



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TİK BOZUKLUKLARINDA OKSİDATİF STRESİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NEVZAT YILMAZ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Sibelnur Avcil

AYDIN-2018

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ve ERGEN RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TİK BOZUKLUKLARINDA OKSİDATİF STRESİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NEVZAT YILMAZ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Sibelnur Avcil

AYDIN-2018

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından **TPF-16036** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzun ve zorlu tez sürecinin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Öncelikle bu süreçte desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili eşim Burcu'ya teşekkür ediyorum.

Tez sürecinin başından sonuna kadar bana yol gösteren, destek olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Sibelnur Avcil'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca mesleki birikim ve bilgilerini karşılıksız aktaran, hekimliğin öncelikle 'iyi insan' olmaktan başladığını öğreten değerli hocam Doç. Dr. Hatice Aksu'ya ve bilgi ve birikimini paylaşma konusundaki enerjisiyle yol gösterici olan değerli hocam Doç. Dr. Sevcan Karakoç Demirkaya'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışma arkadaşlarımdan öncelikle kıdemlilerim Dr. Börte Gürbüz Özgür ve Dr. Zafer Güleş'e , diğer çalışma arkadaşlarım Dr. Esra Eren Özdemir, Dr. Hacer Gizem Gerçek, Dr. Kutay Taş, Dr. Kemal Can Karadiş, Dr. Süheyla Tağcı, Dr. Ahmet Yasin, Dr. Berna Gündüz Çıtır, Dr. Mutlu Muhammed Özbek, Dr. Mustafa Tolga Tunagür, Dr. Doğa Sevinçok, Dr. İsmet Aşıkhasan, Dr. Sema Çam Salihoğlu, Dr. Fatma Özer Ari ve Dr. Selin Ayşe İpek'e sağlamış oldukları harika arkadaşlık ve çalışma ortamı için teşekkür ederim.

Tıp fakültesi eğitimim ve Çocuk Nörolojisi rotasyonum sırasında vermiş olduğu emek, çalışma özverisi ve örnek hekim kişiliğiyle yol gösterici olan Prof. Dr. Ayşe Tosun hocama ve rotasyonum sırasında pozitif enerjisi ve desteğiyle katkıları olan Dr. Beste Kıpçak Yüzbaşı'ya teşekkürlerimi sunuyorum. Tıp fakültesi eğitimim ve psikiyatri rotasyonumdaki katkıları nedeniyle Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve rotasyonum sırasında çalışma fırsatı bulduğum çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Yataklı servis rotasyonumdaki katkılarından ötürü Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi öğretim üyelerine ve rotasyonum sırasında çalışma fırsatı bulduğum çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Çalışmamızda önemli katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yılmaz'a, istatistiksel sonuçlarını değerlendirmemde yardımlarını esirgemeyen Dr. Yaşam Umutlu'ya, çalışma hastalarını bulmamda yardımcı olan Dr. Adem Işık'a, asistanlığım boyunca çalışma fırsatı bulduğum bölüm sekreterlerimiz Pelin Nam Akdağ, Fatma Şahin ve Nuray Keskin'e, psikologlarımız Neslihan Turgut ve Melodi Yüksel'e, personelimiz Sevil Çekinmez'e emeklerinden ötürü teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem, babam, ablam ve eşime sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Son olarak ismini saymadığım ve saydığım üzerimde emeği olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
TABLO DİZİNİ	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
EKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tık Bozuklukları.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Tanımlamalar.....	4
2.1.2.1. DSM-IV TR ve DSM-V Tanı Kriterleri.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	8
2.1.4. Fenomenoloji.....	8
2.1.5. Etiyopatogenez.....	9
2.1.5.1. Genetik faktörler.....	9
2.1.5.2. Çevresel faktörler.....	10
2.1.5.3. Nörobiyoloji.....	10
2.1.5.3.1. Nöroanatomi ve nörogörüntüleme çalışmaları.....	10
2.1.5.4. Hayvan modelleri.....	14
2.1.5.5. Nörotransmitter sistemi.....	16
2.1.5.6. Postenfeksiyöz mekanizmalar.....	17
2.1.6. Tanı.....	18
2.1.7. Komorbiditeler.....	18
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	19
2.1.9. Tedavi.....	20
2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları.....	20
2.1.9.2. Farmakolojik tedaviler.....	21
2.1.9.2.1. Tipik antipsikotikler.....	22
2.1.9.2.2. Benzamidler.....	23
2.1.9.2.3. Atipik antipsikotikler.....	23
2.1.9.2.4. Alfa adrenerjik agonistler.....	24
2.1.9.2.5. Diğer farmakolojik ajanlar.....	24

2.1.9.3. Komorbid diğer bozukluklarla birlikte tik bozuklukları tedavisi	25
2.1.9.3.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	25
2.1.9.3.2.Emosyonel bozukluklar	26
2.1.9.4. Diğer tedaviler, dopamin agonistleri ve cerrahi yaklaşımlar	26
2.1.10. Klinik seyir.....	27
2.2. Oksidatif stres.....	28
2.2.1. Serbest radikaller ve etkileri	28
2.2.2. Antioksidanlar	29
2.2.3. Oksidatif stres ve psikiyatrik hastalıklar.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. Araştırma örnekleme	33
3.2. Veri Toplama ve Ölçüm araçları.....	33
3.2.1. Sosyodemografik veri formu.....	34
3.2.2. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu versiyonu –Türkçe uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T).....	34
3.2.3. Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ).....	35
3.3. Araştırmanın etik yönü	36
3.4. Randomizasyon(Rasgeleleştirme) ve Körlük Yöntemi	36
3.5. Oksidatif stres parametrelerinin ölçümü.....	36
3.6. İstatiksel analizler	38
4. BULGULAR	40
4.1. Sosyodemografik özellikler	40
4.2. Tik bozukluğu grubu klinik özellikleri	42
4.3. Oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
ÖZET	58
İNGİLİZCE İSİM ve ÖZET	60
KAYNAKLAR	62
Ekler.....	85

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Tourette Sendromu DSM-IV TR tanı kriterleri	4
Tablo 2. Tourette Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri.....	5
Tablo 3. Kronik motor ya da vokal tik bozukluğu DSM-IV TR tanı kriterleri	5
Tablo 4. Süregiden Devinsel ya da Sesle İlgili İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri	6
Tablo 5. Gelip geçici (Transient) tik bozukluğu DSM-IV TR tanı kriterleri	6
Tablo 6. Geçici (Provisional) İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri	7
Tablo 7. Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu DSM-IV TR tanı kriterleri	7
Tablo 8. Tanımlanmış Bir İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri.....	7
Tablo 9. Tanımlanmamış İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V Tanı Kriterleri	8
Tablo 10. TS tedavisinde kullanılan ilaçlar	22
Tablo 11. Grupların yaş ve cinsiyet verileri.....	40
Tablo 12. Grupların okul durumları	40
Tablo 13. Gruplara göre ebeveyn eğitim düzeyleri.....	41
Tablo 14. Grupların sosyoekonomik düzey ve yaşadıkları yer verileri.....	42
Tablo 15. Ailede psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalık öyküsü	42
Tablo 16. Tik bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin yaş ve cinsiyet verileri	43
Tablo 17. Tik bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin motor tik başlangıç yaşı verileri	43
Tablo 18. Tourette sendromu tanısı alan çocuk ve ergenlerin motor ve vokal tik başlangıç yaşı verileri.....	44

Tablo 19. Tik bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin YGTADÖ alt ölçek puanları	44
Tablo 20. Çalışma grupları oksidatif stres parametreleri.....	46
Tablo 21. TS, KMTB ve kontrol gruplarının oksidatif stres parametreleri.....	47
Tablo 22. YGTADÖ toplam ölçek puanları ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkinin değerlendirmesi	48
Tablo 23. Yaş ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkinin değerlendirmesi	48
Tablo 24. Hastalık süresi ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkinin değerlendirmesi	49

SİMGELER VE KISALTIMA DİZİNİ

$\mu\text{mol /L}$: mikromol/litre

ng/ml: nanogram/mililitre

pg/ml: pikogram/mililitre

AMP: Adenozin mono fosfat

CBIT: Comprehensive Behavioral Intervention for Tics

DATKD: Dopamin taşıyıcı knockdown

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DSM-IV TR: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı

DSM-V: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

DTG: Diffüzyon Tensör Görüntüleme

EEG: Elektroensefalografi:

EKG: Elektrokardiyogram

FDA: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi

FSN: Fast-spiking interneurons

GABA: Gaba aminobutirik asit

GABHS: Grup A Beta Hemolitik Streptokok

GGTB: Gelip Geçici Tik Bozukluğu

GPe: Globus pallidus eksterna

GPi: Globus pallidus interna

GPx: Glutasyonperoksidaz

KMTB: Kronik motor tik bozukluğu

KMVTB: Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu

KVTB: Kronik vokal tik bozukluğu

KTSK: Kortikostriatatalamokortikal

MDA: Malondialdehit

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSN: Medium spiny neurons

MSS: Merkezi sinir sistemi

NAC: N-asetilsistein

NO: Nitrik Oksit

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

PANDAS: Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pedyatrik otoimmün nörolojik hastalıklar

PET: Pozisyon Emisyon Tomografi

PON1: Paraoksonaz1

SH: Sülfidril

SOD1: Superoksit dismutaz1

SSRI: Seçici serotonin reuptake inhibitörü

STN: Subtalamik nükleus

TANs :cholinergic tonically active neurons

TAS: Toplam Antioksidan Status

TBA: Tiobarbitürik asit

TMS: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

TOS: Toplam Oksidan Status

TS: Tourette sendromu

TSSS: Tourette Sendrom Şiddeti Ölçeği

YGTADÖ: Yale Genel Tik Ağırılığını Derecelendirme Ölçeği



EKLER DİZİNİ

Ek 1. Çalışmanın etik kurul onay belgesi	85
Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu	86
Ek 3. Sosyodemografik veri formu	90
Ek 4. Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ).....	92



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tik bozuklukları, genellikle çocukluk döneminde başlayan motor ve/veya vokal tiklerin varlığı ile karakterize nörogelişimsel bozukluklardır. Çocuk ve ergenlerde görülme Kronik Tik Bozukluklarının görülme sıklığı % 0,5-3, geçici tiklerin görülme sıklığının yaklaşık %5 olduğu (1,2), yetişkinlerde görülme sıklığının yaklaşık % 0,5 olduğu tahmin edilmektedir (3).

Tik bozukluklarının etiolojisini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yapılmasına karşın özgül nedenleri henüz kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, nörokimyasal, nöroendokrinolojik, immunolojik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldıkları düşünülmektedir. Ancak bu faktörlerin nasıl bir araya gelerek bozukluğu ortaya çıkardıkları tam olarak anlaşılmış değildir (4).

Tik bozukluklarında etiyopatogeneze yönelik çalışmalar sürmekle beraber halen olguların tümünü açıklayan herhangi bir mekanizma gösterilebilmiş değildir. Bu bağlamda ilgi çeken araştırma konularından birisi de, oksidatif stresin değerlendirilmesidir. Organizmada çeşitli metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilen serbest oksijen radikalleri zararlı oksidatif reaksiyonlara neden olur. Bu zararlı etki enzimatik ve nonenzimatik antioksidatif yollarla ortadan kaldırılır. Oksidan-antioksidan denge oksidatif yöne kayarsa oksidatif stres oluşur (5,6).

Oksidatif stres; hücresel yıkım, hücre hasarı ve hücre ölümünde rol oynayan önemli bir mekanizma olarak son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Birçok tıbbi hastalıkta oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmektedir. Son çalışmalar göstermiştir ki, oksidatif stres birçok psikiyatrik bozukluğun patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (7–9). Bazı psikiyatrik bozukluklarda (şizofreni, bipolar affektif bozukluk, depresyon ve anksiyete bozuklukları vb.) oksidan-antioksidan metabolizmaya ilgili çalışmalara rastlansa da, tik bozukluklarında oksidan-antioksidan sistemle ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, oksidatif stresin Tik bozukluğunun etyolojisindeki rolünü incelemektir. Bu amaçla hasta ve kontrol grubunda serbest oksijen radikallerinin etkilerini değerlendirmek için, nitrik oksit (NO), lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) ve lipid antioksidanı olan paraoksonaz1 (PON1) enzimi, süperoksitdismutaz1 (SOD1),

glutasyonperoksidaz1 (GPx1) ve protein antioksidanı olarak bilinen tiyol düzeylerinin ölçülmesi planlanmıştır.

Bu çalışmanın, tik bozukluğunun etiopatolojisinin bu yönüyle aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tik Bozuklukları

2.1.1. Tarihçe

Tik bozuklukları tarihte ilk kez 19. yüzyılda, Fransız nörolog Jean Marcltard'ın 'Marquise de Dampierre' olgusu ile 1825 yılında literatüre girmiştir (10). Dampierre Markizi, yedi yaşında başlayan hareket tiklerinin ardından, çığlık ve garip bağırımları içeren istemsiz sesler çıkarmasıyla birlikte sosyal yönden kabul edilemez türden vokalizasyonu ve eklenen koproli nedeniyle 85 yaşına kadar tecrit edilmiştir. Itard'ın sunumundan yaklaşık 50 yıl sonra, Gilles de la Tourette, aralarında Itard'ın hastasının da bulunduğu dokuz olguyu gözden geçirmiştir. Hocası Charcot tarafından, tikler, koproli ve ekolali triadı olarak tanımladığı hastalığa isminin verilmesi uygun görülmüştür (11).

Tik Bozuklukları, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı (DSM-III-R)'de Tourette Sendromu (TS), Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu (KMVTB), Geçici Tik Bozukluğu (GGTB), Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu olmak üzere dört başlıkta toplanmıştır (12). Bozuklukları Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı (DSM-IV)'te tik bozuklukları, DSM-III-R'dekine benzer özellikler gösterirken başlangıç yaşı 18'e indirilmiş ve bozukluğun toplumsal, mesleki ve diğer işlevsellik alanlarında belirgin bir bozulmaya yol açması gerekliliğine ilişkin bir ölçüt eklenmiştir. KMVTB ve TS'de ise, yukarıdakilere ek olarak, üç aydan uzun süreli tiksiz dönemin olmaması gerekliliği belirtilmiştir (13). Tik Bozuklukları Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı Yeniden Gözden Geçirilmiş (DSM-IV TR)'de 'Genellikle İlk Kez Bebeklikte, Çocuklukta ve Ergenlikte Tanısı Konan Bozukluklar' bölümüne dahil iken DSM-V'te yapılan düzenleme ile bu bölümün adı "Nörogelişimsel Bozukluklar" olarak değiştirilmiştir (14). DSM-V'te tik bozuklukları 'İstençdışı Devinim (Tik) bozuklukları' başlığında Tourette Bozukluğu, Süreğen Devinsel ya da Sesle İlgili İstençdışı Devinim (Tik) Bozukluğu ve Geçici İstençdışı Devinim (Tik) Bozukluğu, Tanımlanmış Diğer Bir İstençdışı Devinim (Tik) Bozukluğu ve Tanımlanmamış İstençdışı Devinim (Tik) Bozukluğu olarak gruplanmaktadır (14). DSM-V'te Tourette Bozukluğu ve Süreğen Devinsel ya da Sesle İlgili İstençdışı

Devinim (Tik) Bozukluğu'nda üç aydan uzun süreli tiksiz dönem olmaması gerekliliği şartı kaldırılmıştır (14).

2.1.2. Tanımlamalar

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-V (DSM-V)'e göre tik, birden ortaya çıkan, hızlı, yineleyici, düzensiz devinimler ve ses çıkarmalardır(14).

DSM-V' e göre ilk tik belirtileri üzerinden bir yıl geçmesine rağmen tik şikayetleri devam etmesi halinde tiksiz dönemlerin süresine bakılmaksızın kalıcı tik bozukluğu olarak kabul edilir. İlk belirtilerin başlangıcından itibaren bir yıl geçmemesi halinde geçici tik bozukluğu olarak kabul edilir. Daha önce Tourette Sendromu (TS) tanı kriterini karşılayanlar diğer kronik motor veya vokal tik bozuklukları tanısı alamaz. Aynı şekilde kronik motor veya vokal tik bozukluğu tanısını daha önce karşılayanlar geçici tik bozukluğu veya diğer belirtilmiş veya tanımlanmamış tik bozukluğu tanısı alamazlar.

2.1.2.1. DSM-4 TR ve DSM-5 Tanı Kriterleri

DSM-IV TR ve DSM-V'e göre tik bozuklukları tanı kategorileri aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 1. Tourette Sendromu DSM-IV TR tanı kriterleri

Tourette Sendromu
A. Hastalık sırasında kimi zaman hem çoğul motor, hem de bir veya daha fazla vokal tik olmalıdır, ancak aynı anda görölme zorunlulukları yoktur.
B. Tikler, 1 yıldan uzun süren dönem boyunca, aralıklı olarak veya hemen hemen her gün olmak üzere gün içinde birçok kez (genellikle zaman zaman) ortaya çıkmaktadır ve bu dönem sırasında ardışık 3 aydan daha uzun süreli olarak tiklerin olmadığı bir dönem yoktur.
C. Başlangıcı 18 yaşından önce olmalıdır.
D. Hastalık, bir maddenin (örn. stimulanlar) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma (örn. Huntington Hastalığı, Postviral Ensefalit) bağlı olmamalıdır.

Tablo 2. Tourette Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri

Tourette Bozukluğu
A. Eşzamanlı olmaları gerekmesede, hastalığın gidişi sırasında bir zaman, hem çoğul devinsel, hem de bir ya da daha çok sesle ilgili istençdışı devinim (tik) olmuştur.
B. İstençdışı devinimlerin sıklığı artıp azalabilir ancak ilk başladığından beri, bir yıldan daha uzun sürmüştür.
C. On sekiz yaşından önce başlamıştır.
D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Tablo 3. Kronik motor ya da vokal tik bozukluğu DSM-IV TR tanı kriterleri

Kronik motor ya da vokal tik bozukluğu
A. Tek veya multipl motor veya vokal tikler hastalık sırasında vardır, ancak her ikisi birlikte değildir.
B. Tikler, 1 yıldan uzun süren dönem boyunca, aralıklı veya hemen hemen her gün olmak üzere gün içinde birçok kez (genellikle zaman zaman) ortaya çıkmaktadır ve bu dönem sırasında ardışık 3 aydan uzun süreli olarak tiklerin olmadığı bir dönem yoktur.
C. Tiklerin ortaya çıkışı 18 yaşından önce olmalıdır.
D. Bir maddenin (örn. stimulanlar) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma (örn. Huntington Hastalığı, Postviral Ensefalit) bağlı olmamalıdır.
E. Hastalık, TS kriterlerini hiçbir zaman karşılamamalıdır

Tablo 4. Süregiden Devinsel ya da Sesle İlgili İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri

Süregiden Devinsel ya da Sesle İlgili İstençdışı Devinim Bozukluğu
<p>A. Hastalık sırasında tekil ya da çoğul devinsel ya da sesle ilgili istençdışı devinimler olmuştur, ancak bunlar hem devinsel, hem de sesle ilgili olmamıştır.</p> <p>B. İstençdışı devinimlerin sıklığı artıp azalabilir ancak ilk başladığından beri, bir yıldan daha uzun sürmüştür.</p> <p>C. On sekiz yaşından önce başlamıştır.</p> <p>D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.</p> <p>E. Tourette bozukluğu tanı ölçütleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.</p> <p>Varsa belirtiniz: Yalnızca devinsel istençdışı devinimlerle giden Yalnızca sesle ilgili istençdışı devinimlerle giden</p>

Tablo 5. Gelip Geçici (Transient) Tik Bozukluğu DSM-IV TR tanı kriterleri

Gelip Geçici (Transient) Tik Bozukluğu
<p>A. Tek veya multipl motor tikler ve/veya vokal tikler.</p> <p>B. Bu tikler, en az 4 hafta süreyle hemen her gün günde birçok kez ortaya çıkmakta, ancak ardışık 12 aydan daha uzun süreli ortaya çıkmamaktadır.</p> <p>C. Başlangıcı 18 yaşından önce olmalıdır.</p> <p>D. Bir maddenin (örn. stimulanlar) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma (örn. Huntington Hastalığı, Postviral Ensefalit) bağlı olmamalıdır.</p> <p>E. TS veya KMVTB tanı kriterleri, hiçbir zaman karşılanmamıştır.</p> <p>Varsa belirtmeli; "tek epizod" veya "rekürrent"</p>

Tablo 6.Geçici (Provisional) İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri

Geçici (Provisional) İstençdışı Devinim Bozukluğu
A. Tekil ya da çoğul devinsel ve/ya da sesle ilgili istençdışı devinimler
B. İstençdışı devinimler, ilk başladığından beri, bir yıldan daha kısa sürmüştür.
C. On sekiz yaşından önce başlamıştır.
D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
E. Tourette bozukluğu ve süregiden(süreğen) devinsel ya da sesle ilgili istençdışı devinim bozukluğu tanı ölçütleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Tablo 7.Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu DSM-IV TR tanı kriterleri

Başka Türü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu
<ul style="list-style-type: none">Özgül bir Tik Bozukluğunun tanı ölçütlerini karşılamayan tiklerle gider. Ör; 4 haftadan kısa süren, 18 yaşından sonra başlayan tikler.

Tablo 8.Tanımlanmış Bir İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V tanı kriterleri

Tanımlanmış Bir İstençdışı Devinim Bozukluğu
<ul style="list-style-type: none">Klinik açıdan belirgin bir sıkıntı ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli bir diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olan, istençdışı devinim bozukluğunun belirti özelliklerinin baskın olduğu, ancak bunların istençdışı devinim bozukluğu ya da nörogelişimsel bozukluklar tanı kümesindeki herhangi birinin tanısı için tanı ölçütlerini tam karşılamadığı durumlarda bu kategori kullanılır. Tanımlanmış diğer bir istençdışı bir devinim bozukluğu, istençdışı devinim bozukluğu ya da herhangi özgül bir nörogelişimsel bozukluk için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce tartışılmak istendiğinde kullanılır. Yazarken, “tanımlanmış bir diğer istençdışı devinim bozukluğu” diye yazmanın ardından özel neden yazılır (örn. “ on sekiz yaşından sonra başlayan ”).

Tablo 9. Tanımlanmamış İstençdışı Devinim Bozukluğu DSM-V Tanı Kriterleri

Tanımlanmamış İstençdışı Devinim Bozukluğu
Klinik açıdan belirgin bir sıkıntı ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli bir diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olan, istençdışı devinim bozukluğunun belirti özelliklerinin baskın olduğu, ancak bunların istençdışı devinim bozukluğu ya da nörogelişimsel bozukluklar tanı kümesindeki herhangi birinin tanısı için tanı ölçütlerini tam karşılamadığı durumlarda bu kategori kullanılır. Tanımlanmamış diğer istençdışı bir devinim bozukluğu kategorisi, istençdışı devinim bozukluğu ya da herhangi özgül bir nörogelişimsel bozukluk için tanı ölçütlerini karşılamamanın özel nedeni klinisyenlerce belirlenmek istenmediğinde ve daha özgül bir tanı koymak için yeterli bilgi olmadığı durumlarda kullanılır.

Çalışmamızda psikiyatrik tanılar 'Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu versiyonu-Türkçe uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)' kullanılarak belirlendiği için tanılama sistemi olarak DSM-IV TR kullanılmıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Geçici tikler, okul çağındaki çocuklarda yaygındır. Çeşitli çalışmalarda okul çağı çocuklarında geçici tiklerin % 11-20 arasında değişen sıklıkta olduğu gösterilmiştir (15-18). TS ile ilgili yapılan çalışmalarda çocuklarda görülme sıklığı % 0,05 ve % 3,8 arasında bulunmuştur (19-22). Çocuk ve ergenler erişkinlere oranla on kat daha fazla tik bozukluklarına maruz kalmaktadırlar (23). Cinsiyet oranları incelendiğinde erkek: kız oranı 3:1-4:1 aralığında değişmektedir (24,25).

Bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında TS prevalansı %0,77 bulunurken, erkeklerde bu oran %1,06, kızlarda ise %0,25 bulunmuştur (22). Meta analizde, sekiz adet okul-bazlı çalışmadan elde edilen verilere göre geçici tik bozukluklarının prevalansı % 2,99 olarak tespit edilirken üç adet okul bazlı çalışmanın verileri hesaplandığında kronik tik bozuklukları prevalansı % 1,61 olarak hesaplanmıştır (22). Kronik motor tik ve vokal tiklerin ayrı ayrı hesaplandığı dört adet okul bazlı çalışmanın verilerine göre kronik motor tik bozukluğu % 1,65, kronik vokal

tik bozukluğu % 0,69 olarak hesaplanmıştır (22). Beş çalışmanın dahil edildiği tüm tik bozukluklarının kombine prevalansının oranı % 2,82 olarak hesaplanmıştır (22).

