

Varicella Zoster İnfeksiyonu Ardından Gelişen Bir Çocukluk Çağı Obsesif-Kompulsif Bozukluk Olgusu

A Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder Case after Varicella Zoster Infection

Özhan Yalçın¹, Elvan İşeri²

¹Uz.Dr., Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Şanlıurfa, ²Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Obsesif-kompulsif bozukluk'ta immünolojik değişiklikler bildiren birçok çalışma vardır. İmmünolojik çalışmalarda, yetişkin ve pediatrik obsesif-kompulsif bozukluk hastalarında lenfosit alt grup ve natural killer hücre değişiklikleri, beyin-omurilik sıvısı sitokin ve antinöronal antikor düzeyi farklılıkları olduğu ortaya konmuştur, fakat bu sonuçlar birbirleriyle tutarlı değildir. Yalnız obsesif-kompulsif bozukluk ve tik bozukluğu olan prepubertal çocuklardaki PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) alt grubu iyi tanımlanmış ve klinik uygulamada yaygın olarak kabul edilen bir tanı kategorisidir. Bazı olgu sunumlarında, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu dışında bazı viral veya bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili obsesif-kompulsif bozukluk olguları bildirilse de, bildiğimiz kadarıyla bu olgu sunumu varicella zoster enfeksiyonu ardından obsesif-kompulsif bozukluk bildiren ilk olgu sunumudur. Olgumuz varicella zoster enfeksiyonu ardından ağır ve yaygın obsesif-kompulsif bozukluk semptomatolojisi ile kliniğimize bavuran 7.5 yaşında bir kız çocuğudur. Daha önceden psikiyatrik başvurusu ve varicella ensefaliti bulguları olmayan hastanın ailesinde de obsesif-kompulsif bozukluk öyküsü yoktu. PANDAS'ta olduğu gibi obsesif-kompulsif bozukluk bulguları ani olarak başlamış ve sonlanmış ve psikotrop ilaç kesimi ardından tekrarlamamıştır. Bu olguda obsesif-kompulsif bozukluk bulgularının gelişiminde en önemli faktörün immünolojik-otoimmün kaynaklı olduğuna inanmaktayız. Bu olguyu obsesif-kompulsif bozukluk etyolojisinde immün sistemin rolü ve obsesif-kompulsif bozuklukta postinfeksiyöz alt grupları da gözden geçirerek sunduk.

Anahtar Sözcükler: Obsesif-kompulsif bozukluk, immünoloji, varicella zoster, PANDAS

(*Klinik Psikiyatri* 2011;14:59-64)

SUMMARY

There are a number of studies indicating immunological alterations in obsessive-compulsive disorder. Immunological studies on adult and pediatric obsessive-compulsive disorder patients reveal abnormal results like lymphocyte subgroup, natural killer cells variations and serum- cerebrospinal fluid cytokine, antineural antibody level alterations but these results aren't consistent with each other. But especially in prepubertal children obsessive-compulsive disorder -tic disorder subgroup PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) is well defined and widely accepted diagnostic criteria in clinical practice. Some case reports present viral or bacterial infections associated with obsessive-compulsive disorder -tic disorders other than group A beta hemolytic streptococcal infections, as far as we know this is the first case presentation reporting obsessive-compulsive disorder after the varicella zoster infection. Our case, 7.5 year old, girl came to our clinic with severe, intense obsessive-compulsive disorder symptomatology with an abrupt onset just after the varicella zoster infection. There was no psychiatric history and no sign of varicella encephalitis before the admission and there wasn't any obsessive-compulsive disorder cases in the family. As we see in PANDAS, in our case obsessive-compulsive disorder symptoms abruptly started and disappeared also symptoms didn't relapse after the discontinuation of psychotropic drug. We believe that in this case the major etiology of obsessive-compulsive disorder symptoms were due to immunological-autoimmune factors. We presented this case report with reviewing shortly the role of immune system in obsessive-compulsive disorder etiology and postinfectious subtypes of the obsessive-compulsive disorder.

