir çalışma alanıdır. Bazı TS ve OKB olgularında belirtilerin ortaya çıkışı ya da şiddetlenmesi ile geçirilmiş veya geçirilmekte olan A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu (GABHS) arasında zamansal bağlantı olduğu (11), ayrıca tik ataklarının diğer bulaşıcı ajanlar; örneğin, herpes simplex virüsü (12), varicella zoster virüsü (13), HIV (14), borrelia burgdorferi (12) tarafından da tetiklenebildiği ortaya konmuştur ve sinüzit (15),

soğuk algınlığı (16) ve mycoplasma pneumoniae (17) gibi bir dizi uyarının ataklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Klinik gözlemlerimiz de kronik tik bozukluğu ve Tourette sendromunda semptomların alevlenmesinin enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu yönündedir. Enfeksiyonların genetik olarak yatkın kişilerde otoimmün reaksiyona neden olabileceği, bu nedenle otoimmün hastalıklardaki remisyon ve alevlenmeler ile enfeksiyonlar arasında bir ilişkili olabileceği bilinmektedir (18). Tüm bu veriler TS ve KTB etiolojisinde otoimmünitenin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Otoimmün hastalıklar immun tolerans süreçlerindeki bozulmalar sonucu ortaya çıkmaktadır. İmmün toleransı sağlayan mekanizmalardan biri B lenfositlerin, CD4⁺ lenfositlerin ve CD8⁺ T lenfositlerin güçlü bir inhibitörü olan doğal regülatuar T (Treg) hücreleridir (19; 20). Yapılan literatür incelemesinde bu konuda psikiyatrik alanda yapılan tek bir çalışmaya ulaşılmış, söz konusu çalışmada Tourette sendromu ve OKB hastalarında periferik kan Treg oranlarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük oranda olduğu bulunmuştur (21).

Sonuç olarak; bu çalışmanın amacı TS veya KTB olan çocuk ve ergenlerin serumlarında Treg hücrelerini değerlendirerek sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve semptom alevlenmeleri ile Treg hücre ilişkisini incelemek, böylece TS ve KTB etiolojisinde otoimmün mekanizmaların rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Tikler, ani, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, basmakalıp, çoğu zaman normalde de rastlanabilecek motor hareket ya da ses çıkarma davranışlarıdır. Genellikle tikler arası süre saniyelerle ölçülebilecek şekilde kısa sürelidir ve öbekler halinde görülürler (22). Dikkatin başka bir noktaya odaklandığı, kişinin kendisini rahatlamış hissettiği durumlarda ve uykuda çoğu zaman kaybolurken, stresle birlikte artış gösterirler. Tiklerin "akla getirtilebilme" özelliği vardır; görüşme sırasında hastaya tikleri sorulduğunda tiklerin aniden ortaya çıktığı gözlenebilir (23). Tikler istemsiz olarak ortaya çıkmakla birlikte geçici olarak baskılanabilirler.

Motor ve vokal tikler basit ve kompleks tip olarak ikiye ayrılırlar. Basit motor tikler göz kırpma, boyun kıvrırma, omuz silkme ve yüz buruşturma gibi işlevsel olarak benzer kas gruplarının yineleyici kasılmalarıdır. Kompleks motor tikler basit motor tiklere göre daha amaçlıdır. Sık görülen kompleks motor tikler; çekidüzen verme davranışları, nesnelere koklama, zıplama, dokunma davranışları, ekopraksi ve kopropaksiyi içerir. Sık görülen basit vokal tikler; öksürük, boğaz temizleme, homurdanma, burun çekme, burundan hırıltılı nefes verme ve havlama şeklinde olabilir. Kompleks vokal tikler; koprolali, palilali ve ekolali gibi amaçsız tekrarlanan kelime veya cümleleri içerir.

Tikleri olan birçok hasta, özellikle on yaş civarında olanlar, tiklerden önce tikin ortaya çıktığı anatomik bölgelerle ilişkili kaşıntı, ciltte gerilme, karıncalanma gibi bedensel bir "his" yaşadığını ifade etmektedir (24; 25). Bu his "Duyusal Fenomen" olarak adlandırılmakta ve tik gerçekleşmeden önce, hareketi oluşturmaya yönelik ani istek (premonitory urge) olarak tanımlanmaktadır (26; 25; 27).

2.2. Tarihçe

Tarih literatüründe kaydedilen ilk Tourette sendromu olgusu, 1482 yılında Sprenger ve Kramer isimli iki din adamı tarafından kaleme alınan, Malleus

Maleficarum (Cadı Çekici veya Şeytan Çekici) isimli eserde yer almaktadır. Eserde, hareket ve ses tikleri olan bir din adamının içindeki şeytanın dua ile çıkarılması sonucu ölümden kurtulduğundan söz edilmektedir (28). 17. yüzyıl Fransız tarih arşivinde istemsiz havlama şeklindeki bir sesi engelleyebilmek için ağzını birtakım nesnelere dolduran bir Fransız soylusundan bahsedilmektedir (29).

19. yüzyılda Fransız nöroloğu Jean-Marc Itard'ın yayınladığı Marquise de Dampierre olgusu ile de tıp literatürüne geçmiştir (30). Daha sonra 1873'de A. Trousseau motor tiklerin yanı sıra, garip ses çıkarmalar ve palilalinin de görüldüğü bir hastalık "maladie de tics" tanımlamıştır (31; 32). 1885 yılında Charcot'un gözde öğrencilerinden biri olan Gilles de la Tourette aralarında Itard'ın hastasının da bulunduğu 9 olguyu gözden geçirerek sendroma ilişkin çoğul tikler, ekolali ve koprofaliden oluşan bir triad tanımlamıştır. Bu sendroma "Gilles de la Tourette" ismini veren kişi ise 19. yüzyılın önemli nörologlarından biri olan Jean Martin Charcot'tur (32).

1885-1965 yılları arasındaki yayınlarda bozukluğa ilişkin yalnızca 50 kadar olgu tanımlanmıştır (31). 1960'lı yıllarda haloperidolün keşfedilmesi ve tiklerde etkinlik göstermesi bu konuya ilgiyi arttırmıştır (33). 20. yüzyılın sonlarına doğru araştırmalarda büyük ivme kazanılmıştır.

2.3. Sınıflandırma

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text-Revision (DSM-IV-TR)'a göre hareket ve/veya ses tikleri bir yıldan daha kısa süre görülürse, tik sıklığı veya şiddeti dikkate alınmadan, hasta gelip geçici tik bozukluğu tanısı almaktadır (2). Hareket veya ses tikleri (ikisi birlikte olmamak koşulu ile) en az bir yıldır mevcut ise, DSM-IV-TR' ye göre, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu tanısı konur (2). Hareket ve ses tikleri birlikte görülürse Tourette Sendromu tanısı konur (2). Kronik tikler TS'nin daha hafif bir fenotipik ifadesi olarak görülürken, gelip geçici tik bozukluğu ayrı bir klinik durum olarak değerlendirilmektedir (34). DSM-IV-TR kriterleri tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1. DSM-IV-TR tik bozuklukları sınıflaması

307.23 Tourette sendromu

A. Hastalık sırasında kimi zaman hem çoğul motor, hem de bir ya da birden fazla vokal tikin, eş zamanlı olmasalar da varlığı.

B. Bu tikler bir yıldan daha uzun süreli bir dönem boyunca aralıklı olarak ya da hemen her gün günde birçok kez ortaya çıkmaktadır (genellikle zaman zaman) ve bu dönem sırasında ardışık üç aydan daha uzun süreli olarak tiklerin mevcut olmadığı bir dönem hiç olmamıştır.

C. Bu bozukluk belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal alan ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında belirgin bir bozulmaya neden olur.

D. Başlangıcı on sekiz yaşından önce olur.

E. Bu bozukluk bir maddenin (ör. stimülanlar) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (ör. Huntington hastalığı ya da postviral ensefalit) bağlı değildir.

307.22 Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu

A. Tekil ya da çoğul motor ya da vokal tikler vardır ancak hastalık sırasında kimi zaman her ikisi de birlikte bulunmamıştır.

B. Bu tikler bir yıldan daha uzun süreli bir dönem boyunca aralıklı olarak ya da hemen her gün günde birçok kez ortaya çıkmaktadır (genellikle zaman zaman) ve bu dönem sırasında ardışık üç aydan daha uzun süreli olarak tiklerin mevcut olmadığı bir dönem hiç olmamıştır.

C. Başlangıcı on sekiz yaşından önce olur.

D. Bu bozukluk bir maddenin (ör. stimülanlar) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (ör. Huntington hastalığı ya da postviral ensefalit) bağlı değildir.

E. Tourette bozukluğunun tanı ölçütleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.

307.21 Gelip Geçici Tik Bozukluğu

A. Tekil ya da çoğul motor ve/veya vokal tikler

B. Bu tikler en az dört hafta süreyle hemen her gün günde birçok kez ortaya çıkmakta ancak ardışık on iki aydan daha uzun süreli ortaya çıkmamaktadır.

C. Başlangıcı on sekiz yaşından önce olur.

D. Bu bozukluk bir maddenin (ör. stimülanlar) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (ör. Huntington hastalığı ya da postviral ensefalit) bağlı değildir.

E. Tourette bozukluğunun, kronik motor ya da vokal tik bozukluğunun tanı ölçütleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Varsa belirtilmeli: Tek epizod ya da rekürren

307.20 Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu

Bu kategori, özgül bir tik bozukluğunun tanı ölçütlerini karşılamayan, tiklerle giden bozukluklar içindir. Ör: dört haftadan daha kısa süren veya on sekiz yaşından sonra başlayan tikler içindir.

2013 yılında yayınlanan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)'de TS ve KTB için aranan 'bu dönem sırasında ardışık üç aydan daha uzun süreli olarak tiklerin mevcut olmadığı bir dönem hiç olmamış' olması şartı kaldırılmıştır. Gelip Geçici Tik Bozukluğu için DSM-IV-TR'de gelip geçici, kısa süreli anlamlarına gelen "transient" sözcüğü kullanılırken DSM-V'te geçici, kesin olmayan, nihai olmayan anlamlarına gelen "provisional" sözcüğü tercih edilmiştir. Ayrıca DSM-IV-TR'de Gelip Geçici Tik Bozukluğu için aranan 'tiklerin en az dört hafta süreyle hemen her gün günde birçok kez ortaya çıkması ancak ardışık on iki aydan daha uzun süreli ortaya çıkmaması' şartı yerine 'tiklerin ilk başladığından beri bir yıldan daha kısa sürmüş olması' şartı getirilmiştir.

Çalışmamızda tanı koymak ve eş tanıları belirlemek amacıyla kullandığımız ÇDŞG-ŞY-T (*Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school age children-Present and Lifetime version: K-SADS*) yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesinin DSM-IV-TR'ye göre düzenlenmiş olması nedeniyle DSM-IV ölçütlerini kullanmayı tercih ettik.

2.4. Klinik Özellikler

Motor tikler 5-7 yaşları civarında göz kırpmaya ya da diğer yüz tikleri şeklinde ortaya çıkarlar. En sık başlangıç belirtisi göz kırpmaya tiki'dir. Bunu baş tiki ya da yüz buruşturma takip eder. Zaman içinde bu basit hareket tikleri rostrokaudal yönde

ilerleyerek, önce yüzün diğer bölgelerini, sonra başı, boynu, kolları ve son olarak, daha az görülmekle birlikte, alt ekstremiteleri etkiler (34).

Vokal tikler çoğunlukla, hareket tiklerinin başlangıcından birkaç yıl sonra, 8–15 yaş arasında, sıklıkla burun çekme ya da boğaz temizleme atakları şeklinde ortaya çıkar (35). Vokal tikler, öncesinde hareket tiki olmadan tek başına nadiren görülür. İzole vokal tik bozukluğu hastaların %5'inden azını oluştururken, tik bozukluğu olan çocukların önemli bir çoğunluğunda hareket tikleri tek başına bulunabilmektedir (36).

Motor ve vokal tikler gün içinde öbekler halinde ortaya çıkarlar. Bu öbekler saniyeden daha kısa aralıklarla meydana gelen ardışık tiklerden oluşmaktadır. Hastalığın seyri boyunca tiklerin şiddeti inişli çıkışlı bir görünüm sergiler. TS ve diğer tik bozukluklarında tikler, dakikalar, saatler, günler, aylar, hatta yıllar içinde değişkenlik gösterir (22). TS belirtilerinin şiddeti genellikle 8-12 yaşları arasında zirve yapar, ergenlik başlangıcında azalır (37). Olguların 1/2-2/3 kadarında ergenlik sonu ile 20'li yaşların başında belirtilerde azalma gözlenirken; 1/3-1/2'sinde ise erişkinlik döneminde herhangi bir belirti kalmaz (38).

Geçici tik bozukluğu çocukluk dönemine sınırlıdır. Kronik tik bozukluğundaki tanı koydurucu özellik ise tek bir tik tipinin (genellikle motor) klinik tabloya egemen olmasıdır. Her iki bozuklukta da gözlenen veya bildirilen tiklerin TS tanı ölçütlerine uyup uymadığı ayırt edildikten sonra tanı konmaktadır.

Okul çağı döneminde çocukların yaşadığı ilk geçici hareket tikleri ani, istemsiz ve bilinç dışı hareketlerdir. Çocuk çoğu zaman çevresindekilerin tepkileri ile bu hareketlerin farkına varır. 10–11 yaş civarında ise çocukların çoğu, bir sıkıntı veya kaygının eşlik ettiği, ancak tikin yapılmasıyla rahatlama sağlanan, gerginlik veya kaşınma gibi tariflenen “tik öncesi hisler”den (premonitory urges) bahsederler. Bu “tik öncesi hisler” ya da “tik yapmaya iten hisler”, hapşırma ya da kaşınma öncesinde hissedilenlere benzer bir durumdur. Bu hisler, TS hastalarının sonu gelmeyen bir gerginlik ve tik döngüsünün içine girmesine sebep olur, çünkü tikin yapılmasıyla gelen rahatlama geçicidir. Yani tik yapıldıktan hemen sonra, tik öncesi his ve eşlik eden sıkıntı artış gösterir. Duyusal bileşenlerin tiklerin varlığından yaklaşık 3 yıl sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir (25).

2.5. Epidemiyoloji

Gelip geçici tikler çocuklarda yaygın olarak görülmektedir. Okul çağı çocuklarının %4-24'ünde tiklerin görülebileceği bildirilmektedir (5; 6; 7). Yayınlanmış tıp literatüründe TS prevalansı ile ilgili rakamlar farklılık göstermektedir. TS prevalansının %0.4 ile %3.8 arasında değiştiği bildirilmektedir (3). Bu farklılığın sebeplerinden birinin tik bozukluklarının şiddeti ve prevalansının yaş ile değişmesi, bir diğerinin çalışmaların yöntemsel farklılıkları olduğu düşünülmektedir. Ayrıca TS için tanı kriterleri de zaman içinde değişmiş, DSM-IV'te, DSM-III'te yer alan "işlevsellikte bozulma" kriterinin bulunmamaktadır. Tik bozukluklarının prevalansını değerlendiren yakın zamanda yayınlanmış bir meta analiz çalışmasında TS prevalansı % 0.77, Kronik Motor Tik Bozukluğu prevalansı %1,65 ve Kronik Vokal Tik Bozukluğu prevalansı %0,69 olarak bildirilmiştir (4).

TS erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkek:kız oranı için değişik çalışmalarda farklı oranlar verilmekte, oran 3:1 ile 10:1 arasında değişmektedir (7; 39; 40). Erkeklerde ortalama 4 kat sık görüldüğü kabul edilir, erkek dominansı çocuklarda erişkinlere göre daha belirgindir (40).

2.6. Etiyoloji

2.6.1. Genetik Faktörler

İkiz ve aile çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında; TS ve ilişkili bozukluklara yatkınlığın vertikal geçiş yoluyla olduğu, segregasyon analiz sonuçlarının ise otozomal geçiş modelleri ile uyumlu olduğu görülmektedir (41). Dizigotik ikizlerde eş hastalanma oranları %20 civarında seyrederken aynı oranların monozigotiklerde %86 civarında bulunması bozukluğun genetik yapısını öne çıkarmaktadır (42; 43).

Aile çalışmalarında TS'li bir ebeveynin çocuğunda TS ortaya çıkma riski %10-15, herhangi bir tik bozukluğu görülme riski %20-29, OKB görülme riski ise %12-32 olarak bildirilmektedir (44; 45; 46; 47).

Çeşitli dopamin reseptörleri (DRD1, DRD2, DRD4, DRD5), dopamin taşıyıcısı, noradrenerjik (ADRA2a, ADRA2c, DBH) ve bazı serotonerjik genler TS olgularında araştırılmış; bozuklukla ilişkili olduğu düşünülen aday genlerdir (48).

SLITRK1 geninin kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) döngünün projeksiyon nöronlarının gelişimini düzenlediği bilinmektedir. Ayrıca SLITRK1'in piramidal nöronların somatodendritik kompartmanında, gelişimin erken dönemlerinde striatumun striosomal kısmında, yetişkinlerde ise, striatumun kolinerjik nöronlarında eksprese olduğu bulunmuştur (49). 174 TS olgusunun alındığı bir çalışmada 13q31 kromozom üzerindeki SLITRK1 geninde mutasyon olduğu bulunmuştur (50).

2.6.2. Nöroanatomik Faktörler

Bazal ganglia ve kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerdeki sorunların tik patogenezinde merkezi bir role sahip olduğu düşünülmektedir. TS patogenezinde bazal ganglia ilişkisine dair; Huntington koresi, hemiballismus ve Parkinson hastalığı gibi diğer hareket bozukluklarının bazal ganglia patolojisinden kaynaklanıyor olması dolaylı kanıt olarak gösterilebilir. Ayrıca nörogörüntüleme, nöropatoloji ve nörocerrahi çalışmaları KSTK devrelerin tik patogenezindeki rolü için güçlü bilimsel kanıtlar sunmaktadır (34).

KSTK devreler korteks ve subkorteks (striatum ve talamus) arasında bilgi alışverişi sağlayan çok sayıda, paralel liften oluşan nöroanatomik yapılardır. Bu döngülerin temel fonksiyonları hedefe yönelik motor, kognitif ve motivasyonel davranışları seçmek ve kontrol etmektir. Basal ganglionlar içinde veya striatum ve önbeyin arasında koordineli fonksiyonun bozulması tekrarlayıcı veya stereotipik davranışları içeren davranış değişiklikleri ile sonuçlanabilir (34).

Tiklerin ve stereotipik hareketlerin doğrudan ve dolaylı yollar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıktıklarına inanılmaktadır (51; 52). Doğrudan yolaktaki nöronlar GABAerjik ve inhibitör özellikteyken, dolaylı yolaktaki nöronlar glutamaterjik ve eksitatördür (53). Normalde doğrudan ve dolaylı yollar denge halindedir. Doğrudan yolaktaki nöronlar, talamokortikal yapıları aktive ederken, dolaylı yolakla iletilen uyaranlar bu yapıları inhibe ederler (52).

Tiklere, tekrarlayıcı ve stereotipik hareketlere belli bazal ganglia devrelerinde dengesizliğin yol açtığı düşünülmektedir. Belli bir striatal nöron grubu anormal olarak aktif hale gelir ve tonik olarak aktif, baskılayıcı özellikteki bir grup talamik nöronu baskılırsa, kortikal aktivasyon ile istenmeyen bir hareketi tetikler. Striatal nöronlar tekrarlayıcı şekilde böyle aktif hale gelirlerse sonuçta çok sayıda stereotipik hareketler ve tikler oluşacaktır (54). Tiklerin ortaya çıkışı ile ilgili bu hipotezi destekleyen bir çalışmada, striatumun çok sayıda bölgesinin mikrostimülasyonunun değişik vücut bölgelerinde karmaşık tik-benzeri stereotipik harekete yol açtığı bildirilmiştir (34).

Striatal hücre düzeyinde striozom-matriks bileşenlerinde medium-spiny projeksiyon (MSP) nöronlarının dengesi ile ilgili başka bir kuram daha vardır. Bu teoriye göre, striatuma ulaşan kortikal projeksiyon nöronları, yapısal olarak birbirine benzeyen ancak nörokimyasal olarak birbirinden farklı striozom ve matriks bölümlerine ayrılırlar. Striozomdaki MSP nöronları limbik ve paralimbik alandan girdi alırlar. Matriksteki MSP nöronları ise ipsilateral primer motor ve duyuşal-motor korteksten ve kontralateral primer motor korteksten girdi alırlar. Striatumdaki MSP nöronlarının cevabı, önemli sayılan bazı algısal ipuçlarına kısmen bağımlıdır. Normal koşullarda, matriks bölümünde MSP nöronlarından kaynaklanan metabolik aktivite daha fazladır. Ancak bu denge tersine döndüğünde tikler ve stereotipilerin ortaya çıkma ihtimalinin artıyor olabileceği söylenmektedir. Gelişimin belirli bir noktasında gelişen olaylar, örneğin matriks alanındaki MSP nöronlarının fark yaratacak düzeydeki kaybı, TS'li hastalarda görülen striatal dengesizlik ve intrakortikal inhibisyon ile ilgili eksikliklerden sorumlu olabilir (55; 56).

GABAerjik ve kolinerjik nörotransmisyon KSTK döngülerin aktivitesini modüle eder. Döngünün striatal kısmındaki bir disfonksiyon sinyallerin disritmik hale gelmesine ve duyuşal enformasyon ve motor aktivite üzerine olan kontrolün kaybolmasına neden olabilir (57). Nöropatolojik çalışmalarda TS'da bazı GABAerjik nöronların migrasyonunda gelişimsel bir defekt olduğu hipoteziyle tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (58). Ayrıca yine nöropatolojik çalışmalardan elde edilen veriler kolinerjik hücrelerin normal dağılımının bozulduğunu ortaya koymaktadır (59).

Nörogörüntüleme çalışmalarında bazal ganglia tutulumu ile ilgili değişikliklerden bahsedilmektedir. Anatomik nörogörüntüleme çalışmaları kaudat ve lentiküler çekirdeklerde hacim değişikliklerine işaret etmektedir (60). Korpus

kallozumda da yapısal değişiklikler rapor edilmiştir (61). Bu yapısal değişikliklerin hastalığın özgül sürecine mi bağlı olduğu, yoksa patolojiye ikincil gelişen bir telafi mekanizması mı olduğu henüz bilinmemektedir.

Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında özellikle fronto-striatal devrelerin önemi vurgulanmış, TS hastalarında bu bağlantı zayıf olsa da inhibisyon gerektiren durumlarda kontrol grubuna kıyasla bu bölgede daha fazla aktivasyon olduğu görülmekte, bu durum bir çeşit telafi cevabı olarak yorumlanmaktadır (62). İnhibisyondan sorumlu PFK ve ilişkili subkortikal yapıların gelişimindeki gecikme, çocukların düşünce, duygu ve davranışlarını kontrol etmekte zorlandıkları çeşitli psikiyatrik bozuklukların gelişiminde rol oynayabilir. "Kontrol"den kaçan TS'in tikleri, OKB'nin kompülsiyonları veya DEHB'nin dürtüsel davranış paterni, bu bozuklukların, özellikle birlikte olduklarında, ortak bir nöral temeli (frontostriatal devrelerde anatomik bozulma) paylaştıklarını düşündürmektedir (63).

2.6.3. Nörokimyasal Temeller

TS için belirtilen "dopamin hipotezi" dopaminin fazla olduğunu veya D2 reseptör duyarlılığının arttığını varsaymaktadır. D2 res. blokajı yapan antipsikotiklerin tikleri baskılamasının yanı sıra (64), tetrabenazin gibi dopaminin sinaptik veziküle alımını inhibe eden ve böylece sinaptik alana dopamin salınımını azaltan ajanların da tikleri baskılaması (65), buna karşın psikostimülanlar veya L-Dopa gibi dopaminerjik aktiviteyi artıran ajanların verilmesinin ardından tiklerin artması (66) dopamin hipotezini destekleyen bulgulardır. TS'ü olan hastaların amfetamin alımının ardından dopaminerjik sinapslara daha fazla dopamin saldıkları bulunmuştur (67). Ayrıca birçok çalışmacı TS olgularında kontrollere göre striatumun dopaminerjik innervasyonunun arttığını göstermiştir (68; 69). Postmortem beyin ve ligand temelli nörogörüntüleme çalışmaları dopaminin presinaptik terminale geri taşınmasında görev alan dopamin taşıyıcı moleküllerin sayı veya afinitesinde değişiklikler olduğunu bildirmiştir (70; 71). Daha yakın zamanda yapılmış postmortem bir çalışmada prefrontal korteksteki DAT ve D2 reseptör dansitesinde artış olduğu gösterilmiştir (72).

NAerjik mekanizmaların TS patobiyojisiyle ilişkili olabileceği klonidini de içeren a2 adrenerjik agonistlerin yararlı etkilerine dayandırılmıştır. Çift-kör çalışmalarda klonidin ve guanfasinin tikleri azalttığı gösterilmiştir (73). Bu tik baskılayıcı etkiler sistematik bir meta-analizle de desteklenmiştir (74). TS olgularında prefrontal a2 reseptör yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir (72). Noradrenerjik yolların tutulumu tik şiddetinin stresörle artmasının nedenlerinden birisi olabileceği düşünülmüştür.

Dorsal rapheden kaynaklanan asendan serotonerjik projeksiyonların TS ve OKB'nin patofizyolojisinde yer aldıkları düşünülmektedir. Ancak tik ilişkili OKB'de OKB'nin diğer formlarına göre SSRI etkinliğinin daha az olduğu açıktır (75). Postmortem beyin çalışmalarında TS olgularında frontal ve oksipital alanlarda serotonin reseptör yoğunluğunda anlamlı bir fark bulunamamıştır(72).