2.1.4. Fenomenoloji

Tikler kolaylıkla gözlemlenebilen ani, istemsiz, ritmik olmayan, hızlı, tekrarlayıcı, kalıplaşmış hareketler veya vokalizasyonlardır. Motor ve vokal tikler basit ve kompleks olmak üzere ikiye ayrılırlar. Basit motor tikler kısa, ani, hızlı hareketlerdir. Örneğin göz kırpma, baş/boyun çekme, yüz buruşturma, burun kıvrma, omuz silkme, kolunu çekme, karnını gerdirmeye ya da herhangi bir vücut parçasını aniden çekmek gibi. Kompleks motor tikler basit motor tiklerden daha yavaş olabilir ve basit hareketler kümesini veya daha koordine edilmiş birleştirilmiş hareket dizisini içerir. Amaçlı görünebilirler ancak hiçbir amaca hizmet etmeyebilirler. Örn; Nesnelere dokunmak, alkışlamak, çömelmek, zıplamak, kendi etrafında dönmek, kopropaksi (müstehcen hareketler), ekopaksi (başkalarının jestlerini taklit etmek) ya da amaçlı olmayan yüz ve beden bükülmeleri veya göz döndürmeleri. Basit vokal tikler homurdanma, öksürmek, boğaz çekmek, cıyıklamak gibi anlamsız sesler şeklinde olabilir. Kompleks vokal tikler, ekolali (diğer kişilerin kelimelerini tekrarlama), palilaliyi (kendi kelimelerini tekrarlama), koprolaliyi (müstehcen, agresif veya sosyal olarak kabul edilemez kelimeler veya cümleler) içerir (26).

Basit motor tikler genellikle bir saniyeden kısa sürerler. Alevlenme ve sönme dönemleri olur. Geçici süre bastırılabilir ve ertelenebilirler. Tipik olarak 4-6 yaş döneminde göz kırpma ve kafa sallama gibi basit motor tikler olarak başlar(27). Vokal tikler, motor tiklerden 1-2 yıl sonra başlar (28). On yaş sonrası tiklerin şiddeti pik yaparken, ergenliğin sonlarına doğru tiklerde azalma meydana gelir (28). Tipik olarak şiddet, sıklık ve yoğunluk olarak dalgalı seyir gözlemlenir (28).

Çocukların yaşı büyüdükçe çocuklar tik öncesi gelen premonitory urge (tiklerden önce gelen somatik bir his) ve tik sonrası gerginliğin azalması hissini tariflerler. 'Duyusal fenomen' olarak tanımlanan bu durum belirli anatomik bölgelerle ilişkili olarak bedensel bir his yaşanması ve sonrasında içsel gerginlikte azalma şeklinde görülmektedir (29).

2.1.5. Etiyopatogenez

2.1.5.1. Genetik Faktörler

İkiz çalışmaları ve aile çalışmaları tik bozukluklarının kalıtılabilirlik oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Etkilenen bireylerin birinci derece akrabalarında TS ya da diğer tik bozukluklarının görülme sıklığında önemli artışlar olduğunu göstermiştir (30). Dizigotik ikizlerde %20 civarında, monozigotik ikizlerde %86 civarında eş hastalanma oranı görülmektedir (31). TS olan bireylerin birinci derece akrabalarında TS ve diğer tik bozuklukları yüksek oranda görülmektedir (32). Çalışmalar tek bir genin değil birçok genetik lokusun TS ve birlikte görülen diğer nörogelişimsel bozukluğun etiolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Birçok gen (DRD1, DRD2, DRD5, DAT1, ADRA2a, ADRA2C,DBH, MAO-A, 5HTT, SLITRK1) tik bozuklukları etiolojisinde sorumlu tutulmaktadır (33,34). Bu adaylardan ön plana çıkan bir dopamin taşıyıcı polimorfizmdir (DAT1 Ddel) (35).

2.1.5.2. Çevresel Faktörler

Tik bozuklukları etiolojisinde genetik faktörler kadar çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Örneğin obstetrik komplikasyonlar, gebelik boyunca annenin stresi, ilk trimesterde bulantı ve kusma, düşük doğum ağırlığı gibi perinatal faktörlerin TS ile ilişkili bulunmuştur (23,36–38). Son yıllarda yapılan çalışmalarda pre/perinatal risk faktörlerinden en sık gebelikte sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve sezaryen doğum suçlanmaktadır (39,40). Bunlara ek olarak yüksek düzeyde androjen maruziyeti, psikososyal stres ve postenfeksiyöz otoimmün mekanizmaların etiolojide rol oynadığı ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (41–43).

2.1.5.3. Nörobiyoloji

2.1.5.3.1. Nöroanatomi ve Nörogörüntüleme çalışmaları

Beyin Devreleri

Frontal korteksin belirli bölgelerini subkortikal yapılara bağlayan bir dizi paralel kortikostriatotalamokortikal (KSTK) devre, TS ve eşlik eden problemler arasında var olan nörobiyolojik ilişkileri anlamaya yönelik bir çerçeve oluşturmuştur (44–46).

Hareket bozukluklarının klasik modellerinde bazal gangliyonların "doğrudan" [striatumdan globus pallidus interna'ya (GPI)] ve multisinaptik "dolaylı" [striatum'dan globus'a pallidus eksternaya (GPe) subtalamik nükleusa (STN) GPI yoluna] etkileşimi yoluyla kortikal eksitabiliteyi değiştirerek davranışı etkilediği düşünülmektedir (47). Bu modele göre, hiperkinetik bozukluklar direkt yolun uyarıcı etkisinin azalması ya da dolaylı inhibisyon etkisinin artması nedeniyle artmış kortikal eksitabilitenin bir sonucudur. Bu doğrudan/dolaylı yol yaklaşımı tiklerin özgünlüğünü ele almadığından, bazal gangliyonları bir eylem seçimi süreci olarak görmek için başka hipotezler geliştirilmiştir (48). Bu sistemde tikler, striatumda GPI'de bir grup nöronun yanlış bir şekilde inhibisyonuna ve bunun sonucu olarak da kortikal nöronların disinhibisyonuna neden olan fokal eksitator bir anormallik olarak görülmektedirler (49,50).

Bazal gangliyon

Bazal ganglion ve ilişkili yapıların TS patofizyolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Leckman ve arkadaşları kortikostriatotalamokortikal (KSTK) yapıdaki düzensizlik nedeniyle tiklerin oluştuğunu öne sürmüşlerdir (51). TS patofizyolojisinde, KSTK yapının motor yollarıyla olan kontrol mekanizmasındaki baskılama yetersizliği önemli bir rol oynamaktadır. Bu durumun subtalamik nükleustan glutamat çıkışının anormal olmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (26,52).

Volumetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında kortikal yapılarda ve bazal ganglion yapılarında hacim değişiklikleri bildirilmiştir (53–56). Bugüne kadarki en büyük kohortta, Peterson ve ark. (2003) 150 TS hastasından oluşan bir kohortta bazal ganglia hacminde hafif fakat tutarlı bir düşüş olduğunu saptamışlardır. Yapılan diğer MR hacim görüntüleme çalışmalarında kaudat hacminde azalma, putamen hacminde artış gösterilmiştir (57,58). Tourette sendromu hastalarının nöropatolojik çalışmaları nadirdir, ancak görüntüleme çalışmalarını desteklemek için bazal gangliyonlardaki hücresel değişikliklerin kanıtı birkaç çalışma vardır. Küçük çaplı bir çalışmada (üç TS hastası ve beş kontrol), GPI'de toplam nöron sayısındaki artışla birlikte GPe'de ve kaudatta nöron sayısının ve yoğunluğunun azaldığı bulundu (59). Parvalbümin pozitif GABAerjik internöronların dağılımı TS hastalarında belirgin olarak farklıydı, GPI'de daha büyük bir yüzdesi mevcuttu. Aynı

grup, bulgularını iki ek hastada doğruladı ve ayrıca striatal kolinerjik nöronlarda bir düşüş gösterildi (59).

Korteks ve subkortikal beyaz madde

TS'de primer bir kortikal disfonksiyon için önemli kanıtlar vardır. Yürütücü işlev bozukluğuna sahip etkilenmiş çocuklarda Volumetrik MRG'de tik belirtilerinin şiddeti ile ters orantılı olan daha büyük dorsolateral prefrontal bölgeler,sağ frontal lobda artmış kortikal beyaz cevher veya sol derin frontal bölgede azalmalar ve voksel bazlı ve manyetizasyon transfer görüntüleme anormallikleri, anormal frontal lob projeksiyon demetleri gösterilmiştir (60–62). TS olan çocuklarda kontrol grubuna göre dorsal prefrontal ve parietooksipital bölge hacminde artış ve inferior oksipital bölge hacminde azalma gösterilmiştir (60). İlaç almış hastaları ve komorbiditeleri olanları dışlayan, sadece erkeklere yönelik bir çalışmada, voksel bazlı morfometri ve manyetizasyon transfer görüntüleme (doku değişiklikleri ve makro yapısal bütünlüğe duyarlı yöntemler) prefrontal, frontal, sensorimotor ve anterior singulat bölgelerde değişiklikler tespit etti (62). Frontal ve parietal loblarda, özellikle sensorimotor kortekste incelme derecesi, tik şiddeti ile korele kortikal incelme gözlemlenmiştir (63). TS'li yetişkinlerin başka bir çalışmasında, öncül hislerin gücü, artmış sensorimotor kortikal hacim ile korelasyon gösterdi (64). TS hastalarının alt gruplarını (örneğin, basit tikleri, karmaşık tikleri ve obsesif kompulsif belirtileri olanları) değerlendiren diğer raporlar, kortikal incelmenin yeri ile klinik belirtiler arasında bir korelasyon bulmuştur (65). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme korpus kallozumda ve diğer beyaz cevherlerde mikroyapısal değişiklikleri ortaya koymuştur (66).

Talamus

Talamusa ait yapısal çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Tedavi almayan erkek çocuklara yönelik iki küçük çalışmada birisi daha büyük sol hemitalami (67), ikincisi hacimde bilateral azalmalar ve aynı zamanda difüzyon tensör görüntüleme (DTG)'yi kullanarak fraksiyonel anizotropi değişikliklerine dayanan mikroyapısal değişiklikler gösterdi (68). 149 çocuk ve yetişkin de dahil olmak üzere yapılan en geniş MRG incelemesinde, talamik hacimde, primer olarak lateral talamusta % 5 artış vardı (69).

Diğer beyin bölgeleri

TS'de çeşitli ek beyin bölgeleri ilişkilendirilmiştir. Dopaminin rolü ve tikleri içeren diğer bozukluklarla ilişkili bilinen lezyonlara dayanarak, orta beyin ve periaqueduktal gri cevherin TS'ye dahil olabileceği düşünülmüştür (70). Bu hipotez, 31 erişkin TS hastasında orta beyin gri cevher miktarının arttığını gösteren voksel bazlı morfometri ile desteklenmektedir (71). Başta crus I ve lobül VI, VIIB ve VIIIA'daki gri cevherlerin olmak üzere serebellum hacminin azaldığı MR görüntülemelerine dayanılarak kortikoserebellar düzenleyici döngülerin bozulduğu varsayılmıştır (72). Son olarak, hipokampus ve amigdala MR görüntülerinin değişken hacimleri (73) ve DTG difüzyon endeksleri (74) TS'de direkt limbik tutulum önermelerine yol açtı. Bu hipotez, pediyatrik hastalarda daha büyük, kalıcı tikleri olan yetişkin hastalarda daha küçük hipokampal ve amigdala hacimleriyle desteklenmekte (73). Bu, semptomları yetişkinliğe kadar devam eden azınlıkta normal hipokampal plastisitenin muhtemel bir bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda öne sürülen mekanizmalardan biri de orta boy dikensi hücrelerin (medium spiny neurons, MSN) modülasyonunda bozulmalardır (75). MSN'ler korteksten eksitatör glutamaterjik sinyalleri alırlar ve GABAerjik inhibitör sinyalleri striatum dışına, globuspallidus ve substantianigrayaprojekte ederler. Striatumda daha az bulunan diğer nöronlar (cholinergic tonically active neurons-TANs ve GABAergic parvalbumin positive fast-spiking interneurons-FSNs), MSN hücrelerinin ateşlenmesini düzenlerler. Bu hücrelerin sayısındaki azalmanın etiyopatogeneizde rol oynadığı öne sürülmektedir.

Transkraniyal manyetik stimülasyon

TS için önerilen bir patojenik mekanizma KSTK devrelerinin inhibisyon kontrolünün azalmasıydı. Yetişkin TS'li 20 erişkin bireyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak için transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) kullanan araştırmacılar TS deneklerinde normal motor eşiklerini gösterdi ancak TS hastalarında intrakortikal inhibisyonu ve kısaltılmış kortikal sessizliğin azaldığını gösterdi (76). Kortikal sessiz periyotta benzer bir kısalma TS'li çocuklarda gözlemlendi ancak intrakortikal inhibisyonundaki değişiklikler bu grupta bulunamadı (77). Geniş bir yaş aralığında, intrakortikal

inhibisyonun azalma derecesi, tik şiddeti ile korelasyona sahip gibi gözükmemektedir (78).

Fonksiyonel Nörogörüntüleme

Olaya ilişkin pozisyon emisyon tomografi (PET) görüntülemesi, prefrontal korteks, premotor ve primer motor korteks, anterior singulat korteks, putamen ve kaudat da dahil olmak üzere, bazı beyin bölgelerinde tik oluşumu ile aktiviteyi ilişkilendirmiştir (53). Aktif tik baskılama sırasında fonksiyonel MRG kullanılarak sağ frontal kortekste ve kaudatta artmış, globus pallidus, putamen ve talamustaki azalmış aktivite gösterilmiştir (79). Birkaç PET çalışması, bölgesel serum kan akımında sensorimotor korteks aktivitesinde artışı ve striatum ve talamusta aktivite azalmasını da tespit etmiştir (80,81). Bir çalışmada, tik şiddetinin, dopaminerjik rolle ilişkisini güçlendiren bir şekilde, substantia nigra ve ventral tegmentumun aktivasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği de gösterildi. Aynı çalışmada, daha yüksek tik şiddeti, komorbidobsesif kompulsif bozukluk (OKB) veya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) semptomlarından bağımsız olarak yavaş bilişsel görev performansı ile korele bulundu (82). En büyük fonksiyonel MRG çalışmalarının ikisinde, frontostriyatal ağlarda yaşla ilişkili anormallikler ve frontoparietal bağlanabilirlik saptanmış ve TS hastalarının normal matürasyonel değişikliklere uğramadığı öne sürülmüştür (83–85). Bu bulgular, TS'nin gelişimsel bir bozukluk olduğunu düşündüren hipotezleri desteklemektedir.

2.1.5.4. Hayvan modelleri

TS'yi araştırmak için birçok hayvan modeli kullanılmıştır:

- 1) Yüzeysel geçerlilik; örneğin motor stereotipler, ardışık süper stereotipi, tekrarlayan yolma, dönme ve kendine zarar verici davranışlar(86–88).
- 2) Kurgusal geçerlilik; hayvan modelinin, TS ile ilgili güncel bilgilerle tutarlı bir patofizyolojik ya da gelişimsel sinirsel devre açığı olması. Bu ikinci kategorideki örnekler arasında şunlar bulunur: Model; D1CT-7 transgenik ve dopamin taşıyıcı knockdown (DATKD) mutant fareler;

Striatal disinhibisyon ile indüklenen tikleri olan bir maymun modeli ve immünolojik olarak bazal gangliyon fonksiyon bozukluğuna sahip kemirgen modelleri.

Psikostimülan model

Psikostimülan modeli, dopaminerjik arttırıcı ilaçların tikleri şiddetlendirmeye ve lokomotor davranışı uyarabilme yeteneğine bağlı olarak türemiştir. Bu kemirgen modeli, bazal gangliyonların, özellikle striazomların rolü ve stereotipik davranışların aktivasyonu hakkında önemli bilgiler sağlamıştır (89,90).

D1 reseptör kolera toksini transgenik modeli

D1CT-7 transgenik fare (insan D1 reseptörü için hızlandırıcı bölgenin kolera hücre içi A1 alt birimi ile kaynaştırılmasıyla yapılan bir transgen kullanılarak üretilen toksin) klinik olarak kompulsif davranışlar (tekrarlayan tırmanma, kazma ve sıçrayış), ısırma davranışları ve burkulma hareketleri (baş, uzuvlar ve gövde gibi) henüz postnatal 16. günde başlamaktadır (91,92).

DAT-KD mutant fare

DAT-KD fare, striatal dopamin nöronlarında belirgin şekilde azaltılmış DAT ekspresyonuna sahiptir ve hücre dışı dopamin seviyeleri, vahşi tip kontrollerin % 170'idir (93).

Maymun fokal striatal disinhibisyon

İki sinomolgus maymununda GABA-A antagonisti bikukulin kullanılarak sensorimotor putamenin fokal disinhibisyonu, ağırlıklı olarak orofasyal bölgede tekrarlayan motor tikleri üretilmiştir (94). Kortikobazal gangliyon yolu boyunca tiklerle korele fokal bölge potansiyel elektrostimuluslar tespit edilmiştir.

Otoimmün modeller

Tik bozukluklarında immun mekanizmaları araştırmak için başlıca iki model kullanılmıştır. Antikorların pasif transferi yaklaşımı, TS'li bireylerden kemirgen striatumuna serum veya IgG'nin infüzyonunu takiben davranışsal etkileri değerlendirir. Sonuçlar bir hayli çelişkilidir. Bazı araştırmalar, TS'li kişilerin

serumlarının epizodik ses çıkarmaların yanı sıra stereotipik davranışlarda (örn., Yalamaların ve ön pati sallamalarının) önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (95–97). Aksine, TS veya streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nörolojik hastalıklar (PANDAS) serumunun aynı bölgelere sokulduğu diğer çalışmalar stereotipik davranışlarda belirgin bir artış gözlenmedi ve sıçan sesli bir anormallik geliştirmemiştir (98).

Grup A Beta Hemolitik Streptokok (GABHS) ile immunizasyon

Bu model, farelerin GABHS ile aşılmasını takiben otoantikörlerin ortaya çıkmasını ve davranışsal etkilerini değerlendirir. Freund katkı maddesinde bir GABHS homojenatı ile immunize edilmiş ve güçlendirilmiş dişi SJL/J fareleri, fare serebellum, globus pallidus ve talamusuna karşı immünoreaktif antikor geliştirmişlerdir (99).

2.1.5.5. Nörotransmitter sistemi

Tik bozuklukları nörobiyolojisinde özellikle dopaminerjik sistem rol oynamakla birlikte diğer nörotransmitter sistemlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, dopamin disfonksiyonu, nöroleptiklere terapötik yanıt, çeşitli nükleer görüntüleme protokollerinin sonuçları, beyin omurilik sıvısı ve postmortem çalışmalar nedeniyle TS'de major anormallik olarak kabul edilmeye devam etmektedir (100–102). Spesifik bir hipoteze göre, aşırı aktif bir dopamin taşıyıcısı veya merkezi anormallik, prefrontal kortekste aşırı yanıtı diken-bağımlı dopaminerjik sistemle sonuçlanan fazik dopamin salınımında bir değişikliğe neden olur (103). Postsinaptik D2 reseptörlerinde aşırı duyarlılık ya da aşırı dopamin salınımını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (104).

TS'de görülen çeşitli klinik belirtilerin farkında olarak, bu bozukluğun birden fazla nörotransmitter sistemin işlev bozukluğunu veya bir ikinci mesajcı kusurunu içerdiği olasılığı yüksektir. TS patobiyolojisinde yer alan diğer etkilenen nörotransmitter sistemleri arasında, glutamat (kortikal uyarılma yoluyla), GABA (hem globus pallidus internus hem de eksternusta bulunur), serotonin (liflerin medyan rafeden bazal gangliyona ve kortekse yansıdığı) ve nörotransmitter reseptörlerinin akış yönünde bir ikincil haberci sistemi anormalliği bulunmaktadır (105). Serotonerjik sistemle ilişkili bulgular, kortikal ve subkortikal bölgelerdeki triptofan metabolizmasının

anormalliklerini gösteren pozitron emisyon tomografi çalışmalarının yanısıra, azalmış serotonin taşıyıcı seviyeleri ve yüksek serotonin 2A reseptör bağlanmasını içermektedir (103,106,107).

Glutamat, KSTK devreleriyle ilgili yollarda ve dopaminerjik sistemler ile kapsamlı bir etkileşimde önemli bir role sahiptir (44). Ailesel genetik çalışmaların sonuçları (108,109) ve postmortem beyinde globus pallidus interna, globus pallidus externa ve substantia nigra pars reticulata'da az miktarda glutamat düzeylerinde azalmayı içeren çeşitli kanıtlar glutamaterjik sistemin olası bir rolünü desteklemekte (110).

Değişime uğramış kolinerjik nörotransmisyon, TS hastalarının striatumunda postmortem kolinerjik internöron sayısının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (111). Son olarak, çok sayıda nörotransmitter, adenosin 3 α , 5 α -monofosfat (cAMP) ile etkileşime girdiğinden, bir postreseptör kusur, çok sayıda transmitter sistemi katılımını açıklayabilir.

Az sayıda postmortem beyin örneğinde, cAMP miktarı birkaç beyin bölgesinde azalmıştır (112), ancak başka bir çalışmada fosfatidilinositol ikinci mesajcı üreten sistemlerde herhangi bir anormallik görülmemiştir (113).

Özetle, bu karmaşık bozuklukta altta yatan biyokimyasal defektin belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.5.6. Postenfekiyöz mekanizmalar

Çeşitli araştırmacılar, çocukların bir alt grubunda, tik belirtilerine grup A Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonunun (GABHS) neden olduğunu öne sürmüşlerdir (114,115). Prepubertal dönemde GABHS farenjitini izleyen, tik ve/ya da OKB belirtileri ve korenin görüldüğü, hastalık döneminde antistreptokokal immün yanıtın serolojik olarak gösterilebildiği olgularda PANDAS tanımlanmıştır. PANDAS'ta GABHS'ler başlangıçta otoimmün olayı tetikleyerek, kendilerine karşı oluşan antikorlarla yapısal benzerlik nedeniyle beyin hücrelerini etkilerler (116).

Anlaşmazlığın önemli bir alanı, GABHS'nin tikler için ayrı bir etyoloji olup olmadığı veya sadece başka bir çevresel alevlendirici bir faktör olup olmadığıdır. PANDAS'ın epidemiyolojik çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir (117–119) ve klinisyenlerin

sıklıkla gerekli standartları takip etmede başarısız oldukları saptanmıştır (120). Ayrıca, önerilen ölçütlerin (114) aksine, PANDAS'lı kişilerin iki ayrı uzunlamasına çalışmasında, GABHS enfeksiyonlarının tik, OKB veya davranışsal semptomların devam etmesinde bir katkısı olduğunu tanımlamamıştır (121,122). PANDAS'ın geçerliliğini doğrulamak için ikinci bir yaklaşım, serum antinöronal antikörlerinin araştırılmasıdır. Hipotez, eğer PANDAS gerçekten bir otoimmün bozukluk ise, etkilenen bireylerde serum antinöronal antikörleri saptanabilir olmalıdır. Literatürde GABHS ile PANDAS ilişkisini doğrulayan birçok çalışma (118,123) olduğu gibi bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar (122) da mevcuttur. Bazı vaka bildirimlerinde, TS etiolojisinde Borelyaburgdorferi, Mikoplazmapnömoni, Klamidyapnömoni, Toksoplazmagondi, HIV virüsü, nezleye yol açan bazı virüsler gibi başka etkenlerin de rol oynadığını göstermektedir (124,125).

2.1.6. Tanı

Tik bozukluklarında tanı klinik değerlendirme ve ayrıntılı muayene sonucunda konulmaktadır. Spesifik bir laboratuvar ya da görüntüleme testi yoktur. Doğumdan itibaren ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalıdır. Ayrıca standardize edilmiş anketler kullanılabilir. Eşlik eden bozukluklarla ilgili bilgi edinmek için Çocuk Davranış Kontrol Listesi (126) kullanılabilir. Tik bozukluğunu değerlendirmede yardımcı olan yarı yapılandırılmış görüşmeler arasında Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları da yapılmış olan Yale Genel Tik Ağırılığını Değerlendirme Ölçeği (YGTADÖ) (127) ve Tourette Sendrom Şiddeti Ölçeği (TSSS) (128) bulunur.