Key Words: Obsessive-compulsive disorder, immunology, varicella zoster, PANDAS

GİRİŞ

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), obsesyonlar (istenmeyen tekrarlayıcı ve girici düşünceler) ve kompulsyonların (gereksiz tekrarlayıcı davranış ve zihinsel aktiviteler) varlığı ile karakterize bir bozukluktur. Geriye dönük çalışmalara göre erişkin OKB'si olanların 1/3'de semptomların başlangıcı çocukluk ya da ergenlikte olmaktadır (Rapoport ve Swedo 2002). OKB toplumun %2'sinde görülen yaygın bir psikiyatrik bozukluk olmasına rağmen, altında yatan etyopatogenik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda "Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections" (PANDAS) gibi bazı OKB alt tiplerinde immün mekanizmaların hastalığın ortaya çıkışında etkili olabileceğine dair kanıtlar ortaya konmaktadır (da Rocha ve ark. 2008).

1990'lı yıllarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuyla bir grup çocukta ani başlangıçlı ve epizodik seyirli OKB ve/veya tik bozukluğu arasında bir ilişki olabileceği gözlemi yapılmıştır (Swedo ve ark. 1997). Bu gözlemlere dayanılarak erken başlangıçlı OKB ve/veya tik bozukluklarının bazı formlarında, Sydenham Kore'sinde olduğu gibi, anti-AGBHS antikorları ile bazal ganglion dokuları arasında bir çapraz reaksiyon (otoimmünite) olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (Swedo 1994, Swedo ve ark. 1998, Garvey ve ark. 1998). Bu alt gruba "PANDAS" adı verilmiştir (Swedo ve ark. 1998). Sydenham Kore'sinde olduğu gibi bir B lenfosit antijeni olan D8/17'ye karşı oluşan monoklonal antikorun (Khanna ve ark. 1989, Gibofsky ve ark. 1991), PANDAS, hatta bazı çocukluk çağı başlangıçlı OKB olgularında ve Tourette Sendromunda da bir belirleyici olabileceği öne sürülmüş ve bu görüş çalışmalarla desteklenmiştir (Swedo ve ark. 1997, Murphy ve ark. 1997, Eisen ve ark. 2001). Fakat çocukluk çağı OKB'si ve tik bozukluklarıyla, D8/17 belirteci pozitifliği arasında bir ilişki bulmayan çalışmalar da vardır (Hamilton ve ark. 2003, Inhoff-Germain ve ark. 2003).

PANDAS dışında da OKB'de immün sistem değişikliklerini gösteren pek çok çalışma vardır. Plazma sitokin çalışmalarına baktığımızda erişkin OKB'si olanlarda interlökin-1 beta (IL-1) ve tümör nekrozis faktör-alfa'da (TNF- α) azalma (Brambilla ve ark. 1997, Monteleone ve ark. 1998), IL-6 ve

TNF- α 'da artış (Konuk ve ark. 2007), IL-6'da azalma (Fluitman ve ark. 2010), TNF- α ve IL-6'da azalma (Denys ve ark. 2004) bildirilmiştir. OKB ile beraber depresyonu olan erişkinlerde daha düşük neopterin düzeyleri bildirilmiştir (Kuloğlu ve ark. 2007). OKB ile beraber Tourette sendromu olan çocuklarda kontrollere göre daha yüksek IL-12, sadece Tourette sendromu olanlara göre de daha yüksek IL-2 düzeyleri bulunmuştur (Gabbay ve ark. 2009). Pediatrik OKB'lilerin beyin omurilik sıvısında, (BOS), "tip 1" sitokinler [hücrel immün yanıtlardan (CD8) sorumlu interferonlar ve TNF'ler gibi] yönünde bir kayma ve daha düşük BOS TNF- α düzeyleri, çocukluk çağı şizofrenisi ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan olgularda ise "tip 2" sitokinler [antikor aracılı humoral immün yanıtlardan sorumlu (CD4) IL-4,IL-5 gibi] yönünde bir kayma olduğu bulunmuştur (Mittleman ve ark. 1997). Görüldüğü gibi sitokin çalışmaları OKB'de birbirleriyle uyumsuzdur. Gene birbiri ile uyumsuz olarak erişkin OKB'de natural killer (NK) hücre sayısında artış (Ravindran ve ark. 1999) ve NK aktivitesinde azalma (Denys ve ark. 2004) bildirilmiştir. Erişkin OKB hastalarında kontrollere göre CD8+ lenfositlerde belirgin yükselme, CD4+ lenfositlerde belirgin azalma gözlenmiştir (Marazziti ve ark. 1999), bu düzensizliğin OKB'nin farmakolojik tedavisiyle normalize olduğu da gösterilmiştir (Marazziti ve ark. 2009). Tourette sendromu ile beraber OKB'si olan çocukların total immunoglobulin-A (IG-A) düzeyleri ve myelin temel proteini, myelin ile ilişkili glikoprotein, Ganglioside-GM1 antijenlerine karşı oluşmuş spesifik IG-A düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Kawikova ve ark. 2010). OKB'li çocukların serumlarında, kaudat çekirdek ve putamene karşı oluşmuş antikorlar daha yüksek oranda bulunmuştur (Kiesling ve ark. 1994). Dorsolateral prefrontal korteks, kaudat çekirdek, singulat girus ve orbitofrontal kortekse karşı oluşmuş antinöronal antikorlar kontrollere göre PANDAS alt grubuna giren OKB olgularının daha büyük yüzdesinde pozitif olarak saptanmıştır (Gause ve ark. 2009). Buna rağmen pediatrik ve yetişkin OKB olgularında antinöronal antikorlar yönünden, kontrol gruplarına göre farklılık bulmayan çalışmalar da (Maina ve ark. 2009, Morer ve ark. 2008) vardır. Tikleri ya da OKB'si olan çocukların annelerinde (%17.8) normal topluma göre (%5) daha yüksek oranda