2.6.4. Perinatal Faktörler

Bu alandaki çalışmalardan biri, tikleri olan çocukların annelerinin, tikleri olmayanların annelerine göre 1,5 kat daha fazla doğum komplikasyonu yaşadığını ortaya koymuştur (34). Başka bir çalışmada, ikizlerden birinde TS'nin olduğu monozigot ikiz çiftlerinde, TS olan ikiz eşinin TS olmayana göre daha düşük doğum ağırlığı olduğundan söz edilmektedir (42). Gebelik döneminde annenin yaşam stresi, ilk trimesterde şiddetli bulantı ve/veya kusma gibi etkenlerin de tik bozukluğu gelişiminde risk faktörü olabileceğini bildiren yayınlar vardır (76). Düşük doğum ağırlıklı ve iskemik parenkimal beyin lezyonları olan çocukların altı yaşlarına geldiklerinde tiklerinin ve hiperkinetik belirtileri olma ihtimalinin daha fazla olduğu ve doğumdan beş dakika sonrallen düşük APGAR puanlarının tikler için artmış risk oluşturduğu tanımlanmıştır (76; 77).

2.6.5. Postenfeksiyöz Mekanizmalar

Bazı TS ve OKB olgularında; belirtilerin ortaya çıkışı ya da geçirilmekte olan A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu (GABHS) ile tik ve/veya OKB belirtileri arasında zamansal bir bağlantının olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bu alt grup PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections: Streptokokkal enfeksiyonlarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar) şeklinde tarif edilmiş ve Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH) tarafından tanı ölçütleri belirlenmiştir (11). PANDAS için belirlenen tanı ölçütleri şu şekildedir: 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 epizodik 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 (11). Erken başlangıçlı OKB ve tik bozuklukları ile yapılan pek çok immunolojik çalışmada GABHS ve semptom alevlenmeleri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (11; 78; 79).

Ayrıca tik ataklarının diğer bulaşıcı ajanlar; örneğin, herpes simplex virüsü (12), varicella zoster virüsü (13), HIV (14), borrelia burgdorferi (12) tarafından da tetiklenebildiği ortaya konmuştur ve sinüzit (15), soğuk algınlığı (16) ve mycoplasma pneumoniae (17) gibi bir dizi uyarının ataklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

2.6.6. Psikolojik faktörler

Büyük yaşam olaylarından ziyade günlük yaşam stresleri tiklerin seyrini daha fazla etkilemektedir (80; 81). TS olan çocuklar kontrol grubuna göre daha fazla psikososyal strese maruz kalmaktadır (82). Özellikle tikler aile ve öğretmen tarafından yanlış anlaşıldığında çocuk tikleri durdurması konusunda uyarılmakta ya da cezalandırılmakta, bu da tik şiddetinin arttığı bir kısır döngüyü başlatmaktadır. Diğer yandan akranlar tarafından alaya alınma gibi faktörler, yalnızca tik şiddetini arttırmayıp,

çocuğun psikososyal işlevselliğini de olumsuz etkilemektedir. TS gelişiminde psikolojik bileşenlerin tek başına rolü olmasa da, hastalığın seyri ve şiddeti üzerinde etkili oldukları görülmektedir (34).

2.7. Eşlik Eden Klinik Durumlar

TS'de en belirgin özellik tikler olsa da, hastaların sıkıntı yaşadığı ilk problem alanı veya işlevselliklerini en çok bozan problem alanı tikler olmayabilir. TS tanılı birçok olguda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) veya her ikisi birden bulunabilir. TS'de komorbid psikiyatrik hastalıkların doğal seyrinde, DEHB belirtileri tiklerin başlangıcından birkaç yıl önce vardır; OKB belirtileri ise tik şiddetinin zirve yaptığı 12-13 yaşları civarı ortaya çıkar (37; 77).

2.7.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği, dürtüsellik ve aşırı hareketlilik belirtileri Tourette olgularının %40-50'sini etkilemektedir (8). TS ve DEHB arasındaki etiyolojik ilişki net olmasa da bu iki bozukluğun birlikteliği durumunda çocuklar sosyal alanda daha fazla zorluk yaşamaktadırlar. Bu çocukların sosyal becerilerinin akranlarından birkaç yıl geride olduğu bildirilmektedir (83). Klinik örneklerde TS hastalarının %50-90'ında DEHB, Kaşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu ya da Davranım Bozukluğu saptanmaktadır (84; 85; 86). TS ve DEHB komorbiditesi olan çocuklar TS'nin tek başına bulunduğu çocuklara göre yıkıcı davranış bozuklukları ve psikiyatrik hastalığa bağlı işlevsel bozulma açısından daha fazla risk altındadır (85). Artmış irritabilite ve öfke atakları, madde kullanımı, depresyon, ve antisosyal davranışlara artmış yatkınlık TS ve DEHB tanılı hastalarda sık görülür. Bu olumsuzlukların çoğuna DEHB sebep oluyor görülmektedir, çünkü TS tek başına olduğunda seyrin daha iyi olduğu gözlenmektedir (85; 87).

2.7.2. Obsesif Kompulsif Bozukluk

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar TS olgularının %40'ından fazlasında tekrarlayıcı obsesif kompulsif belirtilerin olduğunu göstermektedir (37; 88; 89). Genetik, nörobiyolojik ve tedavi ile ilişkili çalışmalar tik ile ilişki OKB'nin özgeçmiş ve soygeçmişinde tik öyküsü olmayan OKB'ye göre farklı tarafları olduğunu düşündürmektedir. Tikle ilişki OKB genellikle 12–13 yaşından önce başlayarak, tikle ilişkili olmayan OKB'den daha erken başlangıç gösterir. Komorbid tikleri olan OKB olgularında girici, şiddet içeren veya saldırgan düşünceler ve görüntüler, cinsel ve dini obsesyonlar, simetri ve “tamlik, kararındalık” endişeleri, biriktirme ve sayma törenleri ve dokunma kompulsiyonları daha sıktır. Öte yandan tiklerin eşlik etmediği OKB'de sıklıkla kirlenme obsesyonları ve temizleme kompulsiyonları görülür (88; 90). Ayrıca, tiklerin eşlik ettiği OKB, tikle ilişkisi olmayan OKB'ye göre, serotonin geri alım inhibitörü ilaçlarla tedaviye daha az cevap vermekte, antipsikotik ajanlarla güçlendirme tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (75).

TS tanılı çocukların erişkinlik dönemindeki durumlarını inceleyen bir takip çalışmasında, olguların %41'inin en azından orta şiddette OKB belirtisinin olduğu, bu belirtilerin şiddetinin 12-13 yaşlarında zirveye ulaştığı, bu zirvenin tiklerin şiddetinin en yüksek noktaya ulaştığı zamandan ortalama 2 yıl sonra olduğu görülmektedir (37). TS'ye eşlik eden OKB belirtileri erişkinlik döneminde, tiklerin kendisinden daha çok devam etme eğilimindedirler (37).

2.7.3. Özel Öğrenme Güçlüğü

TS ile özel öğrenme güçlüğü ilişkisine bakıldığında, özel öğrenme güçlüğü olanların %24'ünün aynı zamanda TS ek tanısının olduğu, TS tanısı almış olanların ise %22'sine özel öğrenme güçlüğüne eşlik ettiği belirtilmektedir (91; 92).

2.7.4. Diğer Ek Tanılar

Karşıt olma karşı gelme ve davranım bozukluğu ile dürtü kontrol bozuklukları da TS'ye eşlik edebilmektedir (93). Bunun yanı sıra, depresyon, kaygı bozuklukları ve uyku bozuklukları ve enüresis nokturna da görülebilmektedir (40; 93).

2.8. Ayırıcı Tanı

Tiklerin ayırıcı tanısında nörolojik kökenli hareket bozuklukları düşünülmelidir. Tikler genellikle ani ve tekrarlayıcı şekilde ortaya çıkışları, öncesinde duyuşsal bir hissin eşlik etmesi, öncesinde oluşan gerginliğin tikin ortaya çıkışı ile yatışması gibi özellikleri ile diğer hareket bozukluklarından ayrılırlar.

2.9. Tedavi

Tedavinin birinci basamağı hastalığın seyri, doğası hakkında hastanın ve ailenin bilgilendirilmesi, bu konuda eğitimi ve destekleyici tedavi olmalıdır. Tik bozukluklarına sıklıkla eşlik eden DEHB ve OKB semptomları sorgulanmalı, tedavileri düzenlenmelidir. Eğer tikler kişinin okul ve sosyal yaşantısında işlevselliği etkileyecek düzeye ulaşmışsa doğrudan tiklere yönelik tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Akut ve kronik stres tiklerin alevlenmesine neden olabileceğinden, benlik saygısındaki güçlükler, aile ilişkileri, okul uyumu gibi konular da psikoterapötik açıdan ele alınmalıdır.

İlaç tedavilerine başlamadan önce tiklerin doğal seyri belirlenmelidir. Eğer tiklerin şiddeti, hemen kontrolünü gerektirecek düzeyde ise, tedaviye başlandıktan ve kontrol sağlandıktan sonra ilaç tedavisine verilecek aralar (en az 2 hafta) tedavinin sürdürüm biçimi hakkında fikir verecektir (55). Klinik uygulamada en çok kullanılan ilaçlar antipsikotiklerdir. Tedaviye düşük doz ile başlanmalı ve kademeli olarak artırılmalıdır. Haloperidol ve pimozid TS tedavisinde en çok araştırılmış iki antipsikotiktir ve hastaların %80'inden fazlasında tikleri önemli ölçüde azalttıkları

gösterilmiştir (94; 95; 96). Ancak tipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle; tiklerin tedavisinde risperidon, olanzapin, ziprasidon gibi atipik antipsikotikler denenmiştir ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çift-kör klinik çalışmalarla etkinlikleri kanıtlanmıştır (97; 98; 99).

Klonidin ve guanfasin gibi α_2 adrenerjik agonistler de tiklerin tedavisinde kullanılan ajanlardır. Klonidinin etkinliğinin haloperidol veya pimozidden daha az olduğu açıktır, ancak yan etki profili daha güvenilirdir. Guanfasinin çift-kör çalışmalarda TS ve komorbid DEHB olan TS olgularında etkinliği gösterilmiştir (73).

TS'a eşlik eden DEHB, OKB, depresyon veya bipolar bozukluk varlığında öncelikle bu komorbid durumları tedavi etmek gerekir. Bu bozuklukların başarılı tedavisi sıklıkla tik şiddetinde azalma sağlar (34).

Alışkanlığı tersine çevirme terapisi (habit reversal therapy), blok (negatif) uygulama, kendini izleme, zıt yanıt oluşturma eğitimi, pozitif pekiştiricilerin sunulması ve çıkarılması gibi yöntemler tikleri kontrol altına almak için kullanılan davranışsal tekniklerdir. Özellikle alışkanlığı tersine çevirme terapisi ile birçok hastada tik sıklığında azalma bildirilmiştir (100).

2.10. Gidiş ve Sonlanış

Tik bozukluklarında gidiş genellikle iyidir. Komplike olmayan olgularda motor ve vokal tiklerin şiddeti ikinci dekadın başında zirve yapmaktadır. Daha sonraki dönemde zaman zaman artış ve azalma gösteren tikler 19-20 yaşlarına doğru giderek daha da hafiflerler (55). Sadece yüz tikleri olan çocuklarda prognoz ekstremitelerin ya da gövdenin dahil olduğu tikleri olanlara göre daha iyidir (100).

TS'nin hafif klinik formlarında yeterli arkadaş ilişkisi vardır, okul işlevselliği iyidir ve benlik saygısı yeterlidir. Bu nedenle tedaviye gereksinim duyulmayabilir. Fakat birçok olguda DEHB ve OKB eşlik etmektedir. Bu üç bozukluk binişik olduğunda ciddi sosyal, akademik ve mesleki sorunlar ortaya çıkmaktadır (100).

Gidişi kötüleştiren etkenler arasında birlikte görülen gelişimsel ve ruhsal bozukluklar, zayıf aile desteği, madde kullanımı ve kronik hastalıklar sayılabilir (35; 81). Hastalık sürecinde tiklerin şiddetinde ve sıklığında dalgalanmalar tipiktir. Bu seyri

etkileyen etkenler; stresle değişen endokrin yanıtlar, cinsiyete özđü hormonlar, prenatal etkenler, postnatal stres, madde kullanımı ve komorbid tıbbi veya psikiyatrik hastalıklardır (23).

2.11. Tik Bozuklukları ve İmmünolojik Çalışmalar

TS'nin etiyojisi genetik etkenlerin yanı sıra çeşitli çevresel etkenlerin katkısı ile daha da karmaşık hale gelmektedir. TS etiopatogenezinden otoimmün mekanizmaların sorumlu olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Özellikle enfeksiyonlar sonrasında gelişen TS oldukça ilgi gören bir çalışma alanı olmuş ve bunu takiben yapılan çalışmalarda TS olan hastalarda immünolojik anormallikler olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur (101).

2.11.1. Sitokinler

TS'de görülen semptomlarla sitokinler doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olabilir. TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler katekolaminerjik iletimi modüle edebilir (102), anormal serotonin metabolizmasına ve toksik triptofan metabolitlerinin fazla oluşmasına yol açacak şekilde triptofan metabolizmasını değiştirebilir (103), gen ekspresyonunu değiştirebilir (104) ve hipotalamik-pituiter-adrenal aksı aktive ederek anormal strese yanıtına neden olabilir (105).

TNF- α ve IL-12 hücrel immünitede rol almaktadır. Özellikle IL-12 artışı, T-helper-1 hücre farklılaşması ve aktivasyonuna, natural killer hücre aktivasyonuna ve Treg hücre aktivitesinin baskılanmasına neden olur. Böylece periferal immün sistem aktivitesinde artışa ve otoreaktif hücrelerin kontrolünde yetersizliğe yol açar. Bu nedenle TS patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (106; 107). Leckman ve arkadaşları, 46 TS hastası ile 31 sağlıklı kontrol arasındaki geniş bir dizi sitokin plazma seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, TS hastalarında TNF- α ve IL-12 bazal plazma seviyelerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (108). Ayrıca tik semptomlarının alevlendiği dönemlerde bu iki sitokinde %50-60 oranında artış

olduğunu ve ilave olarak araştırılan tüm ana sitokinlerde genel bir artış olduğunu, bu alevlenmelerle ilişkili artışın PANDAS olmayan hastalarda daha yaygın olduğunu belirtmek gerekir (108). Gabbay ve ark. TS'lu 32 çocuk ve ergende sitokinlerin TS üzerindeki potansiyel rolünü incelemiş; eşlik eden OKB olan hastalarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek IL-12 plazma düzeyleri bulmuştur (109). 12 PANDAS'lı çocuk ile yapılan başka bir çalışmada ise klinik alevlenmeler ile (GABHS enfeksiyonu ile ilişkili olsun veya olmasın) tip1 sitokinler, tip2 sitokinler ve kemokinler arasında ilişki bulunmamıştır (110). Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçlar yöntemsel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

IL-2'nin hem T lenfositlerin aktivasyonunda hem de Treg hücrelerin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (109; 111; 112). Gabbay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TS hastaları OKB komorbiditesi olanlar ve OKB komorbiditesi olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak IL-2 düzeyleri değerlendirilmiş, sonuçların OKB komorbiditesi olmayan grupta önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (109). Daha yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada IL-2 seviyesi ile tik şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (111).

Monosit kemotaktik faktör-1 (MCP-1)'in TS'li hastaların bazal ganglionlarında arttığı bildirilmiştir (112). MCP-1 monositlerin inflamasyon bölgesine toplayan bir sitokindir. Böylelikle kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırır ve muhtemelen bu sayede serumdaki otoantikorların bazal ganglion gibi beyin alanları içine girişine izin verir (113). Dört erişkin TS hastasının postmortem incelendiği bir çalışmada; kontroller ile karşılaştırıldığında hastaların bazal ganglionlarında MCP-1, IL-2, IFN, protein tirozin fosfataz reseptör-N (PTPR-N) seviyelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (112). Bu çalışma iki inflamatuvar belirteç olan MCP-1 ve IL-2'nin doğrudan bazal ganglionlarda artışını gösteren ilk kanıttır. PTPR-N'nin tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklarda bir otoantijen olduğu bulunmuştur. Bu nedenle TS patogenezinde bazal ganglionlar ile ilişkili bir otoimmün sürecin parçası olabileceği öne sürülmüş olsa da bu bulgunun tekrarlanması gerekmektedir (114).

2.11.2 Antikorlar

Antikorlar ile ilgili çalışmalar genel olarak GABHS enfeksiyonu sonrası oluşan otoantikorlar nedeniyle oluştuğu düşünülen PANDAS grubunda yoğunlaşmıştır. Bazal ganglionlara bağlanan antinöronal antikorların PANDAS hastalarında arttığı gösterilmiştir (115). Yine PANDAS vakalarının serumunda dopamin D1 ve D2 reseptörlerine karşı antikorlar tespit edilmiştir (116). Otoantikorların nöronal hücre yüzey antijenlerine bağlanması sinyal iletimini değiştirerek eksitatör nörotransmitterlerin salınımına neden olabilir ve bu durum PANDAS'da görülen semptomları açıklayabilir (114). Bazal ganglionlara karşı otoantikorlar birçok TS ve PANDAS olgusunun serumunda saptanmıştır (115; 117; 118; 119; 120; 121; 122).

Piruvat kinaz M1 yakın zamanda tanımlanmış bir otoantijendir. TS'da streptokok tarafından indüklenen semptom alevlenmeleri esnasında piruvat kinaz antikorlarının arttığı gösterilmiştir (120). Ancak bu bulgular daha sonra Singer ve ark. tarafından yapılan çalışma ile doğrulanamamıştır (110). Bu durum laboratuvar prosedürlerindeki farklılıklardan veya hasta seçiminden kaynaklanmış olabilir.

Otoantikorların patojenik olduğunu söyleyebilmek için hedef organda bulunduğu, hayvanlara pasif olarak transferi ile semptomların ortaya çıktığının ve serumdan uzaklaştırıldıklarında hastaların semptomlarında azalma olduğunun gösterilmesi gerekir. Bununla ilgili olarak hayvanlara TS hastalarının serumu verildikten sonra stereotipik davranışların ortaya çıktığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (123; 124), başka bir çalışmada herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (125). Perlmutter ve arkadaşları PANDAS'lı çocuk ve ergen hastalarda plazma değişimi ve IVIg uygulamasının plasebodan üstün olduğunu göstermiştir (126). Bununla birlikte Hoekstra ve ark. erişkin TS hastalarında IVIg uygulamasını etkisiz bulmuştur (127).

Dizinde TS hastalarında beynin spesifik alanlarındaki nöronal antijenlere bağlanan antikorların arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (128; 129). Wendlant ve arkadaşlarının 20 TS'li ve 21 sağlıklı çocuğun serumlarında Western blot tekniği ile striatum, globus pallidus, kas ve HTB-10 hücrelerine karşı otoantikorları karşılaştırdıkları çalışmalarında globus pallidus, kas ve HTB-10 hücrelerine karşı benzer sonuçlar elde edilirken özellikle striatal antijenlere karşı antikorların arttığı

gösterilmiştir (130). TS patofizyolojisinde striatumun rolü düşünüldüğünde, TS patogenezinin otoimmün yatkınlıkla ilişkisi açısından bu bulgunun önemi büyüktür.

Özetle antikorlar ile ilgili çalışmalar genel olarak bazı antijenlere karşı antikorların konsantrasyonlarının arttığını veya nöronal antijenlerle antikorların bağlanmasının arttığını ortaya koymuştur. Bazı antijenlere saldıran antikorların konsantrasyonları değişebilir ve antijenik ağırlıklar farklılık gösterebilir; bununla birlikte nöronal antijenlere karşı otreaktivitenin arttığı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu bilgiler TS'nun otoimmün patogenezi için bir açıklama sağlayabilir (113).

2.11.3. İmmunglobulinler

Yapılan çalışmalarda TS hastalarının serumlarında bazı immunglobulin (Ig) seviyelerinde değişiklikler bildirilmiştir. Kawikova ve arkadaşlarının 24 TS ve/veya OKB hastası (20 TS, 16 OKB) ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrolün serumlarında total ve spesifik IgA, IgG, IgM düzeylerini ELİSA ile değerlendirdikleri çalışmalarında; total IgA seviyelerinde ve tubulin hariç bütün antijenlere karşı spesifik IgA seviyelerinde TS ve/veya OKB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (131). Bu çalışmada spesifik IgA, IgM, ve IgG daha önce multipl skleroz (miyelin bazik protein ve miyelin bağlantılı glikoprotein) ve Sydenham koresi (Gangliozid-GM1, lizogangliozid ve tubulin) için tanımlanan antijenlere karşı gelişen antikorlardır(131). Bu bulgu iki şekilde yorumlanabilir. İlk olarak, IgA düzeyindeki azalma mukozal yüzeylerde immün defansı bozabilir, bu nedenle TS hastaları GABHS ve diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha yatkın hale gelebilirler (114). İkinci olarak IgA; IgG-aracılı fagositozu da içeren hücre aracılı immün yanıtın baskılanmasından sorumludur ve IgA konsantrasyonunda azalma otreaktif IgG aracılı fagositozda artışla sonuçlanabilir (113). Böylelikle hem TS hastalarında otoimmün hastalıkların gelişmesi riski artabilir (132) hem de oluşan otoantikorlar nedeniyle TS gelişimine bir yatkınlık söz konusu olabilir (131).

TS hastalarında IgG ve IgM seviyelerinde azalma bildirilmiştir (133). Bilindiği üzere IgG ve IgM patojenlere karşı immün yanıtın ve fagositozdan sorumludur. Bu

Ig'lerin seviyelerindeki azalma immun savunmayı riske atmaktadır ve bundan dolayı enfeksiyonlara artmış yatkınlıkla sonuçlanabilir (133).

Pek çok çalışmada TS hastalarında IgE seviyelerinde artış bildirilmiştir (134; 135; 136). Ayrıca TS ile birlikte atopik hastalığı olanlarda daha yüksek IgE düzeyleri bildirilmiş ve alerjik hastalık varlığı ile IgE yüksekliği arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (135; 137). Ig izotiplerindeki bu farklılıkların otoantikorlar ile ilişkisi ve TS popülasyonunda daha kırılğan bir fenotip ile ilişkili olup olmadığı, dolayısıyla TS etiyolojisindeki rolü belirsizdir.

2.11.4. Lenfositler

TS hastalarında B lenfositler ve T lenfositler ile ilgili sayı ve işlev anormallikleri bildirilmiştir. B lenfositler üzerinde D8/17 ekspresyonunun arttığı çalışmalarla gösterilmiş, bu durumun otoimmün yatkınlığa neden olarak TS patogenezinin aracılık ettiği öne sürülmüştür(138; 139; 140). Moller ve arkadaşları 20 erişkin TS hastasında sağlıklı kontrollere kıyasla CD69⁺ B lenfositlerin ve CD95⁺ T lenfositlerin arttığını bulmuştur(141). Bu sonuçlar B lenfosit aktivasyonunun arttığını ve aktivasyonun indüklediği T lenfosit apoptozunu göstermektedir(114). TS ve akut romatizmal ateşi olan hastalarda CD19⁺ B lenfosit oranlarının arttığını bildirilmiştir(142). İnsan ve hayvan çalışmalarında CD19 ekspresyonunun yüksek seviyede otoantikor üretimi ve otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(143; 144; 145). TS hastalarında CD19⁺ B lenfosit oranlarının artması otoantikorların oluşmasına yatkınlık oluşturuyor olabilir.

Otoimmün hastalıklar otoreaktif T ve B lenfositleri baskılayarak organizmanın kendi antijenlerine karşı immün yanıtı sınırlayan immün tolerans sürecinde kırılmalar nedeniyle ortaya çıkar. Periferik toleransı sağlayan mekanizmalardan biri T lenfositlerin bir alt grubu olan; B lenfositlerin, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerin inhibisyonundan sorumlu Treg hücrelerdir(19; 20). Treg hücre sayısının multipl skleroz (146), sistemik lupus eritematozus (147), tip 1 diyabet(148), romatoid artrit(149) gibi otoimmün hastalıklarda azaldığı; HBV, HCV, CMV enfeksiyonlarında ve birçok kanser tipinde arttığı saptanmıştır(20).

Kawikova ve arkadaşları TS (n:17), OKB(n:10) ve TS+OKB (n:10) olan 37 çocuk ile 9 sağlıklı çocuğun periferal kanda CD4⁺CD25⁺CD69⁻ Treg hücre seviyelerini flow-sitometri kullanarak değerlendirmiş ve hasta grubunu 20 ay boyunca takip ederek YGTADÖ skorlarında ≥ 9 puan artışı ve/veya ÇY-BOKÖ skorlarında ≥ 7 puan artış olanlarda (n: 6) yeniden CD4⁺CD25⁺CD69⁻ Treg hücre seviyeleri hesaplamıştır. Söz konusu çalışmada; TS ve/veya OKB hastalarında periferal kanda CD4⁺CD25⁺CD69⁻ Treg hücre seviyelerinin daha düşük olduğu, bu düşüklüğün orta ve ağır TS ve/veya OKB hastalarında (YGTADÖ ≥ 20 , ÇYBOKÖ ≥ 16) istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve semptom şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (21). Ayrıca takipler esnasında 6 hastada alevlenme olduğu tespit edilmiş, 6 hastadan 5'inin CD4⁺CD25⁺CD69⁻ Treg hücre seviyelerinin alevlenme öncesindeki ölçümlerine göre daha düşük olduğu ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bu bulgular en azından bir grup TS hastasının otoimmün lenfositleri baskılamada Treg eksikliğinden ötürü azalmış kapasiteye sahip olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (21).