Tik olmayan hareketler, ilaç kaynaklı (akatzizi, distoni, stereotipi, parkinsonizm) veya komorbiditelerde görülen Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), dürtüsel ve antisosyal davranışlardan ayırt edilmelidir (129). Elektroensefalografi (EEG) de dahil olmak üzere kapsamlı bir fizik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Bunun asıl amacı semptomlara neden olabilecek diğer olası hastalıkları dışlamaktır. Patolojik bulgular olmadıkça genellikle bir Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme gibi başka herhangi bir test gerekmez. Anormal bulgular yoksa Elektrokardiyogram (EKG), tiroid fonksiyon testleri veya diğer prosedürler (ör., Metabolik testler) gerekli değildir.

2.1.7. Komorbidite

Tik bozukluklarında komorbidite oranlarının çok yüksek olduğu bilinmektedir. Kronik motor veya vokal tik bozukluğu olan çocukların ve ergenlerin yaklaşık % 65'inde komorbid bir durum vardır (130). TS'li hastaların yaklaşık % 90'ı bir veya daha fazla psikiyatrik bozukluk geliştirmektedir(131). Son yapılan bir çalışmada TS olan bireylerde yaşamboyu herhangi bir psikiyatrik bozukluk görülme oranı % 86, iki veya daha fazla psikiyatrik bozukluk görülme oranı %58 bulunmuştur (132). TS ile ilgili yapılan çalışmalarda pür TS olgularının oranının ağırlıklı olarak%10-20 civarında olduğu görülmektedir (133,134).

TS'ye eşlik eden en sık psikiyatrik komorbiditelerin DEHB ve OKB olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda DEHB komorbiditesinin %40 ile %60 aralığında olduğu gösterilmiştir (131,135). TS'ye eşlik eden DEHB varlığında DEHB belirtileri tiklerin ortaya çıkışından önce görülmektedir (136,137). TS'ye eşlik eden obsesif kompulsif davranışların oranı %20-89 aralığındadır ve tiklerin başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkar (138). DEHB ve OKB eştanıları dışında anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları ve duygudurum bozuklukları diğer sık görülen eştanılardır (132,139).

TS'nin psikososyal sonuçları, zayıf akran ilişkileri ve alay edilme, agresif ve geri çekilme davranışı, depresyon, kaygı ve düşük benlik saygısını içermektedir (140). Çalışmalar, psikiyatrik komorbiditenin varlığının psikososyal ve eğitimsel işlevsellik üzerinde ek bir negatif etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (141,142).

2.1.8. Ayırıcı tanı

Tik bozuklukları öncelikle genel tıbbi durumlardan (Huntington, inme, Sydenham koresi, Wilson hastalığı, multiple skleroz, postviral ensefalit, kafa travması gibi) ayrılmalıdır (143). Basit motor tiklerin ayırıcı tanısı motor stereotipiler, distoni, koreatetoz, diskinezi, myoklonus gibi hareket bozukluklarıyla ve obsesif kompulsif davranışlarla yapılmalıdır. Motor stereotipiler; başlangıç yaşı (3 yaş öncesi), uzamış süre (saniye-dakika), sabit tekrarlayıcı form, aktivite durumunda alevlenme, 'premonitory urge' olmaması ve dikkatin dağıtılmasıyla durması gibi özellikleri nedeniyle tiklerden ayırt edilebilirler. Kore, genellikle bilateral olan ve vücudun tüm

bölmelerini (ör. Yüz, gövde ve ekstremiteler) etkileyen hızlı, rastgele, sürekli, ani, düzensiz, önceden tahmin edilemeyen, basmakalıp olmayan hareketleri temsil eder. Hareketlerin zamanlaması, yönü ve dağılımı anlık olarak değişir ve hareketler, istemli eylemlerle sıklıkla kötüleşir. Distoni, agonist ve antagonist kasların aynı anda devam eden kontraktürüdür ve vücut kısımlarının çarpık duruş veya hareketine neden olur. Distonik postürler genellikle istemli hareket girişimleriyle tetiklenir ve uyku sırasında görülmez. Paroksizmal diskinezi, genellikle, istemli hareketler veya zorlamalarla tetiklenen distonik veya koreatetoid hareketler olarak ortaya çıkar. Myoklonus, genellikle ritmik olmayan ani tek yönlü hareket ile karakterizedir. Hareketle daha da kötüleşebilir ve uyku sırasında ortaya çıkabilir. Myoklonus, hızlılık, bastırılmama ve premonitory urge olmaması nedeniyle tiklerden ayrılır.

Komplike motor tikler, stereotipi ve kompulsif ritüellerle karışabilir. TS ve OKB birlikteliğinde belirtiler iç içe geçebildiği için ayrımını yapmak zor olabilir (27). Obsesif kompulsif bir davranışa neden olan ipuçları, bilişsel temelli bir itki (örn., bulaştan korkma) ve eylemi belirli bir sayıda belirli bir şekilde, vücudun her iki tarafında eşit olarak gerçekleştirme ihtiyacı duyması veya tam kesinliğe ulaşma hissini içerir. Dürtü kontrol problemleri ve sürekli saç çekme, deri yolma ve tırnak yeme gibi diğer tekrarlayıcı davranışlar, tiklerden daha fazla hedefe yönelik ve karmaşık görünür.

2.1.9. Tedavi

Tik bozukluklarının tedavisi ile ilgili Avrupa Tourette Sendromu Derneği tedavi kılavuzu yayınlamıştır (141,144). TS ile ilgili standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamakla birlikte hastaların tedavisinde ilk basamak olarak hastaya ve bakımverenlere psikoeğitim verilmesi önerilmektedir (145). Hafif şiddette vakalarda tedavi önerilmezken, orta ve şiddetli vakalarda bilişsel davranışçı terapi (BDT) yaklaşımları ve/veya farmakolojik tedaviler önerilmektedir (146,147).

2.1.9.1. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları

Çeşitli davranışsal tedaviler tikler için alternatif tedavi yaklaşımları olarak önerilmişlerdir. Gevşeme tekniklerini değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, eğitilmiş grupta tik şiddeti azalmış, ancak iyileşme kısa sürmüştü ve anlamlı bulunamamış (148). Alışkanlığın tersine çevrilmesi terapisi,

yarışan yanıt terapisi (tik ile uyuşmayan kasların gerilmesi) veya başka bir kabul edilebilir hareketle yer değiştirmenin farkındalık egzersizleri ile birlikte kullanıldığı çok bileşenli bir yaklaşımdır. Birkaç çalışmada alışkanlığın tersine çevrilmesi terapisinin etkinliği gösterilmiştir (149,150). Son zamanlarda, Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT) olarak adlandırılmış, tikler için kapsamlı davranışsal müdahale yaklaşımları içeren bir davranış terapisinin yararlı olduğu gösterilmiştir. CBIT'in spesifik bileşenleri arasında psikoeğitim, alışkanlığın tersine çevrilmesi terapinin, işlevsel müdahaleler, ödüllendirme sistemi ve gevşeme egzersizleri yer almaktadır (151). Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonu kullanan n çalışmalar, suplemental motor alanı hedeflendiğinde yararlı bulunmuştur (152) ancak motor veya premotor bölgeleri uyarırken çok az başarı elde edilmiştir (153,154).

2.1.9.2. Farmakolojik tedaviler

Tikler; akademik performansta bozulma, kas ağrısı ya da fiziksel yaralanma, toplumsal sorunlar (rn: izolasyon ya da zorbalık), duygusal sorunlar ya da önemli işlevsel engeller gibi subjektif problemlere yol atığında farmakolojik tedavi önerilmektedir (144). Amaç maksimum fayda ve minimum yan etki arasındaki en iyi dengeyi sağlamaktır. Tiklerin ilaçla tamamen kaybolması beklenmemektedir; en iyi ihtimalle belirtiler hafifletilir (145).

Farmakolojik tedavide genel ilkeler şunları içerir: Tipik ve bazı atipik nöroleptikler başlanmadan önce bir elektrokardiyogram görülmesi; tüm ilaçları düşük dozlarla başlamak; tikin indüklediği psikososyal ve / veya fiziki güçlüklerin devam etmesi durumunda dozun kademeli olarak arttırılması; etkinlik ve yan etkileri sürekli olarak izlemek; mümkün olduğunca monoterapi kullanmak; tikler uygun bir süre boyunca iyi kontrol edilmişse stresli olmayan bir dönemde (rn., Yaz tatilinde) kademeli olarak ilaç tatili yapılması. Buna ek olarak, hangi bozuklukların öncelikle tedavi edilmesi gerektiğini belirlemek için, tik bozukluğu veya başka bir eştanıdandaha büyük bozulmaya neden olanı belirlemek önemlidir. En son olarak, yüksek spontan remisyon oranlarını dikkate alınarak ergenlik sonlarında ilaç tedavisinin devam ettirilmesi gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için medikasyon azaltılmalıdır(155). Tiklerin baskılanması için tedavide çeşitli ajanlar kullanılsa da Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) yalnızca haloperidol ve pimozidi onaylamıştır (155). Tik bozuklukları

medikasyonunda kullanılan ajanlar tabloda gösterilmiştir (144). Birçok makale, birçok ilaç için destekleyici kanıtların kapsamını gözden geçirmiştir(147,156).

Tablo 10. TS tedavisinde kullanılan ilaçlar

TS tedavisinde etkili olduğuna dair bazı kanıtlar bulunan ilaçlar(144)						
Tedavi		Kanıt Düzeyi	Başlangıç dozu (mg)	Terapotik doz (mg)	Genel yan etkiler	Başlangıç ve takipte tetkikler
Alfa adrenerjik agonsitler	Klonidin	A	0.05	0.1-0.3	Ortostatik hipotansiyon, sedasyon uykululuk	Kan basıncı EKG
	Guanfasin	A	0.5-1.0	1.0-4.0		
Tipik antipsikotikler	Haloperidol	A	0.25-0.5	0.5-15	EPS, sedasyon, iştah artışı	Kan sayımı, EKG, ağırlık, transaminazlar, nörolojik durum, prolaktin
	Pimozid	A	0.5-1.0	1.0-6.0		
Atipik antipsikotikler	Aripiprazol	C	2.5	2.5-30	Sedasyon, EPS, akatizi,iştah artışı, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı	Kan sayımı, EKG, ağırlık, transaminazlar, kan basıncı, kan şekeri ve lipidler
	Olanzapin	C	2.5-5.0	2.5-20		
	Ketiyapin	C	100-150	150-600		
	Risperidon	A	0.25	0.25-6		
	Ziprasidon	A	5.0-10	5.0-10		
Benzamidler	Sulpirid	B	2 mg/kg	2 mg/kg	Uyku problemi, ajitasyon, iştah artışı Sedasyon, iştah artışı	Kan sayımı, EKG, ağırlık, transaminazlar, prolaktin, elektrolitler
	Tiaprid	B	2 mg/kg	2 mg/kg		

EPS: ekstrapiramidal semptomlar. **Kanıt düzeyi A,** >2 randomize kontrollü çalışma; **Kanıt düzeyi B,** 1 randomize kontrollü çalışma; **Kanıt düzeyi C,** (vaka incelemeleri, açık denemeler).

2.1.9.2.1. Tipik antipsikotikler

Özellikle, striyatal D2 dopamin reseptör blokajının tikleri azalttığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, reseptörlerin yüksek blokajı, ekstrapiramidal semptomlar (EPS) veya tardif diskinezi (TD) gibi olumsuz advers reaksiyonların oranı ile de korelasyon gösterir (157). TS tedavisinde FDA onayı olan haloperidol ve pimozidin randomize plasebo kontrollü çalışmalarda TS'li çocuklarda plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (158,159). Haloperidol ve pimozidin etkinliklerinin karşılaştırıldığı TS'li hastalarda yapılan uzun dönemli bir takip çalışmasında her iki ilacın da belirtileri azalttığı, haloperidol ile tedaviye devam edemeyenlerin oranının daha yüksek olduğu ve haloperidolün pimozide oranla daha fazla akut distonik reaksiyona yol açtığı gösterilmiştir (160).

Haloperidol, tikbozukluklarının tedavisi için Avrupa'da resmen onaylanmış tek ilaçtır (üç yaşından itibaren). Haloperidol güçlü antidopaminerjik etkiye sahiptir ve olguların yaklaşık %80'inde tiklerde azalma görülür. Bununla birlikte, ekstrapiramidal semptomlar gibi advers reaksiyonlar oldukça sık görülür, bu da haloperidolün ilk tercih olarak düşünülmesini kısıtlar (155).

2.1.9.2.2. Benzamidler

Tiaprid, neredeyse hiç antipsikotik etki göstermeyen seçici bir D2 reseptör antagonistidir. 1970'lerden beri TS'nin tiaprid ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesine ilişkin raporlar mevcuttur (161,162). Yan etki profili iyidir ve az ekstrapiramidal semptomlarla iyi tolere edilir. En sık görülen advers reaksiyonlar uyuşukluk, ılımlı geçici hiperprolaktinemi ve kilo alımıdır. Çocukların bilişsel performansı üzerinde olumsuz etkilere dair bir kanıt bulunmamaktadır (144). Tiaprid şu anda Almanya'da TS tedavisinde birinci seçenek ilaçtır(155).

Sulpirid, yüksek selektif bir D2 reseptör antagonistidir(163). 189 çocuk ve ergenin yer aldığı açık etiketli bir çalışmada 6 haftalık sulpirid tedavisinin motor ve vokal tiklerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (164). Sulpirid ile bildirilen en sık yan etkiler sedasyon ve uyuşukluktur (165).

2.1.9.2.3. Atipik antipsikotikler

Atipik antipsikotikler (risperidon, olanzapin, ziprasidon, ketiapin, aripiprazol), dopamin dışındaki reseptörler için nispeten daha fazla bir afinite ve ekstrapiramidal yan etkiler için düşük bir potansiyel ile karakterizedir. Bu grupta risperidon en kapsamlı şekilde çalışılmıştır (166,167). Birkaç küçük çalışma olanzapin (168–170), ziprasidon (171,172), ketiyapin (173,174) ve aripiprazolün (175,176) klinik etkinliği gösterilmiştir.

Dopamin D2 ve serotonin 5-HT2 reseptörleri için yüksek afiniteli ikinci nesil antipsikotik ajan olan risperidon, TS tedavisinde en iyi çalışılmış ajandır (177). Etkinliği, haloperidol ile benzerdir ancak daha olumlu bir yan etki profili vardır (155). Eşlik eden obsesif-kompulsif belirtiler ve agresyonda klonidin ve pimozide üstün olduğu gösterilmiştir (178,179).

Aripiprazol, D2 reseptörleri için yüksek afiniteye sahiptir, ancak diğer ikinci nesil antipsikotik ilaçların aksine, 5HT1A reseptörlerinin kısmi bir agonisti ve 5HT2A reseptörlerinin de güçlü bir antagonistidir. TS tedavisinde FDA onaylı ajanlardan biridir. Aynı zamanda kilo alımının düşük olması avantajına sahiptir. Mide bulantısı ve sedasyon en sık bildirilen yan etkilerdir (155).

Olanzapin, TS olan ergen ve yetişkinlerin tedavisinde etkinliği açık etiketli çalışmalarda gösterilmiştir (180,181). Sedasyon, iştah artışı ve kilo alımı en sık bildirilen yan etkilerdir (182). Serotonin 5HT2 reseptörlerine etkisi dopamin D2 reseptörlerine etkisinden daha fazla olduğu için diğer antipsikotiklere oranla EPS yan etkisi daha az beklenir (144).

Ketiyapin, serotonin 5HT2 reseptörlerine afinitesi dopamin D2 reseptörlerine afinitesinden daha fazla olan ikinci nesil bir antipsikotik ajandır. Açık etiketli bir çalışmada TS olan çocuk ve ergenlerde tikleri anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (174).

2.1.9.2.4. Alfa adrenerjik agonistler

Alfa adrenerjik agonistler, randomize kontrollü çalışmalarda tiklerin iyileşmesinde 0,5'lik etki boyutu göstermiştir (183,184). Komorbid DEHB varlığında tiklere ek olarak

DEHB belirtilerini de tedavi ettiği bilinmektedir (185). Ayrıca tiklerin tedavisinde antipsikotiklere oranla daha az yan etki göstermeleri nedeniyle bazı klinisyenlerin ilk tercihi olabilmektedirler (182) .

Klonidin, lokus seruleuste presinaptik otoresptörleri aktive edip norepinefrin salınımını azaltarak tikleri azaltabilir. Kullanımını kısıtlayıcı başlıca yan etkisi sedasyondur (182). Klonidin ile karşılaştırıldığında guanfasin, prefrontal korteksin işleyişini düzenlemek için prefrontal postsinaptik alfa (2A) reseptörlerine daha seçici olarak bağlanıyor gibi görünmektedir (186). Guanfasinin orta ve şiddetli tiklerin tedavisinde etkinliği hala net değildir (147).

2.1.9.2.5. Diğer farmakolojik ajanlar

Katekolaminlerin presinaptik depolanmasını tüketen ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden bir benzokinolizin türevi olan Tetrabenazine tik bozukluklarının tedavisinde antipsikotiklere alternatif olabileceği öne sürülmüştür (187).

Tetrahidrokannabinol'ün nöropsikolojik performansı etkilemeksizin(188) tiklerin tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu öne sürülmüştür (189).

Başlıca GABAerjik sistem üzerinden etkili olan benzodiazepin türevi bir ajan K-klonezapamın, TS'li ergenlerde (190) ve yetişkinlerde (191,192) yapılan açık etiketli çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Spastisite tedavisinde kullanılan GABA-B reseptör agonisti olan baklofenin, açık etiketli bir çalışmada TS'li 264 çocuğun 250'sinde tik şiddetini azalttığı gösterilmiştir (193). Diğer GABAerjik etkinliğe sahip antiepileptiklerden levetirasetam (194,195) ve topiramatin (196) da tiklerde iyileşme sağlayabildiği gösterilmiştir.

Streptokokal enfeksiyon sonrası alevlenen OKB ve/veya tik belirtilerinin eşlik ettiği PANDAS'lı çocuklarda plazma değişimi ve intravenöz immunglobulin tedavilerinin her ikisinin de belirtileri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (197,198).

2.1.9.3. Komorbid diğer bozukluklarla birlikte tik bozuklukları tedavisi

2.1.9.3.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Bir tik bozukluğuna DEHB eşlik etmesi durumunda öncelikle psikostimülan tedavisi denenebilir (144). Psikostimülanların bu vakalarda tik oluşturmalarına, tetiklemesine veya kötüleştirmesine neden olup olmadığı ve bu nedenle bu koşullarda kontrendike olup olmadıkları konusunda uzun süredir tartışmalar devam etmektedir. Son yıllardaki araştırmalar, çoğu vakada psikostimülanların tiklerin alevlenmesine yol açmadığını göstermiştir (199). Atomoksetin veya klonidin ile tedavinin, Tourette sendromu hafif ile orta şiddette olduğu sürece etkili olduğu kanıtlanmıştır (144). Bu iki tedavi tikler üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olup esas olarak DEHB belirtilerini azaltır.

Yukarıdaki ilaçların tikler üzerinde etkinliğinin az olduğu durumlarda, risperidon ilavesi düşünülebilir. Alternatif olarak, DEHB semptomları gerekirse risperidon ile kombine metilfenidat ile tedavi edilebilir (155).

2.1.9.3.2. Emosyonel bozukluklar

Tourette sendromuna eşlik eden hafif-orta dereceli depresif veya anksiyöz semptomlarla başvuran olgularda, tek başına sülpiride tedavisi düşünülebilir (155).

Tourette sendromunda eşlik eden depresyon veya obsesif kompulsif bozukluğu tedavi etmek için bir başka seçenek olarak seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanılmaktadır. Antipsikotik ilaçlar, orta ve şiddetli tik belirtilerinde SSRI'lar ile birlikte reçete edilebilir (155).

2.1.9.4. Diğer tedaviler, dopamin agonistleri ve cerrahi yaklaşımlar

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan daha düşük dozlarda reçete edilen Pergolid ve ropinirol faydalı olmuştur, ancak ergot içeren ilaçlardan yan etkilerden dolayı kaçınılmalıdır (200,201). Nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe ederek kas aktivitesini azaltan botulinum toksini, hem distonik motor hem de ses tikleri üzerinde faydalı bir etkiye sahiptir (202–204). Stereotaktik bir tedavi olan derin beyin stimülasyonu, tikleri tedavi etmek için ön başarı sağlamıştır (205).

2.1.10. Klinik Seyir

Tiklerin genel olarak hayatın ilk on yılı içinde başlaması beklenir. Motor tikler genellikle 4-6 yaş arası başlarken (206) ses tikleri, motor tiklerden 1-2 yıl sonra başlama eğilimindedir (207). Tikler; karakteristik olarak çeşitli tip, şiddet, frekans ve lokalizasyonda olabilirler (208). Örneğin, prospektif bir çalışmada TS'li hastaların % 15'i, tiklerinin öğleden sonra daha şiddetli olduğunu bildirmiş olmasına rağmen % 46'sı tiklerinin zamana ait bir örüntüsünü tanımlayamamıştır (209).

Tik şiddetinin klinik seyrinin çocukluk döneminde kötüye gittiği ve ortalama 10 yaş civarında zirveye ulaştığı, genellikle yaşamın ikinci 10 yılında tik şiddetinde sürekli bir düşüş gösterilmiştir (210). Bu nedenle, TS hastalarının çoğunluğu tik belirtiler açısından pozitif prognoz gösterir. Bir çalışmada hastaların %44'ünün takiplerde erken erişkinlikte hiçbir tik belirtisi göstermediği gösterilmiştir (209). Başka bir çalışmada TS'li hastaların %10'unda çocukluktan yetişkinliğe geçerken tiklerinin tamamen düzeldiği tespit edilmiştir (211). Uzunlamasına araştırmalar, bazı hastaların tam tik remisyonu göstermediğini ancak zaman içerisinde tik sıklığının ve ciddiyetinin düştüğünü göstermiştir. İzlem çalışmalarına göre, TS'li hastaların % 59-85'inde tik belirtilerinde düşüş yaşandığı tahmin edilmektedir (209,212,213). Tipik olarak, motor tikler anlamlı iyileşme eğilimi gösterirler (211) ve erkekler kadınlardan daha fazla iyileşme gösterir (209).

Hastaların çoğunda iyileşme görülmesi ya da tik belirtilerinin tamamen ortadan kalkmasına rağmen bunların bir kısmında tik şiddeti artmaktadır. Prospektif bir çalışmada, TS'li hastaların % 10.3'ünde izlemde tik şiddetinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır (209). Çocukluk çağında daha yüksek tik şiddeti, yetişkinlikte izlemde artmış tik şiddeti ile anlamlı derecede ilişkili olup bu faktörün TS'nin prognozunda rol oynadığını düşündürmektedir (28).

Prospektif uzunlamasına bir çalışmada çocuklukta kaudat çekirdek hacminin yetişkinlikte tik ve OKB belirtilerinin seyrini belirleyebildiği hipotezi öne sürülmüştür (56). Yazarlar, çocuklukta kaudat hacimlerinin erken yetişkinlik dönemi tik ve OKB semptomlarının şiddeti ile ters orantılı olduğu sonucuna varmıştır (56). Başka

potansiyel bir prognostik faktör, kaudat çekirdeğin aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen ince motor kontrolüdür (214).

Prospektif bir çalışmada TS kohortunda bir zaman en az orta düzeyde OKB belirtileri görüldüğü gösterilmiştir (28). Bu OKB belirtilerinin geç çocukluk ya da erken ergenlik döneminde ortaya çıktığı, tiklerin pik yaptığı dönemden iki yıl sonra pik yaptığı rapor edilmiştir. Bu bulgu, tik şiddeti azaldığında bile tüm hastaların klinik takiplerinin önemini vurgulamaktadır. Komorbid DEHB tanısı olan TS hastalarında olmayan hastalara göre daha fazla bilişsel işlev bozukluğu olduğu gösterilmiş ve bu da okul başarısında bozulmaya neden olmuştur (208).

TS'li hastaların bilişsel ve akademik disfonksiyonun yanı sıra psikolojik, sosyal ve duygusal sorunlar geliştirebilecekleri dikkati çekmektedir. TS belirti şiddeti ile psikososyal işlevsellik arasında daha fazla tik, OKB ve DEHB şiddetinin daha kötü psikososyal sonuçlarla ilişkili olduğu yönünde bir kanıt bulunmaktadır (215). Buna ek olarak tik bozukluğu olan çocuklarla etkilenmemiş olan çocuklar arasında iki sosyo-emosyonel alanda anlamlı farklılık bulunmuştur (216). Bu çalışmada, etkilenmeyen çocuklar ile karşılaştırıldığında, TS'li hastalar tarafından algılanan fiziksel çekiciliğe düşük puanlar verilmiştir. Dahası, ailelerin TS'li hastaların duygusal durumunu etkilediği gösterilmiştir; düşük uyumluluğu olan ailelerde çocukların duygusal zorluklar göstermesi daha olasıdır (216). Son olarak, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin TS'den derinden etkilendiği gösterilmiştir (217,218).