otoimmün hastalığa rastlanmıştır (Murphy ve ark. 2010).

PANDAS'da olduğu gibi diğer infeksiyöz ajanlarla da (virüsler, mycoplasma, diğer bazı bakteriler) çok daha nadir de olsa çocukluk çağı başlangıçlı OKB ve tik bozuklukları arasında ilişki kurulmuştur. Bu klinik alt gruba literatürde "infeksiyonla tetiklenmiş pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk" (pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder, PITAND) denmektedir (Allen ve ark 1995, Allen 1997, Muller ve ark. 2000, Riedel ve ark. 1998, Budman ve ark. 1997).

Tüm bu gösterge ve bulgular OKB etyopatogenezinde immünolojinin önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Biz de bu yazıda suççeği infeksiyonu sonrası akut olarak başlamış ve sonlanmış bir çocukluk çağı OKB olgusunu sunmak istiyoruz.

OLGU

Başvuru anında 7.5 yaşında olan, üniversite mezunu memur baba ile lise mezunu memur annenin tek çocuğu olan kız hasta, büyükşehirde geniş bir ailede yaşamaktaydı (anneanne). 1.5 yaşında çift üreter nedeniyle operasyon öyküsü dışında gelişim öyküsü normal olan hasta 2 aydır olan yoğun obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) semptomları ile polikliniğimize başvurdu. Bu semptomlar okul başarısını, aile içi ilişkilerini belirgin olarak etkiliyordu. Şu anda veya geçmişte herhangi bir motor ve/veya vokal tik öyküsü olmayan hastanın OKB semptomları 1-2 gün içinde ani olarak, geçirdiği su çiçeği infeksiyonundan sonra başlamıştı. Semptomlar yaklaşık olarak döküntülerin başlamasından 2-2.5 hafta sonra başlamıştı. Su çiçeği infeksiyonundan sonra meningeal irritasyon, baş ağrısı, ataksi gibi santral sinir sistemi tutulumu belirtileri oluşmamıştı. Soygeçmişinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü olmayan hastanın 1-2 gün içinde aniden gelişen, yıkama-temizleme [el yıkama, banyo süresi ve sıklığında artış ve bunlarla ilgili ritüeller, çöp-kirden aşırı iğrenme, bunlara karşı önlemler alma], kontrol etme [yıkama- giyinme-soyunma ile ilgili ve somatik obsesyonlara bağlı kontrol], tekrarlayıcı törensel davranışlar [tekrar tekrar okuma, yazma, sıradan faaliyetleri tekrar tekrar yapmak zorunda hissetme