Dopaminin özellikle, tip 1 dopamin reseptörleri üzerinden (DRD1 ve DRD5) Treg hücrelerin baskılayıcı etkilerini, ayrıca adhesyon ve migrasyon yeteneklerini azalttığı farelerde in vitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada Treg hücrelerin efektör T hücrelerine göre DRD1 reseptörünü 4 kat, DRD5 reseptörünü 14 kat daha fazla ürettikleri PCR ölçümlerinde gösterilmiştir (150). Ferrari ve arkadaşları, 15 TS hastası ve 15 sağlıklı kontrolün periferik kan lenfositlerinde dopamin reseptörlerinin mRNA ekspresyonlarını real time PCR kullanarak belirledikleri çalışmalarında TS hastalarında DRD5 mRNA düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu ayrıca bu artışın OKB eş tanısı olan hastalarda kompulsiyon şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bulmuştur (151). TS hastalarında gösterilen dopaminerjik D5 mRNA ekspresyonu artışı Treg hücrelerin fonksiyonunda azalmaya neden olarak otoimmün süreci tetikleyebilir.

Özet olarak, TS hastalarında otoimmün yatkınlığa neden olabilecek, hücrel bağışıklıkta bazı değişiklikler olduğunu düşündüren ön veriler vardır. Bu bulgular üzerine yaş veya ilaçların ne derece etkili oldukları da keşfedilmeyi beklemektedir. Ayrıca immünolojik sistemleri ile ilgili farklılıklarının olduğu gösterilen TS hastaları ile PANDAS olguları arasındaki mevcut örtüşmenin boyutu da belirsizdir. Elde edilen bulguların yapılacak çalışmalarla tekrarlanması ihtiyacı vardır.

2.12. Bağışıklık Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler ve Regulator T Hücreler

Bağışıklık sisteminin doğal ve edinsel olmak üzere iki bileşeni vardır. Bu iki bileşen konağı enfeksiyonlara karşı birlikte korurlar. Doğal bağışıklık sistemi antijenin yapısından bağımsız olarak birçok antijene karşı ortak olarak kullanılabilen birimlerden oluşur ve inflamatuvar yanıtın ilk basamağını oluşturur. Burada özel bir antijene karşı özgülük söz konusu değildir, midemizin asit pH'sının mikropları öldürmesi, nötrofiller, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler (NK), kompleman sistem proteinleri gibi birçok mekanizma da doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Edinsel bağışıklık sistemi belli antijenlere özgül olarak gelişir. Humoral ve hücrel bağışıklık olarak ikiye ayrılır. Humoral bağışıklık sistemi antikorları salgılayan B lenfositlerden oluşur. Hücrel bağışıklık ise hücrelerin bizzat kendilerinin öldürme işlemine katıldığı $CD8^+$ T lenfositlerden ve bütün bu bahsedilen mekanizmaları yöneten $CD4^+$ T lenfositlerden oluşur (152).

$CD4^+$ T yardımcı lenfositler öncelikle timüste ilk olarak naif T lenfosit olarak oluşmakta ve dolaşıma verilmektedir. Bunun ardından bu hücreler antijenler ile karşılaştıktan sonra uygun sitokin ortamı etkisiyle belli T hücre guruplarına farklılaşmaktadırlar. $IFN\gamma$, IL-12, TGF- β yardımcı T lenfositleri (Th) Th1 yönünde farklılaşmaya teşvik eder. Th1 hücreleri makrofajları uyarır ve bütün antiviral inflamatuvar yanıtlarda rol oynar. IL-4 ise, humoral ve alerjik yanıtta rol oynayan Th2 yönünde farklılaşmayı teşvik eder.

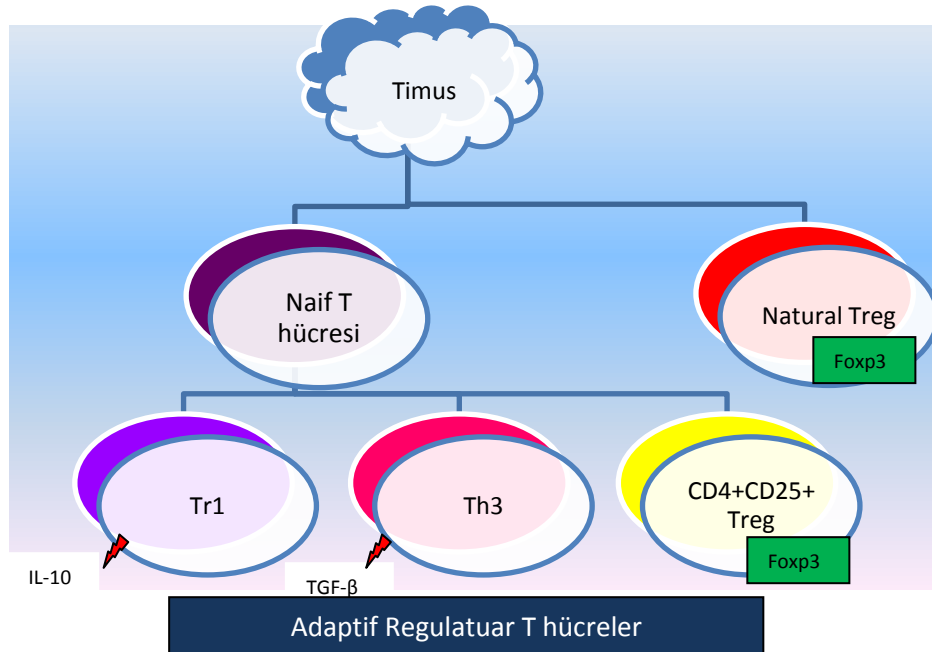
$CD4^+$ T hücreler arasında immün sistemi düzenleyen ve bu yüzden de regulator T (Treg) hücreler olarak atfedilen bir grup tanımlanmıştır (153). Regulator T hücrelerinin temel fonksiyonu bağışıklık yanıtının gerekmediği zamanda baskılanmasını sağlamaktadırlar. Yani Treg hücreler, T hücre uyarımının başlamasını engellemezler, buna karşın T hücre yanıtının kalıcılığını engellerler. Bu mekanizma özellikle alerjik ve otoimmün yanıtların baskılanmasında ve enfeksiyon sonrasında patojen mikroorganizma temizlediğinde yararlıdır.

Regulator T hücreleri (Treg) timüsten doğrudan regulator T hücresi olarak farklılaşmış hücreler (natural Treg) veya efektör T hücrelerine benzer şekilde timüsten naif T hücresi olarak ayrılmış hücreler (adaptif Treg) olarak ikiye ayrılır. Adaptif Treg

hücreler de temel olarak iki gruba ayrılabilirler. Tr1 hücreler IL-10 aracılığıyla etki ederken Th3 hücreler TGF- β aracılığı ile çalışır (154; 155).

Natural Treg (nTreg) hücreler timusta self-antijenlere karşı etkisizleştirilirler ve matür nTreg hücreleri timustan periferik lenfoid sisteme salınır. Enfeksiyöz veya otoimmün herhangi bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan immün yanıt nTreg hücrelerini enflamasyon alanına çeker. Baskılayıcı etki nTreg hücrelerin hücre-hücre etkileşim yoluyla efektör hücreleri etkisiz hale getirmesi ile ortaya çıkar. CTLA-4 (Sitotoksik T lenfosit antijen-4, CD152) reseptörü ile birleşme hemen her zaman nTreg hücrelerin efektörlere karşı baskılayıcı aktivitesini tetikler (156; 157). Bir diğer etki mekanizması da IL-2 ve diğer gama zincirli sitokinler için yarışarak ve IL-2 üretimini baskılayarak efektör hücrelerin apoptozunu tetiklemeleridir (158; 159). Ayrıca perforin ve granzimler salgılayarak efektörlere karşı sitotoksik oldukları da bulunmuştur (160; 161).

Adaptif Treg hücreleri hem kökeni hem de aktivite şekli açısından nTreg hücrelerden farklıdır. Antijenik uyarımın ardından immün yanıt esnasında naif CD4⁺ hücrelerden, ortamda TGF- β sitokini baskınlığında, ortaya çıkarlar (162; 163). Yani immün yanıtı tetikleyen antijene spesifik olarak ortaya çıkarlar. Adaptif Treg hücreler immün yanıtı sitokinler aracılığı ile baskırlarlar (163). (Bkz. şekil 1)



Şekil 1. Regulator T hücreler

Farelerde bütün $CD4^+CD25^+$ Treg hücrelerin düzenleyici aktivitesi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen insanlarda sadece yüksek oranda CD25 reseptörü ekspres eden Treg hücreler düzenleyici aktiviteye sahiptir (164) Son zamanlarda IL-7'nin T hücrelerin sağ kalımı ve homeostatik proliferasyonu için gerekli olduğu ve T hücrelerinin büyük kısmında IL7 reseptörünün (IL-7R, CD127) ifade olduğu bulunmuştur (165). İlginç olarak Treg hücreleri homeostatik genişlemeye uğramazlar ve bu reseptörleri üzerlerinde barındırmazlar (165; 166; 167). Bu nedenlerle saf Treg hücre popülasyonu elde etmenin yolu $CD4^+CD25^{high}CD127^{-/low}$ hücreleri belirlemektir (167; 168) Bu veriler ışığında çalışmamızda Treg hücre popülasyonunu belirlemek amacı ile $CD4^+CD25^+CD127^{-/low}$ hücreler belirlenecektir.

2.13 Flow-Sitometri

Sitometri, hücrelerin veya biyolojik partiküllerin fiziksel ya da kimyasal karakterlerinin ölçülmesidir. "Flow" sitometri ise, akan bir sıvının içerisindeki hücrelerin özelliklerinin incelenmesi olarak tanımlanabilir (169; 170; 171). Flow sitometri ışık mikroskopi ile kıyaslanınca çok daha fazla hücreyi daha kısa sürede inceleme fırsatı vermesiyle avantaj sağlamaktadır. "Flow" sitometrik teknik ile 1 saniyede 500 hücre sayılır ve ortalama 10 000 hücreyi 20 saniyede analiz edilir (172). "Flow" sitometri tekniğinde hücreler, sıvının içerisinde bir ışık demetinin içinden tek tek geçerler. Hücreleri lazer ışınının önüne tek sıra halinde taşımak için sıvı sistemi kullanılır. Bu sırada hücreler hakkında elde edilen veriler istatistiksel analiz ve grafik haline getirilir ve yorumlanır (171). "Flow" sitometride, hücrenin büyüklüğü, hücrenin iç yapısı (granülaritesi), ve hücrede incelemek istediğimiz antijene ait işaretlediğimiz monoklonal antikorun floresansı ölçülmektedir. Birden fazla yüzey antijenlerini aynı anda analizi sağlayan floresan işaretli antikorlarla hücre popülasyonunun analizi sayesinde hücre alt gruplarının analizi, T supresör hücre, B hücre, NK hücre, T helper hücrelerin sayılarının ve oranlarının saptanması gibi analizler yapılmaktadır. Bu hücrelerin sayısal olarak ve örneklerde bulunan yüzde oranları da grafikler yardımıyla hesaplanabilmektedir. Tüm lökositlerin sayısı aynı örnekte eş zamanlı hemogram

analizi ya da "flow" sitometride mikro boncuk yöntemi kullanılarak bulunur. Elde edilen veriler farklı grafikler kullanılarak gösterilebilir (172).

2.14. Amaç

Bu çalışmanın amacı;

1) Kronik tik bozukluğu ve Tourette sendromu olan çocuk ve ergenlerin serumlarında regülatuar T hücre seviyelerinin sağlıklı kontroller ile farklılıklarını ortaya koymak,

2) Kronik tik bozukluğu ve Tourette sendromu olan çocuk ve ergenlerin semptom alevlenmeleri ile regülatuar T hücre seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2.15. Hipotez

1) Kronik tik bozukluğu ve Tourette sendromu olan çocuk ve ergenlerde sağlıklı kontrollere kıyasla regülatuar T hücre seviyelerinin daha düşük olacağı

2) Hasta grubunun semptomlarının alevlendiği dönemlerde regülatuar T hücre seviyelerinin daha da azalacağı öngörülmüştür.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Örneklem Grubunun Oluşturulması

Çalışma örneklemini Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hasanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip edilen Tourette Sendromu veya Kronik Tik Bozukluğu tanısı konmuş olan, 6-18 yaş arası, toplam 48 çocuk ve ergen ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından ikiye bir oranında eşleştirilmiş, herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmadığı belirlenen, 6-18 yaş arası, 24 çocuk ve ergen olmak üzere iki gruptan oluşmuştur.

3.1.1. Hasta Grubunun Oluşturulması

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hasanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip edilen, öğretim görevlileri veya tıpta uzmanlık öğrencileri tarafından yapılan değerlendirmede DSM-IV'e göre Tourette Sendromu veya Kronik Tik Bozukluğu tanısı konmuş olan, çalışmanın işleme ve dışlama kriterlerine uygun olduğu belirlenen 6-18 yaş arasındaki toplam 48 çocuk ve ergen "hasta grubu" olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubu için işleme kriterleri:

1. 6-18 yaş arası erkek ya da kız olmak
2. DSM-IV tanı kriterlerine göre KTB veya TS tanısı almış olmak
3. Tonsillerin mevcut olması
4. BCG skarı mevcut olması
5. Çocuk/ergen tarafından sözlü, ebeveyni tarafından yazılı onam alınması

Hasta grubu için dışlama kriterleri:

1. Eşlik eden Bipolar Afektif Bozukluğunun olması
2. Eşlik eden Yaygın Gelişimsel Bozukluğunun olması
3. Eşlik eden Psikotik Bozukluğunun olması

4. Herhangi bir madde kullanım bozukluğunun olması
5. Bilinen herhangi bir otoimmün hastalığının olması
6. Preterm doğum hikayesinin olması
7. Mükerrer enfeksiyonların varlığı (Bir yıl içinde sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu veya üçten fazla akut otitis media ve/veya birden fazla akut sinüzit ve/veya birden fazla bronkopnömoni hecmesi)
8. Bilinen herhangi bir kronik hastalığının olması
9. Bilinen herhangi bir immün yetmezliğinin olması
10. Bilinen herhangi bir progresif nörolojik hastalığının olması
11. Steroid, antihistaminik veya antiepileptik kullanımının olması
12. Klinik olarak tespit edilen mental retardasyonunun olması

Olguların bir kısmına (n:8) poliklinik kontrolüne geldikleri esnada ulaşılmıştır. Olguların büyük bir kısmına (n:40) ise dosya kayıtlarından telefon numaraları belirlenerek ulaşılmıştır. Yapılan telefon görüşmesinde; ebeveynler çalışmanın amacı, yapılacak işlemler hakkında bilgilendirilerek randevu verilmiştir. Toplamda telefon ile 88 olgu aranmış, 24 olguya ulaşılamamış, 16 olgu çeşitli nedenlerle çalışmaya katılmayı kabul etmemiş, 8 olgu ise çalışmanın içleme ve dışlama kriterlerini karşılamıyor olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Poliklinik kontrolüne geldiklerinde ulaşılan hastalardan (n:11) 1'i çalışmaya katılmayı kabul etmediği için, 2'si tonsillektomi olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1.2. Kontrol grubunun oluşturulması

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görevli personel ve üniversitenin epidemiyolojik çevresi çalışma ile ilgili bilgilendirilerek, çalışmaya katılmayı kabul edenlerin 6-18 yaş arasındaki çocuklarından yapılan klinik değerlendirme neticesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almayan, ayrıca ebeveynlerden elde edilen bilgilere göre geçmişte de herhangi bir psikiyatrik hastalık teşhisi konulmamış olan, çalışmanın içleme ve dışlama kriterlerini karşılayan, hasta

grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 24 çocuk ve ergen "sağlıklı kontrol grubunu" oluşturmak üzere çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu için işleme kriterleri:

1. 6-18 yaş arası erkek ya da kız olmak
2. Yapılan klinik değerlendirmeler neticesinde DSM-IV tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı almamış olmak
3. Tonsillerin mevcut olması
4. BCG skarı mevcut olması
5. Çocuk/ergen tarafından sözlü, ebeveyni tarafından yazılı onam alınması

Sağlıklı kontrol grubu için dışlama kriterleri:

1. Herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olmak
2. Bilinen herhangi bir otoimmün hastalığının olması
3. Preterm doğum hikayesinin olması
4. Mükerrer enfeksiyonların varlığı (Bir yıl içinde sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu veya üçten fazla akut otitis media ve/veya birden fazla akut sinüzit ve/veya birden fazla bronkopnömoni hecmesi)
5. Bilinen herhangi bir kronik hastalığının olması
6. Bilinen herhangi bir immün yetmezliğinin olması
7. Bilinen herhangi bir progresif nörolojik hastalığının olması
8. Steroid, antihistaminik veya anti epileptik kullanımının olması
9. Klinik olarak tespit edilen mental retardasyonunun olması

3.2. Çalışma Deseni

Çalışmaya katılmak için uygun olduğu tespit edilen hastaların ebeveynlerinden hasta onam formunu inceleyip imzalamaları istenmiştir. Onam veren ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından sosyodemografik özellikler, özgeçmiş, soygeçmiş, gelişim basamaklarının ve çalışma işleme ve dışlama kriterlerinin yeniden değerlendirildiği sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Tanı ve eş

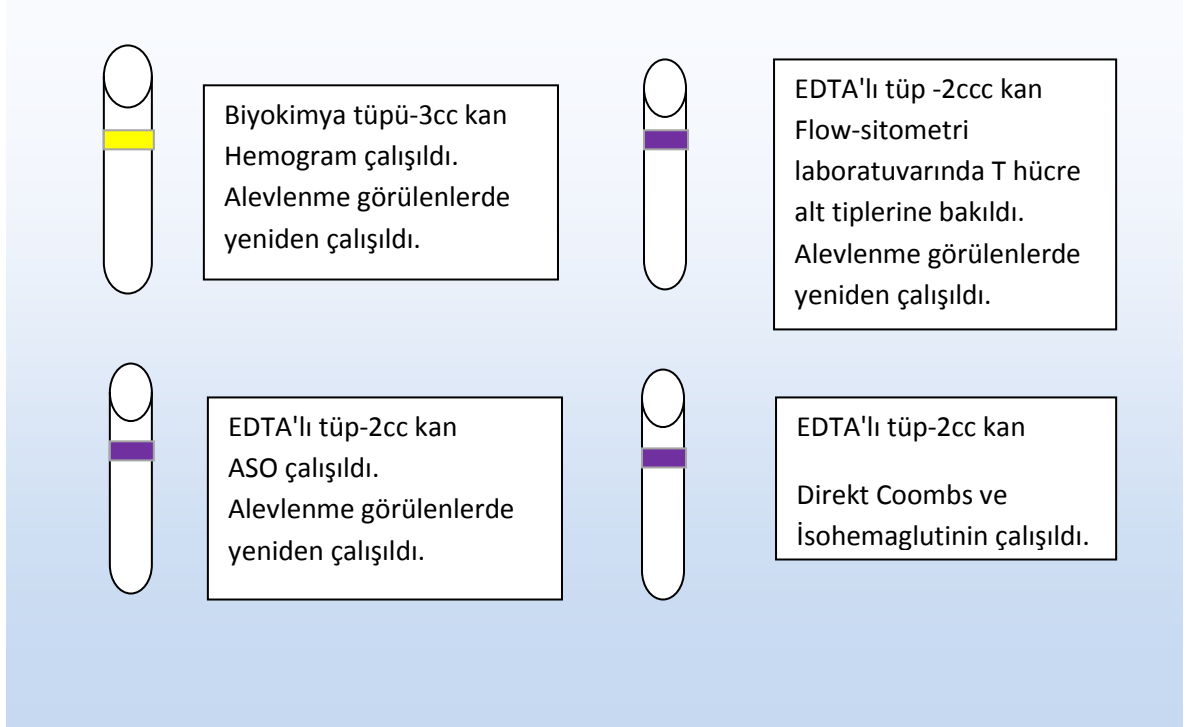
tanılar Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY) [*Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school age children-Present and Lifetime version: K-SADS*] ile değerlendirilmiştir. Hastaların tik dağılım ve şiddetini belirlemek için Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) kullanılmıştır. genel psikiyatrik belirti dağılım ve şiddetini değerlendirmek için ebeveynler tarafından Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ)- 6-18 Yaş doldurulmuştur. Ayrıca OKB eş tanısı olan hastalarda (n:6) obsesif-kompulsif belirtilerin dağılımı ve şiddetini belirlemek için Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (ÇY-BOKÖ) klinisyen tarafından doldurulmuştur.

Çalışmaya katılmayı kabul eden, bilinen herhangi bir psikiyatrik veya kronik hastalığı olmayan, sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak üzere hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen çocuk ve ergenlerin ebeveynlerinden onam formunu inceleyip imzalamaları istenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcılar ile psikiyatrik görüşme yapılmış ebeveynlerinden alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından sosyodemografik özellikler, özgeçmiş, soygeçmiş, gelişim basamaklarının ve çalışma işleme ve dışlama kriterlerinin yeniden değerlendirildiği sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Yapılan görüşmeler sonrasında Çocuk Allerji-İmmünoloji A.D.'na yönlendirilen katılımcıların çocuk allerji-immünoloji uzmanı tarafından immünolojik muayenesi yapılmıştır. İmmünolojik muayene tamamlandıktan sonra çocuk kan alma hemşireleri tarafından 3 adet EDTA'lı tüpe, 1 adet biyokimya tüpüne olmak üzere toplam 9cc kan alınmıştır. Alınan kan örneklerinden $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Treg hücre sayısını hesaplayabilmek amacıyla total lenfosit sayısı (TLS), immünolojik yanıtın varlığını değerlendirebilmek için İsohemaglutinin (Anti-A, Anti-B veya Anti-D titraji) ve Direkt Coombs, Grup A Beta Hemolitik Streptokok enfeksiyonu ile ilişkisini değerlendirebilme amacıyla ASO tetkikleri yapılmıştır. $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Treg hücreleri flovsitometre cihazı ile değerlendirilmiştir.

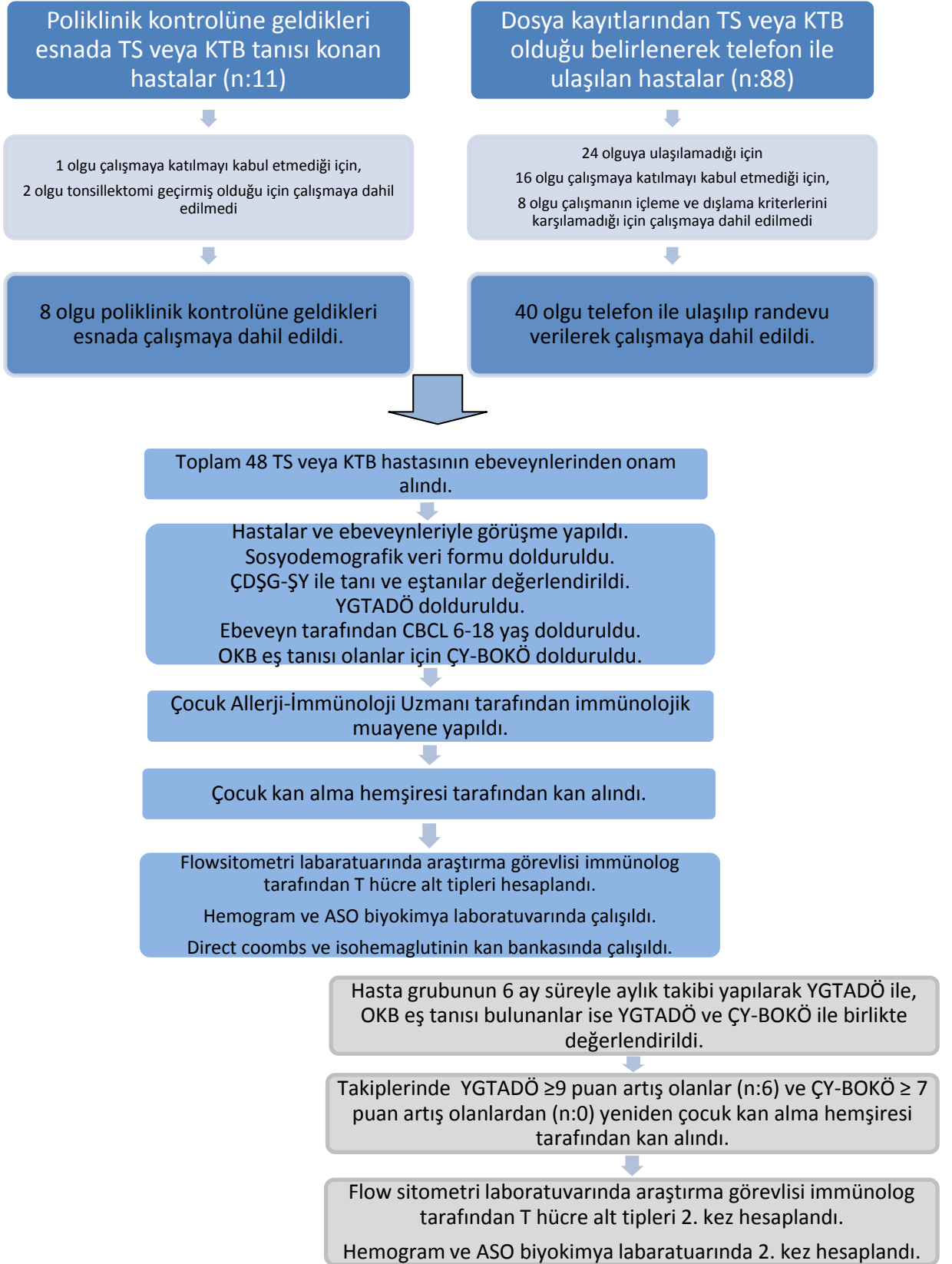
Hasta grubunun 6 ay süreyle aylık takibi yapılarak semptom alevlenmeleri Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) ile değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği

(YGTADÖ) puanında ilk ölçüme göre 9 puan ve daha fazla artış olanlardan, toplam puan 19 ve üzeri olmak kaydıyla, yeniden kan örnekleri alınarak (2'şer cc 2 EDTA'lı tüpe, 3cc biyokimya tüpüne) $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Treg hücreler, total lenfosit sayısı ve ASO tekrar değerlendirilmiştir. Alınan kan örneklerinin şematize edilmiş hali şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Alınan kan örnekleri ve işlemlerin şematize edilmesi

TS/KTB Grubu Uygulama Akış Şeması



Kontrol Grubu Uygulama Akış Şeması

Hastane personeli ve epidemiyolojik çevresi bilgilendirilerek bilinen herhangi bir psikiyatrik e kronik hastalığı bulunmayan, 6-18 yaş arası, örneklem grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşen çocuk ve ergenler belirlendi.