2.2. Oksidatif Stres

2.2.1. Serbest radikaller ve etkileri

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır (219,220). Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılırlar (221).

ROS; süperoksit (O₂⁻), hidroksil (OH[.]), peroksil (LOO[.]), alkoksil (RO[.]), RNS ise nitrik oksit (NO) ve nitrojen dioksit (NO₂[.]) serbest radikallerini içerir (222). Serbest radikaller endojen olarak hücrelerde ve eksojen olarak çevrede sürekli olarak üretilir

(223–225). Artmış serbest radikal üretiminin sonucunda hücrelerde membran hasarı, protein yapısında değişiklikler, lipid denatürasyonu ve DNA yapısında hasar oluşur (226–229).

NO ve süperoksit arasındaki reaksiyon, oldukça sitotoksik olan peroksinitrit anyon oluşumuna yol açar. Peroksinitrit anyon oluşumu MSS'de nörotoksisitenin patofizyolojisinde önemlidir. NO'nun merkezi sinir sisteminin (MSS) gelişimini ve fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Ayrıca NO üretiminin inflamatuvar süreçleri de etkilediği bilinmektedir (230). Nörotransmitter salınımı (231), akson büyümesi (232), sinaptogenez (233), bellek ve öğrenme (234) ve makrofaj aracılı sitotoksisitede (235) rol oynamaktadır.

Malondialdehit (MDA), lipidperoksidasyonu sonucu oluşan bir bileşik olup lipid peroksidasyon belirteci olarak kullanılır (236). Membran hasarı yaparak toksik etki gösterir (237).

2.2.2. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (238). Antioksidanların rolleri arasında serbest radikallerin fazlasını etkisizleştirmek, serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumak ve hastalıkları önlemede katkı sağlamak sayılabilir (224).

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir. Endojen antioksidan grubu içinde yer alan enzimatik antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, glutatyon S-transferaz, katalaz, tiyoredoksin redüktaz, peroksi redoksinler (Prx), NADPH:ubiquinonoksidoredüktaz (NQO1), paraoksonazlar (PON) ve peroksiredoksin (PRDX) gibi enzimlerdir (223).

Glutatyonperoksidaz (GPx), hücrelerin sitoplazmasında bulunup hidrojen peroksitten kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Hem lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyerek, hem de lipid peroksidasyonu sonucu

oluşan lipit hidroperoksitlerin metabolizmasını sağlayarak antioksidan özellik gösterir. (239)

Süperoksitdismutaz (*SOD*), reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur. Hem sitozol, hem de mitokondrilerde bulunan bu enzim süperoksit radikallerini etkisizleştirerek, hücreleri süperoksit radikalının zararlı etkilerinden koruyarak antioksidan özellik gösterir (240).

Paraoksonaz (*PON*), antioksidan etkisini hücreleri lipidperoksidasyonundan koruyarak gösterir (241). İnsan serum paraoksonaz 1 (*PON1*), akciğer tarafından HDL parçacıklarına tutunarak kan akışına salınan bir enzimdir. *PON1*'in varsayılan fizyolojik rolü, lipid peroksidasyonu sırasında ortaya çıkan laktonların azaltılması için çalışan bir laktonaz olduğudur (242).

Tiyoller, bir karbon atomuna bağlanmış sülfidril (-SH) grubu içeren bileşiklerdir. Tiyoller, plazmanın antioksidan kapasitesinin en önemli ve en geniş bileşenleridirler (243). Tiyoller disülfid bağı gibi oksidasyon reaksiyonlarına maruz kalabilirler (244). Oksidatif stres koşulları altında, sistein kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ile düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında karışık disülfidlerin geri dönüşümlü oluşumuna neden olabilir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir, böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazı sürdürülür. Tiyol-disülfid homeostazı; antioksidan korunma, detoksifikasyon, sinyal iletim, apoptoz, enzimatik aktivitenin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücrel sinyal mekanizmalarında kritik rol oynar (243).

2.2.3. Oksidatif stres ve psikiyatrik hastalıklar

Normal koşullar altında, reaktif oksijen türlerinin (*ROS*) üretimi ile hücrenin antioksidan kapasitesi arasında dinamik bir denge vardır (222,245). Oksidatif stres, oksidasyon ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin oksidasyon lehine bozulmasıdır.

Beyin, sınırlı antioksidan kapasitesi, daha yüksek enerji ihtiyacı ve daha yüksek lipid ve demir miktarı nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça savunmasızdır (246). Beyin vücut kitlesinin yaklaşık % 2'sini oluşturur, ancak metabolik oksijenin % 20'sini tüketir. Enerjinin büyük çoğunluğu nöronlar tarafından kullanılır (247). Çocuklar,

gebelikten bebeklik dönemine kadar doğal olarak düşük glutasyon seviyeleri nedeniyle oksidatif strese karşı yetişkinlerden daha savunmasızdırlar (248,249). Bu sebeplerle oksidan aracılı nöronal hasarın nörogelişimsel hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (250).

Oksidatif stresin psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde rol oynadığına dair dolaylı kanıtlar mevcuttur. Antidepresan ya da duyudurum düzenleyicilerin ek olarak antioksidan işlev görmesi ve psikiyatrik tedaviler sonrasında oksidatif stres parametrelerinin normale dönmesi bunu desteklemektedir. Örneğin bazı antioksidanlar antidepresan etki göstermektedir (251,252). Glutasyon prekürsörü ve glutasyon yolağının düzenleyicisi N-asetilsistein (NAC), randomize plasebo kontrollü çift-kör klinik çalışmada bipolar depresyonda standart tedavinin etkisini önemli ölçüde artırmıştır (253). Oksidatif strese karşı koruyucu olan çinko, hayvan çalışmaları ve insan çalışmalarında özellikle tedaviye dirençli depresyonda anlamlı düzeyde antidepresan etki göstermiştir (254). Yine antioksidan etkinliği bilinen omega-3 yağ asitlerinin, bipolar ve unipolar depresyonda tedaviye dirençli formlar da dahil olmak üzere etkili oldukları saptanmıştır (255).

Yaygın anksiyete bozukluğuna sahip ilaç kullanmayan 46 hastanın kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada kan MDA düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı artış gözlemlendiği, SOD ve katalaz düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (256).

Obsesif kompulsif bozukluğa sahip yetişkinlerle yapılan çalışmalarda hastalığın patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (257,258). OKB patogenezinde bazal gangliyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Bazal gangliyonlardaki serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasar yüksek katekolamin seviyelerinin beyindeki major serbest radikal kaynağı olması ile ilişkilidir (259). Tedavi edilmemiş 28 OKB'li çocukta yapılan bir çalışmada yüksek total oksidan seviyesi ve düşük total antioksidan seviyeleri bulunmuştur (260).

Chauhan ve ark., çalışmalarında otizmlili çocukların plazmasında lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeylerinin, tipik olarak gelişen kardeşlerine kıyasla arttığı (261) ve beynin serebellum, frontal ve temporal

bölgelerinde lipid peroksidasyonunun (262) yanı sıra DNA oksidasyonu (263) ve protein oksidasyonunun (264) arttığını göstermişlerdir. Otizmin reaktif oksijen ürünleri hasarına karşı antioksidan savunma mekanizmasında görev alan enzimlerde de değişiklikler bildirilmiştir. Örneğin kontrollere göre, otizmi olan bireylerde eritrosit ve plazmada GPx aktivitesinde (265,266) azalma ve eritrositlerde katalaz (267) ve SOD (265) aktivitelerinde azalma görülmüştür.

Son yıllarda oksidatif stres ile ilişkisi saptanan diğer bir bozukluk Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)'dur. DEHB'li 56 çocukta yapılan çalışmada tedavi sonrası oksidatif stres indeksinde düşüş gösterilmiştir (268). Erişkin DEHB hastalarında da oksidatif stresin tanıya yardımcı olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (269).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma örneklemi

Çalışma, Mart 2016 – Şubat 2018 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya araştırma grubu olarak Mart 2016 – Şubat 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, DSM IV-TR'ye göre bir çocuk-ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından Tik Bozukluğu tanısı konan 6–17 yaş arası 27 çocuk ve ergen alınmıştır. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran sağlıklı, herhangi bir ruhsal bozukluk belirtileri göstermeyen 27 olgu alınmıştır. Her iki grup için çalışmaya alınma ölçütleri olarak şu şartlar aranmıştır:

- a) 6–17 yaş arası olması,
- b) Nörolojik bir hastalığının olmaması,
- c) Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması,
- d) Altta yatan anemi, diyabet, hipotroidi vs. gibi endokrin ya da metabolik herhangi bir rahatsızlığının olmaması.
- e) Aktif enfeksiyonu olmaması
- f) Ek psikiyatrik hastalığının olmaması
- g) Mental retardasyonunun olması
- h) Antioksidan desteği almaması
- l) Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Helsinki deklarasyonuna uygun olarak tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirilip, aydınlatılmış onam formu alınmıştır. 12 saatlik açlığı takiben, olguların altta yatan hastalık durumlarını dışlamak için tam kan sayımı, biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri çalışılmıştır ve her bir olgudan 5 cc biyokimya tüpüne, 2 cc heparinize CBC

tüpüne kan alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu çocuklardan alınan kanlar 3000 devirde 10 dk santrifüj edilmiştir. Plazma ve serumları ayrılan numuneler ependorf tüplere konularak -85°C'de biyokimya laboratuvarında saklanmıştır.

3.2. Veri toplama ve ölçüm araçları

Hasta ve kontrol grubuna, sosyodemografik veriler ve tik bozukluğunun olası etiyolojik faktörlerine yönelik sorulardan oluşan bir anket formu uygulanmıştır. Tanı kesinliği ve eşlik eden diğer psikiyatrik tanılarının dışlanması için hasta ve kontrol grubundaki çocuk ve aileleriyle yapılan psikiyatrik görüşmelerin yanında Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları Ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi Ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. Hasta grubuna tiklerin şiddetini değerlendirmek amacıyla klinisyen tarafından Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) uygulanmıştır.

3.2.1. Sosyodemografik veri formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş, sosyodemografik verileri, prenatal, natal, postnatal dönemleri içeren, ailede tik bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukları tarayan, diyet alışkanlıklarını araştıran sorulardan oluşmuş bir anket formudur. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna uygulanmıştır (EK-3).

3.2.2.Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşam boyu versiyonu-Türkçe uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-T)

ÇDŞG-ŞY-T, çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı kriterleri göz önünde bulundurularak geçmişte ve şu anki psikopatolojilerini saptamak için hazırlanmış olan yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir. 6-18 yaş grubu aralığına uygulanır. Görüşme çizelgesi; çizelge için eğitim almış çocuk ergen psikiyatrisi hekimi tarafından uygulanır. Bu ölçek şu 20 tanıyı içerir; Major depresyon, mani, distimi, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, kaçınma bozukluğu, basit fobi, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, karşı gelme bozukluğu, enürezis, enkoprezis, anoreksiya nervoza,

bulimiya, geçici tik bozukluğu, TS, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve uyum bozukluğu. Kaufman ve arkadaşları (270) tarafından geliştirilen ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenirliği yapılmıştır (271).

ÇDŞG-ŞY-T uygulanırken şu bölümlerin tamamlanması gerekir:

1-Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi

2-Tanı amaçlı tarama görüşmesi

3-Ek-tamamlayıcı kontrol listesi

4-Uygun tanı ekleri

5-Özet yaşam boyu tanı kontrol listesi

6-Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği

ÇDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne, baba, çocuk, okul, v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa önce ergenin kendisiyle görüşülür. Eğer farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır.

3.2.3.Yale Genel Tik Ağırılığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ)

Yale Genel Tik Ağırılığını Derecelendirme Ölçeği, motor ve vokal tiklerin şiddetiyle ilgili klinisyenin doldurduğu 11 maddeli görüşmedir (**EK-4**). Klinisyen başlangıçta, aile ve çocuğun ifadesine göre motor ve vokal tiklerin geçen hafta bulunup bulunmadığını, davranışı gözlemlerken kaydeder. Bunu takiben, klinisyen, motor ve vokal tiklerin şiddetini beş ayrı boyutta değerlendirir: sayı, sıklık, yoğunluk, karmaşıklık ve engelleme. Ayrıca YGTADÖ, kişilerarası, akademik ve mesleki alanlarda sorun yaşamaya odaklanan ayrı bir bozukluk derecelendirmesi içerir. 4 indeks skoru: total motor tik skoru (0-25), total vokal tik skoru (0-25), genel işlevsellik skoru (0-50) ve toplam şiddet (0-100) skorudur. Genel işlevsel bozulma; 0:bozulma

yok, 10: en az bozulma, 20: hafif şiddette bozulma, 30: orta şiddette bozulma, 40: belirgin bozulma, 50: ağır bozulma şeklinde derecelendirilir. Yüksek puan düzeyleri daha fazla bozulmaya işaret eder. Leckman ve ark. tarafından geliştirilen ölçeğin Türk örnekleme uygulaması ve geçerlik- güvenilirlik çalışması Zaimoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (272,273).

3.3. Araştırmanın etik yönü

Çalışma için yapılan etik kurul başvurusu, 17.03.2016 tarih ve 2016/778 protokol numarası ile ADÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (**EK-1**). Çalışmamız TPF-16036 proje numarası ile ADÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından destek alması onaylanmıştır.

3.4. Randomizasyon (Rasgeleleştirme) ve Körlük Yöntemi

Randomizasyon yöntemi uygulanmamıştır. Laboratuvar testlerinin çalışması körlük yöntemi ile yapılmıştır, araştırmacılar serum örneklerinin hangi hastalara ait olduğu konusunda bilgilendirilmemiştir.

3.5. Oksidatif stres parametrelerinin ölçümü

Hasta ve kontrol kanları bir gece açlık sonrası sabah saat 9-10 arasında alındıktan sonra santrifüj edilerek (1000 g, 10 dak.) serumları hemen ayrıldı. Analiz gününe kadar Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında derin dondurucuda (-85°C) saklandı.

Serum nitrik oksit (NO) düzeyi tayini

Nitrik Oksit (nitrit + nitrat) düzeyi, Navarro-Gonsalves ve arkadaşlarının kadmiyum indirgeme yönteminin bir modifikasyonu ile ölçüldü (274). Nitrat öncelikle kadmiyum ile nitrite indirgendi. Oluşan toplam nitrit ise Griess yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar, mikromol/litre ($\mu\text{mol /L}$) olarak verildi.

Serum malonildialdehit (MDA) düzeyi tayini

Serum MDA düzeyleri, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın, tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girerek 532 nm'de maksimum absorbanı veren renkli bir

kompleks oluşturması esasına dayanan Ohkawa 'nın metodu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (275). Sonuçların hesaplanmasında 1,1 ', 3,3' Tetraetoksipropan standart olarak kullanıldı. Sonuçlar, mikromol/litre ($\mu\text{mol /L}$) olarak verildi.

Serum süperoksit dismutaz1 (SOD1) tayini

Serum örneklerinde SOD1 düzeyleri Elabscience human ELISA kiti (katalog. No: E-EL-H1113, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. Guandong science and teknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 62,5, 125, 250,500,1000 ve 2000 pg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antikor kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA (DAR 800, Diagnostic Automation, CA 91302, USA) mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 37,5 pg/ml, çalışma aralığı 62,5-4000 pikogram/mililitre (pg/ml), deney içi $CV < \%10$ ve deneyler arası $CV < \%12$ olarak verilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

Serum Glutasyon peroksidaz1 (GPx1) düzeyi tayini

Serum örneklerinde GPx1 düzeyleri Elabscience human ELISA kiti (katalog. No: E-EL-H5410, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. Guandong science and teknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 31,25, 62,5, 125, 250,500 ve 1000 pg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antikor kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA (DAR 800, Diagnostic Automation, CA 91302, USA) mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 18,75 pg/ml, çalışma aralığı 31,25-2000 pikogram/mililitre (pg/ml), deney içi $CV < \%10$ ve deneyler arası $CV < \%12$ olarak verilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

Serum paroksonaz1(PON1) düzeyi tayini

Serum örneklerinde PON1 düzeyleri Elabscience human ELISA kiti (katalog. No: E-EL-H2298, Elabscience Biotechnology Co.,Ltd. Guandong science and teknogy park, WuHan, PRC) ile saptandı. Kit içeriğindeki stok standart çözelti kullanılarak 31,25, 62,5, 125, 250,500 ve 1000 pg/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Antikor kaplı 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA (DAR 800, Diagnostic Automation, CA 91302, USA) mikropalak okuyucu kullanılarak daha önce hazırlanan standart çözeltiler yardımıyla, 450 nm'de otomatik olarak hesaplandı. Kit içeriğine göre testin hassasiyeti 0,1 ng/ml, çalışma aralığı 0,16-10 nanogram/mililitre (ng/ml), deney içi CV<%10 ve deneyler arası CV<%12 olarak verilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak verilmiştir.

Serum total tiyol (SH) düzeyi tayini

Serum örneklerinde total tiyol düzeyleri relassay kolorimetrik kiti (Mega tıp sanayi ve tic. Limited şirketi, mücahitler mah. 52012 nolu cadde, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye) ile ölçüldü. Kit içeriğindeki standart çözelti kullanılarak (1000 umol/L) kalibrasyon grafiği çizildi. 96 kuyucuklu plak kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçları ELISA (DAR 800, Diagnostic Automation, CA 91302, USA) mikropalak okuyucu kullanılarak 405 nm'de okundu. Sonuçlar hesaplandı ve mikromol/litre ($\mu\text{mol/L}$) olarak ifade edildi.

3.6. İstatiksel analizler

Verilerin istatistik analizi SPSS Advanced Statistics 17.0 programı kullanılarak yapılmıştır (276). Tanımlayıcı istatistikler yapılırken frekans, yüzde, ortalama ve medyan değerleri hesaplanmıştır.

Veri dağılımlarının normalliği, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, ortalama ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasında dağılımların normal olduğu verilerde t-testi (Student t-testi), dağılımların normal olmadığı verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

İkiden fazla bağımsız grup verilerinin karşılaştırılmasında parametrik test koşullarının yerine getirildiği durumlarda One-Way Anova testi, parametrik test koşullarının yerine getirilmediği durumlarda Kruskal-Wallis testi uygulanarak p değerleri tespit edilmiştir. Gruplar arası anlamlı istatistiksel farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti amacıyla post hoc analiz testi yapılmıştır.

Çalışma gruplarındaki verilerin birbirleri ile olan ilişkisinde normal dağılan verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon analizi yapılarak korelasyon katsayıları hesaplanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

4.1. Sosyodemografik özellikler

Çalışmamızda 27 tik bozukluğu olan ve 27 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 54 çocuk ve ergen incelenmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Olgulara ait veriler tabloda gösterilmiştir (Tablo 11,12).

Tablo 11. Olguların yaş ve cinsiyet verileri

		Tik bozukluğu n=27	Kontrol n=27	p değeri
Yaş (yıl) (ortalama±standart sapma)		9,87 ±1.91	9,92 ±2,58	0.92*
Cinsiyet sayı (%)	Erkek	25 (%93)	25 (%93)	1
	Kız	2 (%7)	2 (%7)	
	Toplam	27 (%100)	27 (%100)	

*Student-t testi

Tablo 12. Olguların okul durumları

		Tik bozukluğu n=27 sayı (%)	Kontrol n=27 sayı (%)	p değeri
Okul durumu sayı (%)	İlkokul	15 (55,6)	14 (51,9)	0,76*
	Ortaokul	10 (37)	12 (44,4)	
	Lise	2 (7,4)	1 (3,7)	
	Okula gitmiyor	0 (0)	0 (0)	

*Ki-kare testi

Grupların ebeveyn özellikleri karşılaştırıldığında ebeveynlerin eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, yaşanılan yer, ailede kronik psikiyatrik hastalık ve ailede kronik fiziksel hastalık açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 13,14,15).

Tablo 13. Gruplara göre ebeveyn eğitim düzeyleri

		Tik bozukluğu n=27 sayı (%)	Kontrol n=27 sayı (%)	p değeri
Anne eğitim düzeyi	Okur yazar değil	2 (7,4)	0 (0)	0,24*
	Okuryazar	1 (3,7)	0 (0)	
	İlkokul mezunu	8 (29,6)	11 (40,7)	
	Ortaokul mezunu	6 (22,2)	3 (11,1)	
	Lise mezunu	5 (18,5)	10 (37,0)	
	Üniversite mezunu	5 (18,5)	3 (11,1)	
		Tik bozukluğu n=27 sayı (%)	Kontrol n=27 sayı (%)	
Baba eğitim düzeyi	Okur yazar değil	1 (3,7)	0 (0)	0,47*
	Okuryazar	1 (3,7)	0 (0)	
	İlkokul mezunu	10 (37)	7 (25,9)	
	Ortaokul mezunu	3 (11,1)	2 (7,4)	
	Lise mezunu	7 (25,9)	13 (48,1)	
	Üniversite mezunu	5 (18,5)	5 (18,5)	

*Ki-kare testi

Tablo 14. Grupların sosyoekonomik düzey ve yaşadıkları yer verileri

		Tik bozukluğu n=27 sayı (%)	Kontrol n=27 sayı (%)	p değeri
Sosyoekonomik durum	Düşük (0-1500 TL)	5 (18,5)	4 (14,8)	0,92*
	Orta (1500-3000 TL)	10 (37)	11(40,7)	
	İyi (3000 TL ve üzeri)	12 (44,4)	12 (44,4)	
Yaşanılan yer	Kentsel	23 (85,2)	23 (85,2)	1*
	Kırsal	4 (14,8)	4 (14,8)	

*Ki-kare testi

Tablo 15. Ailede psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalık öyküsü

		Tik bozukluğu n=27 sayı (%)	Kontrol n=27 sayı (%)	p değeri
Ailede psikiyatrik hastalık	Var	5 (18,5)	5 (18,5)	1*
	Yok	22 (81,5)	22 (81,5)	
Ailede kronik tıbbi hastalık	Var	3 (11,1)	3 (11,1)	1*
	Yok	24 (88,9)	24 (88,9)	

*Ki-kare testi

4.2. Tik bozukluğu grubu klinik özellikleri

Tik bozukluğu tanısı olan 27 çocuk ve ergenin 14'ü (%51,9) Tourette Sendromu (TS), 13'ü (49,2) Kronik Motor Tik Bozukluğu (KMTB) tanısı almıştır. Kronik Vokal Tik Bozukluğu (KVTB) tanısı alan olgu bulunmamaktadır. Tanıya göre yaş ve cinsiyet

özellikleri incelendiğinde TS ve KMTB olan olgular arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlemlenmemiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Tik bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin yaş ve cinsiyet verileri

		Tourette sendromu n=14 sayı (%)	Kronik Motor Tik Bozukluğu n=13 sayı (%)	p değeri
Yaş (yıl) (ortalama±standart sapma)		10,18 ±2,32	9,54 ± 1.39	0,91*
Cinsiyet	Erkek	14 (%100)	11 (%84,6)	
	Kız	0 (%0)	2 (%15,4)	

*Student-t testi

Tik bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin motor ve vokal tiklerinin başlangıç yaşlarının ortalaması tablo 17’de gösterilmiştir. TS ve KMTB olgularında motor tiklerin başlangıç yaşları ortalaması arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlemlenmemiştir. TS grubunda motor ve vokal tik başlangıç yaşları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir (tablo 18).

Tablo 17. Tik bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin motor tik başlangıç yaşları verileri

	Tourette sendromu (n=14)	Kronik Motor Tik Bozukluğu (n=13)	p değeri
Motor tik başlangıç yaşı (yıl) (ortalama±standart sapma)	7,71 ± 2,15	6,81 ± 1,58	0,19*

*Student-t testi

Tablo 18. Tourette sendromu tanısı alan çocuk ve ergenlerin motor ve vokal tik başlangıç yaşı verileri

	Motor tik başlangıç yaşı (yıl) (ortalama±standart sapma)	Vokal tik başlangıç yaşı (yıl) (ortalama±standart sapma)	p değeri
Tourette Sendromu(n=14)	7,71 ± 2,15	8,57 ± 2,16	0,03*

*Student-t testi

Tik bozukluğu tanısı alan olgularda belirtilerin şiddetini değerlendirmek için kullanılan Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ)'de motor tiklerin toplam puanı, vokal tiklerin toplam puanı, genel işlevsellikte bozulma puanı ve toplam ölçek puanı hesaplanmış ve medyan, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. TS ve KMTB olguları arasında motor tikler, vokal tikler, genel işlevsellik ve toplam ölçek puanları açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlemlenmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Tik bozukluğu tanısı alan çocuk ve ergenlerin YGTADÖ alt ölçek puanları

	Tourette Sendromu (n=14)	Kronik Motor Tik Bozukluğu (n=13)	p değeri
YGTADÖ Motor tik puanı Medyan (minimum-maksimum)	10 (5-14)	10 (7-14)	0,39*
YGTADÖ Vokal tik puanı Medyan (minimum-maksimum)	6 (4-11)	-	-
YGTADÖ Genel işlevsellik puanı Medyan (minimum-maksimum)	25 (10-30)	30 (10-30)	0,77*
YGTADÖ Toplam ölçek puanı Medyan (minimum-maksimum)	41,5 (21-52)	39 (17-44)	0,16*

*Mann Whitney U testi, YGTADÖ: Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği

4.3. Oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi

Tik bozukluğu grubunda çalışmaya alınan 27 olgudan 2'sinin oksidatif stres parametreleri serum rneklelerinin kaybı nedeniyle değerlendirilememiştir. Bu 2 olgu kronik motor tik bozukluğu (KMTB) tanısı almıştır. Kronik motor tik bozukluğu grubundaki 13 olgudan 11'inin, Tourette sendromu grubundaki 14 olgunun tamamının ve kontrol grubundaki 27 olgunun tamamının oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir.

Tik bozukluğu ve kontrol grubunda saptanan oksidatif stres parametlerine ait değerler aşağıda gösterilmiştir (Tablo 20). Tik bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre yalnızca NO değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Oksidan moleküllerden olan MDA da tik bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Antioksidan moleküllerden GPx1 ve tiyol değerleri tik bozukluğu grubundakontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, PON1 ve SOD1 değerleri kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır ancak antioksidan parametre değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 20. Çalışma grupları oksidatif stres parametreleri

	Tik bozukluğu (n=25)	Kontrol (n=27)	p değeri
NO (µmol /L) ortalama±standart sapma	6,82 ± 1	5,85 ± 0,78	<0,001*
MDA(µmol /L) medyan (min-max)	6,62 (5,34-23,72)	6,32 (3,70-10,86)	0,161**
PON1 (ng/ml) medyan (min-max)	2,75 (0,36-4,79)	2,87 (0,54-4,66)	0,436**
SOD1 (pg/ml) medyan (min-max)	3661,5 (2221,5- 3976,5)	3861 (771,5-4041,5)	0,059**
GPX1 (pg/ml) ortalama±standart sapma	259,9 ± 178,9	222,5 ± 111,1	0,365*
Total Thiol(µmol /L) medyan (min-max)	875 (752,90- 1054,80)	872,30 (750,20-1307,10)	0,836**

NO: Nitrik oksit, MDA: Malondialdehid, PON1: Paraoksonaz1, SOD1: Süperoksid dismutaz1, GPX1: Glutasyon peroksidaz1, *Student-t testi, **Mann-Whitney U testi

Tourette sendromu (TS), kronik motor tik bozukluğu (KMTB) ve kontrol grupları oksidatif stres parametreleri açısından incelendiğinde üç grup arasında sadece NO değerleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık gözlemlenmektedir (Tablo 21). Post hoc bonferroni testi uygulandığında NO değerleri açısından gruplar arası anlamlı farklılığa yol açan grupların TS ve kontrol grupları olduğu tespit edilmiştir. TS grubunda NO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 21. TS, KMTB ve kontrol gruplarının oksidatif stres parametreleri

	Tourette Sendromu (n=14)	Kronik motor tik bozukluğu (n=11)	Kontrol (n =27)	p değeri
NO (µmol /L) ortalama±standart sapma	7,03 ± 1,08	6,57 ± 0,87	5,85 ± 0,78	0,001*
MDA(µmol /L) medyan (min-max)	7,21 (5,34-12,92)	6,08 (5,54-23,72)	6,32 (3,70-10,86)	0,102**
PON1 (ng/ml) medyan (min-max)	2,90 (0,60-4,79)	2,70 (0,36-4,67)	2,87 (0,54-4,66)	0,695**
SOD1 (pg/ml) medyan (min-max)	3686,5 (2221,5-3971,5)	3646,5 (3021,5-3976,5)	3861(771,5-4041,5)	0,168**
GPX1 (pg/ml) ortalama±standart sapma	293,9 ± 216,1	216,8± 111,4	222,5 ± 111,1	0,288*
Total Thiol(µmol /L) medyan (min-max)	877 (758,20-1019,90)	875 (752,90-1054,80)	872,30 (750,20-1307,10)	0,927**

NO: Nitrik oksit, MDA: Malondialdehid, PON1: Paraoksonaz1, SOD1: Süperoksid dismutaz1, GPX1: Glutasyon peroksidaz1, *One-Way anova ve **Kruskal Wallis testleri

Oksidatif stres parametreleri ile Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (tablo 22).

Tablo 22. YGTADÖ toplam ölçek puanları ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

	NO (μ mol /L)	MDA (μ mol /L)	PON1 (ng/ml)	SOD1 (pg/ml)	GPX1 (pg/ml)	Total Thiol(μ mol /L)
YGTADÖ Toplam ölçek puanı	r= 0,16 p= 0,43	r= 0,06 p= 0,77	r= -0,05 p= 0,81	r= 0,28 p= 0,17	r= -0,07 p= 0,73	r= 0,12 p= 0,56
YGTADÖ Genel işlevsellik puanı	r= -0,01 p= 0,95	r=- 0,07 p= 0,74	r= -0,01 p= 0,97	r= 0,25 p= 0,23	r= -0,12 p= 0,57	r= 0,16 p= 0,44
YGTADÖ Motor tik puanı	r= 0,16 p= 0,45	r= 0,14 p= 0,49	r= 0,02 p= 0,93	r= -0,05 p= 0,83	r= 0,14 p= 0,50	r=-0,04 p= 0,86
YGTADÖ Vokal tik puanı	r= 0,17 p= 0,42	r= 0,29 p= 0,17	r= -0,11 p= 0,61	r= 0,20 p= 0,35	r= -0,07 p= 0,76	r= 0,01 p= 0,97

Spearman korelasyon testi, YGTADÖ: Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği

Oksidatif stres parametrelerinin hastaların yaşı ve hastalık süreleri ile korelasyonları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 23,24).

Tablo 23. Yaş ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

	NO (μ mol /L)	MDA (μ mol /L)	PON1 (ng/ml)	SOD1 (pg/ml)	GPX1 (pg/ml)	Total Thiol(μ mol /L)
Yaş (yıl)	r= 0,08 p= 0,56	r= 0,01 p= 0,99	r= -0,12 p= 0,40	r= 0,03 p= 0,83	r= 0,07 p= 0,62	r= 0,27 p= 0,60

Spearman korelasyon testi

Tablo 24. Hastalık süresi ile oksidatif stres parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

	NO (μmol /L)	MDA (μmol /L)	PON1 (ng/ml)	SOD1 (pg/ml)	GPX1 (pg/ml)	Total Thiol(μmol /L)
Hastalık süresi (yıl)	r= 0,09 p= 0,66	r= -0,03 p= 0,90	r= 0,14 p= 0,52	r= -0,11 p= 0,60	r= 0,10 p= 0,65	r= 0,01 p= 0,98

Spearman korelasyon testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ek psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalığı olmayan tik bozukluğu tanılı 27 çocuk ve ergen hastanın sosyodemografik özellikleri ve Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) puanları, iki tane kayıp veri olması nedeniyle 25 tik bozukluğu hastasının oksidatif stres parametreleri ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş ek psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalığı olmayan 27 sağlıklı çocuk ve ergenin sosyodemografik özellikleri ve oksidatif stres parametreleri değerlendirildi ve gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Yaş ve cinsiyetin çalışma sonuçlarına etkisini azaltmak için kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilerek oluşturulmuştur. Bu nedenle tik bozukluğu grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Tik bozukluklarının erkeklerde kızlara oranla yaklaşık 3 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir (24). Çalışmamızda tik bozukluğu grubunda erkek sayısı kızlara oranla 12,5 kat daha fazlaydı. Bu nedenle cinsiyet oranları genel tik bozukluğu popülasyonunu yansıtmamaktadır. Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında çalışma sonuçlarını etkileyecek anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Tik bozukluklarının ailelerin sosyoekonomik durumlarıyla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada düşük maternal sosyoekonomik durumun tik bozuklukları ortaya çıkma riskini iki kat arttırdığı saptanmıştır (277). Çalışmamızda tik bozukluğu grubunda düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin oranı %18,5 gibi düşük bir orandı. Çalışmanın yapıldığı Aydın iline ait sosyodemografik özellikler ve düşük örneklem sayısı nedeni ile sonuçların genel popülasyonu yansıtmadığı tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda tik bozukluğu grubunda eşlik eden tanıların sonuçları etkilememesi adına DSM-IV TR'ye göre sadece tik bozukluğu tanısı olan çocuk ve gençler alınmıştır. Tik bozukluklarında ek psikiyatrik tanıların oranının oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Kanada'da yapılan bir araştırmada TS olan 3500 birey içinde ek hastalığı bulunmayan pür TS olanların oranı %12 bulunmuştur (133). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 400 TS olgusunda pür TS olguların oranı benzer şekilde %13,5 olarak bulunmuştur (134). Rizzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşları 7 ile 17 arasında değişen TS olan 92 bireyde pür TS olanların oranının diğer çalışmalardan

farklı olarak %49,8 bulunması dikkat çekicidir (278). Literatürde kronik tik bozukluklarının TS'ye göre daha sık görüldüğü bildirilmişken (1,15), KVTB prevalansının diğer kronik tik bozukluğu türlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (2,15,279,280). Çalışmamızda pür tik bozukluğuna sahip olguların %51,9'u Tourette Sendromu (TS), %48,1'i Kronik Motor Tik Bozukluğu (KMTB) tanısı almıştır. Kronik Vokal Tik Bozukluğu (KVTB) tanısı alan olgu yoktur. Çalışmamızda tik bozukluğu türleriyle ilgili genel oranlara bakıldığında mevcut literatürle uyumlu sonuçlar bulunmaktadır. Örneklem sayısının artırılması ile daha doğru sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmüştür.

Tik bozukluklarında motor tiklerin 4-6 yaş civarında başladığı (27), vokal tiklerin ise motor tiklerden 1-2 yıl sonra başladığı bilinmektedir (28). Çalışmamızda KMTB grubunda motor tiklerin başlangıç yaşı TS grubuna göre daha düşük saptanmış olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. TS grubunda motor ve vokal tik başlangıç yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında motor tiklerin başlangıç yaşının vokal tiklere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonucun literatürle uyumlu olduğu gözlemlenmektedir.

Yale Genel Tik Ağırlığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ), motor ve vokal tiklerin sayısı, sıklık, şiddet, karmaşıklık ve günlük faaliyetleri engellemeleri ile ilgili derecelendirmenin yapıldığı klinisyen tarafından doldurulan bir ölçektir. Yüksek skorlar daha fazla bozulmaya işaret eder. Çalışmamızda TS ve KMTB grupları arasında YGTADÖ alt ölçek puanları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. İki grup arasında motor tik puanları birbirine yakın iken, genel işlevsellik puanı KMTB grubunda daha yüksek, toplam ölçek puanları TS grubunda daha yüksek bulunmuştur. Toplam ölçek puanında vokal tik puanlarının da hesaba katılması nedeniyle TS grubunda daha yüksek bulunması tutarlıyken, genel işlevsellikteki bozulmanın KMTB grubunda daha fazla bulunması ilgi çekicidir. Motor tiklerin başlangıç yaşının KMTB grubunda TS grubuna göre daha düşük bulunması, KMTB grubunda işlevsellikteki bozulmanın daha fazla olmasına neden olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Serbest radikaller vücutta normal metabolik işleyiş sırasında ortaya çıkarlar. Vücutta oksidan ve antioksidan sistemler denge halindedir. Düzenli işleyen antioksidan savunma sistemi oksidatif strese karşı koruyucudur (222).

Tik bozukluğunda hastalığın etiopatogenezinde genetik, çevresel ve biyokimyasal faktörler rol almaktadır. Son yıllarda TB'da yapılan biyolojik çalışmalar artmaktadır (52,281,282). Ancak hastalığın biyokimyasal temellerine yönelik çok az çalışma olup, bu konuda yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle bu çalışma önem taşımaktadır.

Tik bozukluğu hastalarında, bazı oksidan ve antioksidan parametreleri değerlendirilerek, hastalığın etiopatogenezinde oksidatif stresin etkisini incelemek amacıyla yapılan bu araştırma sonucunda; tik bozukluğu grubunda oksidan NO düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Lipid peroksidanı olan MDA düzeylerinin tik bozukluğu grubunda kontrollere göre yüksek olma eğiliminde olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bazı psikiyatrik hastalıklarla NO ve MDA arasındaki ilişki birçok çalışmada değerlendirilmiştir.

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve Tourette sendromu (TS), genellikle erken çocukluk döneminde başlayan ve yaşamboyu süren nörogelişimsel bozukluklardır. Son yirmi yılda bu üç nörogelişimsel bozukluğun hızında artış olmuştur (283). Bu artışın nedenleri ile ilgili tartışmalar devam ederken oksidatif stresin rolü ile ilgili çalışmalar da artış gözlemlenmektedir. 5'i çocuk ve ergenlerde, 1'i yetişkinlerde olmak üzere toplam 6 çalışmanın dahil edildiği DEHB ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir meta-analiz çalışmasında DEHB ve total antioksidan status (TAS) arasında anlamlı ilişki bulunmazken DEHB ve oksidatif stres arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (8). DEHB'li 45 çocuğun sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı bir çalışmada NO düzeyleri DEHB grubunda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(284). Ceylan ve ark. (2010), DEHB'li çocuk ve ergenler ile yaptıkları çalışmada MDA düzeylerinin DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (7). Zoroglu ve ark. (2003) ile Sweeten ve ark. (2004) otizmlili çocuklarda yaptıkları çalışmalarda plazma oksidan

aracılı hasarın göstergesi olarak nitrit ve nitrat seviyelerinin kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğunu bildirmişlerdir (285,286). Meguid ve ark. (2011), yaşları 3-10 arasında değişen 20 otizmlili çocuk ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada otizmlili çocukların MDA değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (287). Diğer psikiyatrik bozukluklarda NO ve MDA ile ilgili çocuk ve ergenlerde yapılmış çalışmalar bulunmasa da yetişkinlerde şizofreni ve bipolar bozukluk, OKB, sosyal fobi gibi psikiyatrik bozukluklarda yapılmış çalışmalarda sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında NO ve MDA düzeyleri hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (257,258,288–291). Yapılan çalışmalarda hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre oksidatif stres parametrelerinin yüksek bulunması çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Çalışmamızda NO düzeyindeki istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklılığın alt gruplar incelendiğinde Tourette sendromu (TS) ve kontrol grubu arasında farklılıktan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Kronik motor tik bozukluğu grubunda da NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmeyen MDA düzeyleri incelendiğinde genel olarak tik bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen, alt gruplar incelendiğinde TS grubunda kontrol grubuna göre yüksek, KMTB grubunda kontrol grubuna göre düşük değerler saptanmıştır. Çalışmamız, mevcut literatür incelendiğinde tik bozukluklarında serum NO ve MDA düzeylerinin ilk kez incelendiği çalışma olma özelliğine sahiptir.

Otizmlili çocuklarda oksidatif stresle ilişkili parametrelerin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında 4 çalışmada eritrosit GPx düzeyleri otizm grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunurken, diğer biyolojik örneklerde (plazma, tam kan, platelet gibi) GPx düzeylerini inceleyen 4 çalışmada otizm grubunda GPx düzeyleri anlamlı olarak yüksek, 2 çalışmada da GPx düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yalnızca bir çalışmada anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Aynı meta analiz verilerine göre eritrosit, plazma ve platelet SOD aktivitelerini değerlendiren çalışmalardan 5'inde otizm grubunda yüksek SOD aktivitesi, 2'sinde kontrol grubunda yüksek SOD aktivitesi bulunurken, 5 çalışmada da gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (292). Daha önce tedavi almamış 7-17 yaş arası 31 OKB'li

çocukta yapılan çalışmada GPx düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunurken SOD düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (293). Meta analize göre GPx ve SOD değerleri ile ilgili çelişkili sonuçlar örneklem sayılarının düşük olması, vitamin, antioksidan desteği alma gibi karıştırıcı faktörler, çalışma grubu seçimiyle ilgili yanlılıklar ve oksidatif parametrelerin plazma, tam kan, platelet gibi farklı biyolojik örneklerde değerlendirilmesi gibi nedenlere bağlanmıştır. Bir diğer antioksidan molekül PON ile psikiyatrik hastalık örnekleminde yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Otizmlilerle çocuklar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada otizm grubunda PON1 aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (294). Sezen ve ark. (2016), DEHB'li çocuklarda sağlıklı kontrollere oranla PON aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir(295). Oztop ve ark., (2012), 30 DEHB'li çocuğu sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmada DEHB grubunda PON1 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek saptamışlardır (296). Aynı çalışmada tiyol düzeyleri de DEHB'li çocuklarda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde tiyol düzeylerinin incelendiği çocuk ve ergen yaş grubunda yapılmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Tedavi edilmemiş yetişkin şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada tiyol seviyelerinin kontrol grubuna oranla düşük olduğu, disülfid seviyelerinin kontrol grubunda daha düşük olduğu tespit edilmiştir (297). Çalışmamızda antioksidan parametrelerden serum GPx1 ve tiyol düzeyleri tik bozukluğu grubunda kontrollere göre yüksek, kontrol grubunda ise PON1 ve SOD1 düzeyleri tik bozukluğu grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu antioksidan enzimlerle ilgili olarak tik bozukluklarında herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Diğer psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde de farklılıklar göze çarpmaktadır. Farklı çalışmalarda ortaya çıkan farklı sonuçların çalışmamızda bazı antioksidan parametrelerin hasta grubunda daha yüksek, bazılarının daha düşük tespit edilmesiyle uyumlu gözükmektedir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde oksidan ve antioksidan parametre değerlerinin genel olarak tik bozukluğu grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek tespit edilmesi,

belirgin olarak artmış oksidanlara artmış antioksidan yanıtı ve tik bozukluklarında oksidatif stresin olası etiyolojik rolünü düşündürmektedir.

Tik bozukluğu etyolojisinde dopamin başta olmak üzere, nörotransmitterlerle ilgili disregülasyon suçlanmaktadır (103,105,298). Dopaminle ilgili TS'de dopamin aşırı uyarılması, aşırı hassas dopamin reseptörleri, presinaptik dopaminde anormallik ve dopaminin tonik-fazik disfonksiyonu hipotezleri öne sürülmüştür (299). Görüntüleme çalışmalarında striatum ve prefrontal kortekste dopaminerjik aktivitenin arttığı gösterilmiştir (300). Postmortem çalışmalarda dopamin taşıyıcı moleküllerin sayısı ve reseptörlerde artmış afinitenin gösterilmesi dopaminerjik aktivite artışının diğer kanıtlarıdır (301). Dopaminerjik, noradrenerjik ve glutamaterjik aşırı aktivitenin nörotransmitterlerin ekstrasellüler alanda birikmesiyle reaktif oksijen ve nitrojen türlerini üretilen sitotoksisiteyi indüklediği gösterilmiştir (302–304) ve bu sitotoksistenin nöronlara özgü olduğu ileri sürülmüştür (303). Bu ilişki tik bozukluklarında direkt olarak araştırılmamış olsa da tik bozuklukları etiopatogenezde etkisi gösterilmiş nörotransmitter disregülasyonunun oksidatif strese yol açabileceğini düşündürmektedir.

Oksidatif stresin hücrelerin erken yaşlanmasıyla ilişkili olduğu bilinir ve doku inflamasyonuna, hücre membran hasarına, otoimmüniteye ve hücre ölümüne yol açabilir (305). Oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidlerin ve bunların yan ürünlerinin membran fonksiyonlarının ve bütünlüğünün kaybolmasına neden olduğu bilinmektedir (236). Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA'nın da hücre membranına toksik olduğu bilinmektedir (237). Membran fosfolipid anormallikleri, şizofreni, disleksi gibi birçok psikiyatrik/davranışsal bozuklukta bildirilmiştir (306,307). Oksidatif stresin membran fosfolipid anormalliklerine yol açarak tik bozuklukları etiopatogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tik bozukluklarında membran fosfolipid anormalliklerinin gösterildiği direkt çalışmalar bulunmasa da ortak etiopatogenezin paylaşıldığı diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda gösterilen ilişki etiopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmaların önünü açmaktadır.

Mikroglialar beyin primer enflamatuvar hücreleridirler. Normal beyin gelişimi, homeostaz, sinaptik fonksiyon ve nörogenesis için mikrogliaların gerekli oldukları bilinmektedir (308,309). Beyin dokusunda mikroglialar tarafından üretilen reaktif

oksijen ürünleri, nöronlar ve glialar arasındaki sinaptik ve non-sinaptik iletişimi düzenler (310). Enflamasyonda aktive edilen glial hücreler tarafından aşırı miktarda serbest radikallerin üretilmesi gibi nöroinflamatuvar süreçler ile oksidatif stres arasında bağlantının kanıtları bulunmaktadır (311). Mikroglial disregülasyon, tik bozuklukları ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda son yıllarda ilgi çeken bir faktör olarak araştırılmaktadır (250). Tourette sendromlu hastalarda yapılmış bazal ganglionlara odaklanan postmortem bir çalışmada striatumda CD45+ mikroglial hücrelerin arttığı gösterilmiştir (312). Diğer bir çalışmada PET görüntüleme yöntemi kullanarak TS'li çocuklarda bilateral kaudat çekirdeklerinde artmış mikroglial aktivasyonu göstermişlerdir (313). Hayvan çalışmaları da artmış mikroglial aktivasyonu desteklemektedir (314). Otizmde de dorsolateral prefrontal kortekste mikroglial hücrelerin sayısında ve yoğunluğunda artış gösterilmiştir (315). Mikroglial hücrelerin sayısında ve aktivitelerindeki artışın ROS aracılı oksidatif hasara yol açarak tik bozuklukları etiopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülebilir. Bu ilişkiyi değerlendirebilecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı güçlü yanlar ve kısıtlılıklar bulunmaktadır. Sonuçları etkilememesi adına komorbid psikiyatrik ve kronik tıbbi hastalığı olmayan yalnızca tik bozukluklu çocuk ve ergenlerin çalışmaya dahil edilmesi çalışmamızın güçlü yanlarından biridir. Örneklem sayısının düşük olması tik bozukluğu alt gruplarındaki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılmasını güçleştirmiş olabilir. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık oksidatif stres parametrelerinin kesitsel olarak değerlendirilmesidir. Her ne kadar oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek faktörler en aza indirgenmeye çalışılsa da aynı örneklem grubuyla parametrelerin tekrar değerlendirilmesi daha doğru sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stres birçok kez araştırılmış olmasına karşın tik bozukluklarında oksidatif stresin incelendiği herhangi bir çalışma mevcut literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamız tik bozukluklarında oksidatif stresin değerlendirilmesi açısından birçok yönüyle ilk olma özelliklerine sahiptir. Oksidatif stresin önemli belirteçleri arasında yer alan NO ve MDA düzeyleri, antioksidan sistemin önemli molekülleri olan SOD1, GPx, PON1 ve total tiyol düzeyleri tik bozukluklarında ilk kez çalışmamızda incelenmiştir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak NO düzeyleri tik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, MDA düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda antioksidan moleküllerin düzeyleri açısından hasta ve kontrol gruplarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı yoksa psikiyatrik bozukların ya da psikiyatrik bozukluklara bağlı stresin mi oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçlarına göre tam bir görüş birliği sağlanamadığından, psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bu konuda daha fazla hayvan ve klinik çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

ÖZET

Tik bozukluklarında oksidatif stresin incelenmesi

Amaç ve hipotez: Tik bozuklukları çocukluk çağının sık görülen nörogelişimsel bozukluklarından biri olmasına rağmen etiyolojisi ve patofizyolojisi hakkındaki kısıtlı bilgiler hastalığa olan ilgiyi artırmaktadır. Tik bozukluklarının etyopatogenezinde genetik, çevresel, biyokimyasal nedenler gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Tik bozukluklarında biyokimyasal nedenlerine yönelik çok az çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, oksidatif stres parametreleri ile tik bozuklukları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya DSM-IV TR tanı ölçütlerine göre tik bozukluğu tanısı almış, ek psikiyatrik ve kronik fiziksel hastalığı olmayan 6-17 yaş arasında 27 olgu ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 27 sağlıklı gönüllü alındı. Olgu grubuna sosyodemografik veri formu, yarı yapılandırılmış 'Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu' (ÇDŞG-ŞY), Yale Genel Tik Ağırılığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) ve sağlıklı gönüllülere sosyodemografik veri formu ve yarı yapılandırılmış '(ÇDŞG-ŞY) uygulanmıştır. Kan örnekleri alınmış hasta ve sağlıklı gönüllülerin serum örneklerinin 2cc'lik kısmından oksidatif stres parametrelerinden malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) ve antioksidan moleküller süperoksit dismutaz-1 (SOD1), glutatyon peroksidaz-1 (GPx1), paraoksonaz-1 (PON1) ve tiyol düzeylerine bakılıp oksidatif stres değerleri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arası farklılıklar ve oksidatif stres değerlerinin hastalık şiddetiyle ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Oksidatif stres parametrelerinden biri olan NO, tik bozukluğu grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu. Lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tik bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Antioksidan belirteçler SOD-1, GPx, PON-1 ve tiyol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Oksidatif stres parametreleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma tik bozukluklarında oksidatif stresin incelendiği ilk çalışmadır. Bu çalışma, oksidan ve antioksidan parametrelerin yüksek düzeyde olması nedeniyle tik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde oksidatif stresin varlığını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Tik bozuklukları, çocuk ve ergen, oksidatif stres.

İletişim adresi: nvztylmz89@gmail.com



İNGİLİZCE BAŞLIK ve ÖZET (SUMMARY)

Evaluation of oxidative stress in tic disorder

Aim and hypothesis: Though tic disorders is one of the most common neurodevelopmental disorders in childhood, limited information about the etiology and pathophysiology of tic disorders increases the interest in the disorder. Many factors such as genetic, environmental and biochemical factors play a role in the etiopathogenesis of tic disorders. Few studies have been conducted on the biochemical causes of Tic Disorders. The aim of this study is to examine the relationship between oxidative stress parameters and tic disorders.

Method: According to DSM-IV TR diagnostic criteria, 27 patients between the ages of 6-17 who had diagnosed tic disorder and had no additional psychiatric and chronic physical illness and age and sex matched 27 healthy volunteers were included in the study. Sociodemographic data form, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) and Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) were applied to the case group and sociodemographic data form and Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) were applied to healthy volunteers. Malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) which are oxidative stress markers levels and superoxide dismutase-1 (SOD-1), glutathione peroxidase-1 (GPx-1), paraoxonase-1 (PON-1) and thiol which are antioxidant molecules levels were investigated in serum samples of blood samples taken from cases and healthy volunteers. The relationship between oxidative stress and disease severity, and differences between the groups oxidative stress level were examined.

Results: One of the oxidative stress parameters, NO levels were significantly higher in the tic disorder group (including subgroups, Tourette syndrome and chronic motor tic disorder) than in the control group. Lipid peroxidation indicator, MDA although levels it was not statistically significant, it was found higher in the tic disorder group than in the control group. There was no significant difference between groups in

antioxidant markers SOD-1, GPx, PON-1 and thiol levels. There was no significant relationship between oxidative stress parameters and disease severity.

Conclusion: This is the first study to examine oxidative stress in tic disorder. This study supports the presence of oxidative stress due to high levels of oxidant and antioxidant parameters in children and adolescents with tic disorder.

Key words: Tic disorder, child and adolescent, oxidative stress.



KAYNAKLAR

1. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2: Tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *Journal of Psychosomatic Research*. 2008, p. 473–86.
2. Khalifa N, Von Knorring AL. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:315–9.
3. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50e89 years (Bruneck Study cohort): A population-based study. *Lancet Neurol* 2005;4:815e20.
4. Ünal D, Akdem DI. The neurobiology of tourette syndrome. *Turk Psikiyat Derg* 2016; 27:1–11.
5. Sies H. *Biochemistry of Oxidative Stress*. Angewandte Chemie International Edition in English. 1986, p. 1058–71.
6. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* [Internet] 1997; 82:291–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/expphysiol.1997.sp004024>
7. Ceylan M, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2010; 34:1491–4.
8. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone S V. Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* [Internet] 2015; 19:915–24. Available from: <http://jad.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1087054713510354>
9. Al-Gadani Y, El-Ansary A, Attas O, Al-Ayadhi L. Metabolic biomarkers related to oxidative stress and antioxidant status in Saudi autistic children. *Clin Biochem* [Internet] The Canadian Society of Clinical Chemists, 2009; 42:1032–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.03.011>
10. Newman S. J.-M. G. Itard's 1825 study: movement and the science of the human mind. *Hist Psychiatry* [Internet] 2010; 21:67–78. Available from: <http://hpy.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0957154X09338336>
11. Nortz M, Finger S, Albert G, Brutus E. Gilles de la. 1885;
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd Edition)*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd Edition. 1980, 1-507 p.
13. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®* [Internet]. American Psychiatric Association. 2000, 197-202 p. Available from: <https://login.ezproxy.utas.edu.au/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cab02831a&AN=UTas.b1825381&site=eds-live>
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)*. *Diagnostic Stat Man Ment Disord 4th Ed TR* 2013;280.
15. Cubo E, Trejo Gabriel Y Galán JM, Villaverde VA, Sáez Velasco S, Delgado Benito V, Vicente MacArrón J, Guevara JC, Louis ED, Benito-León J. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: A population-based study. *Pediatr Neurol* [Internet] Elsevier Inc., 2011; 45:100–8. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.03.003>
16. Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, Como PG, Brower C, Eapen S, Andresen EM, Miller B. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology* [Internet] 2001; 57:1383–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673576>
 17. Linazasoro G, Van Blercom N, Ortiz de Zárata C. Prevalence of Tic disorder in two schools in the basque country: Results and methodological caveats. *Mov Disord* 2006; 21:2106–9.
 18. Snider L a, Seligman LD, Ketchen BR, Levitt SJ, Bates LR, Garvey M a, Swedo SE. Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics* 2002; 110:331–6.
 19. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68:326–37.
 20. Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective. *J Psychosom Res* [Internet] Elsevier Inc., 2009; 67:475–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.07.010>
 21. Scahill L, Sukhodolsky DG, Williams SK, Leckman JF. Public health significance of tic disorders in children and adolescents. *Adv Neurol* [Internet] 2005; 96:240–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16383223>
 22. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol* [Internet] Elsevier Inc., 2012; 47:77–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759682>
 23. Kerbeshian J, Burd L (1992). Epidemiology and comorbidity. The North Dakota prevalence studies of Tourette syndrome and other developmental disorders. *Advances in Neurology*, 58:67-74.
 24. Scahill L, Bitsko RH, Visser SN, Blumberg SJ. Prevalence of diagnosed tourette syndrome in persons aged 6-17 years - United States, 2007. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet] 2009; 58:581–5. Available from: <http://www.cabdirect.org/abstracts/20093179845.html;jsessionid=F4F15AE19F3DECDB2226F7245C211364>
 25. Mol Debes NMM, Hjalgrim H, Skov L. Validation of the presence of comorbidities in a Danish clinical cohort of children with Tourette syndrome. *J Child Neurol* [Internet] 2008; 23:1017–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827268>
 26. Singer HS. Tourette syndrome and other tic disorders. *Handb Clin Neurol* 2011; 100:641–57.
 27. Leckman JF, Peterson BS CD. No Title. In *Tic Disorders*: In Lewis M (editor) *Child and Adolescent Psychiatry* Baltimore: Williams and Wilkins 2002, p. 735–44.
 28. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsovich L, Zhang H, Leckman JF. Adulthood Outcome of Tic and Obsessive-Compulsive Symptom Severity in Children With Tourette Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet] 2006; 160:65. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.160.1.65>

29. Banaschewski T, Woerner W, Rothenberger A. Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: Developmental aspects in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:700–3.
30. McMahon WM, Carter AS, Fredine N, Pauls DL. Children at familial risk for Tourette's disorder: Child and parent diagnoses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 121B:105–11.
31. Price RA, Kenneth K, Pauls DL, Leckman JF. A Twin Study of Tourette Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:815–20.
32. State MW. The genetics of child psychiatric disorders: Focus on autism and tourette syndrome. *Neuron* [Internet] Elsevier Inc., 2010; 68:254–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.004>
33. Du J-C, Chiu T-F, Lee K-M, Wu H-L, Yang Y-C, Hsu S-Y, Sun C-S, Hwang B, Leckman JF. Tourette syndrome in children: an updated review. *Pediatr Neonatol* [Internet] 2010; 51:255–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951354> http://pdn.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiImageURL&_cid=277417&_user=1592544&_pii=S1875957210600502&_check=y&_origin=article&_zone=toolbar&_coverDate=2010--31&view=c&originContentFamily=serial&wchp=dGLzVI
34. Dietrich A, Fernandez T V., King RA, State MW, Tischfield JA, Hoekstra PJ, Heiman GA. The Tourette International Collaborative Genetics (TIC Genetics) study, finding the genes causing Tourette syndrome: objectives and methods. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 24:141–51.
35. Yoon DY, Rippel CA, Kobets AJ, Morris CM, Lee JE, Williams PN, Bridges DD, Vandenberg DJ, Shugart YY, Singer HS. Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: Association with the DAT gene (SLC6A3). *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144:605–10.
36. Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* [Internet] 1992; 42:652–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549232>
37. Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, Pauls DL. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:220–6.
38. Mathews C a., Bimson B, Lowe TL, Herrera LD, Budman CL, Erenberg G, Naarden a., Bruun RD, Freimer NB, Reus VI. Association Between Maternal Smoking and Increased Symptom Severity in Tourette's Syndrome. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1066–73.
39. Chao T-K, Hu J, Pringsheim T. Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet] 2014; 14:53. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2393-14-53>
40. Cubo E, Hortigu M, Jorge-roldan S, Ciciliani SE, Lopez P, Velasco L, Sastre E, Ausin V, Delgado V, Saez S, Burgos HU, Burgos HU, Burgos HU. Brief Reports Prenatal and Perinatal Morbidity in Children with Tic Disorders: A Mainstream School-based Population Study in Central Spain. *Tremor Other Hyperkinetic Mov* 2014; 4:1–6.
41. Alexander GM, Peterson BS. Testing the prenatal hormone hypothesis of tic-related disorders: gender identity and gender role behavior. *Dev Psychopathol*

- 2004; 16:407–20.
42. Hoekstra PJ, Steenhuis MP, Kallenberg CGM, Minderaa RB. 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; 65:426–31.
 43. Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, Cardona F, Creti R, Nardocci N, Orefici G, Veneselli E, Rizzo R. The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: A study on a large service-based cohort. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:951–7.
 44. Harris K, Singer HS. Tic disorders: Neural circuits, neurochemistry, and neuroimmunology. *J Child Neurol* 2006; 21:678–89.
 45. Leckman JF, Bloch MH, Smith ME, Larabi D, Hampson M. Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet] 2010; 20:237–47. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2958453&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 46. Mazzone L, Yu S, Blair C, Gunter BC, Wang Z, Marsh R, Peterson BS. An fMRI study of frontostriatal circuits during the inhibition of eye blinking in persons with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 2010; 167:341–9.
 47. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12:366–75.
 48. Mink JW. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* [Internet] 2003; 60:1365–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14568805>
 49. Mink JW. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol* [Internet] 2001; 25:190–8. Available from: [papers2://publication/uuid/E9D44AE7-CD91-4F21-B076-A29AC3EBD431](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11524441)
 50. Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends in Neurosciences*. 2006, p. 175–82.
 51. Leckman JF, Knorr AM, Rasmussen AM, Cohen DJ. Basal ganglia research and Tourette's syndrome. *Trends Neurosci* 1991; 14:94.
 52. Felling RJ, Singer HS. Neurobiology of Tourette Syndrome: Current Status and Need for Further Investigation. *J Neurosci* [Internet] 2011; 31:12387–95. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0150-11.2011>
 53. Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet] 2000; 57:741–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10920461 <http://archpsyc.jamanetwork.com/data/Journals/PSYCH/11809/yoa8250.pdf>
 54. Jeffries KJ, Schooler C, Schoenbach C, Herscovitch P, Chase TN, Braun AR. The functional neuroanatomy of Tourette's Syndrome: An FDG PET study III: Functional coupling of regional cerebral metabolic rates. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:92–104.
 55. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, Staib L. Basal Ganglia Volumes in Patients With Gilles de la Tourette Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:415.

56. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 2005; 65:1253–8.
57. Hyde TM, Stacey ME, Coppola R, Handel SF, Rickler KC, Weinberger DR. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology* [Internet] 1995; 45:1176–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7783885>
58. Roessner V, Overlack S, Schmidt-Samoa C, Baudewig J, Dechent P, Rothenberger A, Helms G. Increased putamen and callosal motor subregion in treatment-naive boys with Tourette syndrome indicates changes in the bihemispheric motor network. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2011; 52:306–14.
59. Kalanithi PSA, Zheng W, Kataoka Y, Difiglia M, Grantz H, Saper CB, Schwartz ML, Leckman JF, Vaccarino FM. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102:13307–12.
60. Peterson BS, Staib L, Scahill L, Zhang H, Anderson C, Leckman JF, Cohen DJ, Gore JC, Albert J, Webster R. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet] 2001; 58:427–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11343521
61. Fredericksen K a, Cutting LE, Kates WR, Mostofsky SH, Singer HS, Cooper KL, Lanham DC, Denckla MB, Kaufmann WE. Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology* [Internet] 2002; 58:85–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781410>
62. Müller-Vahl KR, Kaufmann J, Grosskreutz J, Dengler R, Emrich HM, Peschel T. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC Neurosci* [Internet] 2009; 10:47. Available from: <http://bmcneurosci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2202-10-47>
63. Sowell ER, Kan E, Yoshii J, Thompson PM, Bansal R, Xu D, Toga AW, Peterson BS. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci* 2008; 11:637–9.
64. Draganski B, Martino D, Cavanna AE, Hutton C, Orth M, Robertson MM, Critchley HD, Frackowiak RS. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain* 2010; 133:3661–75.
65. Worbe Y, Gerardin E, Hartmann A, Valabrègue R, Chupin M, Tremblay L, Vidailhet M, Colliot O, Lehericy S. Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 2010; 133:3649–60.
66. Jackson SR, Parkinson A, Jung J, Ryan SE, Morgan PS, Hollis C, Jackson GM. Compensatory neural reorganization in Tourette syndrome. *Curr Biol* 2011; 21:580–5.
67. Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wang TR, Li TC, Tsai FJ. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 33:272–6.
68. Makki MI, Behen M, Bhatt A, Wilson B, Chugani HT. Microstructural

- abnormalities of striatum and thalamus in children with tourette syndrome. *Mov Disord* 2008; 23:2349–56.
69. Miller AM, Bansal R, Hao X, Sanchez-Pena JP, Sobel LJ, Liu J, Xu D, Zhu H, Chakravarty MM, Durkin K, Ivanov I, Plessen KJ, Kellendonk CB, Peterson BS. Enlargement of Thalamic Nuclei in Tourette Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet] 2010; 67:955. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2010.102>
 70. Devinsky O. Neuroanatomy of Gilles de la Tourette's syndrome. Possible midbrain involvement. *Arch Neurol* [Internet] 1983; 40:508–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6347142>
 71. Garraux G, Goldfine A, Bohlhalter S, Lerner A, Hanakawa T, Hallett M. Increased midbrain gray matter in Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 2006; 59:381–5.
 72. Tobe RH, Bansal R, Xu D, Hao X, Liu J, Sanchez J, Peterson BS. Cerebellar morphology in tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol* 2010; 67:479–87.
 73. Peterson BS, Choi HA, Hao X, Amat JA, Zhu H, Whiteman R, Liu J, Xu D, Bansal R. Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet] 2007; 64:1281–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984397>
 74. Neuner I, Kupriyanova Y, Stcker T, Huang R, Posnansky O, Schneider F, Shah NJ. Microstructure assessment of grey matter nuclei in adult tourette patients by diffusion tensor imaging. *Neurosci Lett* 2011; 487:22–6.
 75. Zheng T, Wilson CJ. Corticostriatal Combinatorics: The Implications of Corticostriatal Axonal Arborizations. *J Neurophysiol* 2002; 87:1007–17.
 76. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased Motor Inhibition in Tourette's Disorder: Evidence From Transcranial Magnetic Stimulation. *AmJ Psychiatry* [Internet] 1997;1277–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286189>
 77. Moll GH, Wischer S, Heinrich H, Tergau F, Paulus W, Rothenberger A. Deficient motor control in children with tic disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* [Internet] 1999; 272:37–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10507537
 78. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet] 2004; 43:206–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200402000-00017>
 79. Peterson BS, Skudlarski P, Anderson a W, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, Leckman JF, Gore JC. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet] 1998; 55:326–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554428>
 80. Braun AR, Stoetter B, Randolph C, Hsiao JK, Vladar K, Gernert J, Carson RE, Herscovitch P, Chase TN. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology* [Internet] 1993; 9:277–91. Available from:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8305128%5Cnpapers2://publication/uuid/A6B6E3E2-9C55-4F9B-A5F3-6EB41408B6C1
81. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Dhawan V, Budman C, Feigin A. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology* [Internet] 1997; 48:927–33. Available from: <http://www.neurology.org/content/48/4/927.short>
 82. Baym CL, Corbett BA, Wright SB, Bunge SA. Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain* 2008; 131:165–79.
 83. Marsh R, Zhu H, Wang A, Skudlarski P, Peterson B. A developmental fMRI study of Seld-Regulatory Control in Tourette's Syndrome. *Am J Psychiatry* [Internet] 2007; 164:955–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.20225>
 84. Church J. Task control signals in pediatric Tourette syndrome show evidence of immature and anomalous functional activity. *Front Hum Neurosci* [Internet] 2009; 3 Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.09.038.2009/abstract>
 85. Church JA, Fair DA, Dosenbach NUF, Cohen AL, Miezin FM, Petersen SE, Schlaggar BL. Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain* 2009; 132:225–38.
 86. Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR, Zhuang X. Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *BMC Biol* [Internet] 2005; 3:4. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/3/4>
 87. Löscher W. Abnormal circling behavior in rat mutants and its relevance to model specific brain dysfunctions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010, p. 31–49.
 88. Taylor JL, Rajbhandari AK, Berridge KC, Aldridge JW. Dopamine receptor modulation of repetitive grooming actions in the rat: Potential relevance for Tourette syndrome. *Brain Res* 2010; 1322:92–101.
 89. Canales JJ, Graybiel AM. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci* 2000; 3:377–83.
 90. Graybiel AM. The Basal ganglia. *Curr Biol* 2000; 10
 91. Burton FH, Hasel KW, Bloom FE, Sutcliffe JG. Pituitary hyperplasia and gigantism in mice caused by a cholera toxin transgene. *Nature* [Internet] 1991; 350:74–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1848356
 92. Nordstrom EJ, Burton FH. A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry* [Internet] 2002; 7:617–25. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.mp.4001144>
 93. Zhuang X, Oosting RS, Jones SR, Gainetdinov RR, Miller GW, Caron MG, Hen R. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci* [Internet] 2001; 98:1982–7. Available from:

- <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.98.4.1982>
94. McCairn KW, Bronfeld M, Belevsky K, Bar-Gad I. The neurophysiological correlates of motor tics following focal striatal disinhibition. *Brain* 2009; 132:2125–38.
 95. Hallett JJ, Harling-Berg CJ, Knopf PM, Stopa EG, Kiessling LS. Anti-striatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol* 2000; 111:195–202.
 96. Taylor JR, Morshed SA, Parveen S, Mercadante MT, Scahill L, Peterson BS, King RA, Leckman JF, Lombroso PJ. An animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* [Internet] 2002; 159:657–60. Available from: papers3://publication/uuid/F3AB3394-034C-425A-A7E4-109F0CC1ECA4
 97. Liu X, Wang Y, Li D, Ju X. Transplantation of rat neural stem cells reduces stereotypic behaviors in rats after intrastriatal microinfusion of Tourette syndrome sera. *Behav Brain Res* 2008; 186:84–90.
 98. Loiselle CR, Lee O, Moran TH, Singer HS. Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: Failure to induce behavioral changes. *Mov Disord* 2004; 19:390–6.
 99. Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI. A Murine Model for Neuropsychiatric Disorders Associated with Group A Beta-Hemolytic Streptococcal Infection. *J Neurosci* [Internet] 2004; 24:1780–91. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-1242341937&partnerID=40>
 100. Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan AS, Brasic JR, Zhou Y, Grace AA, Wong DF. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1329–36.
 101. Serra-Mestres J, Ring HA, Costa DC, Gacinovic S, Walker Z, Lees AJ, Robertson MM, Trimble MR. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: A [123I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109:140–6.
 102. Yoon DY, Gause CD, Leckman JF, Singer HS. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: A postmortem analysis. *J Neurol Sci* 2007; 255:50–6.
 103. Wong DF, Brašić JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, Nandi A, Maris MA, Alexander M, Ye W, Rousset O, Kumar A, Szabo Z, Gjedde A, Grace AA. Mechanisms of Dopaminergic and Serotonergic Neurotransmission in Tourette Syndrome: Clues from an In Vivo Neurochemistry Study with PET. *Neuropsychopharmacology* [Internet] 2008; 33:1239–51. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.npp.1301528>
 104. Felling RJ, Singer HS. Neurobiology of Tourette Syndrome: Current Status and Need for Further Investigation. *J Neurosci* 2011; 31:12387–95.
 105. Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: Concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. In *Brain and Development* 2003,
 106. Behen M, Chugani HT, Juhasz C, Helder E, Ho A, Maqbool M, Rothermel RD, Perry J, Muzik O. Abnormal brain tryptophan metabolism and clinical correlates in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2007; 22:2256–62.
 107. Haugbol S, Pinborg LH, Regeur L, Hansen ES, Bolwig TG, Nielsen FA, Svarer C, Skovgaard LT, Knudsen GM. Cerebral 5-HT_{2A} receptor binding is increased

- in patients with Tourette's syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet] 2007; 10:245–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16945163
108. Barr CL, Wigg KG, Pakstis a J, Kurlan R, Pauls D, Kidd KK, Tsui LC, Sandor P. Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* [Internet] 1999; 88:437–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10402514>
 109. Adamczyk A, Gause CD, Sattler R, Vidensky S, Rothstein JD, Singer H, Wang T. Genetic and functional studies of a missense variant in a glutamate transporter, SLC1A3, in Tourette syndrome. *Psychiatr Genet* 2011; 21:90–7.
 110. Anderson GM, Pollak ES, Chatterjee D, Leckman JF, Riddle MA, Cohen DJ. Brain monoamines and amino acids in Gilles de la Tourette's syndrome: A preliminary study of subcortical regions. [Internet]. *Archives of General Psychiatry*. 1992, p. 584–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1993-10329-001>
 111. Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, Vaccarino FM (2010) Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 518:277–291.
 112. Singer HS, Hahn I -H, Moran TH. Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with tourette's syndrome. *Ann Neurol* 1991; 30:558–62.
 113. Singer HS, Dickson J, Martinie D, Levine M. Second messenger systems in Tourette's syndrome. *J Neurol Sci* 1995; 128:78–83.
 114. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen a J, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* [Internet] 1998; 155:264–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464208>
 115. Snider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* [Internet] 2003; 16:359–65. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00019052-200306000-00017>
 116. Lewin AB, Storch E a, Murphy TK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in identical siblings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21:177–82.
 117. Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, Pichichero ME, Runyan DK, Miller WC, Snider LA, Swedo SE. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet] 2004; 158:848–56. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-4444320776&partnerID=40>
 118. Mell LK. Association Between Streptococcal Infection and Obsessive-Compulsive Disorder, Tourette's Syndrome, and Tic Disorder. *Pediatrics* [Internet] 2005; 116:56–60. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-2058>

119. Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, Storch EA, Yang MCK, Mann G, Goodman WK, Swedo SE. Relationship of Movements and Behaviors to Group A Streptococcus Infections in Elementary School Children. *Biol Psychiatry* 2007; 61:279–84.
120. Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, Meyer L, Wachtel C, Anam S, Rabinovitz B. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics* [Internet] 2008; 122:273–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2770722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
121. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL. Streptococcal Infection and Exacerbations of Childhood Tics and Obsessive-Compulsive Symptoms: A Prospective Blinded Cohort Study. *Pediatrics* [Internet] 2008; 121:1188–97. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-2657>
122. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, Coffey BJ, Singer HS, Dure IV LS, Grantz H, Katsovich L, Lin H, Lombroso PJ, Kawikova I, Johnson DR, Kurlan RM, Kaplan EL. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: A prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:108–18.
123. Ebru Çengel-Kültür S, Çöp E, Kara A, Cengiz AB, Uludağ AK, Ünal F. The relationship between group A beta hemolytic streptococcal infection and psychiatric symptoms: A pilot study. *Turk J Pediatr* 2009; 51:317–24.
124. Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Müller N. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet* 1998; 351:1997–8.
125. Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ, Elamin I, Martino D. Environmental factors in Tourette syndrome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013, p. 1040–9.
126. Achenbach T (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
127. LECKMAN JF, RIDDLE MA, HARDIN MT, ORT SI, SWARTZ KL, STEVENSON J, COHEN DJ. The Yale Global Tic Severity Scale: Initial Testing of a Clinician-Rated Scale of Tic Severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28:566–73.
128. Walkup JT, Rosenberg LA, Brown J et al (1992). The validity of instruments measuring tic severity in Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31:472-477.
129. Kompolti K, Goetz CG. Hyperkinetic movement disorders misdiagnosed as tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 1998; 13:477–80.
130. Conelea CA, Woods DW, Zinner SH, Budman CL, Murphy TK, Scahill LD, Compton SN, Walkup JT. The impact of tourette syndrome in adults: Results from the tourette syndrome impact survey. *Community Ment Health J* 2013; 49:110–20.
131. Freeman RD, Aabech H, Allaghand-Rad J, Berlin C, Bruun R, Budman C, Burd L, Cardona F, Cardoso F, Castillo J, Chien S, Chouinard S, Dion Y, Eisenberg J, Erfan N, Fast D, Fayyed J, Fernandez-Alvarez E, Gadow K, et al. Tic disorders and ADHD: Answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16
132. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, Dion Y, Grados MA, Illmann C, King RA,

- Sandor P, McMahon WM, Lyon GJ, Cath DC, Kurlan R, Robertson MM, Osiecki L, Scharf JM, Mathews CA, Posthuma D, Singer HS, Yu D, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in tourette syndrome. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:325–33.
133. Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: Selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:436–47.
 134. Eapen V, Robertson MM. Are there distinct subtypes in Tourette syndrome? Pure-Tourette syndrome versus Tourette syndrome-plus, and simple versus complex tics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:1431–6.
 135. Metzger, H., Wanderer, S., & Roessner, V. (2012). Tic disorders. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
 136. Hoekstra PJ, Steenhuis MP, Troost PW, Korf J, Kallenberg CGM, Minderaa RB. Relative contribution of attention-deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, and tic severity to social and behavioral problems in tic disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25:272–9.
 137. Sukhodolsky DG, Scahill L, Zhang H, Peterson BS, King RA, Lombroso PJ, Katsovich L, Findley D, Leckman JF. Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: Association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:98–105.
 138. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* [Internet] 1994; 55 Suppl:15-27-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7961529>
 139. Kurlan R, Como PG, Miller B, Palumbo D, Deeley C, Andresen EM, Eapen S, McDermott MP. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology* 2002; 59:414–20.
 140. Müller-Vahl K, Dodel I, Müller N, Münchau A, Reese JP, Balzer-Geldsetzer M, Dodel R, Oertel WH. Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2010; 25:309–14.
 141. Verdellen C, Van De Griendt J, Hartmann A, Murphy T, Androutsos C, Aschauer H, Baird G, Bos-Veneman N, Brambilla A, Cardona F, Cath DC, Cavanna AE, Czernecki V, Dehning S, Eapen A, Farkas L, Gadaros J, Hauser E, Heyman I, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: Behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:197–207.
 142. Storch E a, Merlo LJ, Lack C, Milsom V a, Geffken GR, Goodman WK, Murphy TK. Quality of life in youth with Tourette's syndrome and chronic tic disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2010; 36:217–27.
 143. LECKMAN JF. Current diagnosis & treatment in psychiatry. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2000,
 144. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet] 2011; 20:173–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3065650&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 145. Gilbert D. Treatment of children and adolescents with tics and Tourette

- syndrome. *J Child Neurol* [Internet] 2006; 21:690–700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16970870>
146. Hartmann A, Worbe Y. Pharmacological treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013, p. 1157–61.
 147. Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, Kiessling L, King RA, Kurlan R, Lang A, Mink J, Murphy T, Zinner S, Walkup J. Contemporary Assessment and Pharmacotherapy of Tourette Syndrome. *NeuroRx* 2006; 3:192–206.
 148. Bergin A, Waranch HR, Brown J, Carson K, Singer HS. Relaxation therapy in Tourette syndrome: A pilot study. *Pediatr Neurol* [Internet] 1998; 18:136–42. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28125411%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(97\)00200-2%5Cnhttp://periodicos.homologacao.saude.gov.br/periodicos/index.php?view=principal&issn=08878994&id=doi:10.1016/S0887-8994](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28125411%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(97)00200-2%5Cnhttp://periodicos.homologacao.saude.gov.br/periodicos/index.php?view=principal&issn=08878994&id=doi:10.1016/S0887-8994)
 149. Wilhelm S, Deckersbach T, Coffey BJ, Bohne A, Peterson AL, Baer L. Habit reversal versus supportive psychotherapy for tourette’s disorder: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1175–7.
 150. Deckersbach T, Rauch S, Buhlmann U, Wilhelm S. Habit reversal versus supportive psychotherapy in Tourette’s disorder: A randomized controlled trial and predictors of treatment response. *Behav Res Ther* 2006; 44:1079–90.
 151. Woods DW, Piacentini JC, Chang SW et al. (2008). *Managing Tourette Syndrome: A Behavioral Intervention for Children and Adults*. Oxford University Press, New York.
 152. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette’s syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet] 2006; 9:95–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982444>
 153. Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR, Robertson MM, Münchau A. Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:764–8.
 154. Münchau A, Bloem BR, Thilo K V, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* [Internet] 2002; 59:1789–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473773>
 155. Metzger H, Wanderer S VR V. Tic disorders. In Rey JM (ed), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. In 2012,
 156. Shprecher D, Kurlan R. The management of tics. *Movement Disorders*. 2009, p. 15–24.
 157. Bressan RA, Jones HM, Pilowsky LS. Atypical antipsychotic drugs and tardive dyskinesia: relevance of D2 receptor affinity. *J Psychopharmacol* [Internet] 2004; 18:124–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15107196>
 158. Ross M, Moldofsky H. COMPARISON OF PIMOZIDE WITH HALOPERIDOL IN

- GILLES DE LA TOURETTE SYNDROME. *The Lancet*. 1977, p. 103.
159. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet] 1989; 46:722–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665687>
 160. Sandor P, Musisi S, Moldofsky H, Lang A. Tourette syndrome: a follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* [Internet] 1990; 10:197–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2115892>
 161. Drtikova I, Balastikova B, Lemanova H, Zak J. Clonazepam, clonidine and tiapride in children with tick disorder. [Internet]. *Homeostasis in Health and Disease*. 1996, p. 216. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1997-03302-006>
 162. Mathe JF, Cler JM, Venisse JL. [Therapeutic use of tiapride in movement disorders]. *Sem Hop* 1978; 54:517–20.
 163. Miller LG, Jankovic J. Sulpiride induced tardive dystonia. *Mov Disord* 1990; 5:83–4.
 164. Ho CS, Chen HJ, Chiu NC, Shen EY, Lue HC. Short-term sulpiride treatment of children and adolescents with Tourette syndrome or chronic tic disorder. *J Formos Med Assoc* [Internet] 2009; 108:788–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19864199
 165. Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol* [Internet] 1990; 13:229–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2357704%5Cnpapers2://publication/uuid/314262E4-D656-4048-8DFD-70B98B339FFA
 166. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:31–9.
 167. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 60:1130–5.
 168. Budman CL, Rockmore L, Stokes J, Sossin M. Clinical phenomenology of episodic rage in children with Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2003; 55:59–65.
 169. Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome--a pilot study. *J Child* 2004; 14:255–66.
 170. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:501–8.
 171. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, Dittman VM, Chappell PB. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:292–9.
 172. Sallee FR, Gilbert DL, Vinks A a, Miceli JJ, Robarge L, Wilner K. Pharmacodynamics of ziprasidone in children and adolescents: impact on

- dopamine transmission. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:902–7.
173. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:295–9.
 174. Copur M, Arpaci B, Demir T, Narin H. Clinical effectiveness of quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome: A retrospective case-note survey. *Clin Drug Investig* 2007; 27:123–30.
 175. Yoo H, Kim J, Kim C. A Pilot Study of Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:505–6.
 176. Seo WS, Sung H-M, Sea HS, Bai DS. Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:197–205.
 177. Pierce A, Rickards Hugh E. Atypical Antipsychotics for Tourette's Syndrome [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008151/abstract>
 178. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet] 2002; 41:330–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200203000-00013>
 179. Bruggeman R, Van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrigde SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: A comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:50–6.
 180. Stamenkovic M, Schindler SD, Aschauer HN, De Zwaan M, Willinger U, Resinger E, Kasper S. Effective open-label treatment of tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet] 2000; 15:23–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836282>
 181. Budman CL, Gayer A, Lesser M, Shi Q, Bruun RD. An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet] 2001; 62:290–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379844>
 182. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet] Elsevier Inc, 2013; 52:1341–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2013.09.015>
 183. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovich L, Shepherd E, Arnsten a F, Cohen DJ, Leckman JF. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1067–74.
 184. Tourette's-Syndrome-Study-Group, Kurlan R, Deputy SR. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet] 2002; 41:736. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12462329>
 185. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: Pharmacological treatment of tic disorders - Efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013, p. 1162–71.
 186. Scahill L. Alpha-2 adrenergic agonists in children with inattention, hyperactivity and impulsiveness. *CNS Drugs*. 2009, p. 43–9.
 187. Kenney CJ, Hunter CB, Mejia NI, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of

- Tourette syndrome. *J Pediatr Neurol* 2007; 5:9–13.
188. Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC): No influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:384–8.
 189. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: A 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:459–65.
 190. STEINGARD RJ, GOLDBERG M, LEE D, DeMASO DR. Adjunctive Clonazepam Treatment of Tic Symptoms in Children with Comorbid Tic Disorders and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:394–9.
 191. Gonce M, Barbeau A. Seven Cases of Gilles de la Tourette's Syndrome: Partial Relief with Clonazepam: A Pilot Study. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* 1977; 4:279–83.
 192. Truong DD, Bressman S, Shale H, Fahn S. Clonazepam, haloperidol, and clonidine in tic disorders. *South Med J* 1988; 81:1103–5.
 193. Awaad Y. Tics in Tourette syndrome: new treatment options. *J Child Neurol* [Internet] 1999; 14:316–9. Available from: papers2://publication/uuid/133F552B-2EDE-473E-A3E9-E24CBFEF5B65
 194. Awaad Y, Michon AM, Minarik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2005; 20:714–8.
 195. Fernandez-Jaen A, Fernandez-Mayoralas DM, Munoz-Jareno N, Calleja-Perez B. An open-label, prospective study of levetiracetam in children and adolescents with Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet] 2009; 13:541–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19211282
 196. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:70–3.
 197. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354:1153–8.
 198. Zikov VP, Shcherbina AY, Novikova EB, Shvabrina T V. Neuroimmune aspects of the pathogenesis of tourette's syndrome and experience in the use of immunoglobulins in children. *Neurosci Behav Physiol* 2009; 39:635–8.
 199. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007990.
 200. Gilbert DL, Dure L, Sethuraman G, Raab D, Lane J, Sallee FR. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology* 2003; 60:606–11.
 201. Anca MH, Giladi N, Korczyn AD. Ropinirole in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 2004; 62:1626–7.
 202. Kwak C, Dat Vuong K, Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2003; 18:1530–3.

203. Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001; 56:605–10.
204. Vincent DA. Botulinum Toxin in the Management of Laryngeal Tics. *J Voice* 2008; 22:251–6.
205. Mink JW. Clinical review of DBS for Tourette Syndrome. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1:72–6.
206. Khalifa N, von Knorring A-L. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr (Oslo, Norw 1992)* [Internet] 2005; 94:1608–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352498>
207. Bloch MH, Leckman JF. Clinical course of Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009, p. 497–501.
208. Jimenez-Shahed J. Tourette Syndrome. *Neurol Clin* 2009; 27:737–55.
209. Burd LK. Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2001; 16:431–7.
210. Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, Kim YS, Peterson BS. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* [Internet] 1998; 102:14–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9651407>
211. Pappert EJ, Goetz CG, Louis ED, Blasucci L, Leurgans S. Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* [Internet] 2003; 61:936–40. Available from: <http://www.neurology.org/content/61/7/936><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557563><http://www.neurology.org/content/61/7/936.full.pdf><http://www.neurology.org/content/61/7/936.short>
212. Erenberg G, Cruse RP, Rothner a D. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 1987; 22:383–5.
213. Zausmer DM. The treatment of tics in childhood: A review and a follow-up study. *Archives of Disease in Childhood*. 1954, p. 537–42.
214. Bloch MH, Sukhodolsky DG, Leckman JF, Schultz RT. Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2006; 47:551–9.
215. Gorman DA, Thompson N, Plessen KJ, Robertson MM, Leckman JF, Peterson BS. Psychosocial outcome and psychiatric comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome: Controlled study. *Br J Psychiatry* 2010; 197:36–44.
216. Carter AS, Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. A prospective longitudinal study of Gilles de la Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet] 1994; 33:377–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199403000-00012>
217. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, Robertson MM, Rizzo R. Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome. *Mov Disord* [Internet] 2011; 26:735–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21506153>
218. Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, Robertson MM, Cavanna AE. Quality of life in young people with Tourette syndrome: A controlled study. *J Neurol* 2011; 258:291–301.

219. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* [Internet] 1991; 91:S2–13. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934391902786>
220. Halliwell B, Gutteridge JMC. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Molecular Aspects of Medicine*. 1985, p. 89–193.
221. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44–84.
222. Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; 6:205–28.
223. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2010; 3:91–100.
224. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. www.ijbs.org *Int J Biomed Sci* 2008; 4
225. Abheri Das Sarma, Anisur Rahaman Mallick, Ghosh A. Free Radicals and Their Role in Different Clinical Conditions : An Overview. *Int J Pharma Sci Res* [Internet] 2010; 1:185–92. Available from: <http://www.ijpsr.info/docs/IJPSR10-01-03-04.pdf>
226. Devasagayam TPA, Boloor KK, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: An analysis of merits and demerits. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 2003, p. 300–8.
227. Devasagayam TPA, Tilak J, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004; 52:794–804.
228. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* [Internet] 2002; 18:872–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900702009164>
229. Kuraoka I, Robins P, Masutani C, Hanaoka F, Gasparutto D, Cadet J, Wood RD, Lindahl T. Oxygen free radical damage to DNA. Translesion synthesis by human DNA polymerase eta and resistance to exonuclease action at cyclopurine deoxynucleoside residues. *J Biol Chem* 2001; 276:49283–8.
230. Wong JM, Billiar TR. Regulation and function of inducible nitric oxide synthase during sepsis and acute inflammation. *Adv Pharmacol* 1995; 34:155–70.
231. Lonart G, Wang J, Johnson KM. Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1992; 220:271–2.
232. Hindley S, Juurlink BHJ, Gysbers JW, Middlemiss PJ, Herman MAR, Rathbone MP. Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-dependent mechanism. *J Neurosci Res* 1997; 47:427–39.
233. Truman JW, De Vente J, Ball EE. Nitric oxide-sensitive guanylate cyclase activity is associated with the maturational phase of neuronal development in insects. *Development* 1996; 122:3949–58.
234. Hölscher C, Rose SPR. An inhibitor of nitric oxide synthesis prevents memory formation in the chick. *Neurosci Lett* 1992; 145:165–7.
235. Hibbs Jr. JB, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule published erratum appears in *Biochem Biophys Res Commun* 1989 Jan 31;158(2):624]. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157:87–94.

236. Jain SK. The accumulation of malonyldialdehyde, a product of fatty acid peroxidation, can disturb aminophospholipid organization in the membrane bilayer of human erythrocytes. *J Biol Chem* 1984; 259:3391–4.
237. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Derg* 1992; 3:243–50.
238. Droge W, Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82:47–95.
239. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van Zanden J, Van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2001, p. 141–52.
240. Sen S, Chakraborty R. Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy [Internet]. *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy*. 2011, 1-37 p. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/book/10.1021/bk-2011-1083>
241. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31:329–36.
242. Khersonsky O, Tawfik DS. Structure - Reactivity Studies of Serum Paraoxonase PON1 Suggest that Its Native Activity Is Lactonase †. 2005;6371–82.
243. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* [Internet] The Canadian Society of Clinical Chemists, 2014; 47:326–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026>
244. Cremers CM, Jakob U. Oxidant Sensing by Reversible Disulfide Bond Formation * □ Cysteine : A Highly Versatile Amino Acid. 2013; 288:26489–96.
245. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood—in health and disease states. *Clin Nutr* [Internet] 2004; 23:3–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561403000979>
246. Juurlink BH, Paterson PG. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J Spinal Cord Med* 1998; 21:309–34.
247. Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: Implications for neuroimaging. *Trends in Neurosciences*. 2004, p. 489–95.
248. Erden-Inal M, Sunal E, Kanbak G. Age-related changes in the glutathione redox system. *Cell Biochem Funct* [Internet] 2002; 20:61–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835271>
249. Ono H, Sakamoto A, Sakura N. Plasma total glutathione concentrations in healthy pediatric and adult subjects. *Clin Chim Acta* 2001; 312:227–9.
250. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: The good, the bad, and the ugly. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013,
251. Behr GA, Moreira JCF, Frey BN. Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012:1–13.
252. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11:851–76.

253. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaizt I, Anderson-Hunt M, Bush AI. N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder-A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64:468–75.
254. Siwek M, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Morawska A, Piekoszewski W, Opoka W, Ziğba A, Pilc A, Popik P, Nowak G. Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. *J Affect Disord* 2010; 126:447–52.
255. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: Meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:81–6.
256. Findikli E, Camkurt MA, Azci F, Karaaslan MF, Findikli HA, Sümer P, Kurutaş EB. The diagnostic value of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity in drug naïve, first episode, non-smoker generalized anxiety disorder patients. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018; 16:88–94.
257. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2006; 30:1039–42.
258. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici Ö, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:27–32.
259. Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A, Mandal N, Das HN. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2009; 33:363–6.
260. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2013; 47:1831–4.
261. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - The antioxidant proteins. *Life Sci* 2004; 75:2539–49.
262. Chauhan A, Gu F, Essa MM, Wegiel J, Kaur K, Brown WT, Chauhan V. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. *J Neurochem* 2011; 117:209–20.
263. Chauhan A, Audhya T, Chauhan V (2011a) Increased DNA oxidation in the cerebellum, frontal and temporal cortex of brain in autism. *Trans Am Soc Neurochem* 42:81.
264. Chauhan A, Essa MM, Muthaiyah B, Brown WT, Wegiel J, Chauhan V (2010) Increased protein oxidation in cerebellum, frontal and temporal cortex in autism. In: International meeting for autism research (Abstract), May 2010.
265. Yorbik O, Sayal a, Akay C, Akbiyik DI, Sohmen T. Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67:341–3.
266. Pasca SP, Nemes B, Vlase L, Gagy CE, Dronca E, Miu AC, Dronca M. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life Sci* 2006; 78:2244–8.
267. Zoroglu SS, Armutcu F, Ozen S, Gurel A, Sivasli E, Yetkin O, Meram I.

- Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254:143–7.
268. Guney E, Cetin FH, Alisik M, Tunca H, Tas Torun Y, Iseri E, Isik Taner Y, Cayci B, Erel O. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and oxidative stress: A short term follow up study. *Psychiatry Res* 2015; 229:310–7.
 269. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoğlu A, Savaş HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res* 2012; 46:451–5.
 270. KAUFMAN J, BIRMAHER B, BRENT D, RAO U, FLYNN C, MORECI P, WILLIAMSON D, RYAN N. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet] The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1997; 36:980–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709625557>
 271. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B. Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T). *Turk J Child Adolesc Ment Health*. *Turk J Child Adolesc Ment Heal* [Internet] 2004; 11:109–16. Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2005-11929-001>
 272. LECKMAN JF, RIDDLE MA, HARDIN MT, ORT SI, SWARTZ KL, STEVENSON J, COHEN DJ. The Yale Global Tic Severity Scale: Initial Testing of a Clinician-Rated Scale of Tic Severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet] 1989; 28:566–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856709654770>
 273. Zaimoğlu S, Rodopman Arman A, Sabuncuoğlu O. Yale genel tik ağırlığını derecelendirme ölçeğinin güvenilirlik çalışması. 5th Natl Child Adolesc Psychiatry Congr Ankara 1995;
 274. Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem* 1998; 44:679–81.
 275. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95:351–8.
 276. SPSS Inc. SPSS Advanced Statistics 17.0. Statistics (Ber) 2007;189.
 277. Miller LL, Scharf JM, Mathews CA, Ben-Shlomo Y. Tourette syndrome and chronic tic disorder are associated with lower socio-economic status: Findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56
 278. Rizzo R, Gulisano M, Pellico A, Cali PV, Curatolo P. Tourette syndrome and comorbid conditions: A spectrum of different severities and complexities. *J Child Neurol* 2014; 29:1383–9.
 279. Stefanoff P, Wolanczyk T, Gawrys A, Swirszcz K, Stefanoff E, Kaminska A, Lojewska-Bajbus M, Mazurek B, Majewska-Stefaniak A, Mikulska J, Brynska A. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17:171–8.
 280. Tabori Kraft J, Dalsgaard S, Obel C, Thomsen PH, Henriksen TB, Scahill L. Prevalence and clinical correlates of tic disorders in a community sample of school-age children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet] 2012; 21:5–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00787-011-0223-z>



281. McCairn KW, Isoda M. Pharmacological animal models of tic disorders. *Int Rev Neurobiol* 2013; 112:179–209.
282. Godar SC, Mosher LJ, Di Giovanni G, Bortolato M. Animal models of tic disorders: A translational perspective. *Journal of Neuroscience Methods*. 2014, p. 54–69.
283. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics* [Internet] 2011; 127:1034–42. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2989>
284. Gürbüz Özgür B, Aksu H, Yılmaz M, Karakoç Demirkaya S. The probable role of adrenomedullin and nitric oxide in childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry* 2017; 71:521–4.
285. Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O, Sivasli E, Savas HA, Yanik M, Herken H, Akyol O. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct* 2003; 21:55–60.
286. Sweeten TL, Posey DJ, Shankar S, McDougale CJ. High nitric oxide production in autistic disorder: a possible role for interferon-gamma. *Biol Psychiatry* [Internet] 2004; 55:434–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960298>
287. Meguid NA, Dardir AA, Abdel-Raouf ER, Hashish A. Evaluation of oxidative stress in autism: Defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143:58–65.
288. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59:621–3.
289. Aydemir Ö, Çubukçuoğlu Z, Erdin S, Taş C, Onur E, Berk M. Oxidative stress markers, cognitive functions, and psychosocial functioning in bipolar disorder: an empirical cross-sectional study. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet] 2014; 36:293–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24770657>
290. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Ertan Tezcan A, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002; 20:171–5.
291. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with social phobia. *Psychiatry Res* 2008; 159:95–100.
292. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, Bonassi S. Oxidative stress-related biomarkers in autism: Systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med* [Internet] Elsevier, 2012; 52:2128–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.011>
293. Şimşek Ş, Gençoğlan S, Yüksel T. DNA damage and antioxidants in treatment naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2016; 237:133–7.
294. Paşca SP, Dronca E, Nemeş B, Kaucsár T, Endreffy E, Iftene F, Benga I, Cornean R, Dronca M. Paraoxonase 1 activities and polymorphisms in autism spectrum disorders. *J Cell Mol Med* 2010; 14:600–7.
295. Sezen H, Kandemir H, Savik E, Kandemir SB, Sezen H, Kandemir H, Savik E, Basmac S. Increased oxidative stress in children with Increased oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. 2016; 2
296. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. Oxidative stress in children with attention

- deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem* [Internet] The Canadian Society of Clinical Chemists, 2012; 45:745–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.027>
297. Topcuoglu C, Bakirhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. *Psychiatry Res* [Internet] Elsevier Ireland Ltd, 2017; 251:212–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.016>
 298. Albin RL, Koeppe R a, Bohnen NI, Nichols TE, Meyer P, Wernette K, Minoshima S, Kilbourn MR, Frey K a. Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 61:310–5.
 299. Buse J, Schoenefeld K, Münchau A, Roessner V. Neuromodulation in Tourette syndrome: Dopamine and beyond. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013,
 300. Ganos C, Roessner V, Münchau A. The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2013,
 301. Malison RT, McDougle CJ, van Dyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, Price LH, Leckman JF, Innis RB. [123I]beta-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* [Internet] 1995; 152:1359–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348466>
 302. Chen J, Wersinger C, Sidhu A. Chronic stimulation of D1 dopamine receptors in human SK-N-MC neuroblastoma cells induces nitric-oxide synthase activation and cytotoxicity. *J Biol Chem* 2003; 278:28089–100.
 303. Chan ASL, Ng LWC, Poon LSW, Chan WWY, Wong YH. Dopaminergic and adrenergic toxicities on SK-N-MC human neuroblastoma cells are mediated through G protein signaling and oxidative stress. *Apoptosis* 2007; 12:167–79.
 304. Penugonda S, Mare S, Goldstein G, Banks WA, Ercal N. Effects of N-acetylcysteine amide (NACA), a novel thiol antioxidant against glutamate-induced cytotoxicity in neuronal cell line PC12. *Brain Res* 2005; 1056:132–8.
 305. Klein J a, Ackerman SL. Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. *The Journal of clinical investigation*. 2003
 306. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1998, p. 193–208.
 307. Richardson AJ, Cox IJ, Sargentoni J, Puri BK. Abnormal cerebral phospholipid metabolism in dyslexia indicated by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *NMR Biomed* 1997; 10:309–14.
 308. Ji K, Miyauchi J, Tsirka SE. Microglia: An active player in the regulation of synaptic activity. *Neural Plast* 2013; 2013
 309. Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, Vyssotski AL, Bifone A, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci* 2014; 17:400–6.
 310. Atkins CM, Sweatt JD. Reactive oxygen species mediate activity-dependent neuron-glia signaling in output fibers of the hippocampus. *J Neurosci* 1999; 19:7241–8.
 311. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: Potential environmental triggers, pathways, and targets

- for early therapeutic intervention. *Experimental Neurology*. 2007, p. 1–25.
312. Lenington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, Fernandez T V., Palejev D, Li Y, Huttner A, Pletikos M, Sestan N, Leckman JF, Vaccarino FM. Transcriptome Analysis of the Human Striatum in Tourette Syndrome. *Biol Psychiatry* 2016; 79:372–82.
 313. Kumar A, Williams MT, Chugani HT. Evaluation of Basal Ganglia and Thalamic Inflammation in Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection and Tourette Syndrome: A Positron Emission Tomographic (PET) Study Using ¹¹C-[R]-PK11. *J Child Neurol* 2015; 30:749–56.
 314. Frick L, Rapanelli M, Abbasi E, Ohtsu H, Pittenger C. Histamine regulation of microglia: Gene-environment interaction in the regulation of central nervous system inflammation. *Brain Behav Immun* 2016; 57:326–37.
 315. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, Courchesne E, Everall IP. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 2010; 68:368–76.

EKLER

Ek 1. Çalışmanın etik kurul onay belgesi

	<p>T.C. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</p>	
Sayı : 53043469/050.04-151		18/03/2016
Konu : Çalışmanız hk.		AYDIN
<p>Sayın, Yrd.Doç.Dr.Dr. Sibel Nur AVCİL Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları</p>		
<p>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.03.2016 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 27 nolu karar aşağıda sunulmuştur.</p>		
<p>Bilgilerinize sunarım.</p>		
<p>Prof.Dr. Nefati KIYILIOĞLU Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı</p>		
KARAR 27		
Protokol No	: 2016/778	
Sorumlu Yürütücü	: Yrd.Doç.Dr. Sibel Nur AVCİL Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD	
<p>Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Sibel Nur AVCİL'in "Tik bozukluklarında oksidatif stresin incelenmesi" başlıklı klinik araştırmasının 11.02.2016 tarihli kurul kararında eksiklikler saptanmıştır. 08.03.2016 tarihli gelen dilekçesi ve ekleri görüşüldü. İstenen bilgi ve belgelerin dosyaya konulduğu görülmüştür.</p>		
<p>Sonuçta klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvurusu bütçe onayının (hizmet sözleşmesinin) dosyaya konulmak üzere gelmesi şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.</p>		
<p>Yine sorumlu araştırmacıya; <u>Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun.</u> [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] lerin <u>gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına</u> ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.</p>		
<p>Adres: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Merkez Kampüsü – Kepez Mevkii- AYDIN Tel: 256- 225 31 66 Faks : 256-212 31 69 Web : http://www.site.adu.edu.tr/etikkurulu/goek/ e-posta: goetik@adu.edu.tr</p>		

Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

Araştırmanın Adı : Tik Bozukluklarında Oksidatif Stresin İncelenmesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (HASTA ÇOCUK EBEVEYN)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Tikler, istem dışı *belirli kas gruplarında meydana gelen, yineleyici, ritmik olmayan hareketlerdir*. Toplum içinde görülme oranı %1-2'dir. Genellikle erkek çocuklarda daha fazla görülmektedir. Erkeklerde kızlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir. En sık görülen tikler arasında, **göz kırpma, kaş kaldırma, dudak, burun oynatma** sayılabilir. Bunun yanı sıra bazı tiklerde karmaşıktır. Karmaşık tikler arasında, yüzde görülen mimikler, aynı sözü tekrarlama, üstünü başını düzeltme sayılabilir. Tik bozukluklarının çocuğun sosyal yaşamı, okul başarısı, akran ve aile ilişkilerini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Oksidatif stres, vücut metabolizması sırasında üretilen serbest radikaller ve bunların vücuttan temizlenmesi ile ilgili antioksidan sistem elemanları arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması durumudur. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre "oksidatif stres" davranış değişikliklerine ve beyin dokusunda bir takım olumsuz değişikliklere yol açabilmektedir. Bu çalışmada tik bozukluklarında oksidatif stresin hastalıkla bağlantılı olup olmadığı araştırılacaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmada **tik bozukluğu olan ve sağlıklı çocuk** olmak üzere iki grup yer alacaktır. Bu çalışmada çocuğunuzun hasta grubuna dahil edilebilmesi için tik bozukluğu tanısının olması, ek bir hastalığının olmaması ve herhangi bir ilaç kullanmıyor olması gerekmektedir. Ayrıca bilgilendirilmiş olur formunu okuyup imzalamış olması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu bozukluğun tanısını kesinleştirmek için deneyimli bir çocuk psikiyatrisi hekimi tarafından değerlendirme görüşmeleri uygulanacaktır. Tik bozukluğu tanısı konmuş ve çocuğunuzun tedavisi henüz başlamadan önce istenen rutin tetkikler için çocuğunuzun kan vermesi sırasında oksidatif stresi test etmek için ve diğer incelemeler için 2 cc kan alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak çocuğunuza Tik bozukluğu değerlendirmesi yapılmış olması ve kan örneklerinden oksidatif stres faktörlerine bakılmasına sözlü ve yazılı rıza göstermeniz çocuğunuzun bu çalışmaya katılması için yeterlidir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Çalışmaya Mart 2016 - Mart 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, Tik Bozukluğu tanısı alan, yaşları 6-17 yaş aralığında değişen kız ve erkek çocuklar alınacaktır. Sağlıklı çocuklar benzer yaş aralığı ve cinsiyette olan **Mart 2016 - Mart 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri polikliniğine** başvuran sağlıklı çocuklardan seçilecektir.

ÇALIŞMANIN SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırma için öngörülen süre 1 yıldır.

GÖNÜLLÜNÜN BU ARAŞTIRMADAKİ TOPLAM KATILIM SÜRESİ NE KADAR ?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen zamanınız 1 saattir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar; "oksidatif stres dengesi" ve hastalığın patogenezi hakkında bilgi sahibi olunacaktır. Diğer taraftan elde edilecek bilimsel sonuçlar başka çocukların

Tarih/ Versiyon: 21/01/2016

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 3	28.05.2015/ADÜTF GOEK06	1/4

Araştırmanın Adı : Tik Bozukluklarında Oksidatif Stresin İncelenmesi

tedavileri için oldukça yararlı bilgiler edinmemizi sağlayacak, sizlerin çabaları ile de gerek ülkemiz gerekse dünya literatürüne bilimsel katkı sağlayacağız.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çocuğunuzdan bu araştırmada 2 cc kan alınacaktır. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek herhangi bir istenmeyen etki yoktur. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Ancak bunlar olası beklenen durumlardır ve kalıcı bir yan etkisi yoktur. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Çocuğunuzdan alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

() Kan ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

() Kan ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki çocuğumun hastalığıyla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerin çocuğumun hastalığı dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur. Senin çalışmaya alınma koşulları içinde bulunan ek bir hastalığının olmaması ve ilaç kullanmıyor olman önemlidir. Tek bir seferde kan alınacağı için o aşamadan sonra ek ilaç kullanacak olursan bu çalışmanın sonuçlarını etkilemeyecektir.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan çocuğunuzu çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Bu tanının tedavisinde uygulanabilecek yöntemleri sizi takip eden hekiminiz bilgilendirecektir. Bu çalışmanın kapsamı yeni bir ilaç ya da yöntem denemek değildir. Çocuğunuz ek bir uygulamaya tabii tutulmayacaksınız.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Nevzat Yılmaz tarafından karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, çocuğunuz zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığında Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da çocuğunuzun diğer rahatsızlıkları için 05388612796 no.lu telefondan Dr. Nevzat Yılmaz'a başvurabilirsiniz.

Tarih/ Versiyon: 21/01/2016

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 3	28.05.2015/ADÜTF GOEK06	2/4

Araştırmanın Adı : Tik Bozukluklarında Oksidatif Stresin İncelenmesi

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen herhangi bir kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak sizin ve çocuğunuzun isteğinize bağlıdır. Çocuğunuzun araştırmada yer almasını reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile çocuğunuzun sonraki bakımı garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde çocuğunuzun araştırmadan çıkarılabilir. Bu durumda da çocuğunuzun sonraki bakımı garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, çocuğunuzla ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Çocuğunuza ait tüm tıbbi ve kimlik bilgilerin gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgilerin verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerine ulaşabilir. Siz de istediğinizde çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Tarih/ Versiyon: 21/01/2016

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 3	28.05.2015/ADÜTF GOEK06	3/4

Araştırmanın Adı : Tik Bozukluklarında Oksidatif Stresin İncelenmesi

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3(üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çocuğumun çalışmaya katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların çocuğuma sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Tarih/ Versiyon: 21/01/2016

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Form 3	28.05.2015/ADÜTF GOEK06	4/4

Ek 3. Sosyodemografik veri formu

Form 9- Tik Bozukluklarında Oksidatif Stresin İncelenmesi

Sosyodemografik veri formu

Tarih:
Protokol no:
Tel:

1. Ad Soyadı;
2. Yaş:
3. Cinsiyet
a)erkek b)kadın
4. Eğitim durumu (sınıf)
Anasınıfı
İlkokul.....
Ortaokul.....
Lise.....
Okumuyor
5. Kardeş sayısı.....
6. Anne yaş..... Baba yaş.....
7. Anne iş..... Baba iş.....
8. Anne eğitim..... Baba eğitim.....
9. Anne baba; birlikte..... boşanmış..... kaotik..... ebeveyn vefatı..... evlatlık.....
10. şu an yaşadığınız yer?
a)köy
b)kasaba
c)şehir
d)diğer.....belirtiniz
11. gelir düzeyiniz nedir ?
a) 0-1500 TL
b) 1500-3000 TL

c) 3000-4500 TL

12. Gebelik öyküsü (hastalık, kanama, ilaç kullanımı, düşük tehdidi):

13. Doğum şekli:

14. Doğum zamanı:

15. Doğum kilosu:

16. Doğum sonrası küvözde kalma:

17. Tik bozukluğu tanısı :

18. Ek psikiyatrik hastalık var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

19. Ailede psikiyatrik hastalık var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

20. Başka bir kronik fiziksel bir hastalığı var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

21. Ailede kronik fiziksel hastalık var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

22. İlaç tedavisi alıyor mu?

23. Antioksidan ilaç veya besin kullanıyor mu?

Hasta..... Kontrol

Kan alındı..... Evet..... Hayır

Ek 4. Yale Genel Tik Ağırılığını Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ)

YALE GENEL TİK AĞIRLIĞINI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Has tanın Adı Soyadı:	Tarih:
Doğum Tarihi:	Protokol No:
Değerlendiren:	Adres:

Hareket Tiklerin Tanımlanması: Kas hareketlerini içeren tikler, hareket tiki olarak bilinmektedir. Genellikle çocuklukta başlar, şiddeti göz kırpmaya veya başın hızla yana çevrilmesi gibi ani hareketler halinde görülür. Gün içinde ani ataklar halinde görülebilir ve yorgun ve/veya stresli zamanlarda şiddeti artabilir. Bazı tikler öncesine tiki yapma ihtiyacını yaratan (Ör. Boğazda karıncalanma, gıdıklanma hissi, kaşınma, gerilme sıkışma vb.) hisler duyulabilir. Hareket tikleri zaman içinde iyileşip tekrar kötüleşebilir, tamamen yeni tiklerle yer değiştirebilir. Çoğu hareket tiki basit yapıdadır; ani kısa ve anlamsız hareketlerden oluşmaktadır. Tikler karmaşık yapıda da görülebilir ve amaçlı davranışlar gibi tanımlanabilir. Ör: Yüz ifadesi veya omuz silkme gibi. İnsanlar genelde tiklerini bir neden bağlamak veya bahane bulmak ihtiyacını hisederler (Ör: "Burnumu saman nezlesinden dolayı çekiyorum")

HAREKET TİKLERİNİ TARAMA LİSTESİ: (Son bir hafta içinde var olan hareket tiklerini tarayınız)

Basit Hareket Tikleri (Hızlı, ani, anlamsız)

		Geçen Hafta	Geçmişte
• Göz hareketleri	(Göz kırpmaya, gözü şaşma yapma, gözleri ani olarak döndürme, çevirme, çok kısa ve aniden gözlerini dikme)		
• Burun hareketleri	(burnunu kıvrıma)		
• Ağız hareketleri	(dil çıkarma, dudaklarını yalama, dişlerini sıkma)		
• Yüz Buruşturma (grimace)			
• Baş atma (jerk) / baş hareketleri	(Başı aniden atma veya çeneyi aniden aşağı/ yukarı hareket ettirme)		
• Omuz silkme	(Omuzu yukarı veya öne doğru kaldırma / atma)		
• Kol hareketleri	(Kolları aniden kendine çekme veya germe)		
• El hareketleri	(Parmaklarıyla oynama veya tıklama)		
• Karnını kasma			
• Bacak ayak yada ayak parmalları hareketleri	(Vurma, sekme, dizini kırma, bileklerini germe/oynatma/ döndürme/ sallanma/ ayağını yere vurma)		
• Diğer (Belirtin)			

Ses Tiklerinin Tanımlanması: Sese tikleri çıkarılan sesleri ve konuşmayı içermektedir. Genellikle çocuklukta başlar, motor tikleri takip ederler, ilk tik belirtisi olarak da görülebilirler. Ör: Boğaz temizleme, burun çekme gibi. Gün içinde ani ataklar halinde görülebilir ve yorgun ve/veya stresli zamanlarda şiddeti artabilir. Bazı tikler öncesinde, tiki yapma ihtiyacını yaratan (Ör: Boğazda karıcalanma, gıdıklanma hissi, kaşınma vb.) hisler duyulabilir. Ses tikleri zaman içinde iyileşip tekrar kötüleşebilir, tamamen yeni tiklerle yer değiştirebilir. Çoğu ses tiki basit yapıdadır; ani, hızlı ve anlamsız sesler halindedir. Karmaşık ses tikleri küfür etme, diğerlerinin söylediklerini tekrarlama şeklinde görülebilir. İnsanlar genelde tiklerini bir nedene bağlamak veya bahane bulmak ihtiyacını hissederler (Ör: "Boğazını, gıcıkta dolay temizleme ihtiyacı duyuyorum")

SES TIKLERİ TARAMA LİSTESİ (Son bir hafta içinde var olan ses tiklerini tarayınız)

- Basit ses tikleri (Ani, "anlamsız" sesler):

- Sesler, gürültüler (Yuvarlak içine al: Öksürme, boğaz temizle, burun çekme, ısıklık çalma, hayvan veya kuş sesleri)
- Diğer (Belirtin)

Geçen Hafta	Geçmişte

- Karmaşık ses tikleri (İstem dışı, tekrarlayıcı, anlamlı içeriği olmayan sözcükler, ifadeler. Kısa süreli istemli olarak bastırılabilir.):

- Heceler (Belirtin):
- Sözcükler (Belirtin):
- Kopropalali (Kaba ve müstehcen sözler, ifadeler, belirtin):
- Ekololi (Diğerlerinin çıkardığı sesleri veya sözleri tekrarlama)
- Palalali (Kendi söylediklerini tekrarlama)
- Bloklar
- Konuşma gariplikleri (tanımlayın)

Geçen Hafta	Geçmişte

Disinhibe konuşma (tanımlayın)*

*Tik davranışlarını derecelendirmede, disinhibisyonları katmayın.

SAYI

- 0 Yok
- 1 Tek tik
- 2 Çok sayıda farklı tikler (2-5)
- 3 Çok sayıda farklı tikler (>5)
- 4 Çok sayıda farklı tikler + en az bir tik kalıbı (tek tek ayırılması zor olan; çok sayıda tikin uyumlu bir biçimde, belirli bir yapı / şekilde ve aynı anda ya da ardışık olması, kalıbın her seferinde aynı şekilde gözlenmesi)
- 5 Çok sayıda farklı tikler + ikiden fazla tik kalıbı (tek tek ayırılması zor olan; çok sayıda tikin uyumlu bir biçimde aynı anda ya da ardışık olması)

Hareket	Ses

SIKLIK

- 0 Yok Tikler son bir hafta içinde gözlenmemiştir.
- 1 Nadiren Tikler son bir hafta içinde gözlenmiştir. Bu davranışlar genellikle her gün görülmezler, nadiren ortaya çıkarlar. Tik atakları olsa bile, kısa süreli ve seyrekler.
- 2 Bazen Tikler genellikle her gün gözlenir fakat gün içinde, tiklerin görülmediği uzun dönemler vardır. Tik atakları zaman zaman ortaya çıkabilir ve birkaç dakikadan fazla devam etmezler
- 3 Sıklıkla Tikler her gün görülür. Tiklerin olmadığı dönemlerin 3 saat kadar sürmesi olağandır. Tik atakları düzenli bir şekilde meydana gelir, ancak tek alanda (okul, ev) sınırlı kalabilir
- 4 Hemen her zaman Tikler hemen hemen günün her saatinde ve düzenli bir şekilde gözlenir. Tik atakları tek alanda (okul, ev) sınırlı değildir.
- 5 Her zaman Tikler hemen her zaman gözlenir. Tiklerin olmadığı dönemler 5-10 dakikadan daha uzun sürmezler ve bu dönemleri belirlemek zordur.

Hareket	Ses

ENGELLEME:

- 0** Yok
- 1** En az Tikler ortaya çıktığında; davranış ya da konuşma akışını engellemezler.
- 2** Hafif Tikler ortaya çıktığında; davranış ya da konuşma akışını nadiren engellerler.
- 3** Orta Tikler ortaya çıktığında; davranış ya da konuşma akışını sıklıkla engellerler.
- 4** Belirgin Tikler ortaya çıktığında; davranış ya da konuşma akışını sıklıkla engellerler, amaçlı eylemi veya iletişimi ara sıra bozarlar.
- 5** Ağır Tikler ortaya çıktığında; sıklıkla amaçlı eylemi veya iletişimi sıklıkla bozarlar.

Hareket	Ses

BOZULMA:

- 0-10** Yok
- 10-20** En az Tikler, kendilik saygısı, aile yaşamı, toplumsal kabul, iş ya da okuldaki işlevlerde belli belirsiz zorluklar getirmektedir. (Tikler nedeniyle geleceğe yönelik kaygılar, ailedeki gerginliğin dönem dönem hafifçe artması, çevrenin tiklere yönelik, moral bozucu tarzda zaman zaman dikkat çekmeleri ve yorumları)
- 20-30** Hafif Tikler, kendilik saygısı, aile yaşamı, toplumsal kabul, iş ya da okuldaki işlevlerde ciddi olmayan zorluklar getirmektedir.
- 30-40** Orta Tikler, kendilik saygısı, aile yaşamı, toplumsal kabul, iş ya da okuldaki işlevlerde bazı belirgin zorluklar getirmektedir. (Disfori atakları, dönemsel zorlanmalar, ailede sarsıntı, sıklıkla akranları arasında alay konusu olma, ara sıra toplumdaki kaçma, dönem dönem okul ya da iş performansında aksamalar.)
- 40-50** Belirgin Tikler, kendilik saygısı, aile yaşamı, toplumsal kabul, iş ya da okuldaki işlevlerde ciddi zorluklar getirmektedir.
- 50-** Ağır Tikler, kendilik saygısı, aile yaşamı, toplumsal kabul, iş ya da okuldaki işlevlerde çok ciddi zorluklar getirmektedir. (Özyıkım düşüncelerinin eşlik ettiği ağır depresyon, ailenin parçalanması (ayrılma/boşanma), taşınma, toplumsal bağların kopması, toplumun damgası ve toplumdaki kaçma nedeniyle yaşamın aşırı kısıtlanması, okuldan ayrılma ve işini kaybetme)

Genel

ŞİDDET:**0** Yok**1** En az Tikler görülemez ya da duyulamaz. (Yalnızca hastanın özel yaşantısına dayanır.) veya karşılaştırılabilirler. Düzenli eylemlerden veya seslerden daha az şiddetli oldukları için özel olarak dikkat çekmezler.**2** Hafif Tikler karşılatırlabilen istemli eylemlerden veya seslerden daha şiddetli değildir. Şiddetleri nedeniyle özel olarak dikkat çekmezler.**3** Orta Tikler karşılatırlabilen istemli eylemlerden veya seslerden daha şiddetlidir. Fakat istemli eylemlerden " abartılı" değildir. Şiddetli karakteri nedeniyle dikkat çekebilir.**4** Belirgin Tikler karşılatırlabilen istemli eylemlerden veya seslerden daha şiddetlidir ve özellikle " abartılı" bir karaktere sahiptir. Abartılı ve şiddetli karakterleri nedeniyle sıklıkla dikkati çekerler.**5** Ağır Tikler son derece şiddetli ve abartılıdır. Dikkat çekerler ve fiziksel yaralanma tehlikesi yaratabilirler. (Kaza ile, kışkırtma sonucu kendine zarar verici şekilde)

Hareket	Ses

KARMAŞIKLIK**0** Yok Bütün tikler "basit" (ani, kısa, amaçsız) yapıdadır.**1** Sınırdaki Bazı tikler "basit" yapıda değildir.**2** Hafif Bazı tikler "karmaşık"tır (Görünürde amaçlı) ve kısa otomatik davranışları taklit edebilir. Kendine çeki düzen verme, heceleme veya kolaylıkla gizlenebilen "hı, ya, ah, hım" şeklinde kısa anlamlı sesler.**3** Orta Bazı tikler daha "karmaşık"tır (Görünürde daha amaçlı ve devamlı) Gizlenmesi zor olabilen ancak normal davranış ya da konuşma gibi "açıklanabilen" veya gösterilebilen uyumlu ataklar halinde ortaya çıkabilir. (Toplama, vurma, "tatlım", "haydi ya" şeklinde kısa ekolali)**4** Belirgin Bazı tikler çok "karmaşık" yapıdadır. Gizlenmesi zor olan, birbiriyle uyumlu, devamlı ataklar halinde ortaya çıkabilir. Süreleri ve/veya uygunsuz, garip, ve müstehcen yapılar nedeniyle normal konuşma veya davranış gibi gösterilmeleri zordur. (Uzun süreli garip yüz ifadesi, genital bölgelere dokunma, ekolali, konuşma gariplikleri, tekrarlayıcı biçimde " ne diyorsun", " ne söylüyorsun" cümleleri, "fu, şh" sesleri)**5** Ağır Bazı tiklerin süreleri ve/veya aşırı derecede uygunsuz, garip müstehcen yapıları nedeniyle gizlenmesi ya da normal gibi gösterilmesi imkansızdır. (Kopropraksi, kendine ezim davranışları ve kopropraksi gibi daha uzun süreli davranışlar veya sesler).

Hareket	Ses

PUANLAMA

Hareket tiklerinin toplam puanı	
Ses tiklerinin toplam puanı	
Genel bozulma puanı	
Toplam Puan	