(dokunma)], aşırı büyüsel düşünce [yerdeki çizgilere basmama, belli sayıda yapılması gereken rutinler], diğer insanları içeren törensel davranışlar [yemek yeme, temizlik, anne ve babasından aynı sorulara defalarca cevap vermesini isteme..], zihinsel törenler, söyleme-sorma gereksinimi, dokunma-vurma-ovalama gereksinimi, tam yerinde olduğunu hissedene kadar dek dokunma veya eşyaları düzenleme ihtiyacı, gözünü bir noktaya dikmeyi içeren törensel davranışlar gibi kompülsiyonlar; kirlenme [mikrop-kir-vücut atık ve salgıları- çevreyi kirleten maddelerden, temizlik maddelerinden (ellerini ve saçlarını sabun ve şampundan yeterince arındığından emin olacak uzunlukta yıkama) aşırı derecede kaygılanma, hastalık bulaşacak diye korkmak], saldırganlık [başkalarına zarar vereceğinden, kendine zarar geleceğinden korkmak], somatik ve pis kokular duymak gibi obsesyonları mevcuttu. Bulguları oldukça ağır ve yaygındı. Başvuru anındaki çocuklar için Yale-Brown Obsesyon-Kompülsiyon Ölçeği (CY-BOCS) (Scahill ve ark. 1997, Yücelen ve ark. 2000) kompülsiyon alt ölçeği toplamı 17 puan, obsesyon alt ölçeği toplamı 16 puan, toplamda 33 puan olarak geldi. Alınan boğaz kültürü, normal boğaz florası olarak sonuçlandı. Son zamanlarda saç dökülmesi şikayeti de olan hastanın serum çinko düzeyi düşük olarak geldi (45 g/dl), 2. kez kontrolde de serum çinko düzeyi düşük olarak gelen hastaya (43 g/dl) pediatrik metabolizma bölümü tarafından oral çinko tedavisi başlandı. Total biyokimya ve hemogram alt parametreleri normal sınırlardaydı. Serolojik -immünolojik testleri: HbsAg (-), antiHBs (+), antiHBc-Total (-), antiHBc-IG-M (-) [Hepatit B aşısı yapılmış], antiHAV-Total (+) [Hepatit A aşısı yapılmış], antiHCV(-), antiHIV(-), ToxoIG- M(-), ToxoIG-G [75.1](+), rubella IG-M(-), rubella IG-G(+)[MMR aşısı var], CMV IG-M(-), CMV IG-G[21](+), ANA(-), Total C3 106 (Normal), romatoid faktör(RF)[-], ASO (nefelometrik) 266, CRP (-), tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikoru normal sınırlardaydı. ELISA ile bakılan Varicella Zoster IG-G'si pozitif olarak sonuçlandı. Çekilen elektroensefalogramı ve kranial magnetik rezonans görüntülemesi normal sınırlarda, WISC-R zeka testinde sözel zeka katsayısı 90, performans zeka katsayısı 92, toplam zeka katsayısı 91 olarak bulundu. Hastaya fluoksetin 10 mg dozunda başlandı, 20 mg'a 10 günde çıkıldı. 1 ay sonraki kontrolde semp-

tomları aileye göre %40-50 azalmıştı. 2 ay sonraki kontrolde CY-BOCS'a göre kompülsiyon alt toplamı 8, obsesyon alt toplamı 7, toplam 15 puan almaktaydı ve fluoksetin dozu 30 mg'a çıktı. Halen polikliniğimizde izlenen hastanın su çiçeği infeksiyonu geçirdikten 5-6 ay sonra semptomlarının tamamı yakını geçmişti. Semptomları geçtikten 6 ay sonra ilacı azaltılarak kesildi. Şu anda yaklaşık bir yıldır hasta ilaçsız ve semptomsuz olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

OKB'de değişmiş immun sistem bulguları bildiren pek çok çalışma vardır. PANDAS bugün literatür ve klinik uygulamada yaygın olarak kabul edilmiş bir tanı kategorisidir, fakat "viral infeksiyonlar"ın bile OKB'ye yol açan otoimmün süreçleri tetikleyebileceği gözlenmiştir (Allen ve ark. 1995, Khanna ve ark. 1997).

Torrey, daha önce şizofreni gelişiminde viral etyoloji ile ilgili pek çok hipotez ortaya atmıştır. Ona göre psikiyatrik bozuklukların kronik doğası göz önüne alındığında, özellikle latent virüsler üzerinde durulmalıdır. Torrey'e göre davranışsal sorunlara yol açan virüsler daha çok herpes ailesindedir (Torrey 1986). Bu aileden herpes simpleks virus (HSV) ve sitomegalovirüse (CMV) ek olarak, varicella zoster virüsünün de (VZV) trigeminal çekirdekte latent kalabildiğine dair kanıtlar vardır (Mahalingam ve ark. 1990).

OKB'si olan yetişkinlerde Borna hastalığı virüsüne karşı oluşmuş immun komplekslerin varlığı gösterilmiştir. (Dietrich ve ark. 2005). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise OKB hastalarında anti-toxoplasma gondii IG-G antikorları bakımından seropozitiflik oranları, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ve santral sinir sistemini (SSS) etkileyen kronik toxoplazmozis ile OKB etyolojisi arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmiştir (Miman ve ark. 2010).

Khanna'nın ve ekibinin yaptığı çalışmalarda, OKB'si olan yetişkinlerin serumlarında ve BOS'larında Immunglobulin-G (IG-G) düzeylerinde bir artış saptanmıştır. IG-G yüksekliğinin iyileşmeden sonra dahi devam etme eğiliminde olduğu belirtilmiştir. Yazarlar, bunun olası bir viral

infeksiyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (Khanna ve ark. 1990). Gene Khanna'nın diğer çalışmalarında, kontrol gruplarına göre, OKB'si olan yetişkinlerin serumlarında yükselmiş HSV-1 ve Mumps (kabakulak) antikorları saptanmıştır ve gene OKB'si olan yetişkinlerin BOS'larında, kontrol grubundakilere göre, HSV tip 1'e karşı oluşmuş IG-G düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu, OKB-BOS çalışmasında, OKB'lilerin sekizinde anlamlı derecede yükselmiş BOS varicella zoster (VZV) antikor düzeyi bulunmuşken, kontrol grubunda BOS VZV antikor pozitifliği sadece bir denek ile sınırlı kalmıştır (Khanna ve ark. 1997).

Bu bilgiler de göz önüne alındığında, su çiçeği infeksiyonundan sonra gelişen çocukluk çağı OKB vakamızda semptomların gelişim zamanı da göz önüne alındığında (14-20 gün civarı), su çiçeği infeksiyonuna bağlı tetiklenmiş immun sistem disfonksiyonu ve belki de otoimmünitenin etyolojide yeri olabileceğini düşünmekteyiz.

Su çiçeğinde SSS tutulumu bulgularının da, erüpsiyondan 20 gün sonra gelişiyor olması (Balık 1996) ve bu zamanın da, vakamızda su çiçeği döküntülerinin başlamasından sonra gelişen OKB semptomlarının ortaya çıkış zamanı ile benzer olması da ilgi çekici. Fakat hastamızda varicella zoster'in SSS tutulumu ile ilişkili bir bulgu klinik seyirde gözlenmemişir. Su çiçeğinde çocuklarda SSS tutulumu oldukça sıktır ve genelde de sekel bırakmadan iyileşir. Su çiçeği infeksiyonundan sonra immünolojik faktörlerin etyolojide önemli rol oynadığı aseptik menenjit, transvers myelit, nörovaskülit, Guillain Barre sendromu, Reye sendromu da görülebilir (Balık 1996).

OKB hastalarının çeşitli infeksiyöz ajanlara karşı IG-G pozitifliği gösterdikleri bilinmektedir (Khanna ve ark. 1997, Dietrich ve ark. 2005, Miman ve ark. 2010). Bizim olgumuzda da serumda toxoplasma ve rubella'ya karşı IG-G pozitifliği saptansa da, vakadaki belirtilerin suçiçeğinden hemen sonra başlaması nedeniyle varicella zoster infeksiyonuna bağlı OKB bulgularının geliştiği düşünülmüştür.

2009 yılında Türkiye'den bildirilen bir olgu sunumunda, 8 yaşında bir erkek çocukta su çiçeği ardından gelişen bir SSS vaskülitisi sırasında lentiform çekirdek tutulumuna bağlı OKB bulgu-

larının gelişimi bildirilmiştir. Hastada akut hemipleji bulguları gözlenmiş ve Kranial Magnetik Rezonans görüntülemesinde sağ talamustan, putamene kadar olan bölgede enfarkt ile uyumlu görüntü elde edilmiştir (Yaramış ve ark. 2009). Bu olguda direkt SSS patolojisi ile ilişkili bir durum söz konusudur, muhtemelen de OKB bulguları bunla ilişkilidir. Bizim olgumuzda SSS patolojisini düşündürecek herhangi bir belirti ya da bulgu gözlenmemiş, Kranial magnetik rezonans görüntülemesi de normal sınırlarda bulunmuştur.

Vakamızda su çiçeğinin SSS tutulumunu destekleyen bir bulgu olmaması nedeniyle immünolojik faktörler (otoimmünite) etyolojide rol oynamış olabilir. Olgumuzda OKB semptomlarının ani olarak başlaması ve bitmesi de bu görüşleri desteklemektedir.

Gene Türkiye'den 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada 5.5 yaşında bir erkek hastada mycoplasma pneumoniae pnömonisi sırasında gelişen, PITAND alt grubunda değerlendirilen, ani başlangıç ve sonlanışlı bir pediatrik OKB vaka bildirimi yapılmıştır (Ercan ve ark. 2008). Bizim vakamızda da OKB bulguları ani olarak başlamış ve sonlanmış ve de tekrarlamamıştır. Bu seyir normal OKB seyrinden çok daha farklıdır.

PITAND alt grubu için şu tanı kriterleri belirlen-

miştir: 1) hastanın hayatının herhangi bir döneminde OKB ya da tik bozukluğu tanı kriterlerinin karşılanması, 2) semptom başlangıcının 3 yaş sonrası ve puberte başlangıcına kadar olan dönemde olması, 3) klinik olarak semptom başlangıcı ya da bulguların tekrarlamasının ani olması, semptom kabarma ve gerilemelerinin ani ve gürültülü olması (patlama tarzında başlangıç ve sönme, 1-2 gün içinde ani başlangıç), 4) semptomlara öncülük eden veya semptomlarla çakışık infeksiyon varlığı (Allen ve ark. 1995, Allen 1997, Muller ve ark. 2000, Riedel ve ark. 1998, Budman ve ark. 1997, Ercan ve ark. 2008). Bu parametreler de göz önüne alındığında bizim olgumuz da PITAND alt grubunda değerlendirilebilir.

Daha önce Lyme hastalığı, mycoplasma pneumoniae ve viral infeksiyonlar ardından OKB ve tik bozukluğu gelişimi bildirilmiştir (Allen ve ark. 1995, Allen 1997, Muller ve ark. 2000, Riedel ve ark. 1998, Budman ve ark. 1997) ama bu olgu sunumu varicella zoster infeksiyonu ardından OKB gelişimini bildiren ilk olgu sunumudur.

Yazışma adresi: Dr. Özhan Yalçın, Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Şanlıurfa, cpozhan@gmail.com

KAYNAKLAR

Allen A. (1997) Group A Streptococcal infections and childhood neuropsychiatric disorders: relationships and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 8:267-275.

Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE (1995) Case study: A new infection-triggered autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34:307-311.

Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE (1995) Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34:307-311.

Balık I (1996) Varicella-Zoster infeksiyonları. *Temel İç Hastalıkları*, Cilt 2, İlicin G, Unal S, Biberoglu K ve ark. (Ed), Ankara, Güneş Kitabevi, s.2314-2316.

Brambilla F, Perna G, Bellodi L ve ark. (1997) Plasma interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 42:976-981.

Budman CL, Kerjakovic M, Bruun DR (1997) Viral infection and tic exacerbation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36:162.

da Rocha FF, Correa H, Teixeira AL (2008) Obsessive-compulsive disorder and immunology: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:1139-1146.

Denys D, Fluitman S, Kavelaars A ve ark. (2004) Decreased TNF-alpha and NK activity in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 29:945-952.

Dietrich DE, Zhang Y, Bode L ve ark. (2005) Brain potential amplitude varies as a function of Borna disease virus-specific immune complexes in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*, 10:519-520.

Eisen JL, Leonard HL, Swedo SE ve ark. (2001) The use of antibody D8/17 to identify B cells in adults with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 104:221-225.

Ercan TE, Ercan G & Karasu G ve ark. (2008) Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive compulsive disorder: A case report. *J Child Neurol*, 23:338-340.

Fluitman S, Denys D, Vulink N ve ark. (2010) Lipopolysaccharide-induced cytokine production in obsessive-compulsive disorder and generalised social anxiety disorder. *Psychiatry Res*, 178:313-316.

- Gabbay V, Coffey BJ, Gonzalez CJ ve ark. (2009) A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33:967-971.
- Garvey MA, Giedd JN, Swedo SE (1998) PANDAS-The search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders: Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol*, 13: 413-423.
- Gause C, Morris C, Verrekar S ve ark. (2009) Antineuronal antibodies in OCD: comparisons in children with OCD-only, OCD+Chronic tics and OCD+PANDAS. *J Neuroimmunol*, 214:118-124.
- Gibofsky A, Khanna A, Suh E ve ark. (1991) The genetics of rheumatic fever: relationship to streptococcal infection and autoimmune disease. *J Rheumatol*, 18 (Suppl 130): 1-5.
- Hamilton CS, Garvey MA, Swedo SE (2003) Sensivity of the D8/17 assay. Letter to the editor. *Am J Psychiatry*, 160:1193-1194.
- Inhoff-Germain G, Rodriguez RS, Rapoport JL ve ark. (2003) An immunological marker (D8/17) associated with rheumatic fever as a predictor of childhood psychiatric disorders in a community sample. *J Child Psychol Psychiatry*, 44:782-790.
- Kawikowa I, Grady BP, Tobiasova Z ve ark. (2010) Children with Tourette's Syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: preliminary report. *Biol Psychiatry*, 67:679-683.
- Khanna AK, Buskirk DR, Williams Jr RC ve ark. (1989) Presence of a non-HLA B cell antigen in Rheumatic Fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest*, 83:1710-1716.
- Khanna S, Gokul BN, Reddy PL ve ark. (1990) Humoral immune function in obsessive-compulsive disorder. *Indian Journal of Psychologic Medicine*, 13:31-37.
- Khanna S, Ravi V, Shenoy PK ve ark. (1997) Cerebrospinal fluid viral antibodies in obsessive-compulsive disorder in an Indian population. *Biol Psychiatry*, 41:883-890.
- Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L (1994) Antineuronal antibodies: Tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dev Behav Pediatr*, 15:421-425.
- Konuk N, Tekin IO, Ozturk U ve ark. (2007) Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm*, 2007:65704.
- Kuloğlu M, Atmaca M, Onal S ve ark. (2007) Neopterin levels and dexamethasone supression test in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 151:265-270.
- Mahalingam R, Wellish M, Wolf W ve ark. (1990) Latent varicella zoster DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Eng J Med*, 323:627-631.
- Maina G, Albert U, Bogetto F ve ark. (2009) Anti-brain antibodies in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*, 116:192-200.
- Marazziti D, Presta S & Cassano GB ve ark. (1999) Immunological alterations in adult obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 46:810-814.
- Marazziti D, Mungai F, Masala I ve ark. (2009) Normalisation of immune cell imbalance after pharmacological treatments of patients suffering from obsessive-compulsive disorder. *J Psychopharmacol*, 23:567-573.
- Miman O, Mutlu EA, Ozcan O ve ark. (2010) Is there any role of *Toxoplasma gondii* in the etiology of obsessive-compulsive disorder? *Psychiatry Res*, 177:263-265.
- Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK ve ark. (1997) Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *Journal of Immunology*, 159:2994-2499.
- Monteleone P, Catapano F, Fabrazzo M ve ark. (1998) Decreased blood levels of tumor necrosis factor alpha in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 37:182-185.
- Morer A, Lazaro L, Sabater L ve ark. (2008) Antineuronal antibodies in a group of children with obsessive-compulsive disorder and Tourette Syndrome. *J Psychiatry Res*, 42:64-68.
- Muller N, Riedel M, Forderreuther S ve ark. (2000) Tourette's syndrome and Mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Psychiatry*, 157:481-482.
- Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW ve ark. (1997) B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry*, 154:402-407.
- Murphy TK, Storch EA, Turner EA ve ark. (2010) Maternal history of autoimmune disease in children with presenting tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol*, 229:243-247.
- Rapoport JL&Swedo S. (2002) *Obsessive-Compulsive Disorder. Child and Adolescent Psychiatry*, Michael Rutter and Eric Taylor (Ed), London, Blackwell Publishing, s.571-593.
- Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z ve ark. (1999) Circulating lymphocyte subsets in obsessive compulsive disorder, major depression and normol controls. *J Affect Disord*, 52:1-10.
- Riedel M, Straube A, Schwarz MJ ve ark. (1998) Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet*, 341:418-419.
- Swedo SE (1994) Sydenham's Chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 272:1788-1791.
- Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB ve ark. (1997) Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry*, 154:110-112.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M ve ark. (1998) Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric associated with Streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 15:264-271.
- Yarımış A, Hergüner S, Kara B ve ark. (2009) Cerebral vasculitis and obsessive-compulsive disorder following varicella infection in childhood. *Türk J Pediatr*, 51:72-75.
- Yücelen A, Arman V, Topçuoğlu G ve ark. (2009) Çocuklar için Yale-Brown obsesif kompulsif ölçeği geçerlik ve güvenilirlik değerlendirmesi. 10. Ulusal Çocuk ve Ergen Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur. Sarıyerme.