Sağlıklı kontroller ve ebeveynleriyle görüşme yapıldı, ebeveynlerinden onam alındı. Araştırmacı tarafından sosyodemografik veri formu dolduruldu.



Çocuk Allerji-İmmünoloji Uzmanı tarafından immünolojik muayene yapıldı.



Çocuk kan alma hemşiresi tarafından kan alındı.



Flowsitometri laboratuvarında araştırma görevlisi immünolog tarafından T hücre alt tipleri hesaplandı.

Hemogram ve ASO biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Direct coombs ve isohemaglutinin kan bankasında çalışıldı.

3.3. Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Ebeveynlerden en az birinin olduğu görüşmelerde anne, baba, çocuk ve kardeş ile ilgili bilgileri içeren, araştırmacı tarafından hazırlanmış Sosyodemografik Veri Formu doldurulacaktır. Bu formda anne-baba yaşı, eğitim durumu, meslek bilgileri, ekonomik durum, kardeş sayısı, gelişim öyküsü, immünolojik sistem işlevini değerlendirmeye yönelik sorular, hastalık öyküsü, ilaç kullanımı, birinci ve ikinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilgili sorular bulunmaktadır.

3.3.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni

Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Versiyonu (ÇDŞGÇ-ŞY-T)

ÇDŞG-ŞY-T (*Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school age children-Present and Lifetime version: K-SADS*), Kauffman ve arkadaşları (1996) tarafından DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre 6–18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde, psikopatoloji taramak amacıyla geliştirilen, öğrenme güçlüğü, gelişimsel bozukluklar ve negatif belirtili şizofreni dışındaki psikiyatrik bozuklukları tarayan, yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme çizelgesidir. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(173). Hasta grubu bu yarı yapılandırılmış görüşme ile değerlendirilecektir.

3.3.3. Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeği (YGTADÖ)

Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeği (*Yale Global Tic Severity Scale; YGTSS*; Leckman ve ark., 1989), klinisyen tarafından doldurulan, yarı-yapılandırılmış görüşmeye dayalı bir çizelgedir. Çocuğun ve ebeveynin bildirimine dayalı olarak, son bir haftadır mevcut olan hareket ve ses tikleri kaydedilir. Bundan sonra hareket ve ses

tiklerinin sayı, sıklık, şiddet, karmaşıklık ve günlük faaliyetleri engellemeleri ile ilgili derecelendirme yapılır. Bu derecelendirmedeki puanlar toplanarak hareket tikleri şiddet skoru (0–25), ses tikleri şiddet skoru (0–25) elde edilir. Toplam tik şiddeti skoru hareket ve ses tikleri şiddet skorlarının toplamıdır. Genel işlevsel bozulma, 0:bozulma yok, 10–20:en az bozulma, 20–30: hafif şiddette bozulma, 30–40: orta şiddette bozulma, 40–50: belirgin bozulma, 50-: ağır bozulma şeklinde derecelendirilir. Ölçeğin Türk örnekleminde uygulanması ve güvenilirlik çalışması Zaimoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır(174).

3.3.4. Çocuklar için Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (ÇYBOKÖ)

Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (*Children's Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale: CY-BOCS*) Scahill ve ark (1997) tarafından geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılan, obsesyon ve kompulsiyonların şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış görüşmeye dayalı bir çizelgedir. Obsesyon ve kompulsiyon tarama listeleri ile obsesyon ve kompulsiyon şiddetini derecelendirme bölümlerinden oluşur. Sonuçta obsesyon şiddeti puanı, kompulsiyon şiddeti puanı ve her ikisinin toplamından oluşan toplam şiddet puanı elde edilir. Ölçeğin Türk örnekleminde değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması Yücelen ve ark (2006) tarafından yayınlanmıştır. Ç-YBOKÖ ek tanı olarak OKB'nin olduğu TS olgularında OKB belirti şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılacaktır.

3.3.5. Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDDÖ) 6-18 Yaş

Achenbach ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek 6-18 yaş grubu çocuk ve gençlerin sorun davranışlarını anne-babalarından ya da onlara bakım verenlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda değerlendirmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Erol ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yapılmıştır. Ölçek 113 problem maddesinden oluşmaktadır. Sorun davranışlar son altı ayda görülme sıklık derecesine göre 0,1,2 olarak derecelendirilir ve maddeler çeşitli alt ölçekler içinde gruplandırılır.

Ölçekten “içe yönelim” ve “dışa yönelim” olarak iki ayrı davranış belirti puanı elde edilmektedir. İçe yönelim grubunu “anksiyete/depresyon, sosyal içe dönüklük/depresyon ve somatik yakınmalar”, dışa yönelim grubunu ise “kurallara karşı gelme ve saldırgan davranışlar” alt testlerinin toplamı oluşturmaktadır. Ayrıca her iki gruba da girmeyen “sosyal sorunlar, düşünce sorunları ve dikkat sorunları” alt testleri yer almaktadır. Ölçeğin tümünden "toplam sorun" puanı elde edilmektedir. ÇDDÖ ebeveynler tarafından doldurulacaktır.

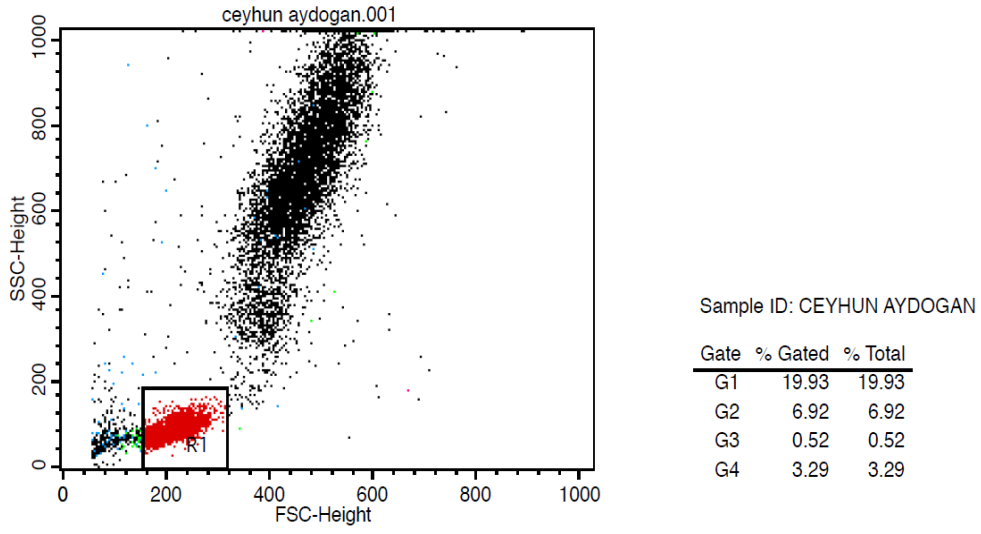
3.3.6. Flow-Sitometri

CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Treg hücreleri EDTA’lı kan örneklerinin flow sitometri laboratuvarında standart tam kan lizis metodu ile yüzeye özgü monoklonal antikorlar ile boyandıktan sonra 4 renkli flovsitometre cihazı ile okutulması ile değerlendirilmiştir. Kullanılan monoklonal antikorlar için Tablo 2’ye bakınız.

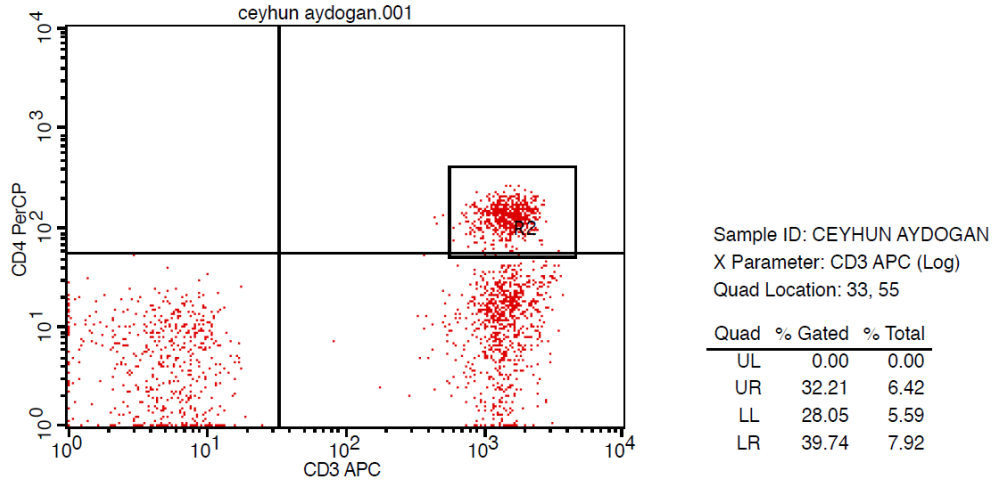
Tablo 2. Alt grupların belirlenmesinde kullanılan monoklonal antikorlar

	FITC	PE	PercP	APC	
#1	CD25	CD127	CD3	CD4	Treg

İlk olarak lenfositler seçilmiş, daha sonra lenfositler dört kadrana ayrılarak CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler belirlenmiştir. (Bkz. şekil 3 ve şekil 4)

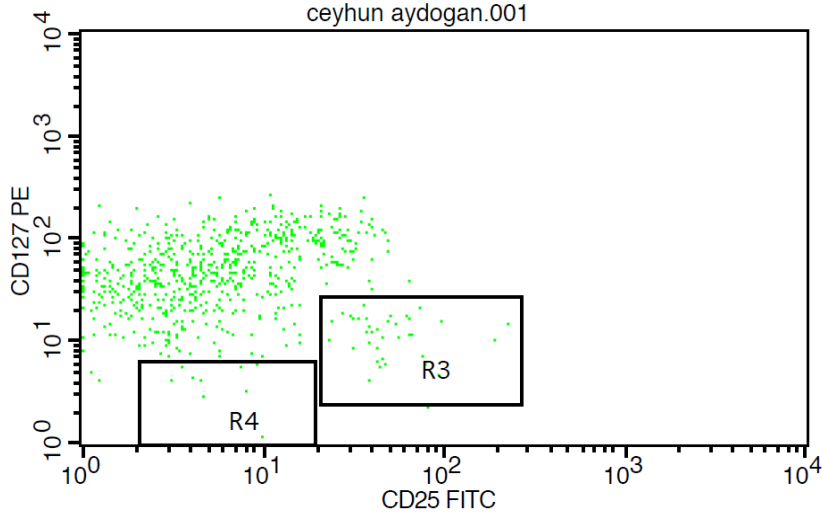


Şekil 3. Flow-sitometri yönteminde lenfositlerin seçilmesi



Şekil 4. Flow-sitometri yöntemiyle CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler lenfositlerin belirlenmesi

CD3⁺CD4⁺ T-helper lenfositler seçilerek bunların içinde CD25 ve CD127 taşıma oranlarına göre CD4+CD25+CD127- Treg hücreler hesaplanmıştır. (Bkz. şekil 5)



Şekil 5. Flow-sitometri yöntemiyle Treg hücrelerin belirlenmesi

3.4. Güç Analizi ve İstatistiksel Analiz

Kawikova ve ark. çalışması (21) referans alınarak 1. grup x ort. \pm sd 6.3 ± 1.7 , 2. grup x ort. \pm sd 7.4 ± 1.8 $\alpha=0.05$, $n=17$ olduğunda power %79, $n=24$ olduğunda power %88, $n=30$ olduğunda power %92, $n=48$ olduğunda power %99.5 olarak "paired t testi" ile saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda hasta grubunun yaklaşık yarısında semptomların alevlendiği dönemin yakalanabileceği öngörülerek hasta grubu [n:48], takip süresinde semptomları alevlenen grup [n:24] olarak belirlenmiş, sağlıklı kontrol grubunun 2:1 eşleşme yapılarak [n:24] çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama(\pm)standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher'in Kesinlik Testi ve Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasında istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç ve daha fazla bağımsız grup arasında Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak

kullanıldı. Üç ve daha fazla bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc bonferroni düzeltmesiyle yapılan ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Student's T Testi, üç bağımsız grup arasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda Tukey Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi'yle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

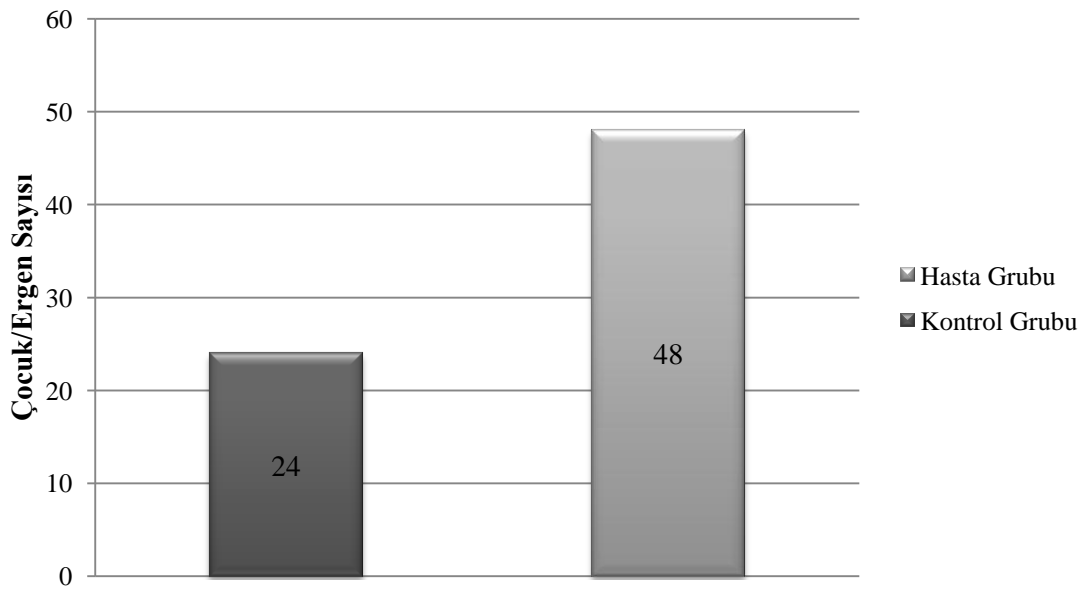
3.5. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Bu çalışma T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 01.01.2013 tarih ve 278 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmanın 11,990.56TL olan araştırma bedeli Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Destek fonu tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışma kapsamında toplam 72 çocuk ve ergen incelenmiştir. Bunların 48'i (%66,7) hasta grubu, 24'ü (%33,3) ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. (Bkz. şekil 6)



Şekil 6. Araştırma gruplarının dağılımı

Araştırma kapsamında incelenen 72 çocuk/ergenden hasta grubunu oluşturan 48'inin yaş ortalaması $11,58 \pm 2,61$ yıl, kontrol grubunu oluşturan 24'ünün yaş ortalaması $11,63 \pm 2,60$ yıl olarak bulunmuştur. Her iki grubun %75'i erkek, %25'i kız olgulardan oluşmuştur. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubunda yer alan katılımcıların yaş ve cinsiyet özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	HASTA GRUBU (n=48)		KONTROL GRUBU (n=24)		P
	Sayı (%*)	Ortalama±S	Sayı (%*)	Ortalama±S	
Yaş (yıl)		11,58±2,61		11,63±2,60	0,949 [‡]
Cinsiyet (n=72)					
Erkek	36 (75,0)		18 (75,0)		1,000 [#]
Kız	12 (25,0)		6 (25,0)		

*Sütun yüzdesi [‡] Student's t testi uygulanmıştır. [#] Yates düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır.

Ebeveyn özellikleri incelendiğinde; hasta grubunda bulunanlardan 6'sının (%12,5) anne veya babanın ölümü, boşanma ve ayrı yaşama nedenleriyle anne ve babası ayrı yaşıyorken 42'sinin (%87,5) ise anne babası birlikte yaşadığı; kontrol grubunda ise tüm katılımcıların ebeveynlerinin birlikte yaşadığı saptanmıştır. Anne-baba birlikteliği açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır (p= 0,169). Gruplar arasında anne yaşı, baba yaşı, anne eğitim durumu, baba eğitim durumu, yerleşim yeri, aylık hane geliri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Grupların ebeveyn sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	HASTA GRUBU (n=48)		KONTROL GRUBU (n=24)		p
	Sayı (%*)	Ortanca (min-maks)	Sayı (%*)	Ortanca (min-maks)	
Anne-Baba Birlikteliği					
Ayrı	6 (12,5)		0		0,169 ^a
Birlikte	42 (87,5)		24 (100)		
Yerleşim Yeri					
Köy	4 (8,3)		2 (8,3)		0,344 ^b
İlçe	18 (37,5)		5 (20,8)		
İl	26 (54,2)		17 (70,9)		
Annenin Yaşı		37 (29-50)		36 (28-54)	0,933 ^c
Babanın Yaşı		39,5 (33-61)		39 (33-55)	0,916 ^c
Annenin Eğitim Düzeyi					
İlkokul	28 (58,3)		8 (33,3)		0,248 ^b
Ortaokul	3 (6,3)		3 (12,5)		
Lise	10 (20,8)		8 (33,3)		
Üniversite	7 (14,6)		5 (20,8)		
Babanın Eğitim Durumu					
İlkokul	19 (39,5)		5 (20,8)		0,251 ^b
Ortaokul	6 (12,5)		2 (8,3)		
Lise	15 (31,3)		13 (54,2)		
YO/Üniversite	8 (16,7)		4 (16,7)		
Aylık Toplam Hane Geliri					
≤1200 TL	12 (24,8)		5 (20,8)		0,806 ^b
1201-3500 TL	27 (56,4)		13 (54,2)		
≥3501 TL	9 (18,8)		6 (25,0)		

*: Sütun yüzdesi YO: Yüksekokul ^aFisher'in kesinlik testi uygulanmıştır. ^bPearson ki-kare testi uygulanmıştır. ^cMann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların 27'sinin (%56,3), kontrol grubunda olanların ise 3'ünün (%12,5) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü bulunduğu öğrenilmiştir. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p= 0,001). (Bkz. tablo 5)

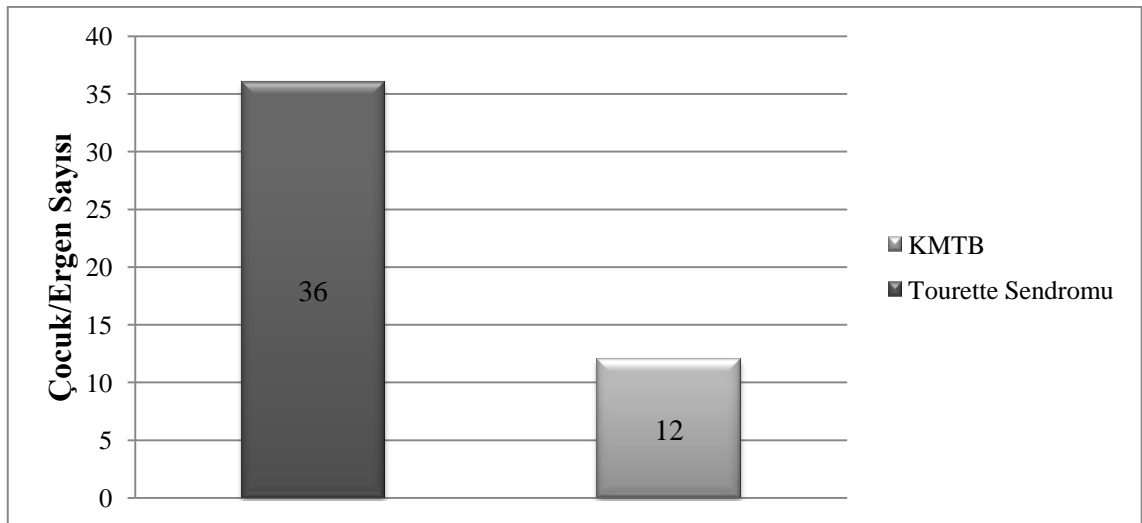
Tablo 5. Grupların ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığına göre karşılaştırılması

	HASTA GRUBU (n= 48)		KONTROL GRUBU (n= 24)		p
	sayı	%*	sayı	%*	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var	27	56,3	3	12,5	0,001[^]
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü yok	21	43,8	21	87,5	

*: Sütun yüzdesi. [^]Yates düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır.

4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

DSM-IV'e göre hastaların 36'sı (%75) Tourette Sendromu, 12'si (%25) Kronik Motor Tik Bozukluğu (KMTB) tanısı almıştır. Hastaların tanıya göre dağılımı şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Hasta grubunun tanıya göre dağılımı

Hasta grubunu oluşturan olguların tanıya göre yaş ve cinsiyet özellikleri incelendiğinde; Tourette Sendromu olanların yaş ortalamasının 11,61±2,57 yıl iken KMTB'si olanların yaş ortalamasının 11,50±2,84 yıl olduğu görülmüştür. TS olanlarda erkek/kız oranı 8/1 iken; KMTB olanlarda erkek/kız oranı 1/2 olarak bulunmuştur. Hasta grubundakilerin tanılarına göre; cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05). Tourette Sendromu olanlarda erkek sayısı KMTB'si olanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. TS/KTB grubunun tanıya göre yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hasta grubunun tanıya göre yaş ve cinsiyetlerinin dağılımı

	Tourette Sendromu (n=36)		KMTB** (n=12)		p
	Sayı (%*)	Ortalama±S	Sayı (%*)	Ortalama±S	
Yaş (yıl)		11,61±2,57		11,50±2,84	0,900
Cinsiyet					
Erkek	32 (88,9)		4 (33,3)		<0,001 [#]
Kız	4 (11,1)		8 (66,7)		

*Sütun yüzdesi. **KMTB: Kronik motor tik bozukluğu. [#]: Fisher'in kesinlik testi uygulanmıştır.

Hasta grubunun motor ve vokal tiklerin başlangıç öyküsü sosyodemografik veri formu aracılığıyla değerlendirilmiştir. Semptom dağılımı ve şiddetini değerlendirmek amacıyla da araştırmacı tarafından doldurulan YGTADÖ'den basit ve kompleks motor tik sayısı, basit ve kompleks vokal tik sayısı, işlevsellikte bozulma puanı ve toplam ölçek puanı hesaplanmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda hasta grubunun motor tik başlama yaşı ortancasının 8 (4-13) yaş olduğu, vokal tik başlama yaşı ortancasının 9 yaş (5-15) olduğu, YGTADÖ toplam puan ortancasının 19 (3-38) olduğu görülmüştür. Tik bozukluğu alt tipinin semptom başlangıcı, dağılımı ve şiddeti üzerine olan etkileri incelendiğinde; TS olan olguların motor tik başlama yaşı ortancasının 8 yaş olduğu, vokal tik başlama yaşı ortancasının 9 yaş olduğu, YGTADÖ toplam puan ortancasının 24 (11-38) olduğu; KMTB olan olguların ise motor tik başlangıç yaşının 9 yaş olduğu YGTADÖ toplam puan ortancasının 9 (8-17) olduğu görülmüştür. TS olanların YGTADÖ toplam puanları KMTB olanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p<0,001). TS olanların işlevsellikte bozulma puanı, basit

motor tik sayısı ve kompleks motor tik sayısı da KMTB olanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). (Bkz. tablo 7)

Tablo 7. Hasta grubunun tanıya göre motor ve kompleks tiklerle ilgili bazı özelliklerinin dağılımı

	Tourette Sendromu (n=36)		KMTB (n=12)		p	Toplam (n=48)	
	Sayı (%*)	Ortanca (min-maks)	Sayı (%*)	Ortanca (min-maks)		Sayı (%*)	Ortanca (min-maks)
YGTADÖ toplam puan		24 (11-38)		9 (8-17)	<0,001 ^a		19 (8-38)
İşlevsellikte bozulma Puanı							
0-10	1 (2,8)		9 (75,0)		<0,001 ^b	10 (20,8)	
11-20	12 (33,3)		2 (16,7)			14 (29,2)	
21-30	13 (36,1)		1 (8,3)			14 (29,2)	
>30	10 (27,8)		0			10 (20,8)	
Motor Tik Başlama Yaşı		8 (4-13)		9 (5-12)	0,346 ^a		8 (4-13)
Basit Motor Tik Sayısı		4 (1-7)		3 (1-5)	0,010 ^a		4 (1-7)
Kompleks Motor Tik Sayısı		3 (1-6)		1 (1-2)	0,006 ^a		2 (1-6)
Vokal Tik Başlama Yaşı		9 (5-15)					9 (5-15)
Basit Vokal Tik Sayısı		2 (1-3)					2 (1-3)
Kompleks Vokal Tik Sayısı		1 (1-3)					1 (1-3)

*Sütun yüzdesi. **YGTADÖ:Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeği. ^aMann-Whitney U testi uygulanmıştır. ^bPearson ki-kare testi uygulanmıştır.

Hasta grubu komorbid psikiyatrik bozukluklar bakımından değerlendirildiğinde, hastaların %87,5'inin en az bir ek psikiyatrik hastalığını bulunduğu, hastaların %60'ünün DEHB, %35,4'ünün KOKGB, %25'inin enürezis, %10,4'ünün depresyon, % 35,4'ünün DSM-IV'e göre anksiyete bozuklukları kümesinden en az bir bozukluk, %25'inin YAB, %12,5'inin OKB, %6,2'sinin AAB, %6,2'sinin SAB komorbiditesinin bulunduğu görülmüştür. Hasta grubunda görülen ek psikiyatrik hastalıkların sayısal dağılımı tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. Hasta grubunda eşlik eden psikiyatrik hastalıkların dağılımı

	HASTA GRUBU (n=48)	
	Hasta sayısı	Yüzde oranı (%)*
DEHB	29	% 60,4
KOKGB	17	% 35,4
Enürezis	12	% 25,0
Depresyon	5	% 10,4
Anksiyete boz.	17	% 35,4
YAB	12	% 25,0
OKB	6	% 12,5
AAB	3	% 6,2
SAB	3	% 6,2

*Sütun yüzdesi

Hastaların ebeveynleri tarafından doldurulan ÇDDÖ alt ölçek ve toplam puanları hesaplanmıştır. Hasta grubunun genel ve komorbidite varlığına göre ÇDDÖ alt ölçek ve toplam puanları tablo 9 ve 10'da sunulmuştur. Komorbidite varlığına göre ÇDDÖ alt ölçek puanları değerlendirildiğinde sosyal içe dönüklük dışındaki alt ölçek puanları komorbid hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). (Bkz. tablo 10)

Tablo 9. Hastalarda ÇDDÖ puanlarının dağılımı

(n=48)	Ortanca (min-maks)
Dışa Yönelim	7,5 (0-47)
İçe Yönelim	7 (0-25)
Dikkat Sorunları	7 (0-17)
Saldırgan Davranışlar	5,5 (0-32)
Anksiyete-Depresyon	4 (0-16)
Düşünce Sorunları	4 (1-19)
Sosyal Sorunlar	3 (0-14)
Sosyal İçe Dönüklük	2 (0-11)
Suçta Yönelik Davranışlar	1 (0-15)
Somatik Yakınmalar	1 (0-7)
Toplam	33,5 (5-107)

Tablo 10. Hastalarda komorbidite varlığına göre ÇDDÖ alt ölçek puanlarının dağılımı

	KOMORBİDİTE		p*
	Yok (n=6)	Var (n=42)	
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Anksiyete-Depresyon	1,5 (0-5)	5,0 (0-16)	0,007
Sosyal İçer Dönüklük	0,5 (0-4)	2,0 (0-11)	0,110
Somatik Yakınmalar	0 (0-0)	2 (0-7)	0,017
Suçer Yönelik Davranışlar	0 (0-1)	2 (0-15)	0,013
Saldırgan Davranışlar	1 (0-2)	7 (0-32)	0,001
Sosyal Sorunlar	0 (0-1)	4 (0-14)	<0,001
Düşünce Sorunları	2,0 (1-2)	4,5 (1-19)	0,003
Dikkat Sorunları	1,5 (1-6)	7,0 (0-17)	0,008
İçer Yönelim	2 (0-9)	10 (1-25)	0,005
Dışer Yönelim	1 (0-2)	9 (0-47)	0,002
Toplam	8,0 (5-22)	39,5 (7-107)	<0,001

*Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Yapılan görüşmelerde K-SADS ile komorbid OKB tanısı aldığı belirlenen 6 hastanın obsesif-kompulsif semptom dağılımı ve şiddeti araştırmacı tarafından doldurulan ÇY-BOKÖ ile değerlendirilmiştir. TS/KTB+OKB olgularının ÇY-BOKÖ'ye göre semptom dağılımı incelendiğinde; 5'inde kontrol etme, 5'inde tekrarlayıcı törensel davranış, 5'inde sayma, 3'ünde yıkama-temizlik, 2'sinde sıralama, 2'sinde aşırı büyüsel düşünce, 2'sinde diğer insanları içeren törensel davranış, 3'ünde dokunma, 2'sinde zihinsel tören ve 1'inde söyleme kompulsiyonları; 3'ünde kirlenme, 2'sinde saldırganlık, 2'sinde büyüsel düşünce, 2'sinde somatik, 1'inde dini ve 1'inde belirli şeyleri söyleme korkusu obsesyonları bulunduğu görülmüştür. (Bkz. tablo 11)

Tablo 11. Komorbid Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan hastalarda kompulsiyon ve obsesyonların dağılımı

	Sayı	%*	
Kompulsiyonlar (n=6)			
Kontrol Etme	5	83,3	
Tekrarlayıcı Törenselle Davranışlar	5	83,3	
Sayma	5	83,3	
Yıkama Temizlik	3	50,0	
Sıralama	2	33,3	
Aşırı Büyüsel Düşünceler	2	33,3	
Diğer İnsanları İçeren Törenselle Davranışlar	2	33,3	
Biriktirme	0	0	
Diğer	Dokunma	3	50,0
	Zihinsel Törenler	2	33,3
	Söyleme	1	16,7
Obsesyonlar (n=6)			
Kirlenme	3	50,0	
Saldırganlık	2	33,3	
Büyüsel Düşünceler	2	33,3	
Somatik	2	33,3	
Dini	1	16,7	
Cinsel	0	0	
Biriktirme-Saklama	0	0	
Diğer	Belirli Şeyleri Söyleme Korkusu	1	16,7

*Sütun yüzdesi

TS/KTB +OKB olan olguların (n=6) ÇY-BOKÖ'ye göre ortalama kompulsiyon puanı $10,33\pm 2,42$, ortalama obsesyon puanı $6,50\pm 3,73$ ve ortalama toplam puanı $16,83\pm 5,23$ olarak bulunmuştur. (Bkz. Tablo 12)

Tablo 12. Komorbid Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan hastalarda ÇY-BOKÖ kompulsiyon ve obsesyon ve toplam puanları

	Ortalama±S
Kompulsiyon Puanı	$10,33\pm 2,42$
Obsesyon Puanı	$6,50\pm 3,73$
Toplam Puan	$16,83\pm 5,23$

Hasta grubu psikotrop ilaç kullanımı açısından incelendiğinde; %81,2'sinin (n=39) en az bir psikotrop ilaç kullanmakta olduğu, %18,8'inin (n=9) ise herhangi bir ilaç kullanmadığı tespit edilmiştir. İlaç tedavisi alanların %53,8'inin (n=21) risperidon, %33,3'ünün (n=13) aripiprozal, %30,8'inin (n=12) atomoksetin, %28,2'sinin (n=11) sertralin, %15,4'ünün (n=6) oros-metilfenidat, %2,6'sının (n=1) haloperidol, %2,6'sının (n=1) essitalopram ve %2,6'sının (n=1) tetrabenazin kullanmakta olduğu görülmüştür. Hasta grubundakilerin ilaç tedavisi alma durumu ve kullanılan ilaçların dağılımı tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 13. Hasta grubunda ilaç tedavisi alma durumu ve kullanılan ilaçların dağılımı

	Sayı	%*
İlaç Tedavisi Alma Durumu (n=48)		
Almıyor	9	18,8
Alıyor	39	81,2
Kullanılan İlaçlar (n=39)		
Risperidon	21	53,8
Aripiprazol	13	33,3
Atomoksetin	12	30,8
Sertralin	11	28,2
Orosmetilfenidat	6	15,4
Haloperidol	1	2,6
Essitalopram	1	2,6
Tetrabenazin	1	2,6

*Sütun yüzdesi. **Bir hastada birden fazla ilaç kullanmaktadır, yüzde hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır.

Yapılan görüşmelerde PANDAS varlığını değerlendirmek amacıyla sosyodemografik veri formu ile hastaların tikleri ile enfeksiyon dönemleri arasında zamansal ilişki bulunup bulunmadığı sorgulanmış, 8 hasta enfeksiyon zamanlarında tiklerinin alevlendiğini bildirmiştir. Bu hastaların 5'i DSM-IV'e göre TS tanısı alırken 3'ü KTB tanısı almıştır. TS olanlardan 3'ünün, KMTB'si olanlarından 1'inin >1 kez enfeksiyon ile semptomlarının kötüleştiği öğrenilmiştir. (Bkz. tablo 14) Bu olgulardan

TS olanların ASO değerleri yüksek iken (sırasıyla 710, 1250, 237); KTB olanın ASO değerinin normal sınırlar içerisinde olduğu (94) görülmüştür.

Tablo 14. Hasta grubunun tanıya göre semptom enfeksiyon ilişkisi ve sayısının dağılımı

	TS (n=36) Sayı (%*)	KMTB (n=12) Sayı (%*)
Semptom Enfeksiyon İlişkisi (n=48)		
Yok	31 (86,1)	9 (75,0)
Var	5 (13,9)	3 (25,0)
Semptom Enfeksiyon İlişki Sayısı (n=8)		
1	2 (40,0)	2 (66,7)
>1	3 (60,0)	1 (33,3)

*Sütun yüzdesi.

4.3. Laboratuvar ve Flow-Sitometri Bulguları

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen kan örneklerinde klinik biyokimya laboratuvarı tarafından beyaz küre, lenfosit, ASO, hemoglobin, trombosit değerleri hesaplanmış; flow-sitometri yöntemiyle de T lenfosit alt grupları (T-lenfosit, T-helper, T-sitotoksik, aktive Treg absolü sayıları ve yüzdeleri) belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grubu elde edilen kan değerleri açısından karşılaştırıldığında beyaz küre sayısı ($p=0,049$), lenfosit sayısı ($p=0,024$), T-lenfosit sayısı ($p=0,003$), T-lenfosit yüzdesi ($p=0,007$), T-helper sayısı ($p<0,001$) ve T-helper yüzdesi ($p<0,001$) hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunurken; T-helper'a göre aktive Treg yüzdesi (absolü aktive Treg sayısı/absolü T-helper sayısı $\times 100$) hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,01$).

Çalışma grupları arasında ASO, lenfosit yüzdesi, T-sitotoksik sayısı, T-sitotoksik yüzdesi, aktive Treg sayısı, lenfosit'e göre aktive Treg yüzdesi, hemoglobin ve trombosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Laboratuvar ve flow-sitometri değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 15. Çalışma gruplarına göre bazı kan değerlerinin dağılımı

	HASTA GRUBU (n=48)	KONTROL GRUBU (n=24)	p [#]
	Ortalama±S/ Ortanca (min-maks)	Ortalama±S/ Ortanca (min-maks)	
Beyaz Küre (bin/μL)	7080,4±1476,6	7785,4±1287,4	0,049
ASO (IU/mL)	239,5(51-1250)	302,5 (51-718)	0,595
Lenfosit (bin/μL)	2429,2±502,1	2744,6±627,6	0,024
Lenfosit Yüzdesi	31,2±8,8	35,1±7,3	0,068
T-Lenfosit (bin/μL)	1615,1±360,4	1930,8±488,6	0,003
T-Lenfosit Yüzdesi	66,5±5,4	70,3±5,5	0,007
T-Helper (bin/μL)	827,5±221,2	1101,9±351,1	<0,001
T-Helper Yüzdesi	34,1±5,7	39,8±5,9	<0,001
T-Sitotoksik (bin/μL)	752 (480-1470)	776,5 (527-1512)	0,354
T-Sitotoksik Yüzdesi	32,2±6,1	30,4±5,3	0,199
Aktive Treg	46,5 (20-105)	52,5 (31-90)	0,444
T-Helper'a Göre Aktive Treg Yüzdesi	6 (2,7-14,0)	5 (2,3-9,0)	0,010
Lenfosit'e Göre Aktive Treg Yüzdesi	2,07 (0,87-4,94)	2,04 (1,15-3,25)	0,452
Hemogloblin (g/dL)	13,2±0,9	13,5±1,2	0,271
Trombosit (bin/μL)	301 (166-527)	270,5 (161-379)	0,400

**ASO: Antistreptolizin O. [#]Ortalama±S ile sunulan değişkenlerin karşılaştırmasında Student's t testi, Ortanca (min-maks) ile sunulan değişkenlerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır.

Hastalık şiddetinin ölçülen parametreler üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla; araştırma kapsamında incelenen hastalar YGTADÖ puanı 20 ve üzerinde olanlar ve 20'nin altında olanlar olarak iki gruba ayrılıp kan değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. YGTADÖ <20 olanlar hastalık şiddeti hafif olanlar, YGTADÖ ≥20 olanlar ise hastalık şiddeti orta-şiddetli olanlar olarak kabul edilmektedir. Hastalık şiddet grupları ve kontrol grubu arasında ASO değerleri, lenfosit sayısı ve yüzdesi, T-lenfosit sayısı ve yüzdesi, T-helper sayısı ve yüzdesi, T-helper'a göre aktive T-regülatuar yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu ASO değerlerindeki anlamlı farkın hastalık şiddeti az olanlarla çok olanlar arasında olduğu, hastalık şiddeti orta-şiddetli olanların ASO değerlerinin hastalık şiddeti hafif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda lenfosit sayısı ve yüzdesi, T-lenfosit sayısı, T-helper'a göre aktive T-regülatuar yüzdesindeki

anlamli farkin hastalik Şiddeti çok olanlarla kontrol grubu arasinda olduğu görülmüştür. Hastalik Şiddeti çok olanların lenfosit sayısı ve yüzdesi ve T-lenfosit sayısı ve yüzdesi kontrol grubuna göre anlamli olarak daha düşük, T-helper’a göre aktive T-regülatuar yüzdesi ise anlamli olarak yüksek bulunmuştur. T-helper sayısı ve yüzdesindeki istatistiksel anlamlılığın ise, hastalik Şiddetinden etkilenmediği, her iki hasta grubunda da kontrol grubundan anlamli düşük olduğu görülmüştür.

Hastalik Şiddet grupları ve kontrol grubu arasinda; beyaz küre sayısı, T-sitotoksik sayısı ve yüzdesi, aktive T-regülatuar, lenfosit’e göre aktive T-regülatuar yüzdesi, hemoglobun ve trombosit değerleri açısından anlamli fark bulunmamıştır (p>0,05). (Bkz. tablo 16)

Tablo 16. Hastalik Şiddetine göre bazı kan değerlerinin dağılımı

	YGTADÖ<20 (n=26)	YGTADÖ≥20 (n=22)	KONTROL (n=24)	p [#]
	Ortalama±S/ Ortanca (min- maks)	Ortalama±S/ Ortanca (min- maks)	Ortalama±S/ Ortanca (min- maks)	
Beyaz Küre	7078,5±1644,9	7082,7±1287,8	7785,4±1287,4	0,150
ASO	209,5 (51-684) ^b	315 (51-1250)	302,5 (51-718)	0,040
Lenfosit	2572,3±490,1	2260,0±472,1 ^c	2744,6±627,6	0,011
Lenfosit Yüzdesi	34,08±8,57	27,77±7,95 ^c	35,04±7,27	0,006
T-Lenfosit	1710,5±373,4	1502,4±316,4 ^c	1930,8±488,6	0,002
T-Lenfosit Yüzdesi	66,68±5,81	66,39±5,12 ^c	70,33±5,51	0,026
T-Helper	862,0±234,6	786,8±201,9	1101,9±351,1 ^{ab}	<0,001
T-Helper Yüzdesi	33,30±5,72	34,95±5,64	39,75±5,86 ^{ab}	0,001
T-Sitotoksik	795 (486-1470)	677,5 (480-1228)	776,5 (527-1512)	0,069
T-Sitotoksik Yüzdesi	33,08±5,81	31,27±6,30	30,38±5,25	0,248
Aktive T-Regülatuar	51,00±18,33	53,00±22,22	53,25±14,00	0,893
T-Helper’a Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	6,00 (2,7-10,8)	6,25 (3,2-14,0) ^c	5,00 (2,3-9,0)	0,027
Lenfosit’e Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	2,03 (0,87-4,29)	2,20 (1,04-4,94)	2,04 (1,15-3,25)	0,370
Hemoglobun	13,13±0,97	13,28±0,92	13,48±1,17	0,481
Trombosit	301,0 (166-527)	300,0 (180-439)	270,5 (161-379)	0,440

**ASO: Antistreptolizin O. **YGTADÖ: Yale genel tik ağırlığını derecelendirme lĞi. [#]Ortalama±S ile sunulan değişkenlerin karşılaştırmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), Ortanca (min-maks) ile sunulan değişkenlerin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır.

^aPost-hoc ikili karŐılaŐtırmada “YGTADÖ<20” grubuyla istatistiksel olarak anlamli fark saptanmıştır.

^bPost-hoc ikili karŐılaŐtırmada “YGTADÖ>20” grubuyla istatistiksel olarak anlamli fark saptanmıştır.

^cPost-hoc ikili karŐılaŐtırmada “KONTROL” grubuyla istatistiksel olarak anlamli fark saptanmıştır.

Hastalık şiddeti ile kan değerleri arasındaki ilişki durumu Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde; ASO değerleri ile YGTADÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($p=0,017$) olduğu görülmüştür. Diğer kan değerleri ile YGTADÖ puanları arasında herhangi bir korelasyon olmadığı görülmüştür. (Bkz. tablo 17)

Tablo 17. Hastalık şiddeti ile bazı kan değerlerinin korelasyonu

		YGTADÖ
Beyaz Küre	r_s	0,103
	p	0,486
ASO	r_s	0,343
	p	0,017
Lenfosit	r_s	-0,195
	p	0,184
Lenfosit Yüzdesi	r_s	-0,281
	p	0,053
T-Lenfosit	r_s	-0,244
	p	0,094
T-Lenfosit Yüzdesi	r_s	-0,132
	p	0,372
T-Helper	r_s	-0,093
	p	0,528
T-Helper Yüzdesi	r_s	0,135
	p	0,358
T-Sitotoksik	r_s	-0,293
	p	0,051
T-Sitotoksik Yüzdesi	r_s	-0,274
	p	0,059
	p	0,857
Aktive T-Regülatuar	r_s	0,032
	p	0,827
T-Helper'a Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	r_s	0,132
	p	0,371
Lenfosit'e Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	r_s	0,150
	p	0,308
Hemoglobin	r_s	0,065
	p	0,659
Trombosit	r_s	-0,117
	p	0,430

*YGTADÖ:Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeği. r_s : Spearman korelasyon katsayısı.

Tablo 18’de hastaların aktive regülatuar T hücre sayıları ve yüzdeleri ile ÇDDÖ alt ölçek puanları arasındaki ilişki durumları sunulmuştur. Aktive regülatuar T hücre sayıları ve yüzdeleri ile ÇDDÖ 6-18 yaş alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18. Hastaların aktive regülatuar T hücre sayıları ve yüzdeleri ile çocuk davranış değerlendirme ölçeği puanlarının korelasyonu

(n=48)		aT-Reg	aT-Reg/T-Helper (%)	aT-Reg/Lenf (%)
Anksiyete-Depresyon	r_s	0,066	-0,030	0,017
	p	0,655	0,840	0,908
Sosyal İçe Dönük	r_s	0,040	-0,086	-0,07
	p	0,786	0,562	0,962
Somatik Yakınma	r_s	0,049	0,141	0,167
	p	0,739	0,339	0,257
Suça Yönelik Davranış	r_s	-0,124	-0,031	-0,064
	p	0,402	0,837	0,666
Saldırgan Davranış	r_s	-0,074	-0,050	0,013
	p	0,617	0,734	0,929
Sosyal Sorunlar	r_s	-0,085	-0,012	0,004
	p	0,563	0,934	0,998
Düşünce Sorunları	r_s	0,135	-0,011	0,223
	p	0,359	0,939	0,127
Dikkat Sorunları	r_s	-0,201	-0,130	-0,114
	p	0,172	0,380	0,439
İçe Yönelim	r_s	0,069	-0,020	0,056
	p	0,642	0,892	0,705
Dışa Yönelim	r_s	-0,082	-0,039	0,007
	p	0,578	0,790	0,962
Toplam	r_s	-0,052	-0,052	0,025
	p	0,725	0,727	0,868

* r_s : Spearman korelasyon katsayısı, T-Reg: T-Regülatuar, aT-Reg: Aktive T-Regülatuar, T-Lenf: T-Lenfosit

Komorbid durumların bulgularımız üzerine olan etkilerini kontrol etmek amacıyla hasta grubunu eş tanı varlığına göre sınıflandırıp ölçümleri karşılaştırdığımızda; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). (Bkz. tablo 19)

Tablo 19. Hastalarda eş tanı varlığına göre bazı kan değerlerinin dağılımı

	EŞ TANI		p*
	Yok (n=6)	Var (n=42)	
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Beyaz Küre (bin/ μ L)	6855 (5470-9210)	6925 (4370-10430)	0,939
ASO (IU/mL)	298,5 (94-616)	237,0 (51-1250)	0,915
Lenfosit (bin/ μ L)	2510 (2000-3420)	2415 (1430-3410)	0,455
Lenfosit Yüzdesi	29,5 (24-42)	32,0 (17-51)	0,891
T-Lenfosit (bin/ μ L)	1563 (1450-2500)	1600 (900-2260)	0,351
T-Lenfosit Yüzdesi	70 (60-75)	67 (50-75)	0,335
T-Helper (bin/ μ L)	830 (640-1020)	800 (414-1240)	0,891
T-Helper Yüzdesi	31 (30-41)	34 (19-45)	0,224
T-Sitotoksik (bin/ μ L)	789,5 (480-1470)	732,5 (480-1228)	0,493
T-Sitotoksik Yüzdesi	34 (24-43)	32 (22-45)	0,594
Aktive T-Regülatuar	53,5 (20-68)	46,0 (20-105)	0,915
T-Helper'a Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	6,0 (2,7-8,7)	6,0 (3,0-14,0)	0,820
Lenfosit'e Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	2,10 (0,87-2,77)	2,06 (1,00-4,94)	0,659
Hemoglobin (g/dL)	12,75 (11,70-13,50)	13,10 (11,20-15,20)	0,117
Trombosit (bin/ μ L)	289,5 (166-338)	304,5 (180-527)	0,418

*Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

DEHB eş tanısının varlığının bulgularımız üzerine olan etkisini incelediğimizde DEHB olan olgular ile DEHB olmayan olgular arasında ölçülen kan değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Bkz. tablo 20)

Tablo 20. Hastalarda DEHB varlığına göre bazı kan değerlerinin dağılımı

	DEHB		p*
	Yok (n=19)	Var (n=29)	
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Beyaz Küre (bin/ μ L)	7030 (5470-10430)	6900 (4370-9980)	0,210
ASO (IU/mL)	335 (51-1250)	237 (51-1170)	0,513
Lenfosit (bin/ μ L)	2500 (1660-3420)	2300 (1430-3410)	0,250
Lenfosit Yüzdesi	30 (17-42)	32 (17-51)	0,554
T-Lenfosit (bin/ μ L)	1725 (1180-2500)	1490 (900-2260)	0,073
T-Lenfosit Yüzdesi	69 (60-75)	66 (50-75)	0,060
T-Helper (bin/ μ L)	820 (550-1240)	800 (414-1220)	0,534
T-Helper Yüzdesi	32,00 (24-45)	34,07 (19-44)	0,612
T-Sitotoksik (bin/ μ L)	820 (480-1470)	704 (486-1190)	0,119
T-Sitotoksik Yüzdesi	34 (24-43)	31 (22-45)	0,173
Aktive T-Regülatuar	57 (20-82)	44 (27-105)	0,246
T-Helper'a Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	6,00 (2,70-11,00)	6,00 (3,00-14,00)	0,823
Lenfosit'e Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	2,15 (0,87-4,94)	2,04 (1,00-4,29)	0,858
Hemoglobün (g/dL)	13,40 (11,70-14,90)	12,90 (11,20-15,20)	0,598
Trombosit (bin/ μ L)	314 (166-527)	295 (184-415)	0,423

Anksiyete bozukluklarının bulgularımız üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla YAB, SAB, AAB, OKB eş tanılarından en az birine sahip olan olgular (n=17) belirlenerek anksiyete bozukluğu eş tanısı olmayan olgularla karşılaştırıldığında; aktive Treg absölü sayısının anksiyete bozukluğu eşlik eden olgularda anlamlı fazla olduğu görülmüştür. Aktive Treg absölü sayısı dışındaki değerlerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Bkz. Tablo 21)

Tablo 21. Hastalarda anksiyete bozukluğu varlığına göre bazı kan değerlerinin dağılımı

	ANKSİYETE BOZUKLUĞU		p*
	Yok (n=31)	Var (n=17)	
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Beyaz Küre (bin/ μ L)	6740 (4370-10430)	7060 (5120-10100)	0,400
ASO (IU/mL)	262 (51-1250)	219 (51-1170)	0,931
Lenfosit (bin/ μ L)	2380 (1430-3420)	2470 (1630-3200)	0,590
Lenfosit Yüzdesi	31 (17-51)	32 (17-45)	0,821
T-Lenfosit (bin/ μ L)	1600 (900-2500)	1600 (1075-2260)	0,940
T-Lenfosit Yüzdesi	67,00 (58,06-75,00)	66,00 (50,00-73,00)	0,248
T-Helper (bin/ μ L)	800 (414-1220)	815 (550-1240)	0,248
T-Helper Yüzdesi	33 (19-44)	35 (28-45)	0,180
T-Sitotoksik (bin/ μ L)	810 (480-1470)	704 (480-1190)	0,199
T-Sitotoksik Yüzdesi	33 (24-45)	30 (22-38)	0,110
Aktive T-Regülatuar	44 (20-102)	56 (38-105)	0,026
T-Helper'a Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	6,00 (2,70-10,80)	6,00 (3,50-14,00)	0,211
Lenfosit'e Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	1,97 (0,87-4,29)	2,21 (1,42-4,94)	0,091
Hemoglobin (g/dL)	13,00 (11,20-15,20)	13,10 (11,80-15,20)	0,497
Trombosit (bin/ μ L)	292 (166-439)	308 (184-527)	0,371

Psikofarmakolojik tedavinin bulgularımız üzerine olan etkilerini kontrol etmek amacıyla hasta grubunu ilaç tedavisi alma durumuna göre karşılaştırdığımızda iki grup arasında Hb dışında kan değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların ilaç tedavisi alma durumuna göre kan değerleri tablo 22'de sunulmuştur.

Tablo 22. Hastaların ilaç tedavisi alma durumlarına göre bazı kan değerlerinin dağılımı

	TEDAVİ ALMIYOR	TEDAVİ ALIYOR	p[#]
	(n=9)	(n=39)	
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Beyaz Küre	6680 (4370-10430)	6950 (4590-10100)	0,450
ASO	262 (51-616)	237 (51-1250)	0,938
Lenfosit	2500 (1500-3420)	2400 (1430-3410)	0,795
Lenfosit Yüzdesi	30 (17-51)	32 (17-45)	0,897
T-Lenfosit	1626 (1020-2500)	1600 (900-2260)	0,917
T-Lenfosit Yüzdesi	69 (60-75)	67 (50-75)	0,419
T-Helper	840 (480-1080)	800 (414-1240)	0,979
T-Helper Yüzdesi	35 (26-41)	33 (19-45)	0,876
T-Sitotoksik	700 (480-1470)	770 (480-1228)	0,390
T-Sitotoksik Yüzdesi	29 (24-43)	32 (22-45)	0,815
Aktive T-Regülatuar	57 (34-72)	46 (20-105)	0,640
T-Helper'a Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	6,5 (4,9-8,7)	6,0 (2,7-14,0)	0,466
Lenfosit'e Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	2,22 (1,46-2,88)	2,02 (0,87-4,94)	0,309
Hemoglobin	12,4 (11,5-13,8)	13,1 (11,2-15,2)	0,029
Trombosit	307 (193-348)	300 (166-527)	0,755

**ASO: Antistreptolizin O. [#]Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Yapılan görüşmelerde enfeksiyon ile semptomların alevlenmesi arasında zamansal ilişki olduğunu bildiren 8 hasta şüpheli PANDAS olguları olarak kabul edilip sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında kan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). (Bkz. Tablo 23)

Tablo 23. Semptom enfeksiyon ilişkisi olan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile bazı kan değerleri açısından karşılaştırılması

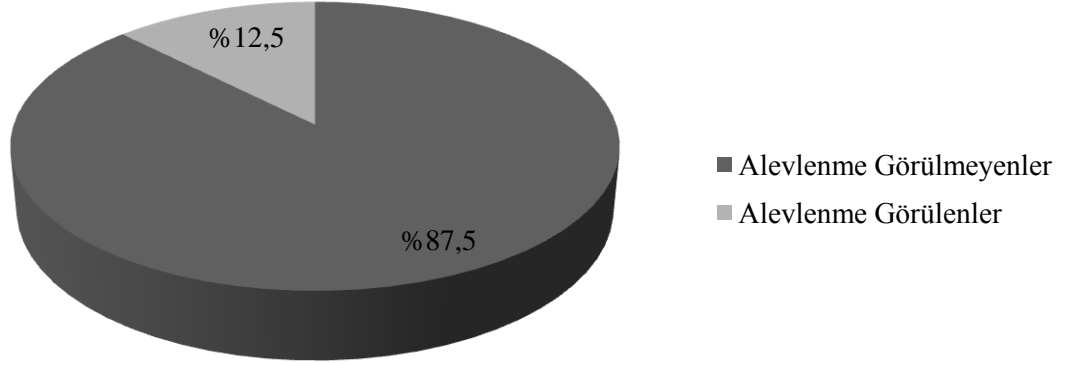
	Semptom Enfeksiyon İlişkisi Olan Hastalar (n=8)	Kontrol Grubu (n=24)	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Beyaz Küre (bin/ μ L)	7685 (6300-10430)	7585 (5700-10760)	0,949
ASO (IU/mL)	221,0 (51-1250)	302,5 (51-718)	0,717
Lenfosit (bin/ μ L)	2705 (2500-3420)	2740 (1500-4440)	0,654
Lenfosit Yüzdesi	31,0 (17-39)	35,5 (20-50)	0,188
T-Lenfosit (bin/ μ L)	1867,5 (1626-2500)	1986,5 (1110-3418)	0,815
T-Lenfosit Yüzdesi	68,5 (60-75)	71,0 (55-78)	0,273
T-Helper (bin/ μ L)	1015 (750-1210)	1077 (510-2220)	0,313
T-Helper Yüzdesi	34 (27-42)	40 (29-50)	0,135
T-Sitotoksik (bin/ μ L)	857,0 (685-14709)	776,5 (527-1512)	0,357
T-Sitotoksik Yüzdesi	30,5 (26-43)	30,5 (21-42)	0,273
Aktive T-Regülatuar	54,0 (37-72)	52,5 (31-90)	1,000
T-Helper'a Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	5,50 (3,50-7,00)	5,00 (2,30-9,00)	0,535
Lenfosit'e Göre Aktive T-Regülatuar Yüzdesi	1,67 (1,42-2,88)	2,04 (1,15-3,25)	0,654
Hemoglobin (g/dL)	13,25 (12,40-14,80)	13,35 (11,50-15,70)	0,815
Trombosit (bin/ μ L)	283,0 (180-439)	270,5 (161-379)	0,717

4.4 Takip Süresinde Alevlenme Görülen TS/KTB Olgularının

Laboratuvar ve Flow-Sitometri Bulguları:

Araştırma kapsamında hasta grubu 6 ay süreyle aylık görüşmelerle takip edilerek TS/KTB şiddeti YGTADÖ ile komorbid OKB'si olan olgularda OKB şiddeti ÇY-BOKÖ ile değerlendirilmiştir. Takip süresinde 48 hastanın 6'sı (%12,5) çalışmanın

alevlenme kriterlerini (YGTADÖ puanında toplam skor ≥ 19 olacak şekilde 9 puan ve üzeri artış veya ÇY-BOKÖ puanında toplam skor ≥ 15 olacak şekilde 7 puan ve üzerinde artış olması) karşılamıştır. ÇY-BOKÖ'ye göre alevlenme kriterini karşılayan hasta tespit edilmemiştir. Alevlenme görülen hastaların dağılımı şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Alevlenme görülen hastaların dağılımı

Takip sırasında alevlenme görülen 6 hastanın alevlenmeden önceki YGTADÖ puanı ortalaması $17,00 \pm 4,42$ iken alevlenme sırasındaki YGTADÖ puanı ortalaması $29,33 \pm 4,55$ olarak bulunmuştur. Bir hasta alevlenme öncesinde enfeksiyon öyküsü bildirmiştir. Bu hastaların hiçbirisinde alevlenme öncesi tedavi değişikliği yapılmamıştır. (Bkz. tablo 24)

Tablo 24. Takip sırasında alevlenmesi olan hastaların YGTADÖ puanlarının, alevlenme öncesi enfeksiyon öyküsü ve tedavi değişim durumunun dağılımı

(n=6)	Sayı (%*)	Ortalama \pm S
YGTADÖ ilk		17,00 \pm 4,42
YGTADÖ son		29,33 \pm 4,55
Alevlenme Öncesi Enfeksiyon Öyküsü		
Yok	5 (83,3)	
Var	1 (16,7)	
Tedavi Değişimi		
Yok	6 (100)	
Var	0	

*Sütun yüzdesi. **YGTADÖ: Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeği.

Takip sırasında alevlenmesi olan hastaların alevlenme sırasındaki beyaz küre sayısı, ASO, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, T-lenfosit sayısı, T-lenfosit yüzdesi, T-helper sayısı, T-helper yüzdesi, T-sitotoksik sayısı, T-sitotoksik yüzdesi, aktive Treg sayısı, T-helper'a göre aktive Treg yüzdesi, lenfosit'e göre aktive Treg yüzdesi, hemoglobin ve trombosit sayısı açısından alevlenme öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tablo 25'te alevlenme olan hastalarda zamana göre bazı kan değerlerinin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 25. Alevlenme görülen hastalarda zamana göre bazı kan değerlerinin dağılımı

	Alevlenmeden Önce (n=6)	Alevlenme Döneminde (n=6)	p [#]
	Ortanca(min-maks)	Ortanca(min-maks)	
Beyaz Küre (bin/ μ L)	7000 (4990-9530)	7005 (4970-7800)	0,753
ASO (IU/mL)	164 (51-520)	203 (54-489)	0,753
Lenfosit (bin/ μ L)	2245 (1430-3200)	2440 (1210-3000)	0,753
Lenfosit Yüzdesi	33,5 (20-45)	35 (15-41)	0,917
T-Lenfosit (bin/ μ L)	1470 (900-2010)	1640 (870-1800)	0,600
T-Lenfosit Yüzdesi	63,5 (50-75)	69 (60-74)	0,115
T-Helper (bin/ μ L)	720 (414-1125)	860 (340-1080)	0,249
T-Helper Yüzdesi	31 (22-42)	32,5 (28-47)	0,144
T-Sitotoksik (bin/ μ L)	724,5 (486-970)	707,5 (500-870)	0,916
T-Sitotoksik Yüzdesi	32,5 (22-45)	30 (22-45)	0,833
Aktive T- Regülatuar	43 (30-48)	42 (27-70)	0,750
T-Helper'a Göre Aktive T- Regülatuar Yüzdesi	6,25 (3,6-7,3)	6,0 (3,6-8,0)	0,917
Lenfosit'e Göre Aktive T- Regülatuar Yüzdesi	1,73 (1,44-2,30)	2,05 (1,20-2,33)	0,600
Hemoglobin (g/dL)	12,80 (12,1-14,8)	12,8 (12,1-14,8)	1,000
Trombosit (bin/ μ L)	281 (193-415)	284,5 (238-339)	0,500

**ASO: Antistreptolizin O. [#]Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. Sosyodemografik Özellikler

Bu çalışmada TS/KTB olan çocuk ve ergenlerin aktive Treg hücreleri, diğer T-lenfosit alt tipleri, hemogram ve ASO değerleri yaş ve cinsiyet bakımından benzerlik gösteren sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış, semptom alevlenmelerinin bu belirteçler üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan çocuk ve ergenlerin yaş ortalaması 11,58 yıl iken, erkek:kız oranı 3:1'di. Kontrol grubunu oluşturan çocuk ve ergenlerin yaş ortalaması 11,63 yıl iken erkek/kız oranı da TS/KTB grubuna benzer şekilde 3/1'di. Yaş ve cinsiyetin çalışma sonuçlarına etkisini kontrol etmek amacıyla kontrol grubu yaş ve cinsiyete göre eşleştirme yapılarak seçilmiştir. Bu nedenle gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmaması beklenen bir sonuçtur. Bildiğimiz kadarı ile literatürde TS'de Treg hücrelerin değerlendirildiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Söz konusu çalışmanın hasta grubu TS (n=17), TS ve komorbid OKB tanısı olanlar (n=10) ve OKB (n=10) olan hastalar olmak üzere toplam 37 hastadan oluşmuştur ve yaş ortalaması bizim çalışmamızdakine benzer şekilde 12 yıldır (21).

Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında çalışma sonuçlarını etkileyecek istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışma örnekleminin Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi A.D.'de takip edilen, 6-18 yaş arası olgular olduğu ve kontrol grubunun Samsun ili ve çevresinde yaşayan bireylerden oluştuğu düşünüldüğünde belirlenen sosyodemografik özelliklerin Samsun ili genel popülasyonunu yansıttığı söylenebilir.

TS/KTB grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Pek çok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi tik bozukluklarının da etiolojisinde genetik faktörlerin rol aldığı bilinmektedir. TS olanların birinci derece yakınlarında TS dışında diğer psikiyatrik hastalıkların da daha sık görüldüğü bilinmektedir (44; 45; 46; 47; 175; 176).

5.2. TS/KTB Grubunun Klinik Özellikleri

Hasta grubunun yaş ve cinsiyet özelliklerini tanıya göre incelediğimizde; hasta grubunun %75'inin TS, %25'inin KTB olan vakalardan oluştuğunu gördük. Hasta grubunun erkek/kız oranı 3/1 iken; TS olan vakalarda erkek/kız oranı 8/1; KTB olan vakalarda erkek/kız oranı 1/2'ydi. Bu grupla yapılmış epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde; TS'de erkek/kız oranı 10/1 ile 3/1 arasında değişmekle birlikte erkeklerde kızlardan ortalama 4 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (4; 40). Ayrıca erkek baskınlığının yaş küçüldükçe belirginleştiği, erişkinlik dönemine doğru cinsiyet farkının azalma eğiliminde olduğu belirtilmiştir (4). Yazında KTB ile ilgili az sayıda yayın olduğu, bu hasta grubunun sıklıkla TS içerisinde değerlendirildiği görülmektedir. Tik bozuklukları prevalansı ile ilgili çalışmaların gözden geçirildiği bir meta analiz çalışmasında KTB'de erkek/kız oranı 1.4 olarak bildirilmiş, cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (4). Bu meta-analizin sonuçları yorumlandığında KTB'nin her iki cinsiyette de benzer oranlarda görüldüğünü, erkek cinsiyet egemenliğinin TS'de daha belirgin olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda hasta grubunda erkek/kız oranı 3/1, TS'de ise 8/1 olarak bulunmuştur. Bu veriler mevcut literatürle uyumludur. KTB'de ise erkek/kız oranınının 1/2 olması literatürle uyumlu değildir. Bu durumun KTB'nin TS'ye göre görece daha hafif olması sebebiyle kliniğe daha az başvurularından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda TS hastalarının YGTADÖ ile değerlendirilen toplam tik şiddeti puanı, işlevsellikte bozulma puanı, basit motor tik sayısı ve kompleks motor tik sayısı KTB olanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. YGTADÖ toplam tik şiddeti puanı (0-50) motor tik şiddeti puanı (0-25) ile vokal tik şiddeti puanı (0-25) toplamından oluşur. KMTB olan hastalarda vokal tik şiddeti skoru '0' olduğu için toplam tik şiddeti skoru da 25 üzerinden değerlendirilmektedir. Bu nedenle YGTADÖ toplam tik şiddeti skoru TS olanlara göre daha düşük çıkmış olabilir. Ancak TS hastalarında işlevsellikte bozulma puanı, basit ve kompleks motor tik sayılarının da daha yüksek bulunmuş olması TS'nin KTB'den daha ağır klinik görünümde olduğunu desteklemektedir.

TS'de motor tiklerin 5-7 yaş civarında başladığı, vokal tiklerin ise genellikle motor tiklerden sonra 8-15 yaşlarında başladığı bilinmektedir (34; 40; 177). Çalışmamızda hasta grubunda ve TS tanısı alanlarda motor tik başlangıç yaşı ortancası 8 yaş, KTB tanısı alanlarda ise 9 yaş olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bulunun motor tik başlangıç yaşının önceki çalışmalardan bir miktar daha yüksek bulunmasının ailelerin başlangıç yaşını yanlış hatırlamasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Hastalığın başlangıç yaşı ile ilgili geçmişe dönük bilgi alınması güvenilir değildir. Ancak tiklerin başlangıcından itibaren ileriye dönük çalışma yapmak, ailelerin büyük çoğunluğunun kliniklere tiklerden ziyade eşlik eden diğer sorunlar nedeniyle başvurduğu da düşünüldüğünde, neredeyse imkânsızdır. KTB motor tik başlangıç yaşı ortancası TS motor tik başlangıç yaşı ortancasından istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte hafif yüksek bulunmuştur. Yazında da bu bulguyla uyumlu olarak TS başlangıç yaşının KTB'den daha erken olduğu bildirilmiştir (177). Çalışmamızda daha önceki verilerle uyumlu olarak vokal tik başlangıç yaşı ortancası 9 yaş olarak bulunmuştur (34; 40; 177).

Hem klinik hem de toplum örneklemelerinde TS'ye %90'a varan oranlarda diğer psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği bildirilmektedir (40; 178). TS'de komorbidite oranının yüksek olması sebebiyle BAB, psikotik bozukluk, YGB ve MR dışındaki komorbid durumların varlığı dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Örneklemimizde ÇDŞG-ŞY ile yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sonucu olguların %87,5'inin en az 1 ek psikiyatrik tanısının olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatürle uyumludur.

Yazında TS'ye en sık eşlik eden komorbid durumların DEHB ve OKB olduğu, DEHB'nin TS'ye %30-50 oranında eşlik ettiği (179), bu oranın klinik örneklemde %60-80'lere çıktığı görülmektedir (23; 40). Freeman ve arkadaşlarının 22 ülke, 65 yerleşim yerinde TS tanısı konan 3500 çocuk ve ergeni değerlendirdikleri çalışmalarında komorbid DEHB sıklığının yerleşim yerine göre % 33 ila %90 arasında değişmekle birlikte ortalama değerin %60 olduğunu bildirmiştir (40). Yazında yer alan çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda DEHB sıklığı %60,4 olarak tespit edilmiş olup, örneklem grubundaki en sık komorbid bozukluktur.

KOKGB TS ile sıklıkla birliktelik gösteren tanılardan birisidir. Freeman ve arkadaşlarının çalışmasında DB ve KOKGB'nin %4-44 arasında değişmekle birlikte

ortanca değerin % 15 olduğu bildirilmiştir (40). Farklı çalışmalarda %28 ile % 54 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (180; 181; 182). Çalışmamızda en sık eşlik eden ikinci tanı %35,4 ile KOKGB'dir.

TS'ye en sık eşlik eden komorbid durumlardan birisi de OKB'dir. Tik ilişkili OKB'nin 12-13 yař civarında başladığı bildirilmektedir (77). Çalışmalarda hastaların %30-50 kadarına OKB'nin eşlik ettiği bildirilmiştir (37; 40; 88). Çalışmamızda OKB komorbidite sıklığı %12,5 olarak bulunmuştur. Bu rakam literatürde bildirilen oranlardan çok daha dūřüktür. Bunun durumun yař ortalamamızın OKB başlangıç yaşı için belirtilenden daha kūük olmasından kaynaklanabileceği dūřünölmüřtür.

Freeman ve arkadaşlarının yūřüttüęü çok merkezli çalışmada TS'de duygudurum bozuklukları sıklığı ortanca değerinin %20 olduğu görölmektedir (40). Bu oran hem depresyon hem de bipolar bozukluk tanısı konan olguları kapsamaktadır. Robertson TS'de depresyon ve depresif semptomların görölme sıklığının %13-76 arasında değiştiğini bildirmiştir (183). Bizim alışmamızda depresyon eř tanı sıklığı %10,4'tür. Depresyon sıklığının çalışmamızda görece daha dūřük olmasının yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak sadece DSM-IV'e göre depresif bozukluk tanısı alan hastaları içermesinden kaynaklandığı dūřünölmüřtür.

Çalışmamızda anksiyete bozukluğu eş tanısı sıklığı %35,4, YAB eş tanısı sıklığı %25, AAB eş tanısı sıklığı %6,2, SAB eş tanısı sıklığı %6,2 olarak bulunmuştur. TS'de anksiyete bozuklukları komorbiditesi ile ilgili ayrıntılı çalışma bulunmamaktadır. Robertson ve arkadaşları 578 TS hastasında komorbiditeyi değerlendirmişler anksiyete bozuklukları eş tanısının %43 olduğunu bildirmişlerdir (184). Scahill ve arkadaşları 11 toplum temelli TS prevelans çalışmasını gözden geçirmişler anksiyete bozukluklarının %20-30 sıklığında eşlik ettiğini bildirmişlerdir (185). Freeman ve arkadaşları da anksiyete bozuklukları eş tanı sıklığı ortancasını %18 (%4-38) olarak bulmuştur (40). Ancak çalışmalarda anksiyete bozuklukları alt tipleri ile ilgili bilgi verilmediği görölmektedir.

TS'de enürezis komorbiditesi ile ilgili farklı çalışmalarda farklı oranlar verilmiştir. Ghanizadeh ve Mosallaei'nin 35 TS hastasında psikiyatrik ve davranışsal sorunları değerlendirdikleri çalışmalarında enürezis eş tanı oranını %8,6 olarak

bildirmiştir (180). Comings ve Comings ise 77 TS olgusunun %36'sına enürezis tanısının eşlik ettiğini bulmuştur (186). Bir başka çalışmada ise hastaların %27'sinde enürezis eş tanısı bulunmaktadır (187). Bizim çalışmamızda da hastaların %25'inde enürezis komorbiditesi bulunduğu görülmüştür.

Hasta grubunda OKB'nin eşlik ettiği hastaların (n=6) ÇY-BOKÖ'ye göre semptom dağılımları incelendiğinde; en sık kompulsiyonların kontrol etme, tekrarlayıcı törensel davranışlar, sayma kompulsiyonları olduğu; en sık obsesyonların ise kirlenme obsesyonları olduğu görülmüştür. Leckman ve arkadaşları tarafından obsesyon ve kompulsiyonlar 4 grup olarak sınıflandırılmıştır (88). Faktör 1 saldırganlık obsesyonları, cinsel obsesyonlar, dini obsesyonlar ve kontrol kompulsiyonlarından; faktör 2 sıralama/düzenleme kompulsiyonları, tekrarlayıcı törensel davranışlar, sayma kompulsiyonlarından; faktör 3 kirlenme/bulaşma obsesyonları ve temizlik kompulsiyonlarından; faktör 4 ise biriktirme/toplama obsesyon ve kompulsiyonların oluşmaktadır. Tikle ilişkili OKB'de en sık bildirilen faktör 1 ve 2'de yer alan obsesyon ve kompulsiyonlardır (88). TS/KTB+OKB hastalarımızda literatürle uyumlu şekilde en sık görülen kompulsiyonlar faktör 1 ve 2 kümesinde yer almaktadır. TS/KTB+OKB hastalarımızda en sık görülen obsesyon olan kirlenme obsesyonu faktör 3'te yer almaktadır. Çalışmalar incelendiğinde kirlenme/bulaşma obsesyonlarının tikle ilişkili OKB'ye özgül olmasa da sık görülen semptomlar arasında olduğu görülmektedir (188; 189).

PANDAS için ve Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (NIMH) tarafından belirlenen tanı ölçütleri şu şekildedir: 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 epizodik 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(11). Hasta grubumuzda 4 olgunun öyküsünde belirtilerin aniden başlaması ya da belirtilerde dramatik alevlenmelerle karakterize epizodik gidiş olduğu öğrenilmiştir. Bu hastalardan 3'ünün ASO değerleri de yüksek bulunmuştur. Ancak bu hastalar ile yapılan ilk görüşmede hastaların tarif

ettikleri enfeksiyon ile ilişkili semptomlarda artış döneminde bulunmaması ve 6 aylık takip boyunca da söz konusu hastalarda alevlenme görülmemiş olması sebebiyle nörolojik muayenede anormal bulguların varlığı teyit edilememiştir. Bu sebepten ötürü bu hastaların PANDAS olması kuvvetle muhtemel olmakla birlikte kesin tanı konulamamıştır.

5.3. Laboratuvar ve Flow-Sitometri Değerleri

Çalışmamızda TS/KTB olgularının $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Treg hücrelerini değerlendirmek amacıyla aktive T-reg absolü sayıları, T-helper ve lenfositte göre aktive Treg yüzdeleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında aktive Treg absolü sayısı ve lenfositte göre aktive Treg yüzdesi açısından anlamlı fark bulunmazken; T-helper'a göre aktive Treg yüzdesinde anlamlı farklılık bulunmuş, hasta grubu tik şiddetine göre iki gruba ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farkın orta-ağır şiddetteki TS/KTB hastaları ile kontrol grubu arasında olduğu görülmüştür. Yazında tik bozukluklarında Treg hücrelerinin değerlendirildiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Söz konusu çalışmada Kawikova ve arkadaşları TS (n:17), OKB(n:10) ve TS+OKB (n:10) olan 37 çocuk ile 9 sağlıklı çocuğun periferik kanda $CD4^+CD25^+CD69^-$ Treg hücre seviyelerini flow-sitometri kullanarak değerlendirmiş TS ve/veya OKB hastalarında periferik kanda $CD4^+CD25^+CD69^-$ Treg hücre yüzdelerinin (T-helper'a göre) orta ve ağır TS ve/veya OKB hastalarında (n=19, YGTADÖ ≥ 20 , ÇYBOKÖ ≥ 16) istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu ve semptom şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (21). Hafif şiddetteki olgular ile kontrol grubu arasında Treg hücre yüzdeleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışmada absolü Treg sayısı, lenfositte göre Treg yüzdesi ile ilgili bilgi verilmemiştir (21).

Özellikle son 20 yılda Treg hücreler olarak adlandırılan ayrı bir hücre popülasyonunun varlığından söz edilmeye başlanmıştır. Çeşitli Treg alt tipleri tanımlanmış olmakla birlikte temel olarak naif ve adaptif Treg hücreler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Farelerde bütün $CD4^+CD25^+$ Treg hücrelerin düzenleyici aktivitesi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen insanlarda sadece yüksek oranda CD25 reseptörü eksprese eden Treg hücreler düzenleyici aktiviteye sahiptir (164). Treg hücrelerin

düzenleyici aktivitelerinden FOXP3 üretimi sorumlu tutulmaktadır ve en iyi ve en spesifik molekül olarak görülmektedir (190). Ancak FOXP3'ün hücre içi bir molekül olması sebebiyle Treg hücrelerin belirlenmesinde farklı molekül arayışına girilmiştir. Son zamanlarda IL-7'nin T hücrelerin sağ kalımı ve homeostatik proliferasyonu için gerekli olduğu ve T hücrelerinin büyük kısmında IL7 reseptörünün (IL-7R, CD127) ifade olduğu bulunmuştur (165). İlginç olarak Treg hücreleri homeostatik proliferasyona uğramazlar ve bu reseptörleri üzerlerinde barındırmazlar (165; 166; 167). Bu nedenlerle kesin bir konsensus olmamakla birlikte saf Treg hücre popülasyonu elde etmenin yolunun $CD4^+CD25^{high}CD127^{-/low}$ hücreleri belirlemek olduğu öne sürülmüştür (167; 168)

CD69 C-tipi lektin ailesinden bir membran reseptörüdür. Eritrositler dışında tüm kemik iliği kaynaklı hücrelerin aktivasyonu ile hızlıca uyarılır (191; 192). CD69 ekspresyonu aktivasyon göstergesidir (193). TGF- β seviyelerini ayarlayarak inflamasyon alanında düzenleyici etkinliğe katkıda bulunur (194). Hem $CD69^+$, hem de $CD69^-$ Treg hücreler bulunmaktadır. $CD69^+$ Treg hücreler ile $CD69^-$ olanların farkının incelendiği bir çalışmada, farelerde $CD69^+$ Treg hücrelerin CD25, CTLA-4, ICOS, CD38, GITR gibi Treg aktivitesi ile ilişkili olan molekülleri daha fazla ürettikleri gösterilmiştir (195). Ancak bir başka çalışmada insanlarda Treg aktivasyonunun CD69 ekspresyonundan bağımsız olduğu bulunmuştur (196).

Kawikova ve arkadaşları TS'de Treg hücreleri değerlendirdikleri çalışmalarında; Treg hücreleri $CD4^+CD25^+CD69^-$ hücreler olarak belirlemişler, TS/OKB orta-ağır şiddette olan olgularda $CD4^+$ lenfositlere yani T-helper lenfositlere göre Treg yüzdesinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (21). Bizim çalışmamızda saf Treg hücreleri belirlemede geçerliliği kanıtlanmış $CD4^+CD25^+CD127^-$ Treg hücreler yani aktive Treg hücreler belirlenmiştir. Eğer CD69 reseptörünü aktivite göstergesi olarak kabul edersek Kawikova ve arkadaşlarının sabit durumdaki Treg hücreleri değerlendirdiklerini söyleyebiliriz. Bu durumda her iki çalışmanın bulguları arasında birbirine zıt görünen durum aslında aynı patolojiyi yansıtır olabilir. Tourette Sendromu'nda sabit durumdaki Treg hücreleri aktifleştiği için azalırken, aktive olan Treg hücrelerin arttığı; bu durumun altta yatan inflamatuvar sürece ikincil olabileceği düşünülmüştür. Yine de farklı Treg popülasyonlarının değerlendirilmiş olması çalışmalar arası bulguların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Daha saf Treg popülasyonunu belirlemiş olmamız bulgularımızın geçerliliğini arttırmaktadır.

Diğer taraftan çalışmamızda absöü Treg sayısında ve T-lenfositlere göre Treg yüzdesinde çalışma grupları arasında fark bulunmamış, T-helper sayı ve yüzdesi TS/KTB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. T-Helper'a göre Treg yüzdesi ise kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. T-Helper'a göre Treg yüzdesi absöü Treg sayısının T-helper sayısına bölünüp yüzle çarpılması ile hesaplanmaktadır. Hasta grubumuzdaki T-Helper sayısının düşüklüğü göz önüne alındığında T-Helper'a göre Treg yüzdesindeki yükseklik T-Helper sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Absöü Treg sayı ve lenfositlere göre Treg yüzdesinde çalışma grupları arasında fark olmaması da bu çıkarımı desteklemektedir. Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların diğer bir nedeninin de yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bilindiği üzere flow-sitometri altın standart renklendirme tekniklerine, uygun deneysel kontrollere ve gelişmiş analiz yazılımlarına sahip olsa da kapı yerleştirme araştırmacı tarafından yapılmaktadır ve bu durum yöntemin bir yönden öznel olmasına yol açmaktadır (197). Alternatif kapı alma stratejileri bulguların farklı çıkmasına yol açmış olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Treg hücrelerin belirlenmesinde standart bir protokol bulunmaması (197), farklı yüzey belirteçlerinin kullanılması bulguların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Oldukça güncel bir araştırma konusu olan Treg hücrelerin otoimmün, allerjik, inflamatuvar pek çok durum dışında psikiyatrik hastalıklarda da araştırma konusu olduğu görülmektedir. Yapılan literatür incelemesinde psikiyatrik alanda TS dışında PTSB (198) ve depresyonda (199) Treg hücrelerin incelendiği görülmüş, her iki çalışmada da Treg hücre seviyeleri anlamlı düşük bulunmuştur. Bizim örneklemimizde hiçbir hastada PTSB eş tanısı bulunmamakla birlikte 5 hastanın depresyon eş tanısı olduğu görülmüştür. Bunun dışında diğer komorbid durumların da Treg hücreleri nasıl etkilediği bilinmemektedir. Bu faktörü ortadan kaldırmak için tüm komorbid durumları dışlamak gerekir ancak TS/KTB'deki yüksek eş tanı oranları göz önünde bulundurulduğunda böyle bir uygulamanın yapılması mümkün görünmemektedir. Komorbiditenin bulgularımız üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla hasta grubuna komorbidite varlığına göre, DEHB varlığına göre ve anksiyete bozuklukları varlığına göre karşılaştırıldığında; anksiyete bozukluklarının absöü Treg sayı üzerine

etkisi dışında, komorbidite varlığının Treg hücre absölü sayı ve yüzdeleri üzerinde anlamlı fark yaratmadığı gözlemlenmiştir.

Treg hücre seviyelerini etkileyebilecek bir diğer faktör psikofarmakolojik ajanların kullanımınıdır. Yazında bu konu hakkında yorum yapmamıza olanak sağlayacak iki çalışma dikkati çekmektedir. İlk olarak; Himmerich ve arkadaşları 16 depresyon hastasında antidepresan tedavinin Treg hücreler ve IL-1 β seviyeleri üzerine etkilerini incelemiştir; 6 haftalık tedavi sonunda Treg hücre seviyelerinin arttığı, IL-1 β seviyelerinin ise azaldığını bildirmiştir (200). İkinci olarak; Kipnis ve arkadaşları dopamin, norepinefrin, substans-P ve serotonin fare Treg hücreleri üzerine etkilerini in vitro olarak incelemişler sadece dopaminin Treg hücrelerin baskılama fonksiyonunu bozduğunu göstermişlerdir (150). Bu fonksiyonel bozulmanın Treg hücrelerin ölümü ile ilişkili olup olmadığını değerlendirildiğinde dopaminin Treg hücrelerin apoptozisine neden olmadığını bildirilmiştir (150). TS/KTB tedavisinde dopamin antagonistleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Kipnis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın (150) sonuçları göz önünde bulundurularak dopamin antagonistlerinin Treg fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmüştür. Ayrıca Treg hücre sayıları üzerine etkileri hakkında yorum yapabilmek için in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda psikofarmakolojik ajanların Treg hücreleri ve diğer kan değerleri üzerine olan etkilerini kontrol etmek amacıyla, herhangi bir psikofarmakolojik ajan kullanmayan hastaların (n=9) değerleri diğer hastalarla karşılaştırılmış; tedavinin Treg hücreleri ve diğer kan değerleri üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda tik şiddeti orta-ağır olan olguların ASO değerleri tik şiddeti hafif olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş, korelasyon analizinde de ASO değeri şiddet ile korelasyon göstermiştir. Yazında tik bozukluklarında ASO değerlerinin, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde, şiddetle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (201). Bununla birlikte şiddetle ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmaları da bulunmaktadır (78; 202).

Çalışmamızda hasta grubunda beyaz küre, lenfosit sayısı, T-lenfosit sayı (CD3⁺ hücreler) ve yüzdesi, T-helper (CD4⁺ hücreler) sayı ve yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunurken T-sitotoksik (CD8⁺ hücreler) sayı ve yüzdesinde fark bulunmamıştır. Hastalar YGTADÖ şiddetine göre gruplandırılarak yapılan post-hoc analizlerde lenfosit sayı ve yüzdesi ve T-lenfosit sayı ve yüzdesindeki anlamlı farkın

hastalığı orta-ağır şiddette olan gruptan kaynaklandığı, T-helper sayı ve yüzdesindeki anlamlılığın hastalık şiddetinden bağımsız olduğu, her iki hasta grubunda da kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak korelasyon analizinde ilişki bulunmamıştır. Kawikova ve arkadaşları TS'de Treg hücreleri değerlendirdikleri çalışmalarında; hastalık şiddeti orta-ağır olan hastalarda beyaz küre ve t-sitotoksik lenfosit sayılarının hastalık şiddeti hafif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fazla olduğunu, T-helper lenfositlerde anlamlı farklılık olmadığını bildirmiştir (21). Sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında hiçbir hücre popülasyonunda anlamlı fark bulunmamıştır (21).

Nöropsikiyatrik semptomlar ile immün sistem arasındaki ilişki tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Psikolojik stresin CD8⁺ T-sitotoksik lenfositlerde artışa ve CD4⁺ T-helper lenfositlerde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (203; 204). Bu değişikliklerin glukokortikoidlerin immün sistem üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (203; 204). Tik bozukluklarında da tiklerin stresle tetiklenebildiği bilinmektedir. TS olan ergenlerin akranlarına göre daha yüksek düzeyde psikososyal stres deneyimledikleri gösterilmiştir (80). Ayrıca HPA sistemi ile ilgili çalışmalardan elde edilen bulgular TS'de HPA sistemin sağlıklı kontrollere göre daha aktif olduğunu ortaya koymuştur (107; 205; 206). Çalışmamızda lenfosit alt tiplerinin sayı ve yüzdelerinde bulduğumuz anlamlı farklılıkların bir nedeninin HPA sistem anormallikleri olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda anksiyete bozukluğu komorbiditesi varlığında absöü Treg sayısının anksiyete bozukluğu olmayan TS/KTB hastalarına göre fazla olmasının da HPA immün sistem etkileşiminden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Dopaminin immünmodölatör etkisinin olduğu bilinmektedir (207). Bu nedenle TS etiyojisinde önemli rolü olan anormal dopaminerjik modülasyon lenfosit dağılımını etkilemiş olabilir. Ferrari ve arkadaşlarının TS'de periferik lenfositlerde DRD5 reseptör mRNA seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu göstermiş olması bu çıkarımı desteklemektedir (151). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda bulduğumuz hücre alt tiplerindeki anlamlı farklılıkların dopamin-immün sistem etkileşiminden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Diğer bir bakış açısı immün sistem değişikliklerinin anormal beyin maturasyonuna yol açarak stereotiplere ve tiklere yol açıyor olmasıdır. Nörogelişimsel

bozukluklar ile immün sistem arasındaki ilişki özellikle otizmde yoğun bir şekilde araştırılmış, immün moleküllerin nöroenez, nöronal migrasyon ve sinaptogenezi etkileyerek anormal gelişime yol açabileceği gösterilmiştir (208; 209; 210). Benzer şekilde TS'de de ilişkili KSTK döngüler etkilenecek tiklerin ortaya çıkıyor olması olasıdır. Ancak immün sistemin TS gelişimindeki rolü kesin olarak ortaya konabilmiş değildir.

5.4. Takip Süresinde Alevlenme Görülen TS/KTB Olgularının

Laboratuvar ve Flow-Sitometri Değerleri

Çalışmamızda takip süresinde alevlenme tespit edilen 6 hastanın laboratuvar ve flow-sitometri değerlerini önceki değerleri ile karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir. Kawikova ve arkadaşlarının 37 TS ve/veya OKB hastasını 20 ay süreyle takip ederek Treg hücreleri inceledikleri çalışmalarında 6 hastada alevlenme saptanmış benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (21). Her iki çalışmada da alevlenme görülen hasta sayısının azlığı bulguların genellenmesini güçleştirmektedir. Semptom alevlenmelerinin ve alevlenmeler ile immün sistem arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha fazla sayıda hasta ile daha uzun takip süresi planlanarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece daha fazla sayıda hasta alevlenme döneminde tespit edilerek Treg hücrelerin ve diğer lenfositlerin semptom alevlenmesindeki rolleri anlaşılabilir.

5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak; komorbid durumların varlığı bulguların yorumlanmasında karıştırıcı bir faktördür. Çalışmamızda MR, YGB, psikotik bozukluklar ve BAB gibi farklı kümede yer alan psikiyatrik bozukluklar dışlanmış ancak DEHB ve anksiyete bozuklukları gibi TS/KTB'de yüksek

komorbidite oranları olduğu bilinen psikiyatrik bozukluklar dışlanmamıştır. Diğer taraftan bu durum söz konusu psikiyatrik bozuklukların llen parametreler üzerine etkisini değerlendirmemizi sağlamıştır.

İkinci olarak; psikofarmakolojik ajan kullanımını olan olguların çalışmaya dahil edilmiş olması çalışmamızın başka bir kısıtlılığıdır. Bu kısıtlılıklar istatistiksel olarak kontrol edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızın nc kısıtlılığı flow-sitometri yönteminin öznel yönü olan kapılama işleminin değerlendirici temelinde yapılmasıdır. Ek değerlendirici kullanılarak değerlendiriciler arası farklılıkları kontrol edilebilirdi. Ancak fakültemizde bu alanda çalışan tek bir uzmanın bulunması sebebiyle bu kısıtlılık giderilememiştir.

Son olarak; takip sresinin kısa olması çalışmamızın kısıtlı yönlerinden birisidir. Takip sresinin daha uzun olması halinde daha fazla hastanın alevlenme döneminde tespit edilebileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamızda TS/KTB olan çocuk ve ergenlerin T-helper'a göre $CD4^+CD25^+CD127^-$ Treg hücre yüzdeleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuş, post-hoc analizlerde anlamlı farklılığın hastalık şiddeti orta-ağır olan hastalardan kaynaklandığı görülmüştür.
- Çalışmamızda TS/KTB olan çocuk ve ergenlerin $CD4^+CD25^+CD127^-$ Treg hücre absölü sayı ve lenfositte göre $CD4^+CD25^+CD127^-$ Treg yüzdesi bakımından sağlıklı kontroller ile anlamlı fark göstermediği bulunmuştur.
- Çalışmamızda TS/KTB olan çocuk ve ergenlerin beyaz küre, lenfosit sayısı, T-lenfosit sayı ve yüzdesi, T-helper sayı ve yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş, post-hoc analizlerde lenfosit sayı ve yüzdesi, T-lenfosit sayı ve yüzdesindeki anlamlı farklılığın hastalık şiddeti orta-ağır olan hastalardan kaynaklandığı, T-helper sayı ve yüzdesindeki anlamlılığın ise hastalık şiddetinden bağımsız olduğu görülmüştür.
- Çalışmamızda TS/KTB olan çocuk ve ergenlerin T-sitotoksik sayı ve yüzdesi, Hb ve trombosit değerleri bakımından sağlıklı kontroller ile fark göstermediği bulunmuştur.
- Çalışmamızda TS/KTB olan çocuk ve ergenlerin ASO değerleri bakımından sağlıklı kontroller ile fark göstermediği bulunmuş, ancak post-hoc analizlerde hastalık şiddeti orta-ağır olan hastaların ASO değerlerinin hastalık şiddeti hafif olan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu ve korelasyon analizinde şiddet ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.
- Çalışmamızda takip esnasında alevlenme tespit edilen hastaların alevlenme dönemi ile önceki kan değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda ve önceki çalışmalarda bildirilen immünolojik değişikliklerin daha geniş hasta örnekleriyle tekrarlanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca ileriki çalışmalar ile söz konusu immün değişikliklerin tiklere yatkınlık yaratan bir faktör olarak mı yoksa tiklere yol açan ortak patolojinin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığının, semptom alevlenmeleriyle immünolojik değişikliklerin ilişkisinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Behrman, RE, Kliegman, R ve Jenson, H Nelson.** Textbook of Pediatrics, 16. baskı. Philadelphia : WB Saunders Company, 2000.
2. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington DC : American Psychiatric Press, 1994.
3. **Robertson, MM.** The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome: Part 1: The epidemiological and prevalence studies. Journal of Psychosomatic Research, 2008, 65: s. 461-472.
4. **Knight, T, et al.** Prevalence of Tic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatric Neurology, 2012, 47: s. 77-90.
5. **Snider, LA, et al.** Tics and problem behaviors in schoolchildren: Prevalence, characterization and associations. Pediatrics, 2002, 110: s. 331-336.
6. **Gadow, KD, et al.** Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. Dev Med Child Neurol, 2002, 44: s. 330-338.
7. **Khalifa, N ve von Knorring, AL.** Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. Dev Med Child Neurol, 2003, 45: s. 315–319.
8. **Comings, DE ve Comings, BG.** A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention deficit disorder, learning disorders, school problems. Am J Hum Genet, 1987, 41: s. 701-741.
9. **Frankel, M, et al.** Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome. Neurology, 1986, 36: s. 378-382.
10. **Singer, HS ve Minzer, K.** Neurobiology of Tourette's syndrome: Concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. Brain Dev, 2003, 25: s. 70-84.

11. **Swedo, SE, et al.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 1998, 155: s. 264-271.
12. **Jankovic, J ve Kwak, C.** Tics in other neurological disorders. [yazan] R Kurlan. *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioural disorders*. New York : Marcel Dekker, 2004.
13. **Dale, RC, Church, AJ ve Heyman, I.** Striatal encephalitis after Varicella zoster infection complicated by tourettism. *Mov Disord*, 2003, 18: s. 1554–1556.
14. **Cardoso, F.** Infectious and transmissible movement disorders. [yazan] J Jankovic ve E Tolosa. *Parkinson's disease and movement disorders*, 4th ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 2002, s. 930–940.
15. **Leslie, DL, et al.** Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: A case-control study among privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47: s. 1162–1172.
16. **Hoekstra, PJ, et al.** Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: a prospective longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharm*, 2005, 15: s. 285–292.
17. **Muller, N, et al.** Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*, 2004, 129: s. 119–125.
18. **Luppi, P, et al.** Genetic background and environment contribute synergistically to the onset of autoimmune diseases. *J Mol Med*, 1995, 73: s. 381–393.
19. **Piccirillo, CA ve Shevach, EM.** Naturally-occurring CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: central players in the arena of peripheral tolerance. *Semin Immunol*, 2004, 16: s. 81–88.
20. **Cools, N, et al.** Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol*, 2007, s. 89–195.

21. **Kawikova, I, et al.** Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with Tourette syndrome: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 2007, 61: s. 273-278.
22. **Peterson, BS ve Leckman, JF.** Temporal dynamics of tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(12): s. 1337-1348.
23. **Leckman, JF.** Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain and Development*, 2003, 25: s. 24-28.
24. **Lang, A.** Patient perception of tics and other movement disorders. *Neurology*, 1991, 41: s. 223-228.
25. **Leckman, JF, Walker, DE ve Cohen, DJ.** Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 1993, 150: s. 98-102.
26. **Cohen, AJ ve Leckman, JF.** Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette syndrome. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53: s. 319-323.
27. **Rodopman Arman, A, Yazgan, Y ve Zaimoğlu, S.** Tourette sendromunun bir bileşeni olarak duyusal fenomen. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1998, 9: s. 247-256.
28. **Kramer, H ve Sprenger, J.** *Malleus Maleficarum (1489)*. [düz.] Montaque Summers. New York : Cosimo Classics, 2007.
29. **Stevens, H.** Gilles de la Tourette and his syndrome by serendipity. *Am J Psychiatry*, 1971, 128: s. 489-492.
30. **Itard, JMG.** Memoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de lalocomotion de la prehension et de la voix. *Arch Gen Med*, 1825, 8: s. 385-407.
31. **Hanna, GL.** Tic Disorders. [yazan] HI Kaplan ve BJ Sadock. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6. ed. Baltimore : Williams and Wilkins Company, 1995, s. 2325-2336.
32. **Lajonchere, C, Nortz, M ve Finger, S.** Gilles de la Tourette and the discovery of Tourette's Syndrome. *Arch Neurol*, 1996, 53: s. 567-574.

33. **İzmir, M.** Tik Bozuklukları. *Psikiyatri Bülteni*, 1994, 3: s. 39-47.
34. **Bloch, MH ve Leckman, JF.** Tic disorders. [yazan] A Martin ve FR Volkmar. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, 4. edition. Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2007, s. 569-583.
35. **Leckman, JF, Walker, DE ve Cohen, DJ.** Tics and tic disorders. [yazan] JF Leckman ve DJ Cohen. *Tourette's Syndrome-Tics, Obsessions, Compulsions: Developmental Psychopathology and Clinical Care*. New York : John Willey and Sons, 1998, s. 23-42.
36. **Robertson, MM.** The Gilles de la Tourette Syndrome: the current status. *British Journal of Psychiatry*, 1989, 154: s. 147-169.
37. **Bloch, MH, et al.** Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006a, 160(1): s. 65-69.
38. **Pappert, EJ, et al.** Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 2003, 61(7): s. 936-940.
39. **Bruun, RD ve Budman, CL.** The Course and Prognosis of Tourette Syndrome. *Neurologic Clinics*, 1997, 15: s. 291-298.
40. **Freeman, RD, et al.** An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2000, 42: s. 436-447.
41. **Pauls, DL.** An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 2003, 55: s. 7-12.
42. **Hyde, TM, et al.** Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*, 1992, 42: s. 652-658.
43. **Price, RA, et al.** A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1985, 42: s. 815-820.

44. **Pauls, DL, et al.** A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 1991, 48: s. 154-163.
45. **Walkup, JT, et al.** Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: Evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet*, 1996, 59: s. 684-693.
46. **Hebebrand, J, et al.** Rates for tic disorders and obsessive compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychiatr Res*, 1997, 31(5): s. 519-530.
47. **McMahon, WM, et al.** Children at familial risk for Tourette's disorder: Child and parent diagnoses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003,121: s. 105-111.
48. **Comings, DE.** Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome: two related polygenic disorders. 931, 2001, *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 931: s. 50-83.
49. **Stillman, AA, et al.** Developmentally regulated and evolutionarily conserved expression of SLITRK1 in brain circuits implicated in Tourette syndrome. *J Comp Neurol*, 2009, 513: s. 21-37.
50. **Abelson, JF, et al.** Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*, 2005, 310: s. 317-320.
51. **Evans, DW, Lewis, MD ve Lobsta, E.** The role of the orbitofrontal cortex in normally developing compulsive-like behaviors and obsessive-compulsive disorder. *Brain Cognition*, 2004, 55: s. 220-234.
52. **Tekin, S ve Cummings, JL.** Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *J Psychosom Res*,2002, 53: s. 647-654.
53. **Gonzalez-Burgos, G, et al.** Functional properties of fast-spiking interneurons and their synaptic connections with pyramidal cells in primate dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 2005, 93: s. 942-953.
54. **Mink, JW.** Neurobiology of basal ganglia circuits in Tourette syndrome: Faulty inhibition of unwanted motor patterns? *Adv Neurol*, 2001, 85: s. 113–122.

55. **Rodopman Arman, A.** Tik bozuklukları. [yazan] F Çuhadaroğlu Çetin, et al. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara : Hekimler Yayın Birliği, 2008, s. 513–523.
56. **Zheng, T ve Wilson, CJ.** Corticostriatal combinations: the implications of corticostriatal axonal arborizations. *J Neurophysiol*, 2002, 87: s. 1007-1017.
57. **Leckman, JF, et al.** Annotation: Tourette syndrome:a relentless drumbeat-driven by misguided brain oscillations. *J Child Psychol Psychiatry*, 2006, 47: s. 537-550.
58. **Kalanithi, PSA, et al.** Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102.
59. **Kataoka, Y, et al.** Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*, 2010, 518: s. 277-291.
60. **Peterson, BS, et al.** Basal ganglia volumes in patients with gilles de la tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: s. 415–424.
61. **Mostofsky, SH, et al.** Corpus callosum measurement in girls with Tourette syndrome. *Neurology*, 1999, 53: s. 1345-1347.
62. **Marsh, R, et al.** A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette’s syndrome. *Am J Psychiatry*, 2007, 164: s. 955-966.
63. **Marsh, R, Gerber, AJ ve Peterson, BS.** Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47: s. 1233-1251.
64. **Scahill, L, et al.** Contemporary Assessment and Pharmacotherapy of Tourette Syndrome. *NeuroRX*, 2006, 3: s. 192-206.
65. **Kenney, C, Hunter, C ve Jankovic, J.** Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Movement Disorders*, 2007, 22: s. 193-197.
66. **Klempel, K.** Gilles de la Tourette’s symptoms induced by L-dopa. *S. Afr. Med. J.*, 1974, 48: s. 1379–1380.

67. **Singer, HS, et al.** Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette syndrome measured by PET. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159: s. 1329–1336.
68. **Albin, RL, et al.** Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology*, 2003, 61: s. 310–315.
69. **Cheon, KA, et al.** Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette disorder. *Psychiatry Research*, 2004, 130: s. 85–95.
70. **Malison, RT, et al.** [123I]b -CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1995, 152: s. 1359-1361.
71. **Singer, HS, Hahn, IH ve Moran, TH.** Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette syndrome. *Annals of Neurology*, 1991, 30: s. 558–562.
72. **Yoon, DY, et al.** Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: Association with the DAT gene (SLC6A3). *Am J Med Genet*, 2007, 144: s. 605-610.
73. **Scahill, L, et al.** A Placebo-Controlled Study of Guanfacine in the Treatment of Children With Tic Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*, 2001, 158: s. 1067-1074.
74. **Bloch, MH, et al.** Meta-Analysis: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With Comorbid Tic Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48: s. 884-893.
75. **Bloch, MH, et al.** A systematic review: Antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 2006b, 11: s. 622-632.
76. **Leckman, JF, et al.** Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: An exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1990, 29(2): s. 220-226.
77. **Leckman, JF.** Tourette's syndrome. *Lancet*, 2002, 360: s. 1577–1586.

78. **Luo, F, et al.** Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: Relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*, 2004, 113: s. 578-585.
79. **Murphy, TK, et al.** Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry*, 2004, 55: s. 61-68.
80. **Findley, DB, et al.** Development of the Yale Children Global Stress Index (YCGSI) and its application in children and adolescents with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003, 42: s. 450-457.
81. **Hoekstra, PJ, et al.** Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients: a prospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65: s. 426-431.
82. **Woods, DW, et al.** Understanding and treating trichotillomania: What we know and what we don't know. *Psychiatr Clin North Am*, 2006, 29: s. 487-501.
83. **Carter, SA, et al.** Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la Tourette's Syndrome: associations with ADHD and family functioning. *J Child Psychol Psychiatr*, 2000, 41: s. 215-223.
84. **Mathews, CA, et al.** Self injurious behaviour in Tourette syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 75: s. 1149-1155.
85. **Sukholdsky, DG, et al.** Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity and functional impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003, 42: s. 98-105.
86. **Peterson, BS, et al.** Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive and attention deficit/ hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001, 40: s. 685-695.
87. **Spencer, T, et al.** Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 1998, 39: s. 1037-1044.

88. **Leckman, JF, et al.** Symptoms of obsessive-compulsive disorder. 154, 1997, *Am J Psychiatry*, 1997, 154: s. 911-917.
89. **Leckman, JF, et al.** "Just right" perceptions associated with compulsive behaviour in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 1994, 151: s. 675-680.
90. **Baer, L.** Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry*, 1994, 55: s. 18-23.
91. **Eapen, V, et al.** Gilles de la Tourette's syndrome in special education schools: a United Kingdom study. 244, 1997, *J Neurol*, 1997, 244: s. 378-382.
92. **Yeates, KO ve Bornstein, RA.** Neuropsychological correlates of learning disability subtypes in children with Tourette's syndrome. *Int Neuropsychol Soc*, 1996, 2: s. 375-382.
93. **Robertson, MM.** Invited review: Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, 2000, 123: s. 425-462.
94. **Sallee, FR, et al.** Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*, 1997, 154: s. 1057-1062.
95. **Shapiro, E, et al.** Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, 46: s. 722-730.
96. **Tourette Syndrome Study Group.** Short-term versus longer-term pimozide therapy in Tourette's syndrome: A preliminary study. *Neurology*, 1999, 52: s. 874-877.
97. **Bruggeman, R, et al.** Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: A comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62: s. 50-56.
98. **Stephens, RJ, Bassel, C ve Sandor, P.** Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2004, 14: s. 255-266.
99. **Sallee, FR, et al.** Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: A pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000, 39: s. 292-299.

100. **Scahill, L ve Leckman, JF.** Tic Disorders. [yazan] BJ Sadock ve VA Sadock. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
101. **Hoekstra, PJ, et al.** Neurobiology and neuroimmunology of Tourette`s syndrome: an update. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61: s. 886-898.
102. **Dunn, AJ.** Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res*, 2006, 6: s. 52-68.
103. **Wirleitner, B, et al.** Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects. *Curr Med Chem*, 2003, 10: s. 1581-1591.
104. **Stone, EA, et al.** Depressive behaviour in mice due to immune stimulation is accompanied by reduced neural activity in brain regions involved in positively motivated behaviour. *Biol Psychiatry*, 2006, 60: s. 803-811.
105. **Raison, CL ve Miller, AH.** When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*, 2003, 160: s. 1554-1565.
106. **Bornstein, RA.** Neuropsychological performance in children with Tourette`s syndrome. *Psychiatry Res*, 1990, 33: s. 73–81.
107. **Chappell, P, Riddle, M ve Anderson, G.** Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture. *Biol Psychiatry*, 1994, 36: s. 35–43.
108. **Leckman, JF, et al.** Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette`s syndrome. *Biol Psychiatry*, 2005, 57: s. 667–673.
109. **Gabbay, V, et al.** A cytokine study in children and adolescents with Tourette`s disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33: s. 967-971.
110. **Singer, HS, et al.** Tourette Syndrome Study Group. Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics*, 2008, 121: s. 1198-1205.

111. **Bos-Veneman, NGP, et al.** Cytokines and soluble adhesion molecules in children and adolescents with a tic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010, 34: s. 1390-1395.
112. **Morer, A, et al.** Elevated expression of MCP-1, IL-2 and PTPR-N in basal ganglia of Tourette syndrome cases. *Brain Behavior and Immunity*, 2010, 24: s. 1069-1073.
113. **Madhusadan, N ve Cavanna, AE.** The role of immune dysfunction in the development of tics and susceptibility to infections in Tourette syndrome: A systematic review. *Basal Ganglia*, 2013, 3: s. 77-84.
114. **Murphy, TK, Kurlan, R ve Leckman, JF.** The Immunobiology of Tourette's Disorder, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus, and Related Disorders: A Way Forward. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2010, 20/4: s. 317-331.
115. **Pavone, P, et al.** Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *30, 2004, Pediatr Neurol*, 2004, 30: s. 107–110.
116. **Cunningham, M ve Perry, H.** Autoimmunity and behavior: Sydenham's Chorea and related disorders. Fort Worth : TX, 2008. Paper presented at the 9th International Congress of Neuroimmunology.
117. **Morshed, SA, et al.** Antibodies against neural, nuclear cytoskeletal, and streptococcal epitopes in children and adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea, and autoimmune disorders. *Biol Psychiatry*, 2001, 50: s. 566–577.
118. **Singer, HS, et al.** Antibasal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov Disord*, 2004, 19: s. 406–415.
119. **Singer, HS, et al.** Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology*, 2005, 65: s. 1701–1707.
120. **Kansy, JW, et al.** Identification of pyruvate kinase as an antigen associated with Tourette syndrome. *J Neuroimmunol*, 2006, 181: s. 165–176.

121. **Martino, D, et al.** Antineuronal antibody status and phenotype analysis in Tourette's syndrome. *Mov Disord*, 2007, 22: s. 1424–1429.
122. **Morris, CM, et al.** Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci*, 2009, 276: s. 45–48.
123. **Taylor, JR, Morshed, SA ve Parveen, S.** An animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: s. 657–660.
124. **Liu, X, et al.** Transplantation of rat neural stem cells reduces stereotypic behaviors in rats after intrastriatal microinfusion of Tourette syndrome sera. *Behav Brain Res*, 2008, 186: s. 84–90.
125. **Loiselle, CR, et al.** Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: failure to induce behavioral changes. *Mov Disord*, 2004, 19: s. 390–396.
126. **Perlmutter, SJ, et al.** Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 1999, 354: s. 1153–1158.
127. **Hoekstra, PJ, Minderaa, RB ve Kallenberg, CG.** Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65: s. 537–542.
128. **Singer, HS, et al.** Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*, 1998, 50: s. 1618–24.
129. **Yeh, CB, et al.** Antineural antibody in patients with Tourette's syndrome and their family members. *Journal of Biomedical Science*, 2006, 13: s. 101–12.
130. **Wendlant, JT, et al.** Striatal antibodies in children with Tourette's syndrome: multivariate discriminant analysis of IgG repertoires. *Journal of Neuroimmunology*, 2001, 119: s. 106–13.

131. **Kawikova, I, et al.** Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: Preliminary report. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: s. 679–683.
132. **Jacob, CM, et al.** Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*, 2008, 28: s. 56-61.
133. **Bos-Veneman, NGP, et al.** Altered immunoglobulin profiles in children with Tourette syndrome. *Brain Behavior and Immunity*, 2011, 25: s. 532-538.
134. **Finegold, I.** Allergy and Tourette's syndrome. *Annals of Allergy*, 1985, 55: s. 119–121.
135. **Hsieh, MY, et al.** Immunologic analysis and serum heavy metal levels in exacerbated Tourette syndrome. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2010, 21: s. 764-771.
136. **Landau, YE, et al.** Involvement of immunologic and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette's syndrome. *Journal of Neural Transmission*, 2012, 119: s. 621–626.
137. **Karabekiroglu, K, et al.** Obsessive-compulsive disorder and tic disorders have a robust association with allergic diseases in children and adolescents. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 2012, 60: s. 246.
138. **Hoekstra, PJ, et al.** Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. 158, 2001, *American Journal of Psychiatry*, 2001, 158: s. 605-610.
139. **Murphy, TK, et al.** B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154: s. 402-407.
140. **Murphy, TK, et al.** Progress toward analysis of D8/17 binding to B cells in children with obsessive-compulsive disorder and/or chronic tic disorder. *Journal of Neuroimmunology*, 2001, 120: s. 146-151.

141. **Moller, JC, et al.** Immunophenotyping in Tourette syndrome—A pilot study. *Eur J Neurol*, 2008, 15: s. 749–753.
142. **Weisz, JL, et al.** D8/17 and CD19 expression on lymphocytes of patients with acute rheumatic fever and Tourette's disorder. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2004, 11: s. 330-336.
143. **Poe, JC, Hasegawa, M ve Tedder, TF.** CD19, CD21, and CD22: multifaceted response regulators of B lymphocyte signal transduction. *International Reviews of Immunology*, 2001, 20: s. 739–762.
144. **Sato, S, et al.** Regulation of B lymphocyte development and activation by the CD19/CD21/CD81/Leu 13 complex requires the cytoplasmic domain of CD19. *Journal of Immunology*, 1997, 159: s. 3278–3287.
145. **Tedder, TF, et al.** The CD19-CD21 signal transduction complex of B lymphocytes regulates the balance between health and autoimmune disease: systemic sclerosis as a model system. *Current Directions in Autoimmunity*, 2005, 8: s. 55–90.
146. **Matarese, G, et al.** Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: s. 5150–5155.
147. **Crispin, JC, Martinez, A ve Alcocer-Varela, J.** Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2003, 21: s. 273–276.
148. **Kukreja, A, et al.** Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest*, 2002, 109: s. 131–140.
149. **de Kleer, IM, et al.** CD4+CD25 bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol*, 2004, 172: s. 6435-6443.
150. **Kipnis, J, et al.** Dopamine, through the extracellular signal-regulated kinase pathway, downregulates CD41CD251 regulatory T-cell activity: implications for neurodegeneration. *J Neurosci*, 2004, 24: s. 6133-6143.

151. **Ferrari, M, et al.** Dopaminergic receptor D5 mRNA expression is increased in circulating lymphocytes of Tourette syndrome patients. *J Psychiat Res*, 2008, 43: s. 24-29.
152. **Abbas, AK ve Lichtman, AH.** General properties of immune responses. *Cellular and Molecular Immunology*, fifth edition. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005, s. 3-16.
153. **Malek, TR, et al.** CD4 regulatory T cells prevent lethal autoimmunity in IL-2R-deficient mice. Implications for the non-redundant function of IL-2. *Immunity*, 2002, 17: s. 167-178.
154. **Hafler, DA, et al.** Oral administration of myelin induces antigen-specific TGF- β 1 secreting T cells in patients with multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 835: s. 120–131.
155. **Groux, H, et al.** A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*, 1997, 389: s. 737–742.
156. **Ssnson, DM ve Walker, LS.** The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology. *Immunol Rev*, 2006, 212: s. 131-148.
157. **Takahashi, T, et al.** Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med*, 2000, 192: s. 303-310.
158. **Thornton, AM ve Shevach, EM.** CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med*, 1998, 188: s. 287-296.
159. **Pandiyani, P, et al.** CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4⁺ T cells. *Nat Immunol*, 2007, 8: s. 1353–1362.
160. **Grossman, WJ, et al.** Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*, 2004, 21: s. 589–601.

161. **Gondek, DC, et al.** Cutting edge: Contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol*, 2005, 174: s. 1783–1786.
162. **Weaver, CT, LE, Harrington ve al., Mangan PR et.** Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*, 2006, 242: s. 677-688.
163. **Karim, M, et al.** Alloantigen-induced CD25+CD4+ regulatory T cells can develop in vivo from CD25-CD4+ precursors in a thymus-independent process. *J Immunol*, 2004, 172: s. 923-928.
164. **Baecher-Allan, C, et al.** CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol*, 2001, 167: s. 1245–1253.
165. **Seddiki, N, et al.** Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med*, 2006, 203: s. 1693–1700.
166. **Cozzo, C, Larkin, J III ve AJ, Caton.** Cutting edge: Self-peptides drive the peripheral expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol*, 2003, 171: s. 5678–5682.
167. **Liu, W, et al.** CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 2006, 203: s. 1701–1711.
168. **Trzonkowski, P, et al.** Ex Vivo Expansion of CD4+CD25+ T Regulatory Cells for Immunosuppressive Therapy. *Cytometry A*, 2009, 75: s. 175-188.
169. **Deniz, G.** Flow sitometrik tekniklerin klinik kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2007, 3(43): s. 73-80.
170. **Villas, BH.** Flow cytometry: an overview. *Cell Vis*, 1998, 5: s. 56-61.
171. **Rahman, M.** Introduction to flow cytometry. Oxford (UK) : Serotec Ltd, 2006.
172. **Taneli, F.** "Flow" sitometri tekniği ve klinik laboratuvarlarda kullanımı. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2007, 5(2): s. 75-82.

173. **Gökler, B, et al.** Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2004, 11(3): s. 109-116.
174. **Zaimoğlu, S, Rodopman Arman, A ve Sabuncuoğlu, O.** Yale Genel Tik Ağırılığını Derecelendirme Ölçeğinin güvenilirlik çalışması. Sunum. Ankara : 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, 1995.
175. **Comings, DE ve Comings, BG.** A controlled family history study of Tourette syndrome, I: Attention-deficit hyperactivity disorder and learning disorders. J Clin Psychiatry, 1990a, 7: s. 275-280.
176. **Comings, DE ve Comings, BG.** A controlled family history study of Tourette syndrome, III: Affective and other disorders. J Clin Psychiatry, 1990b, 7: s. 288-291.
177. **Khalifa, N ve von Knorring, AL.** Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: Clinical assessment and background. Acta Padiatrica, 2005, 94: s. 1608-1614.
178. **Cavanna, AE, et al.** The Behavioral Spectrum of Gilles de la Tourette Syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2009, 21: s. 13-23.
179. **Cohen, S, Leckman, JF ve Bloch, MH.** Clinical Assessment of Tourette Syndrome and Tic Disorders. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37: s. 997-1007.
180. **Ghanizadeh, A ve Mosallaei, S.** Psychiatric disorders and behavioral problems in children and adolescents with Tourette syndrome. Brain & Development, 2009, 31: s. 15-19.
181. **Samar, SM, et al.** Children and adolescents with Tourette's disorder in the USA versus Argentina: behavioral differences may reflect cultural factors. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2013, 22: s. 701-707.
182. **Theriault, MCG, et al.** ODD irritability is associated with obsessive-compulsive behavior and not ADHD in chronic tic disorders. Psychiatry Research, 2014, 220: s. 447-452.

183. **Robertson, MM.** Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome: An update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. *J Psychosom Res*, 2006, 61: s. 349-358.
184. **Robertson, MM, Cavanna, AE ve Eapen, V.** Gilles de la Tourette Syndrome and Disruptive Behavior Disorders: Prevalence, Associations, and Explanation of the Relationships. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2014.
185. **Scahill, L, Specht, M ve Page, C.** The prevalence of tic disorders and clinical characteristics in children. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 2014, 3: s. 394-400.
186. **Comings, DE ve Comings, BG.** Tourette syndrome: clinical and psychological aspects of 250 cases. *Am J Hum Genet*, 1985, 37: s. 435-450.
187. **Jagger, J, et al.** The Epidemiology of Tourette Syndrome: a pilot study. *Schizophrenia Bull*, 1982, 8: s. 267-277.
188. **Cath, DC, et al.** Repetitive behaviors in Tourette's syndrome and OCD with and without tics: what are the differences? *Psychiatry Res*, 2001, 101: s. 171-185.
189. **de Alvarenga, PG, et al.** Clinical features of tic-related obsessive-compulsive disorder: results from a large multicenter study. *CNS Spectrums*, 2012, 17: s. 87-93.
190. **Ziegler, SF.** FOXP3: Of Mice and Men. *Annu. Rev. Immunol.*, 2006, 24: s. 209-226.
191. **Lopez-Cbrera, M, et al.** Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of the human earliest lymphocyte activation antigen AIM/CD69, a new member of the C-type animal lectin superfamily of signal-transmitting receptors. *J Exp Med*, 1993, 178: s. 537-547.
192. **Testi, R, et al.** The CD69 receptor: a multipurpose cell-surface trigger for hematopoietic cells. *Immunol Today*, 1994, 15: s. 479-483.
193. **Ziegler, SF, Ramsdell, F ve Alderson, MR.** The activation antigen CD69. 12, 1994, *Stem Cells*, 1994, 12: s. 456-465.

194. **Sancho, D, et al.** CD69 downregulates autoimmune reactivity through active transforming growth factor-beta production in collagen-induced arthritis. *J Clin Invest*, 2003, 112: s. 872-882.
195. **Cortes, JR, et al.** Maintenance of immune tolerance by Foxp3+ regulatory T cells requires CD69 expression. *Journal of Autoimmunity*, 2014, 55: s. 51-62.
196. **Hirahara, K, et al.** The Majority of Human Peripheral Blood CD4+ CD25high FOXP3+ Regulatory T Cells Bear Functional Skin-Homing Receptors. *The Journal of Immunology*, 2006, 177: s. 4488-4494.
197. **Grant, CR, et al.** Regulatory T-cells in autoimmune diseases: Challenges, controversies and—yet—unanswered questions. *Autoimmunity Reviews*, 2015, 14: s. 105-116.
198. **Del Ben, K, et al.** Relationship between regulatory T cells (Treg) and Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Psychoneuroimmunology Research Society Meeting*, 2008.
199. **Li, Y, et al.** Altered expression of CD4+CD25+ regulatory T cells and its 5-HT1a receptor in patients with major depression disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 124: s. 68-75.
200. **Himmerich, H, et al.** Regulatory T cells increased while IL-1b decreased during antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*, 2010, 44: s. 1052-1057.
201. **Cardona, F ve Orefici, G.** Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J.Pediatr.*, 2001, 138: s. 71-75.
202. **Martino, D, et al.** The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: a study on a large service-based cohort. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53: s. 951-957.
203. **Brosschot, JF, et al.** Effects of experimental psychological stress on distribution and function of peripheral blood cells. *Psychosomatic Medicine*, 1992, 54: s. 394-406.

204. **Gerritsen, W, et al.** Experimental social fear - immunological, hormonal, and autonomic concomitants. *Psychosomatic Medicine*, 1996, 58: s. 273-286.
205. **Chappell, P, et al.** Elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor in Tourette's syndrome: Comparison obsessive compulsive disorder and normal controls. *Biological Psychiatry*, 1996, 39: s. 776-783.
206. **Corbett, BA, et al.** Examining cortisol rhythmicity and responsivity to stress in children with Tourette syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33: s. 810-820.
207. **Sarkar, C, et al.** The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: s. 525-528.
208. **Goines, P ve Van de Water, J.** The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23: s. 111-117.
- 209 **Yirmiya, R ve Goshen, I.** Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*, 2011, 25: s. 181-213.
210. **Garay, PA ve McAllister, AK.** Novel roles for immune molecules in neural development: Implications for neurodevelopmental disorders. *Front Synaptic Neurosci*, 2010, 2: s. 136.

8. EKLER

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

Kronik Tik Bozukluğu ve Tourette Sendromu (uzun süreli ses tikleri ve hareket tikleri bir arada bulunan bir sendrom) Tanısı Konulan Çocuklarda Regulator T Hücre Düzeyleri ve Semptom Alevlenmeleri ile İlişkinin İncelenmesi

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığımız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız

Tikler çocukluk çağının en sık görülen hareket bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Mental Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması-Gözden Geçirilmiş 4. Baskısında (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), Text Revision*), tik bozuklukları tiklerin tipi ve süresiyle tanımlanmaktadır. Tourette Sendromu (TS) tanısı için hastanın 18 yaşından önce başlayan en az 1 yıl boyunca süren çoğul hareket tikleri ve en az bir ses tiki olmalıdır. Bir yıl boyunca sadece hareket ya da ses tikleri mevcutsa Kronik Tik Bozukluğu (KTB) terimi kullanılır. Tik Bozukluklarının nedenleri arasında genetik, çevresel, hormonal ve bağışıklık sistemi ile ilgili faktörler sayılabilir. Bu sistemlerden biri olan bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıkların ortak bir özelliği, genel olarak, zaman içinde tekrarlayıcı bir seyir göstermeleridir. Bu çalışmada tik bozuklukları ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla çeşitli kan testlerinin yapılması hedeflenmiştir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Kronik Tik Bozukluğu ve Tourette Sendromu tanısı konan yeterli sayıda hastada belirtilen ölçekler uygulanacak, 4 adet tüpe, toplam 9cc (yaklaşık bir çay bardağının 10'da biri) kan örneği alınacak, alınan örneklerden gerekli ölçümler (Treg, total lenfosit sayısı, ASO, İsohemaglutinin, Direkt Coombs) bakılacaktır. Bu hastalardan çalışma başladıktan sonraki 6 ay içerisinde yapılan aylık değerlendirmeler neticesinde semptomları alevlenenlerden tekrar 2 tüp, toplam 5 cc (yaklaşık bir çay bardağının 20'de biri) kan alınacak, alınan örneklerden gerekli ölçümler (Treg, total lenfosit sayısı, ASO) yeniden bakılacaktır. Ayrıca sağlıklı çocuklardan alınan kan örneklerinden (4 tüp, toplam 9cc) de gerekli ölçümler yapılarak (Treg, total lenfosit sayısı, ASO, İsohemaglutinin, Direkt Coombs) elde edilen değerler, hasta grubu ile karşılaştırılacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olunması gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çalışmada kan alma işlemi esnasında hafif bir ağrı dışında başka bir yan etki beklenmemektedir.

GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ

Yöntemin gebelik ya da doğum kontrolü üzerine bir yan etkisi yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

Tik Bozukluklarının nedenleri arasında yer alan faktörlerin neler olduğu kesin olarak saptanabilmiş değildir. Bu çalışmanın sonucunda, hastalığa neden olan olası mekanizmalardan biri aydınlatılmaya çalışılacak, böylece hastalığın tedavisine yönelik yeni gelişmelere ışık tutacaktır. Öte yandan, bireysel olarak herhangi bir ek kazanç elde etmeniz öngörülmemektedir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi

kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğimin bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı olduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Doktorunuzun çalıştığı kurum yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen doktorunuz ile görüşünüz.

Eğer onayınızdan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Ad, Soyadı ve telefon numaraları:

Dr. Zeynep Gülçin YILDIRIM GSM: 05052517895

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR: Yoktur.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Not: Katılımcılar 18 yaşından küçük olduğu için onam formunu ebeveynlerin de okumaları ve onay vermeleri halinde imzalamaları gerekmektedir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/278

01.01.2013

Sayın: Doç. Dr. Koray M.Z. Karabekiroğlu

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Kronik Tik Bozukluğu ve Tourette Sendromu Tanısı Konulan Çocuk ve Ergenlerde Regulator T Hücre Düzeyleri ve Semptom Alevlenmeleri ile İlişkisinin İncelenmesi** başlıklı OMÜ-KAEK 2012/103 Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre 18.10.2012 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra *başlanmasına* oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Abdülkerim BEDİR
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hastanın adı soyadı:

Görüşme tarihi:

Doğum tarihi:

Adres:

Yerleşim yeri: (köy) (ilçe) (il)

Telefon:

Annenin yaşı:

Babanın yaşı:

Annenin eğitim durumu:

Babanın eğitim durumu:

1)okuryazar değil 2) ilkokul 3)ortaokul 4)lise 5)üniversite

1)okuryazar değil 2) ilkokul 3)ortaokul 4)lise 5)üniversite

Annenin mesleği:

Babanın mesleği:

Yaşadıkları ev kendilerinin mi?

Hanenin aylık toplam geliri?

Anne-baba birlikte mi?

1)0-1200TL 2)1200-3500TL 3)3500-7000TL 4)>7000TL

1)birlikte 2)boşanmış 3)ayrı yaşıyor 4)anne yada baba ölü

Kardeş sayısı:

Gelişim öyküsü

Doğum haftası:

Yürüme: ay

Doğum kilosu:

Tek kelime: ay

İlkokula kaç yaşında başladı?

Cümle: ay

Okuma yazmayı kaç yaşında öğrendi?

Tuvalet eğitimi: ay

Okul başarısı? kötü orta iyi

Özgeçmiş:

Bilinen herhangi bir kronik hastalığı var mı?

Steroid, antihistaminik veya antiepileptik kullanımı var mı?

1) Evet 2)Hayır

1)Evet 2)Hayır

Progresif bir nörolojik hastalığı var mı?

Bilinen streptokok enfeksiyonu öyküsü var mı?

1) Evet 2)Hayır

1)Evet 2)Hayır

Bilinen herhangi bir otoimmün hastalığı var mı?

Ne zaman? (Kaç yaşındayken) Kaç kez? 1) 1 kez
2)1'den fazla

1)Evet 2)Hayır

BCG skarı var mı?1)Evet 2)Hayır

Mükerrer enfeksiyonlar var mı?(Bir yıl içinde sekizden fazla üst solunum yolu enfeksiyonu veya üçten fazla akut otitis media ve/veya birden fazla akut sinüzit ve/veya birden fazla bronkopnömoni)

Tonsillektomi geçirmiş mi?1)Evet 2)Hayır

1)Evet 2)Hayır

Hastalık öyküsü:

Tanı:

Belirtilerin başlangıcının veya şiddetlenmesinin boğaz enfeksiyonu ile ilişkisi var mı, varsa kaç kez?

Belirtilerin başlama zamanı:

1)Evet, 1 kez 2) Evet, 1'den fazla 3)Hayır

(Motor tikler: Vokal tikler:)

Kullanılan ilaç:

Doktora başvurma zamanı:

İlaçtan fayda gördü mü? 1)Evet 2)Hayır

Belirtilerin başlaması ile doktora başvuru arasında geçen süre (ay olarak):

Şu anda ilaç kullanıyor mu?

1)Evet 2)Hayır

Soygeçmiş:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

anne:

kardeşler:

baba:

diğer: