

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK
HASTALARINDA SİTOKİN VE KEMOKİN DÜZEYLERİ**

DR. RUKİYE ÇOLAK SİVRİ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK
HASTALARINDA SİTOKİN VE KEMOKİN DÜZEYLERİ**

DR. RUKİYE ÇOLAK SİVRİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. AYHAN BİLGİÇ

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım olarak çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her aşamada yardımını, desteğini ve zamanını esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Ayhan BİLGİÇ'e; uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Faruk AKÇA'ya, Doç. Dr. Savaş YILMAZ'a ve Doç. Dr. Sabri HERGÜNER'e ve; rotasyon eğitimim sırasında katkılarından dolayı Psikiyatri Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nöroloji Birimi'nde görev yapan değerli hocalarıma; asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteklerini yanında hissettiğim başta Dr. Ümit Işık olmak üzere sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personelimize ve hemşirelere; ayrıca asistanlık eğitimi dönemlerinde birlikte çalışma imkanı bulduğum uzman arkadaşlarıma, çalışmama katılmayı kabul eden değerli hastalarım ve sağlıklı gönüllülere; hayatımın her anında yanımda olan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, sabır ve sonsuz sevgileriyle bana her türlü konuda gerçek anlamda destek olan sevgili anneme ve babama, abime, eşim ve kızıma tüm kalbimle teşekkür ederim.

Kasım 2016

Dr.Rukiye Çolak Sivri

ÖZET

PEDİATRİK OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA SİTOKİN VE KEMOKİN DÜZEYLERİ

DR. RUKİYE ÇOLAK SİVRİ, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2016

Amaç: Bu çalışmada obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısı alan çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında serum sitokin, kemokin ve Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF) düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmış ayrıca sitokin, kemokin ve BDNF düzeyleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konan 8-18 yaş aralığındaki ilaç tedavisi kullanımı olmayan hastalar ve sağlıklı kontroller alınmıştır. OKB grubunda 44, kontrol grubunda 40 çocuk ve ergen yer almıştır. Araştırmacılar tarafından katılımcılara Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T) uygulanmıştır. OKB grubunda OKB belirti şiddetini ölçmek için klinisyen tarafından yapılandırılmış bir ölçek olan Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) uygulanmış ve çocukların depresyon, anksiyete ve obsesif kompulsif belirtilerinin düzeylerini belirlemek amacıyla çocuklara kendilerinin dolduracağı öz bildirim ölçekleri verilmiştir. Serum sitokin, kemokin ve BDNF düzeyleri psikiyatrik görüşmenin yapıldığı gün toplanan serum örneklerinden ELISA yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda OKB grubunda serum TNF-alfa düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, IL-12 düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. BDNF ile diğer sitokin ve kemokin düzeyleri açısından OKB ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Yüksek serum TNF- alfa ve düşük serum IL-12 düzeyleri OKB'si olan çocuk ve ergenler için bir immülojik belirteç olabilir. Serum sitokin, kemokin, BDNF ile çocukluk çağı OKB'si arasındaki nedensellik ilişkisi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: sitokin, kemokin, BDNF, çocuk, OKB

Çalışmamız için gerekli olan maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: 161518001) tarafından sağlanmıştır.

ABSTRACT
CYTOKINE AND CHEMOKINE LEVELS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH
OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

RUKİYE ÇOLAK SİVRİ, EXPERTISE THESIS, KONYA, 2016

Objective: In this study, it was aimed to compare serum cytokine, chemokine and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels of children with obsessive compulsive disorder (OCD) with healthy controls. This study also investigated the relationship between serum cytokine, chemokine and BDNF levels and the severity of illness.

Materials and Methods: The study included drug-naïve patients, aged 8-18 years, who admitted to the Child and Adolescent Psychiatry Outpatient Clinic, Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University. The OCD group included 44 children and adolescent and control group included 40 children and adolescent. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) was applied to participants. The severity of the OCD symptoms was assessed using the Children's Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) which semistructured interview applied by the clinician. In order to determine children's depression, anxiety, OCD levels, participants filled out self-report scales. Cytokine and chemokine levels were measured using commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits from serum samples that were collected on the day of the interview.

Results: Serum TNF-alfa levels were significantly higher, whereas serum IL-12 levels were significantly lower in the OCD group than the control groups. BDNF and the other cytokine and chemokine levels were not different between the study and control groups.

Conclusion: The high level of serum TNF-alfa may be a immunological marker for children and adolescents with OCD. The causal relationship between cytokine, chemokine, BDNF and pediatric OCD require further investigation.

Keywords: Cytokine, chemokine, BDNF, pediatric, OCD

Funding for this study was provided by a grant from the Scientific Research Project Coordination Unit of Necmettin Erbakan University (Project no: 161518001).

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	vii
KISALTMA VE SİMGELER.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Obsessif Kompulsif Bozukluk.....	5
2.1.1. Tarihçe.....	5
2.1.2. Tanım.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etyoloji.....	7
2.1.4.1. Nörobiyolojik	
Serotonin Hipotezi.....	7
Dopamin Hipotezi.....	8
Glutamat Hipotezi.....	8
2.1.5. Genetik.....	9
2.1.6. Nöroanatomik Bulgular.....	9
2.1.7. Nöroendokrin Bulgular.....	10
2.1.8. Psikoanalitik Yaklaşım.....	11
2.1.9. Davranışçı Yaklaşım.....	12
2.1.10. Bilişsel Yaklaşım.....	12
2.1.11. İmmun Sistem Değişikleri: PANDAS, PANS ve CANS.....	13

2.1.12. Tanı Ölçütleri.....	16
2.1.13. Klinik Özellikler.....	18
2.1.14 Ek Tanı.....	19
2.2. SİTOKİNLER, KEMOKİNLER VE BDNF	
2.2.1. BDNF,.....	20
2.2.2. TNF-alfa.....	21
2.2.3. TGF-beta.....	21
2.2.4. IL-1 beta.....	21
2.2.5. IL-12.....	22
2.2.6. IL-17.....	22
2.2.7. STNFR1 STNFR2.....	22
2.2.8. CCL3.....	23
2.2.9. CCL24.....	23
2.2.10. CXCL8.....	23
3. YÖNTEM VE ARAÇLAR	
3.1. Örneklem.....	23
3.2. Yöntem.....	24
3.3. Veri Toplama Araçları.....	25
3.3.1. Hasta Bilgi Formu.....	25
3.3.2. CDŞG-ŞY-T	25
3.3.3. Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği	26
3.3.4. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği	26
3.3.5. Moudsley Obsessif Kompulsif Soru Listesi.....	26
3.3.6. Çocuklar için Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği	26
3.4. Uygulama.....	27
3.5. Hormonal İnceleme.....	27
3.5.1. BDNF, TNF-alfa, TGF-beta, IL-12, CXCL8,CCL24.....	27

3.5.2. IL-17, IL-1 B.....	28
3.5.3. sTNFR1 ve sTNFR2.....	29
3.5.4. CCL-3.....	29
3.5.5 CRP.....	30
3.6. Etik.....	30
3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	31
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR.....	43

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ölçek puanları

Tablo-2: OKB tanılı olguların ek tanı dağılımları

Tablo-3: OKB tanılı olguların kompulsyonların türleri ve yüzdeleri

Tablo-4: OKB tanılı olguların obsesyonların türleri ve yüzdeleri

Tablo-5: OKB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum sitokin, kemokin ve BDNF düzeyleri

Tablo-6: OKB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum log- sitokin, log-kemokin ve BDNF düzeyleri

KISALTMA VE SİMGELER

5-HIAA	5-hidroksiindol Asetik Asit
AAB	Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
ASK	Anterior Singulat Korteks
BDNF	Brain-Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BP	Bipolar Bozukluk
CDŞG-ŞY-T	Okul Çağı Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması
ÇATÖ	Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği
ÇDÖ	Çocuklar için Depresyon Ölçeği
ÇY-BOKÖ	Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği
DA	Dopamin
DB	Davranım Bozukluğu
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
f MRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	Gama amino-bütirik asit
GAS	Grup A Streptokok
GDNF	Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor
KGB	Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
MDB	Major Depresif Bozukluk
MOKSL	Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi,
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEÜ	Necmettin Erbakan Üniversitesi
NGF	Nerve Growth Factor
NT-3	Nörotrofin 3
NT-4	Nörotrofin 4

OFK	Anterior Orbitofrontal Korteks
OKB	Obsessif Kompulsif Bozukluk
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖF	Özgöl Fobi
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated With Streptococcus
TSSB	Travma Sonrası Stres Bozukluğu
SAB	Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
SK	Syhendham Koresi
TS	Tourette Sendromu
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WISC-R	Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği
YAB	Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YDB	Yıkıcı Davranış Bozukluğu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) bilişsel, duygusal, davranışsal bileşenleri ile çocuğun aile, akademik ve sosyal işlevselliğinde süregelen bozulmaya neden olan relaps ve rekürrenslerle süregiden bir bozukluktur. OKB olgularının yaklaşık yarısında semptomlar çocukluk döneminde başlamakta olup, çocukluk çağı OKB prevalansı %1-2 arasında verilmektedir (Apter 1996). OKB çocuk ve ergenlerde ciddi sosyal, akademik ve psikolojik sorunlara neden olarak işlevsellik kaybına neden olmaktadır. OKB belirtilerinin başlangıcı genellikle sinsidir. Çoğu zaman belirgin işlev kaybı ile hastalığın başlangıç zamanı arasında yıllar geçmiş olur. Geller ve ark. yaptığı bir çalışmada bu sürenin yaklaşık iki yıl olduğu bulunmuştur (Geller 2001). OKB tanısı alan çocukların yaşamları boyunca en az bir psikiyatrik ek tanı alma oranı %80 olarak bulunmuştur (Hanna 1995). Psikiyatrik ek tanısı bulunan olgularda işlev kaybının daha belirgindir ve olumsuz tedavi yanıtı ile ilişkilidir. Çocuk ve ergenlerde en sık görülen ek tanının OKB dışındaki anksiyete bozuklukları olduğu ve bunu major depresyonun takip ettiği bildirilmektedir (Geller 1998).

Günümüzde OKB'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik, nöroendokrin nöroanatmik, nörokimyasal, nöroimmun faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. İkiz, aile, ayrışım ve moleküler genetik çalışmaları OKB'de genetik geçişin rolünün önemi üzerinde durmaktadır. İkiz çalışmalarının derlendiği bir metaanaliz çalışmasında çocukluk çağı OKB'sinde genetik etkinin %45-65 arasında olduğu gösterilmiştir (van Groothest 2005). OKB'nin bazı klinik alt tipleri için genetiğin daha önemli olabileceği ve genetiğin hastalığı doğrudan ortaya çıkarmaktansa OKB'ye bir yatkınlık yaratıyor olabileceği görüşleri ortaya çıkmıştır (Chabane 2005, Hanna 2005). OKB etyolosindeki bir diğer açıklamada endokrin değişikliklerle ilgili olup konuyla ilgili veriler genetikle ilgili olan verilere göre daha kısıtlıdır. Ergenlik döneminde hastalığın alevlenmesi, kadınlarda menstruel siklusla belirtilerin şiddetinin değişmesi, antiandrojenik ilaçlarla OKB belirtilerinin azalması bu verileri destekler niteliktedir (Casas 1986). OKB nin Tourette Sendromuyla (TS) olan yakın ilişkisi bazal ganglionların OKB etyopatogenezindeki rolüne işaret etmektedir. OKB tedavisinde serotonin (5-HT) geri alımı üzerine etkili olduğu bilinen klomipramin ile bir serotonin geri alım inhibisyonu özeliği olmayan trisiklik antidepresandan desipramininin OKB tedavisinde etkinliklerinin farklı olması ve klomipramin belirgin üstün etki göstermesi etyolojide serotonerjik mekanizmaların üstünlüğünü göstermiştir (Stein 2000).

Özellikle son yirmi yılda psikiyatrik hastalıklarla inflamatuvar reaksiyonların patofizyolojik ilişkisini destekleyen bilgiler artmaktadır. Altmış yedi çalışmanın derlendiği bir meta-analiz çalışmasında en güçlü veriler otizm spektrum bozukluğunda (OSB) olmakla birlikte major depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk (BP), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), OKB ve Tourette sendromu (TS), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve şizofreni ile ilgili proinflamatuvar markırların artışı ile ilgili verileri göstermektedir (Mitchell 2014).

OKB'nin immunité ile ilişkili olabileceği konusuna olan ilgi son yıllarda artmıştır. Immunité ile ilişkili olduğu bilinen Sydenham koresi gibi hastalıklarda OKB belirtilerinin şiddet ve sıklığı yüksektir. Öte yandan, belli bir çocukluk başlangıçlı OKB tipinin (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcus, ya da PANDAS) doğrudan streptokok enfeksiyonları sonrasında gelişen immün süreçler ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir. Bu durum PANDAS ile ilişkili olmayan OKB'de immünolojik faktörlerin rolü ve PANDAS kriterlerini karşılayan OKB hastaları ile diğerleri arasında immünolojik süreçler açısından farklılık olup olmadığı ile ilgili konuların incelenmesi gereksinimi doğurmuştur (Mitchell 2014). OKB hastalarında sitokin ve kemokin düzeyi ile yapılan çalışmalar çocukluk erişkin yaş grubunu içermektedir ve çocuk ve ergenlerle ilgili yürütölen çalışmaların çoğunda OKB'ye sık eşlik eden TS'de kapsamaktadır ve yazında çocuk ve ergenlerdeki OKB olgularındaki sitokin, kemokin ve BDNF düzeyleri ile ilgili bilgi sınırlıdır.

Beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) büyüme faktörü olan nörotrofin süper ailesinin üyesidir ve nöral gelişimde önemli role sahip olduğu bilinmektedir (Huang 2001). BDNF özellikle major depresyonda çalışılmış ve düzeylerinin depresyonda azaldığı ve tedavisi sonrası normal düzeylere geldiği gösterilmiştir (Zanardini 2006, Sen 2008, Brunoni 2008). OKB olgularında BDNF düzeyi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır ve bu çalışmaların tümü erişkin dönemi kapsamaktadır. OKB hastalarıyla sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği çalışmalarda OKB grubunda BDNF düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Maina 2010, , Wang 2011, Fontanelle 2012). Fakat OKB şiddeti ile BDNF düzeyi arasında ilişki tespit edilememiştir (Maina 2010). Elli iki adet psikofarmakolojik tedavi alan ve 22 adet daha önce tedavi almamış OKB tanılı erişkinle yapılan çalışmada da hem tedavi alan hem de almayan OKB tanılı hastalarda BDNF düzeyi kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. İlaç kullanan ve ilaç kullanmayan iki grup

arasında fark tespit edilmemiştir. Fakat ilaç kullanım süresiyle BDNF arasında ilişki tespit edilmiştir (Wang 2011).

Th hücrelerinin ürettikleri sitokin profillerine göre dört alt popülasyonu bulunmaktadır: Tregs, Th1, Th2 ve Th17 hücreleri şeklinde 4 gruba ayrılır. Naif Th hücreleri sekonder lenfoid dokularda antijenle karşılaştığında ürettikleri sitokine göre farklılık gösteren inflamatuvar Th1, Th2, Th17 ve Tregs hücrelerine farklılaşabilirler. Th1 hücreleri tarafından üretilen sitokinler makrofajları aktive eder ve sitotoksik lenfositlerin (CTL) oluşumunda yer alırlar ve bu hücre-aracılı immün yanıtla sonuçlanır. Buna karşın, Th2 hücreleri tarafından üretilen sitokinler B hücrelerinin aktive olmasına yardım eder, bu antikor üretimiyle sonuçlanır. Th1 yanıtı inflamatuvar yanıtta ve otoimmün yanıtta daha önemli role sahip iken Th2 yanıtı daha çok alerjik reaksiyonlarda görev yapmaktadır. İnterlökin-17, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı hücre savunmasında görev alan proinflamatuvar bir sitokinidir. Otoimmün hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar olaylarda da rol alır. Tregs hücreleri immün toleransta görev alır. TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-12, INF-gama gibi sitokinler Th1 aracılı immün yanıtta görev alırken; IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta Th2 aracılı immün yanıtta, IL-17'de Th17 aracılı immün yanıtta görev yapmaktadır.

TNF-alfa'da OKB olgularında sık çalışılmış bir proinflamatuvar sitokindir. Çocukluk çağı OKB'sinde TNF- alfa düzeyinin değerlendirildiği çalışmaların çoğu OKB'ye sık eşlik ettiği bilinen TS hastalarını da kapsamaktadır (Leckman 2005, Matz 2012, Bos-Veneman 2010; Gabbay 2009). Çalışmalarda TNF-alfa düzeyini kontrol grubuna göre düşük olduğu (Matz 2012), yüksek olduğu (Leckman ve ark. 2005) ve değişmediği (Gabbay 2009, Bos – Veneman 2010) şeklinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Erişkin yaş grubunda da TNF-alfa düzeyinin düşük olduğunu tespit eden çalışmalar olduğu gibi (Denys 2003, Monteleone 1998, Brambilla 1997) yüksek rapor edenler de bulunmaktadır (Konuk 2006). Konuyla ilgili yapılmış bir metaanalizde ise TNF-alfa düzeyi ile OKB arasında belirgin bir ilişki tespit edilememiştir (Gray 2012).

TGF- β regülatuar CD4+T hücrelerinin (Tregs) ya da diğer adıyla Th17 hücrelerin diferansiyasyonunda önemli role sahiptir. IL-17 de kan beyin bariyerinde etkilenme yaratarak inflamatuvar hücrelerin özellikle Th17 hücresinin geçişini arttırarak nöronal zedelenmeye yol açtığı gösterilmiştir (Kebir 2007). Yazın tarandığında TGF-beta'nın OKB

olgularındaki düzeyi ile ilgili çalışmaya rastlanmamış; yakın zaman önce OKB tanılı daha önce psikofarmakolojik tedavi alan çocuk ve ergenlerle yapılmış bir çalışmada IL-17 düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir (Şimşek 2016).

IL- 1 β OKB hastalarında TNF-alfa gibi sıkça çalışılmış bir proinflamatuvar sitokindir. Pediatrik OKB hastalarındaki IL-1 β düzeyleri ile ilgili veriler kısıtlı olup OKB ile sık birliktelik gösteren TS hastalarla yürütülmüş bir çalışmada IL-1 β düzeyi kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş (Cheng 2012). On iki çalışmanın derlendiği bir metaanalizde ise OKB hastalarında IL-1 β düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük tespit edilmiştir (Gray 2012).

IL-12 beyin dokusunda nöroinflamatuvar etki oluşturan bir sitokindir. Pediatrik OKB olgularındaki IL-12 düzeyinin değerlendirildiği çalışmaların hepsi OKB'ye sık birliktelik gösteren TS'li olgularını da kapsamaktadır. Diğer psikiyatrik bozuklukların ve medikal tedavi almanın dışlama kriteri olmadığı 66 adet TS tanılı çocuk ve ergenle yapılan bir çalışmada da IL-12 ile OKB şiddeti arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (Bos-Veneman 2010). On yedisi OKB ek tanısı bulunan 32 TS tanılı çocuk ve ergenle yapılan bir çalışmada Sadece OKB ek tanısı olan grubun IL-12 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır (Gabbay 2009). Kırk altı tik bozukluğu ve/veya OKB tanılı pediatrik olgularla yürütülen prospektif longitudinal bir çalışmada da hastalığın alevlenme döneminde IL-12'deki anlamlı artış tespit edilmiştir (Leckman 2005).

TNF-alfa ve onun reseptörleri olan sTNFR1 ve sTNFR2 doğal ve edinilmiş bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır. TNF-alfa'nın kısa yarılanma süresine sahip olması nedeniyle sTNFR1 ve sTNFR2'nin inflamatuvar reaksiyonun daha güvenilir belirteçleri olabileceği düşünülmektedir (Kronfol 2000). TNF-alfa düzeyinin OKB hastalığında düzeyi ile ilgili veriler daha kapsamlı iken sTNFR1 ve sTNFR2 ile ilgili veriler daha sınırlıdır ve erişkin çalışmalarına dayanmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmada sTNFR1 ve sTNFR2' nin kontrol grubuna göre düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (Fontanelle 2012).

Kemokinler de yeni bir sitokin ailesidir. Kemokinlerin uygun reseptöre bağlanması sonucunda sinyal iletimi ile uyarılan hücreler, doku zedelenmesi, inflamasyon veya gerek görülen bölgeye migrasyon (kemotaksi) yapmak üzere harekete geçerler. OKB hastalığında immun sistem değişikliği ile ilgili verilerde kemokinlere ait veriler kısıtlıdır ve erişkin çalışmalarıyla sınırlıdır. CCL3 ve CXCL8'in OKB grubunda kontrol grubuna göre daha

yüksek düzeyde olduğu tespit edilmişken, CCL24 düzeyi ile biriktirme obsesyon şiddeti negatif korele bulunmuştur (Fontanelle 2012).

OKB hastalığında yapılan sitokin ve kemokin düzeyi çalışmaları çoğunlukla periferik kandan elde edilen serum ve plazma ile yürütülmektedir (Leckmam 2005, Gabbay 2010, Şimşek 2016).Yazında serebrospinal kemokin düzeylerini değerlendiren çalışma bulunmaktadır. Sınırlı sayıda çalışmada da OKB’de serebrospinal sıvıda sitokin düzeyleri değerlendirilmiştir (Mittleman 1997, Carpenter 2002). IL-6 düzeyinin serebrospinal sıvıda değerlendirildiği bir erişkin OKB hastalarını kapsayan bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında farklılık tespit edilmemiştir (Carpenter 2002). Çocukluk çağını kapsayan bir çalışmada ise OKB’de TH1 aracılı sitokinlerin profillerinin göreceli hakimiyeti tespit edilmiştir (Mittleman 1997). Yazarlar çocukluk çağı OKB’sinin etyolojisinde hücre aracılı immünitinin önemli olduğu şeklinde yorumlamıştır.

Çocuk ve ergenlerle yürütülen çalışmalarda sık komorbidite göstermesi nedeniyle TS ve OKB olguları birlikte değerlendirilmiştir ve vaka sayısı kısıtlılığı nedeniyle medikal tedavi alıyor olmak dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Medikal tedavi alıyor olunması kandaki sitokin ve kemokin düzeylerinde değişiklik yaratacağı bilinmektedir (Maes 1999; Kenis 2002). Eşlik eden major depresyon gibi psikiyatrik durumlarında kandaki sitokin ve kemokin düzeylerinde artış yaratacağı gösterilmiştir (Leonard 2009). Bu sebepten dolayı hasta grubunda ilaç kullanımı ve eşlik eden major depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi karıştırıcı faktör olarak düşünülmüştür (Gray 2012). OKB ile immünolojik parametrelerin ilişkisi incelenirken bu değişkenlerin kontrol edilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda, immünolojik değerlendirme açısından IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 ve BDNF düzeylerine bakmayı planlanmıştır.

Bu çalışmaya OKB ve kontrol olmak üzere iki grup dahil edilmiş, grupların anksiyete ve depresyon skorları kontrol edilerek gruplar arasında serum IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 ve BDNF düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca serum IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 ve BDNF düzeyleri ile klinik belirtiler ve OKB şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir. Serum Th1 aracılı sitokinlerden TNF-alfa ve solubl reseptörleri olan sTNFR1, sTNFR2, IL-12 ve IL-1 beta’nın artacağı, Th2 aracılı TGF-beta’nın değişmeyeceği ve otoimmünitede rolü olduğu gösterilen Th17 aracılı IL-17’nin artacağı, inflamatuvar yanıtta rolü olan kemokinlerden CCL3, CXCL8’in artacağı, alerjik

reaksiyonlarda daha önemli olan CCL24 düzeyinin değişmeyeceği, BDNF düzeyinin ise OKB grubunda kontrol grubuna göre düşük olacağı hipotezleri kurulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1 TARİHÇE

OKB insanlık tarihiyle yaşıt bir hastalıktır. Ondokuzuncu yüzyıla kadar obsesif kompulsif bozukluk bir hastalık olmaktan çok dini ve majik yorumlarla ele alınmıştır. Shakespeare'in Macbeth adlı eserinde 16. yy'da Lady Macbeth eşinin işlediği cinayetten sonra tipik bulaş obsesyonları ve yıkama kompulsiyonları başlamıştır. Macbeth: " İşte bir leke daha... Melun leke... Acaba bu eller hiç temizlenmeyecek mi? Hala kan kokuyorlar... Arabistan'ın bütün güzel kokuları şu küçük elleri bundan kurtaramayacaklardır..." diyerek devamlı ellerini yıkar (Öztürk 2008). Legrand du Saulle'de obsesyonların karşı konulamaz doğasına yönelik içgörünün varlığı olarak tanımlamıştır. Özetle;"içgörülü deli (insanity with insight)" olarak ifade edilmiştir. Obsesif-kompulsif davranışların sosyal ve dinsel terimlerle açıklanması Esquirol'un 1838 yılında rasyonalizasyon veya dürtü monomanisi (reosaning or instrintive monomania) olarak sınıflamasına kadar sürmüştür. Obsesyon kavramını ilk defa 1860'lı yıllarda Belçikalı psikiyatrist Morel kullanmıştır. 20.yüzyılın başlarında obsesyon, kompulsiyon ve fobileri kişide irade zayıflaması anlamına gelen psikasteni tanımı altında Fransız psikiyatrist Janet kullanmıştır (Jenike 1986). Freud ise fobik nevroz ve obsesif kompulsif nevrozu ayrı rahatsızlıklar olarak incelemiş ve Rat Man adlı eserinde kompulsiyonları çocuklukta haz veren cinselliğinin kendini suçlamaya transforme olması şeklinde tanımlamıştır. Psikiyatrideki ilk sınıflandırma çalışmaları Kreaplin tarafından yapılmıştır. OKB'ye çocukluk çağı ruhsal hastalıkları arasında yer verilmesi ise ilk olarak 1968 yılında DSM-II'de olmuştur. Avrupada ise OKB'ye ilk kez 1938 yılında ICD-5 'in içinde yetişkin ruhsal bozukluklarının içinde yer verilmiştir.

2.1.2 TANIM

OKB bilişsel, duygusal, davranışsal bileşenleri ile çocuğun aile, akademik ve sosyal işlevselliğinde süregelen bozulmaya neden olan relaps ve rekürrenslerle süregiden bir bozukluktur. Obsesyonlar tekrarlayıcı, mantık dışı olduğu kabul edildiği halde uzaklaştırma çabalarının genellikle başarısız olduğu zorlanma, dürtü ve imgelerdir. Kompulsiyonlar ise obsesyonlardan doğan anksiyeteyi azaltmak için ortaya çıkan ya da katı kurallar neticesinde uygulanmak zorunda hissedilen tekrarlayıcı davranışlar ya da

zihinsel eylemler olarak tanımlanmaktadır. Obsesif kompulsif bozukluk, yapılandırılmış sınıflandırma sistemlerine ilk kez 1980’de yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III) ile girmiştir. Daha sonra DSM-III-R’de “günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar ya da kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması” olarak tanımlanmıştır.

Obsesif Kompulsif bozukluk DSM-IV ’te Anksiyete Bozukluğu başlığı altında incelenirken DSM-V ile ‘‘Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar’’ başlığı altında sınıflandırılmıştır. Bu başlık altında OKB’nin dışında Beden Dismorfik Bozukluğu, Trikotilomani (Saç Çekme Bozukluğu), Hoarding (İstifleme Bozukluğu), Deri Yolma Bozukluğu, Maddenin/İlacın Yol Actığı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmamış Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk yer almaktadır. DSM-5 ‘te yapılan diğer bir değişiklik dürtü kelimesinin yerine zorlanma, uygunsuz kelimesinin yerine de istenmeyen kelimesi ile değiştirilmiştir. İç görü kavramının sınıflandırmadan çıkarılması önemli değişikliklerden diğeridir. Yani hastaya OKB tanısı konulabilmesi için iç görünün olmasının gerekli olmadığı, obsesyonların sanırsal yoğunlukta bile olsa OKB tanısı konulabildiğidir. Kişinin şimdi ya da geçmişte tik bozukluğu öyküsüne sahip olması da ayrı bir kategori olarak tanımlanması gerektiği belirtilmiştir.

2.1.3 EPİDEMİYOLOJİ

Obsesif kompulsif bozukluk sıklığı genel toplumda yaşam boyu yaygınlığı %2-3 olarak tahmin edilmektedir (Karno 1988). OKB fobiler, madde kullanım bozuklukları ve depresyondan sonra görülen en sık dördüncü psikiyatrik bozukluktur (Sadock 2005). Toplum örneklemleri ile yapılan 30 yıllık izlem çalışmasında; OKB sıklığı %3.5, obsesif kompulsif semptomların sıklığı ise %11.2 olarak bildirilmiştir (Fineberg 2013). Çocuk ve ergenlerde OKB sıklığı %0.25-4 olarak bulunmuştur (Fourenet 2004, Brynska 2005). OKB olgularının yaklaşık yarısında semptomlar çocukluk döneminde başlamakta olup, çocukluk çağı OKB prevalansı %1-2 arasında verilmektedir (Apter 1996; Douglas 1995). 5-15 yaş arasındaki 10.000 çocukla yapılan bir toplum taraması çalışmasında ise nokta prevalansı %0.25 olarak bulunurken vakaların %90’ının daha önceden tespit edilmediği ve tedavi almadığı bulunmuştur (Heyman 2001). Ülkemizde yapılan bir toplum taraması çalışmasında OKB sıklığı %5.1 olarak tespit edilmiştir (Güvender 1998). Adana bölgesinde çocuk ruh sağlığı polikliniğine başvuran olguların %2.7’sinde OKB tanısı

belirlenmiştir (Diler 1999). 1762 çocukla yürütülen bir ölçek çalışmasında ise %10'unun ölçeklerde OKB için belirtilen kesme puanının üstünde olduğu bulunmuştur (Palulu 1999). Obsesif kompulsif belirtileri gösteren fakat tanı almayan grubun toplumda oldukça sık görüldüğü tahmin edilmektedir. Bu tanı kriterlerini karşılamayan OKB belirtileri olan ergenlerin yaygınlığının araştırıldığı toplum temelli bir çalışmada obsesif özelliklerin %26.2, obsesif kompulsif belirtilerin %43.1 gibi yüksek oranda bulunduğunu tespit etmiştir (Okasha 2001). Epidemiyolojik çalışmalardaki yüksek yüzde, OKB'nin "gizli endemik" olarak adlandırılmasına yol açmıştır (Hollander 1997).

2.1.4 ETYOLOJİ

2.4.4.1 NÖROBİYOLOJİK

OKB'de Serotonin Hipotezi

OKB'de 5-HT sistem genlerinin incelenmesinin kökenleri ağırlıklı olarak tedavi çalışmalarından kaynaklanmaktadır. OKB tedavisinde 5-HT geri alımı üzerine etkili olduğu bilinen klomipramin ile bir serotonin geri alım inhibisyonu özeliği olmayan trisiklik antidepresandan desipramininin OKB tedavisinde etkinliklerinin farklı olması ve klomipramin belirgin üstün etki göstermesi etyolojide serotonerjik mekanizmaların üstünlüğünü göstermiştir (Stein 2000). İlaç tedavisi ile beyin omurilik sıvısı (BOS) 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeyinin düşmesi, 5-HT geri alımının OKB 'de önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Çocuk ve ergen hastaların BOS 5-HIAA düzeyi ile klomipramine yanıtın incelendiği Swedo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da klomipramine yanıt ile BOS 5-HIAA arasında güçlü bir ilişki belirlenmiştir; 5-HIAA düzeyi yüksek olanlar tedaviye daha iyi yanıt vermişlerdir (Swedo 1992). OKB hastalığında etyolojiyi aydınlatmada sadece 5-HT yeterli değildir, çünkü sıklıkla OKB hastaları antidepresan tedaviye kısmi yanıt vermekte ve hastaların %40'dan fazlası selektif serotonin reuptake inhibitörlerine (SSRI) yeterli cevap vermemektedir (Thoren 1980). OKB ile Serotonin-2A (5-HT_{2A}) reseptör geni arasında da ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Tot 2003, Meira 2004). OKB olgularının genetik özelliklerinin değerlendirildiği 113 çalışmanın sonucuna göre 230 polimorfizm saptanmıştır ve bazı serotonin ile ilişkili genlerle (5HTTLPR ve HTR2A) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Taylar 2011).

OKB'de Dopamin Hipotezi

Dopamin (DA) nöronlarının yüksek oranda bulunduğu bazal ganglionların hasarında kompulsif belirtilerin ortaya çıkması ve psikostimulan alımı sonrasında antidopaminerjik ilaçlarla obsesif kompulsif belirtilerin düzelmesi OKB etyopatogenezinde DA'nın rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca OKB ile antipsikotik ajanlara güçlü yanıt veren TS'nin sık birliktelik göstermesi DA OKB ilişkisini destekleyen verilerdir (Eşel 2000). DA varsayımını destekleyen bir başka kanıt ise SSRI ile tedavi edilen olgulara dopamin reseptör blokerlerinin eklenmesiyle OKB belirtilerinde belli ölçüde azalma görülmesidir (Stahl 2000). OKB'de dopaminin rolüyle ilişkili veriler hayvan çalışmalarıyla da desteklenmiştir. Dopaminerjik ajanların ratlarda insanlardaki kompulsiyon davranışlarına benzer şekilde stereotipik davranışları arttırdığı görülmüştür ve klomipramin tedavisi ile bu belirtilerin geri döndüğü gözlenmiştir (Eilam 2005).

OKB'de Glutamat Hipotezi

OKB'de striatum ve anterior singulatta glutamaterjik konsantrasyonlarda değişikliğin gösterildiği görüntüleme çalışmaları, glutamat taşıyıcısı genini olası aday genlerden biri haline getirmiştir (Rosenberg 1998). Glutamat taşıyıcı geninin bazı bölgelerindeki mutasyonlar ile OKB arasında da ilişki gösterilmiştir (Dickel 2006). Glutamatın direkt etkisinin yanında 5-HT üzerine düzenleyici etkisi sebebiyle de etyolojide rolü bulunmaktadır. Kaudat nukleusta 5-HT salınımında kortikostriatal glutamatın azaltıcı etkisinin olmasının yanı sıra serotonerjik nöronların da glutamaterjik salınımında rol oynadığı düşünülmektedir (Rosenberg 2000).

2.1.5 GENETİK

İkiz, aile, ayrışım ve moleküler genetik çalışmaları OKB'de genetik geçişin rolünün önemi üzerinde durmaktadır. Andrew ve arkadaşları OKB için %26 oranında genetik geçiş bildirmişlerdir (Andrew 1990). OKB tanısı alan kişilerin birinci derece akrabalarında %35 oranında OKB ve eşik altı OKB belirtileri görüldüğü gösterilmiştir (Hanna 2005). Pauls ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise OKB'li hastaların birinci derece akrabalarında %18.2 oranında OKB saptandığı bildirilmiştir (Pauls 1995). Ailesel geçiş özellikle erken başlangıçlı OKB'de daha belirgindir (Lenane 1990, Chabane 2005). Bununla ilgili yapılmış bir çalışmada erişkin dönemde OKB tanısı alan hastaların ailelerinde OKB oranı %3.4 bulunmuşken, 14 yaşından önce OKB tanısı alan hastalarda ise bu oran %8.8 olarak bildirilmiştir (Bellodi 1992). Üç nesil aile fertlerinin birlikte ele alan kapsamlı bir çalışmada birinci kuşak akrabalarında OKB olmasının ciddi risk faktörü olduğunu

göstermiştir (Steinhausen 2013). Aile öyküsünde OKB olmasının dışında duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu tanılarında biri bulunan kişilerin birinci derece yakınlarında da OKB riskinin arttığı belirlenmiştir (Leonard 1992). Segregasyon analizi çalışmalarına göre OKB genetiğinin çok etkenli, çok genli bir kalıtım kalıbı ile daha iyi açıklanabileceği görülmektedir. OKB'nin bazı klinik alt tipleri için genetiğin daha önemli olabileceği ve genetiğin hastalığı doğrudan ortaya çıkarmaktansa OKB'ye bir yatkınlık yaratıyor olabileceği görüşleri ortaya çıkmıştır (Chabane 2005, Hanna 2005). OKB olgularının genetik özelliklerinin değerlendirildiği 113 çalışmanın sonucuna göre 230 polimorfizm saptanmıştır ve bazı serotonin ile ilişkili genlerle (5HTTLPR ve HTR2A) ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sadece erkek cinsiyet için monoaminlerin yıkımında rolü olan (COMT, MAO-A) genlerinde ilişki gösterilmiştir (Taylor 2013). Etiyolojide immünolojik faktörlerin öne çıkması sonucunda son yıllarda immünolojik faktörlerle ilişkili genlerin araştırılması üzerinde durulmuştur.

2.1.6 NÖROANATOMİK BULGULAR

OKB'nin TS ile olan yakın ilişkisi bazal ganglionların OKB etyopatogenezindeki rolüne işaret etmektedir. İlk defa Constantin von Economo'nun ciddi influenza enfeksiyonları sonrasında bazal ganglionlarda hasar tespit edilen hastaların postensefematik Parkinson hastalığı tanısı alması ile tanımlanmıştır. Bazal ganglion etkilenmesinin özellikle erken başlangıçlı olgular için daha önemli olduğu varsayılmaktadır ve Sydenham ve Huntington Koresi, TS gibi bazal ganglion ile ilgili bozukluklarda OKB'nin sıkı ilişkisi bu teoriyi desteklemektedir. Psikocerrahi yöntemiyle kapsülotomi ve singülotomi sonrasında frontal korteks ve bazal ganglionlardaki bağlantının kesilmesi ile birlikte OKB belirtilerinde azalma tespit edilmiştir ve bu da OKB 'de frontostriatal yolağa dikkat çekmektedir (Swedo 2004). Orbitofrontal korteks, singulat girus, kaudat çekirdek ve globus pallidusun "kortiko-striatal-talamik-kortikal yolağı oluşturarak OKB 'nin ortaya çıkışında rol oynayan önemli merkezleri oluşturmaktadır (Swedo 1989, Machlin 1991, Rubin 1992). Bu bölgeler, limbik sistemle ilişkili çok sayıda diğer subkortikal ve kortikal bölgelerle de karşılıklı ilişki içerisindedir OKB' nin klinik görünümü orbitofrontal ve singulat kortekste hiperaktiviteye yol açan bir patolojiden kaynaklandığı, diğer taraftan dorsolateral prefrontal kortekste yetersiz işlev bulunduğu kabul edilmektedir. Orbitofrontal korteksteeki aşırı sürekli aktivite obsesif düşüncelerden singulat korteksteeki aşırı aktivite göstermesi ise herhangi bir nedene bağlı olmayan anksiyeteye daha çok ilişkili olduğu

gösterilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında sağ retrokallosum hacminde artış tespit edilirken kaudat çekirdek ve globus pallidus hacminde de azalma belirlenmiştir (Szeszko 2004). Çocukluk çağı OKB'si ile yapılan başka bir çalışmada ise talamik volumde kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit edilmiştir (Gilbert 2000). Konuyla ilgili yapılmış fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında ise anterior singulat girus ve parasentral loblarda aktivite artışı tespit edilmiştir (Viard 2005). Diğer anksiyete bozuklukları ile karşılaştırıldığında anterior/lateral orbitofrontal korteks (OFK) ve kaudat nucleus aktivitesi OKB'ye daha spesifik gibi görünmektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve PET gibi görüntüleme çalışmalarında anterior orbitofrontal korteks (OFK), anterior singulat korteks (ASK) ve kaudattaki aktivite artışı daha tutarlı olarak gösterilmiştir. Diğer anksiyete bozukluklarındaki patolojilerle karşılaştırıldığında, anterior/lateral OFK ve kaudat aktivitesi OKB'ye özgün gibi durmaktadır.

2.1.7 NÖROENDOKRİN BULGULAR

OKB 'de endokrin değişiklikler ile ilgili veriler daha çok olgu sunumlarını ve vaka serilerine dayanmaktadır. Ergenlik döneminde hastalığın alevlenmesi, kadınlarda menstruel siklusla belirtilerin şiddetinin değişmesi, antiandrojenik ilaçlarla OKB belirtilerinin azalması bu verileri destekler niteliktedir (Casas 1986). Bu östrojen ve progesteronun serotonerjik desanaja etkisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Abramowitz 2003). Tedavi almayan OKB olgularında serebrospinal oksitosin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir (Leckman 1994).

2.1.8 PSİKOANALİTİK YAKLAŞIM

Klasik psikanalitik kurama göre OKB anal döneme saplanma olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemdeki saplanma karşıt iki değerli (ambivalans) tutum ve duyguların artmasına neden olur. Tutma ve bırakma gibi. Her istek düşünce ve dürtünün olumlu ve olumsuz tarafları vardır. Anal döneme özgü kirlilik, karşıtçılık, saldırganlık, inatçılık eğilimlerine karşı bastırma, yalıtma, karşıt tepki kurma, yer değiştirme ve yapma bozma savunma düzenekleri kullanılmaktadır. Bastırma dürtü, anı ve deneyimlerin bilinçdışına itilmesi ve orada tutulması olarak tanımlanmaktadır. Yalıtma düzeneğinde bir anının bilişsel, yani bilme tanıma anlama ile ilgili yanı tümü ile hatırlanırken duygusal yanı ayrılarak bastırılır

ve bilinç dışında kalır. Bu genellikle ergen OKB hastalarında yaşadıkları bir olayın detaylarını verirken duygusal katılımın kısıtlılığı ya da yüzeyelliği şeklinde kendini gösterir. Karşıt tepki kurma kişi kendi içindeki bilinçdışı yasak dürtü ve eğilimlerin tam karşıtı tepkiler göstermekle de benliğini savunmaya çalışabilir. Kişi anal dönemin kirlilik, saldırganlık duygularına karşıt tepki kurarak çok temiz, titiz ya da çok kibar davranışlar sergileyebilir. Yer değiştirme acımasız bir üst benlik yüzünden kendini suçlu, kirli olarak algılayan bir kişide bu ruhsal kirlilik duygusu bedeninin ya da eşyalarının kirli olduğu duygusu ile yer değiştirir. Yapma bozma kişinin gerçekte ya da düşüncesinde yaptığı ya da yaptığını düşündüğü olumsuz bir eylemi yansızlaştırmak, etkisini kaldırmak, yapılmamış gibi saymak amacıyla yürütülen işlemlerdir (Öztürk 2008).

Gelişim sürecinde ahlaki açıdan engellenen libidonun faaliyeti sonucunda hastalık oluşur. Moral bir şok obsesyon mekanizmasını harekete geçirir. Zira bu şok cinsel gelişimde bir duraklama yaratır. Anal fixasyon ve en önemli savunma olarak reaksiyon formasyon görülür. Obsesyonlu bireyin affektif davranışlarını temsil eden süreç sembolizasyondur. Ve bu ritüeller ve semboller altında sadistik anal dönemin özellikleri saklıdır. Böylece obsesyon enerjisi güç kaybeder ve bilinçdışına itilir. Birbirine karşıt tepkilerin benliği sıkıştırması ve benliğin bunların üstünde denetim sağlama çabası şeklinde tanımlanmaktadır. Freud kompulsiyonu; çocuklukta haz veren cinselliğinin kendini suçlamaya transforme olması biçiminde ifade eder. Freud'un 1909 yılındaki Rat Man vakasında kendine zarar verme, babasının zarar göreceğini düşünme, seksüel dürtüler ve baba tarafından cezalandırılacağını düşünme oedipus kompleksinden kaynaklanan ve bastırılan babayı öldürme arzularına dayandırılmıştır.

2.1.9 DAVRANIŞÇI YAKLAŞIM

Mowrer İki Basamaklı Öğrenme Kuramı

Klasik koşullanma yoluyla öğrenilen korku; edimsel koşullanma yoluyla pekişir. Klasik koşullandırma ilkesine göre; özünde korkutucu olmayan veya anksiyete oluşturmeyen bir uyaran (koşullu uyaran), doğal korkutucu bir uyaranla (koşulsuz uyaran) eşleştirildiğinde; nötral özelliğini kaybederek, rahatsız edici bir uyaran özelliği kazanır. Örneğin; normalde nötral olan ve bir sıkıntı yaratmayan durumlar (kir, bulaş nesneleri) olumsuz duygusal tepkilerle eşleştğinde (kirlendiğinde çocuğa kızılması) bir süre sonra koşullu uyaran haline gelir ve bunlarla temas edilmesi sıkıntı oluşturmaya başlar. Edimsel koşullandırma ilkesine göre; bir davranışın oluşma sıklığını belirleyen en önemli etken, o davranışın oluşturduğu

sonuçlardır. Bir davranış, sonucunda ödül getiriyorsa, tekrarlama olasılığı artar. Nötralizasyon davranışlarıyla anksiyetenin azaldığının öğrenilmesi ve her seferinde bu öğretinin pekişmesi ritüellerin gelecekte de sürmesini getirir. Bu davranış kalıplarıyla birlikte paradoksal olarak obsesyonun anksiyete yaratıcı özelliklerinin sürmesi sağlanmaktadır. Böylece her seferinde yoğunluğu, sıklığı daha da fazlaşan obsesyon ve kompulsiyonlarla kısır bir döngü kurulmaktadır (Türkçapar 2014).

2.1.10 BİLİŞSEL YAKLAŞIM

OKB'nin bilişsel altyapısını oluşturan iki önemli model bulunmaktadır. İlk model Carr tarafından geliştirilmiştir. Carr (1974) o günlerin davranışsal psikologları tarafından geniş ölçüde kabul gören “kompulsif davranışların anksiyeteyi azaltma” hipoteziyle sınırlı görüşe tepki olarak OKB'un ilk bilişsel teorilerinden birisini ortaya atmıştır. Carr'ın modeline göre zarara odaklı bir tehdit algılaması, olasılığı ve istenmeyen sonuçları abartma ve bunun neticesinde yapılan kompulsiyonlar yardım sağlamayı ve olumsuz sonucu önlemeye hizmet etmektedir. Fakat bu model yüksek tehdit algısının nedeni ile ilgili sorulara cevap vermemiştir. McFall ve Wollersheim (1979) tarafından sunulan diğer model önceki modelle benzerlikler göstermektedir. Bu model iki değerlendirme süreciyle ilgili öneride bulunmaktadır. Primer değerlendirme gerçek dışı tehdit yaratıcı yorumlamalar (mükemmeliyetçilik, hata-ceza karşılaştırması, sonuçlara kendisinin etkisi, kabul edilemez düşünce ve olası felaket sonucu ilişkisi) ışığında yapmakta ve bu tehdit algısıyla başetme sürecinde yanlışlama; sonuçlardan etkilenme ve belirsizlik ve kontrolü kaybetmeye olan intolerans ile ilgili ikincil değerlendirmeler olmaktadır. Salkovskis (1985,1989) sorumluluk inancının rolüne vurgu yaparken Rachman intruzif düşüncelere kişilerin kattıkları yanlış yorumların “artmış sorumluluk” inancıyla sınırlandırılmıyacağı, intruzif düşüncelere “kişisel anlamlılık” katmanın, düşünceleri “tehditkar” görmenin ”felaketleştirici” yorumlamanın önemli katkıları olduğunu belirtmiştir.

OKB'deki Bilişsel Çarpıtmalar aşağıda sıralanıldığı gibidir.

- 1.Abartılmış sorumluluk (inflated sense of responsibility)
- 2.Intrinsiv düşüncelerin yanlış yorumlanması (misinterpretation of intrusive thoughts)
- 3.Zihinsel Kontrol Başarısızlığı (failure of thought control)

4. Abartılmış Tehdit Algısı(exaggeration threat perception)
5. Mükemmeliyetçilik (perfectionism)
6. Düşünce Eylem Kaynaşması
7. Duygusal çıkarsama(Emotional inference)
8. Belirsizliğe dayanıksızlık (instability of uncertainty)

2.1.11 İmmün Sistem Değişikleri: PANDAS, PANS ve CANS

PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections)

Psikopatolojide immün sistemin önemi 1998 yılında 50 çocukta OKB akut başlangıç ya da kötüleşme tanımlanması ile ilk defa gündeme gelmiştir. Bu çocuklarda Grup A Streptokok (GAS) enfeksiyonu maruziyeti ya da kültürde üretilmemiş farenjit enfeksiyonu geçirdikleri tespit edilmiştir. Bu çocuklarda daha sonra ayrılık anksiyetesi, gece kâbusları, kişilik değişiklikleri, karışık gelme davranışları, akademik becerilerde düşme ve eşlik eden OKB ya da Tik bozukluğu belirtileri gösterdiği görülmüştür. Tik bozukluğunun yanında hiperaktivite ve koreiform hareketlerin eşlik ettiği görülmüştür (Swede 1998). GAS süpüratif enfeksiyonlarda, farenjitte, toksik şok sendromunda, nekrotizan fasitte, septisemide, impetigoda sorumlu bir bakterial patojendir. Genel toplumda ise en sık boğaz enfeksiyonlarından sorumlu patojendir ve OKB'nin sık görüldüğü 5-15 yaş arası çocukları etkilemektedir. Kapsül formasyonu ve antifagositik faktör özellikleri ile konakçı savunmasında complex virülans özellikleri bulunmaktadır. GAS 'ın streptolisin O ve Streptolisin S, Hyaluronidase, NADase ve M-benzeri protein, streptokinase gibi birçok toksik faktörü bulunmaktadır. Bu güne kadar 80'den fazla serotipi tanımlanmıştır. İnsanlarla ortak proteinleri paylaşan GAS ile oluşan enfeksiyonlar sonucunda oluşan immün sistem değişiklikleri psikiyatrik bozuklukları tetiklemektedir.

İnfeksiyonların tetiklediği nöropsikiyatrik bozukluklarda genetik önemli bir rol oynamaktadır. Romatizmal ateşin genetik yatkınlığını aile temelli çalışmalarla desteklemektedir. OKB ve Tik bozukluğunun genetik yatkınlığı ile ilgili bilgiler daha fazla iken PANDAS 'ın ailesel geçişi ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmada birinci derece akrabalarında PANDAS geçiren kişilerin OKB ve tik bozukluğu daha fazla görülmüştür(Lougee 2000). AGBHS enfeksiyonu sonrası TS'nin gelişme riski

13,6 kat arttığı tespit edilmiştir (Meli 2005). Swedo'nun 50 kişilik vaka örneğiyle uyumlu olarak daha sonra konuyla ilgili yapılmış çalışmada nöropsikiyatrik hastalıklar ile enfeksiyon geçirilmesinin ilişkisi gösterilmiştir (Murphy 2007). OKB ve TS 'in birlikte görülmesi durumunda tek başına tik ya da OKB görülmesine göre öyküde AGBHS görülme ihtimali daha fazladır (Murphy 2014). 83 OKB tanılı çocukla hastalık öncesi üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sorgulanmış ve ÜSYE olanlarda komorbid tik bozukluğu daha yüksek oranda rapor edilmiştir (Snider 2004). Retrospektif başka bir çalışmada OKB veya tik bozukluğu tanısı alan çocukların OKB veya tik bozukluğu tanıları almadan üç ay öncesinde daha fazla AGBHS geçirdiği tespit edilmiştir (Meli 2005). 25 OKB ve Tik bozukluğu tanısı alan çocukların prospektif değerlendirildiği bir çalışmada da ASO titleri ile OKB belirtileri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Luo 2004). 693 çocuğun 8 ay boyunca tik ve hareket bozukluğu açısından takip edildiği bir çalışmada AGBHS ile anormal hareketler arasında ilişki gösterilmiştir (March 2004). 40 PANDAS tanısı alan 40 PANDAS tanısı almayan OKB ve Tik bozukluğu tanılı hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada beklendiği üzere PANDAS grubundan yüksek oranda AGBHS tespit edilirken iki grup arasında klinik alevlenme ve ASO açısından farklılık bulunamamıştır (Perin 2004).

PANDAS Kriterleri

- DSM-IV ölçütlerine göre obsesif kompulsif bozukluk veya tik varlığı
- Belirti başlangıcının üç yaş sonrası ve puberte öncesi dönemde olması
- Ani belirti alevlenmeleri ile hastalığın epizodik seyretmesi
- Belirti başlangıç ve alevlenmeleri zamansal olarak AGBHS ile ilişkilidir
- Belirtilerin alevlenmesi sırasında koreiform hareketleri içeren nörolojik anormalliklerin varlığı (Swedo 1998).

PANS (Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatri Sendrom)

PANS tanısı birçok psikiyatrik alanı içeren belirtilerin ani başladığı vakaları tanımlamaktadır. PANDAS Sendromun tanımlanmasından sonra PANDAS tanısı konulabilmesi için gerekli kriterleri karşılamayan arada vakalarla karşılaştırılması üzerine PANS (Pediatrik Akut başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom) ve CANS (Çocukluk çağı Akut Nöropsikiyatrik Sendrom) sınıflandırmaları oluşturulmuştur. PANS (Pediatric Acute

onset Neuropsychiatric Syndrome-Pediatric Akut başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom) sınıflandırmasını önermişler ve tüm PANDAS kriterlerini karşılamayan ve ergenlik döneminde başlayan olgularında sınıflandırılması hedeflemişlerdir (Swedo 2012). PANS ani başlangıç gösteren OKB belirtileri ya da şiddetli yeme kısıtlılığı anksiyete, emosyonel labilite, irritabilite, regresyon, okul performansında düşme, duyusal-motor anormallikler, enürezis, uyku bozuklukları gibi psikiyatrik bulgular ve Sydenham Koresi, Tourette sendromu gibi organik etyolojilerin dışlanması olarak tanımlanmıştır. PANS olgularının sıkça anksiyete belirtileri ve emosyonel labilite gösterdiği, okul başarısında düşme, uyku bozuklukları, dikkat bozuklukları, motor aşırı aktivite, irritabilite gibi belirtiler daha sık görülmekle birlikte yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, somatizasyon belirtileri, okul fobisi, disgrafi, intihar düşünceleri, duyusal anormallikleri, idrar inkontinansı, varsanılar, psikotik bulgular, anoreksiya gözlendiği saptanmıştır (Murphy 2014). Singer ve arkadaşları tarafından daha sonra CANS (Çocukluk çağı Akut Nöropsikiyatrik Sendrom) sınıflaması da daha sonra yazına eklenmiştir (Singer 2012). CANS 18 yaş öncesinde ve hızlı başlangıç gösteren OKB belirtileri, anksiyete, psikoz, regresyon, duyusal uyarana duyarlılık, emosyonel labilite gibi psikiyatrik bulgular ve tik, disgrafi, sakarlık, hiperaktivite gibi nörolojik bulguları göstermesi olarak tanımlanmaktadır. PANDAS sendromunu tanımlayan araştırmacılar daha sonra yapılan değerlendirmelerde PANS tanımlamasını tercih etmişlerdir ve böylece tanı güvenilirliği olarak PANS CANS'ın önüne geçmiştir (Chang 2014).

PANS Kriterleri :

- Aniden ve çarpıcı bir şekilde başlayan, OKB veya ciddi kısıtlanmış gıda alımı
- Eş zamanlı var olan psikiyatrik belirtiler (ciddi ve akut başlangıçlı), aşağıdaki yedi kategoriden en az ikisini içerir:
 1. Anksiyete
 2. Emosyonel labilite ve/veya depresyon
 3. İrritabilite, agresyon ve/veya ciddi karşı olma davranışları
 4. Davranışsal (gelişimsel) regresyon
 5. Okul başarısında kötüleşme (DEHB benzeri belirtileri, bellek defisitleri, bilişsel değişiklikler)

6. Duyusal veya motor anormallikler

7. Uyku bozuklukları, enürezis veya sık idrara çıkma gibi somatik belirti ve bulgular

- Bulgular, SK gibi bilinen nörolojik veya tıbbi bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.

CANS Kriterleri:

1. 18 yaş öncesinde ve hızlı başlangıç gösteren OKB bulguları

2. Eşlik eden psikiyatrik belirtiler (anksiyete, psikoz, regresyon, duyusal uyarana duyarlılık, emosyonel labilite vb.)

3. Motor bulgular (tikler, disgrafi, sakarlık, hiperaktivite)

2.1.12 TANI ÖLÇÜTLERİ

DSM-5

A. Takıntılar (obsesyonların), zorlantıların (kompulsiyonların) ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Takıntılar (obsesyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, itkiler ya da imgeler.
2. Kişi, bu düşüncelere, itkilere ya da imgelere aldırmamaya ya da bunları baskılamaya çalışır ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme (bir zorlantıyı yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.

Zorlantılar (kompulsiyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kişinin takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme, denetleyip durma) ya da zihinsel eylemler (örn. dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).
2. Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan kaygı ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yüksüzleştireceği ya da korunulacağı tasarlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.

Not: Küçük çocuklar bu davranışlarının ya da zihinsel eylemlerinin amaçlarını dile getiremeyebilirler

B. Takıntılar ya da zorlantılar kişinin zamanını alır (örn. günde bir saatten çok zamanını alır) ya da klinik acıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Takıntı-zorlanti belirtileri, bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örn. yaygın kaygı bozukluğunda olduğu gibi aşırı kuruntular; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı uğraşma; biriktiricilik bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarını elden çıkartmakta ya da onlarla ilişkisini kesmekte güçlük çekme; trikotilomanide (sac yolma bozukluğu) olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; basmakalıp davranış bozukluğunda olduğu gibi basmakalıp davranışlar; yeme bozukluklarında olduğu gibi törensel yeme davranışı; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarında olduğu gibi maddeleri ya da kumar oynamayı düşünüp durma; hastalık kaygısı bozukluğunda olduğu gibi bir hastalığının olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarında olduğu gibi cinsel itkiler ya da düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarında olduğu gibi dürtüler; yeğin depresyon bozukluğunda olduğu gibi suçlulukla ilgili düşünsel uğraşlar; şizofreni acılımı kapsamında ve psikoza giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanrısallık uğraşlar ya da otizm acılımı kapsamında bozuklukta olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri.

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, takıntı-zorlanti bozukluğu inanışlarının kesinlikle ya da olasılıkla gerçek olmadığının ya da gerçek olabileceğinin ya da olmayabileceğinin ayırımındadır.

İçgörüsü kötü: Kişi, takıntı-zorlanti bozukluğu inanışlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.

Takıntı-Zorlanti Bozukluğu (Obsesif-Kompulsif Bozukluk) ve ilişkili Bozukluklar

İçgörüsü yok/sanrısallık inanışlar: Kişi, takıntı-zorlanti bozukluğu inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

Tikle ilişkili: Kişinin o sırada ya da geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü vardır.

2.1.13 KLİNİK ÖZELLİKLER

Pediyatrik ağdaki OKB hastalığının erişkin dönemde görölene göre bir takım farklılıkları bulunmaktadır. Çocuk ve erişkinlerdeki OKB'nin fenotipik prezantasyonunu benzetmekle birlikte çocuklardaki düşük iç görü ve çocuklarda gelişimsel temalarla birlikte semptomlardaki değişim klinik görünümdeki farklılıklarının en önemlileridir. Çocuklardaki ritüellerin çoğunda tam tarif edebildikleri obsesyonlar bulunmamaktadır. Örneğin, kendini kötü hissetme, spesifik bir kognisyonu tarif edemeyip kendini huzursuz hissetme şeklinde tanımlanabilir (Rettew 1992). Bu durum çocuklarda Bilişsel Davranışçı Terapi uygulamalarını zorlaştırmaktadır. Çocukluk ağındaki belirtilerin 3-9 ve 10-18 şeklinde yaşlara ayrıldığında erken dönemde daha fazla istifleme kompulsiyonları görülürken, 10-18 yaşta dini ve somatik obsesyonlarda ve sayma ve kontrol kompulsiyonlarında artış görüldüğü belirlenmiştir (Selles 2014). Erken yaştaki çocuklarda daha farklı bir hastalık paterni ve eş hastalanma görülür. OKB'de semptomlar küçük çocuklarda egosintonik olabilmekle birlikte çoğu zaman ego-distoniktir ve anksiyetenin yönettiği obsesyonel korkularla ilişkilidir. Erken başlangıçlı olgularda OKB spektrumundaki diğer bozukluklar, tik bozukluğu daha sık birliktelik gösterir (Taylor 2011). Pediyatrik OKB vakalarında erkeklerin oranı daha fazladır. Bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmada 3/2 oranı bulunmuştur (Hanna 1995). Ergenlik dönemi ile birlikte erişkinliğe benzer şekilde erkek /kız oranı eşitlenmektedir. Erken dönemdeki erkek çocuklardaki OKB vakalarında daha fazla nörolojik bulgu bulunmaktadır. Geç başlangıçlı olgularda ise komorbid yaygın anksiyete bozukluğu ve depresif bozukluklar daha sık eşlik eder (Delorme 2005).

Çocuklarda en sık obsesyonların bulaşma ve zarar göme, en sık kompulsiyonların ise yıkama ve zarar görmekten kaçınma için ritüeller olduğu gösterilmiştir (Scahill 2003). Çocuklardaki obsesyonların merkezinde katastrofik aile olayları (örn., aile üyelerinden birinin kaybı) bulunmaktadır.

OKB belirtilerinin başlangıçı genellikle sinsidir. Çoğu zaman belirgin işlev kaybı ile hastalığın başlangıç zamanı arasında yıllar geçmiş olur. Geller ve ark. yaptığı bir çalışmada bu sürenin yaklaşık iki yıl olduğu bulunmuştur (Geller 2001). Çocuk ve ergenler çoğu zaman akran reddi endişesi ile semptomlarını gizleme eğilimindedir, çoğu zaman psikiyatrik görüşme esnasında söyleme eğiliminde değildirler. OKB tanısı atlanmakta ve bu gruptaki çocuklara eşlik eden depresyon ve kaygı bozukluğu tanıları konulmaktadır. OKB'de obsesyonlar ve kompulsiyonlar genellikle birlikte görülürken çocuklarda obsesyonsuz kompulsiyonlar daha sıktır (Geller 2006). OKB'nin klinik özellikleri ile ilgili

bir çalışmada %39.2 'sinde hem obsesyon hem kompulsiyon, %52' sinde sadece kompulsiyon %8.8'inde ise sadece obsesyon bildirilmiştir (Demirok 2001).

2.1.14 OKB'de EK TANI

OKB diğer psikiyatrik hastalıklarla yüksek oranda ek hastalanma göstermektedir ve ek tanı varlığı sıklıkla olumsuz tedavi yanıtı ile ilişkilidir. OKB tanısı alan çocukların yaşamları boyunca en az bir psikiyatrik ek tanı alma oranı %80 olarak bulunmuştur (Hanna 1995). Çocuk ve ergenlerde en sık görülen ek tanının ankiyete bozuklukları olduğu ve bunu major depresyonun takip ettiği anksiyete bozuklukları içinde en sık ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB) görüldüğü bildirilmektedir (Geller 1998, Valeni 1994, Türkbay 2000). DEHB, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KGB), tik bozukluğu ve OSB diğer sık görülen ek tanımlar olup, okul öncesi dönemde ek tanı görülme sıklığının değiştiği görülmektedir (Reddy 2000, Geller 2001; Masi 2006; Coşkun 2012). Otuz bir çalışmanın derlendiği bir meta analizde 18 yaş altı OSB tanılı hastalar arasında OKB görülme sıklığı %17 olarak belirlenmiştir (Van Steensel 2011). Çocuklarda yıkıcı davranış bozuklukları eş tanısı erişkinlerden sık görülür (Geller 2006). Başka bir çalışmada ise erişkinde ve çocuklarda depresif bozukluk en sık görülen eş hastalanma olarak bulunmuştur (Huang ve ark. 2014).Tabloya depresif bozukluğun eşlik etmesi tedaviyi güçleştirmektedir ve işlev kaybı daha fazla düzeyde olmaktadır ayrıca depresif belirtiler bilişsel davranışçı terapi gibi tedavilerin etkinliğini azaltmaktadır ve daha uzun süreli yüksek ilaç dozları gerekebilir (Coffey 2006). Konuyla ilgili izlem çalışmalarında öncelikli olarak OKB belirtilerinin başladığı depresyonun sekonder geliştiği görülmüştür (Diler 1999). OKB'de suicidal özellikleri inceleyen bir çalışmada eşlik eden depresif belirtiler suicidal riski en fazla artıran etmenler olarak belirlenmiştir (Angelakis 2015). OKB ve tik bozukluğunun birlikte görülmesi siktir. Pediatrik OKB hastalarının %5'inde TS görülürken; TS'lilerde bu oran bazı çalışmalarda %80'lere çıkmaktadır. (Diler 1999). Genellikle öncelikli olarak TS başlar bir kaç yıl sonra OKB belirtileri görülmeye başlar (Bloch 2006, Peterson 2001). OKB ve TS 'unun birlikte görüldüğü vakalar ile izole OKB vakalarında bazı fenomolojik farklılıklar bulunmaktadır. OKB 'ye TS'nin eşlik etmesi halinde kirlenme obsesyonlarının daha az görüldüğü daha ağırlıklı olarak zarardan kaçınma ritüellerinin bulunduğu gözlenmiştir (Scahill 2003). OKB tanılı ergenlerin 2/3'ünün anksiyete bozukluklarından herhangi birine sahip olduğu bildirilmiştir (Rapoport 2003). En sık eşlik eden anksiyete bozukluğu bir çalışmada panik bozukluk olarak bulunmuştur (Torres 2004). Anksiyete

bozukluklarının eşlik etmesi halinde saldırganlık, cinsel, dini ve somatik obsesyonlar ve kontrol kompulsyonları daha sık olarak görülmektedir (Hasler 2005).

2.2 SİTOKİNLER, KEMOKİNLER VE BDNF

2.2.1 BDNF

Nörotrofik faktörler Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Nöron kaynaklı nörotrofik faktör (NGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4) ve glia hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) olmak üzere fonksiyonel ve yapısal ortak özellikleri olan nörotrofin ailesinin üyeleridir (Barde 1990). Özellikle BDNF, NGF ve GDNF 5-HT, DA ve asetilkolin nörotransmitterleri ile karşılıklı etkileşim halindedir (Martinowich 2008; Carnicella 2009) nöronal proliferasyonu, rejenerasyonu ve beyin gelişimi esnasında bağlantıları oluşturmada ve plastisitede önemli rolü vardır (Huang 2001). BDNF beyinde en çok bulunan nörotrofindir ve yaygın olarak nöronlardan sentezlenir. Prekürsör olarak endoplazmik retikulumdan sentezlenir, golgi cisimciğinden sinyal peptit ayrılak hücre dışına salgılanır (Hashimoto, 2010). Beyinde en çok hipokampus ve serebrak kortekste bulunduğu tespit edilmiştir. BDNF tarif edilen bölgelerin dışında bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların devamından da sorumludur (Hattori 1995). Stresle ilişkili çevresel faktörlerin nöronal fonksiyonları etkilemesinde BDNF anahtar bir rol üstlenmektedir. Post mortem çalışmalar insanlarda depresyon ve anksiyete gibi stresle ilişkili psikopatolojilerin patofizyolojisinde anahtar role sahip olduğunu göstermiştir (Carola 2008, Duman ve Monteggia, 2006). Katekolaminerjik nöronların gelişimini BDNF destekleyerek dentrit büyümesi üzerinde olumlu etki oluşturarak nöronal devamlılığı artırır (Horch, 2004).

2.2.2 TNF-alfa

TNF- α , otokrin ve parakrin özellikleri olan polipeptid yapıda bir sitokindir (Camussi 1991). En fazla monositler ve makrofajlar tarafından transmembran prekürsör proteini olarak üretilmektedir. TNF- α , akut faz reaksiyonunu uyaran bir proinflamatuvar sitokindir. TNF monomerleri bir araya gelerek trimerik TNF'yi oluştururlar. TNF TNFR1 veya TNFR2 olmak üzere iki farklı reseptöre bağlanır (Beutler 1989, Feldman 2001). TNF- α , kemokinlerin, inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açar ve ayrıca ICAM, VCAM gibi endotel adezyon moleküllerinin aktive eder. TNF-a sadece periferik monositlerden salgılanmaz ayrıca astrositlerden ve nöronlardan da salgılanır ve beyinde TNF-a reseptörleri spesifik olarak bulunur (Lieberman 1989, Kinouch 1991).

2.2.3 TGF-beta

TGF- β otokrin ve parakrin özellikleri olan immun hücrelerin diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyon basamaklarını kontrol eden büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. TGF β , disülfid köprüsü bulunan 25 kDa'luk bir homodimerdir. TGF- β 1, 2 ve 3 olmak üzere üç izoformu bulunur. TGF- β , birçok hücrelerin gelişmesinde, çoğalmasında ve birçok farklı hücre tipinin gelişiminin bloke edilmesini regüle etmede görev alır. Hücrede inaktif propeptid şeklinde sentez edilir. Sonrasında latent TGF β -bağlayan proteinler ile kompleks oluşturularak inaktif TGF-B'yı oluşturur ve bu şekilde salgılanır.

2.2.4 IL-1 beta

IL-1beta 153 aa'den oluşan prohormon olarak monosit ve doku makrofajları, endotel hücreleri, nötrofil ve B lenfosit gibi çeşitli birçok hücreden salgılanır (Dinarello 1984). IL-1 alfa ve IL-1beta olmak üzere iki farklı polipeptitten oluşmaktadır. Her ikisinin de molekül ağırlığı 175 kD'dur (Andreas 2007). IL-1beta, IL-6 ve TNF-a ile birlikte proinflamatuvar sitokin olarak salgılanır. Bu sitokin periferik dokulardan sentezlendiği gibi santral sinir sisteminden (SSS) de salgılanır. SSS'de tipik olarak migragliadan sentezlenir (Brough 2011). IL-1beta ICAM ,VCAM gibi endotelial adezyon moleküllerinin salınımını artırır ve bu da dokulardaki inflamatuvar yanıtın artmasına neden olur(Dinarello 2009). IL-1 beta T hücre bağımlı antikorların üretilmesinde, IL-6 aracılığıyla TH2 hücre aracılı yanıtın uyarılmasını sağlayarak inflamasyonda görev alır (Wang 2006, Nakae 2001). Proinflamatuvar etkisinin yanında akut faz reaksiyonunu uyararak anti-inflamatuvar yanıtı da neden olabilir (Zheng 2001).

2.2.5 IL-12

İnterlökin 12, iki ayrı 35 kDa ve 40 kDa ağırlığındaki zincirin disülfid bağı ile bağlanmasından meydana gelen bir sitokindir. IL-12 hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıkta önemli rol oynayan bir sitokindir. Eksikliğinde immün yetersizlik sonucu intraselüler bakterilerin oluşturacağı enfeksiyonlara karşı rezistans azalır. B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerden üretilmekte olup, T hücreleri ve NK hücrelerinin sitotoksik etkisini artırmakta, Th1 yönünde hücre proliferasyonunu sağlamakta, IFN- γ , TNF- α , IL-3, IL-8 gibi birçok sitokinin salgılanmasını uyarmaktadır (Trinchieri 1995). IL-12'nin beyindeki etkisi de lokal inflamasyonu uyarma yönündedir (Juedes 2000).

2.2.6 IL-17

IL-17 homodimerik yapıda bir glikoproteindir (Moseley 2003). İnterlökin 17 sitokinler içinde yeni çalışmalar yapılmaya başlamış bir sitokin ailesi grubudur. IL-17A, IL-17 B, IL-17 C, IL-17 D, IL-17 E (IL-25), IL-17 F olmak üzere 5 sitokin altgrubu tanımlanmıştır. IL-17'nin T lenfositlerden salgılanmasının yanında yapılan çalışmalarda makrofajlar, dentritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerden de salınabildiğini göstermiştir (Onishi 2010). İnterlökin-17, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı hücre savunmasında görev alan proinflamatuvar bir sitokinidir. Otoimmün hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar olaylarda da rol alır. Multipl skleroz gibi SSS'nin T hücre ilişkili otoimmün hastalıklarında TH17 önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Onishi 2010). IL-17'nin ayrıca kan beyin bariyerinde etkilenme yaratarak inflamatuvar hücrelerin geçişini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Özellikle Th17 hücresinin geçişini artırarak nöronal zedelenmeye yol açtığı tespit edilmiştir (Kebir 2007).

2.2.7 s TNFR 1 ve s TNFR 2

TNF-alfa makrofaj ve lenfositler gibi farklı hücrelerden sentezlenen proinflamatuvar sitokinlerin prototipidir (Tartaglia 1992). TNF-alfa etkilerini sTNFR1 veya sTNFR2 olmak üzere iki farklı reseptöre bağlanarak gösterir (Beutler 1989, Feldman 2001). s TNF1 ve s TNFR 2'in ekstrasellüler kısmında TNF-alfa ile etkileşimini sağlayan sistinden zengin bir kısım bulunmaktadır (Banner 1993). s TNFR 1 gen 55-kDa; s TNFR2 geni ise 70 kDa ağırlığındadır ve kromozom 1 ve 12 üzerinde yer almaktadır. Son zamanlardaki çalışmalar sTNFR 1 ve s TNFR 2'nin TNF sinyalinde TNF-alfa'nın kendinden daha fazla öneme sahip olduğunu göstermiştir (Cook 2008). Ayrıca TNF-a kısa yarı ömürlü bir markırdır, onun solubl reseptörleri olan sTNFR-1 ve sTNFR-2 inflamatuvar aktiviteyi gösteren daha güvenli markırlardır (Kronfol 2000).

2.2.8 CCL 3

C-C motif ligand 3 olarak adlandırılan CCL-3 C-C kemokin ailesinin bir üyesidir. CCL3 MIP-1 a (Macrophage Inflammatory Protein-1 a) olarak da bilinmektedir. CCL-3 hücrelerin adezyonundan ve göçünden sorumlu olduğu gibi birçok farklı immun sistem hücresi içinde kemotaksis görevi görür. CCL3 inflamasyon işlemine katılır ve kök hücre proliferasyonunu baskılar. CCL3 nötrofil kemoatraktanı olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar SSS'de astrositlerde, migroglialarda ve nöronlarda bulunmaktadır. (Xu 2009, Zhu 2012). Yakın zamanda yapılmış çalışmalar CCL-3 'ün nöronal aktiviteyi arttırdığını göstermiştir (Kuijpers 2010). Bunun yanında temporal lobe epilepsisi, Alzheimer

hastalığında ve AIDS'in nöronal tutulumu olduğu durumlarda artış olduğu da bilinmektedir (Kuijpers 2010). CCL-3 nöronal Ca sinyali nöronal iletişim ağı aktivitesini in vitro ortamda arttırmaktadır ve hipokampal sinaptik plastisiteyi arttırdığı gösterilmiş olup hafıza ile ilgili veriler henüz yeterli değildir (Mennicken 2002, Kuijpers 2010).

2.2.9 CCL 24

CCL 24 Eotaksin 2 olarak da bilinmektedir. CCL24 alerji süreçlerinde görev alan bazofil, eozinofil ve mast hücrelerinden sentezlenen bir sitokindir. Daha önce yapılmış bir çalışmada CCL24 düzeyi düşük olan hastaların alerji geliştirme ihtimalinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Palikhe 2009). CCL 24, CCL11 ve CCL26 ile birlikte eozinofilik kemotaktiste görev yapmaktadır (BandeiraMelo 2001). Bu üç kemokinin hepsi CCR3 reseptörüne bağlanmaktadır (Mayer 2003).

2.2.10 CXCL 8

CXC chemokine ligand (CXCL8) nöronal aktivitede ve kemotaksisten sorumlu bir kemokindir (Mahajan 2002). IL-8 olarak da bilinir.

3. YÖNTEM VE ARAÇLAR

3.1 Örneklem

Araştırma grubu Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'ne başvuran, psikofarmakolojik ilaç tedavisi kullanım öyküsü bulunmayan, Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (ÇDŞG-ŞY-T) uygulanarak obsesif kompulsif bozukluk tanısı konulan 8-18 yaş aralığındaki hastalardan oluşturuldu.

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniğine'ne danışmanlık almak için başvurmuş olup ÇDŞG-ŞY-T uygulanarak herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan bireyler, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile dengelenmiş olarak kontrol grubuna dahil edildi.

Araştırma İçin İnceleme Ölçütleri:

- 8-18 yaş arasında olmak
- DSM-IV tanı ölçütlerine göre obsesif kompulsif tanısını alıyor olmak.

- Fiziksel olarak sağlıklı olmak

Araştırma İçin Dışlama Ölçütleri:

- Mental retardasyon, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresyon, tik bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı.
- Major fiziksel (diabetes mellitus, kanser gibi), alerjik veya nörolojik (nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi gibi) hastalık varlığı.
- Son 6 ay içerisinde kortikosteroid ya da immun sistemi etkileyen bir ilaç kullanmak
- Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçirmiş olmak (nezle ve diğer üst solunum yolları dahil) ve aktif enfeksiyon varlığı
- Son 3 ay içerisinde psikofarmakolojik tedavi kullanmamış olmak
- PANDAS için ciddi klinik şüphe

3.2 Yöntem

Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD'na başvuran ve OKB tanısı konulan 8-18 yaş aralığındaki olgular hasta grubuna dahil edilmiştir. Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD'na danışmanlık almak için başvurmuş olup psikiyatrik bozukluk tanısı almayan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirilecek olan olgular ise sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmiştir. Her iki grup için de benzer işleme ve dışlama kriterleri temel alınmıştır. Katılımcıların psikiyatrik tanı ve ek tanı taramaları Çocuklar İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Versiyonu (K-SADS) uygulanarak değerlendirilmiştir. Sosyodemografik ve bazı klinik özellikleri (boy, kilo, hastalık süresi gibi) araştırmacılar tarafından düzenlenmiş olan sosyodemografik ve klinik veri formuna kaydedilmiştir. Katılımcıların OKB şiddetini ölçmek için klinisyen tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir görüşme olan Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ), katılımcının kendi dolduracağı öz bildirim ölçeği olan Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi(MOKSL) uygulanmıştır. Katılımcılar depresyon ve anksiyete

belirti şiddetlerinin kontrol edilmesi için Çocuklar için depresyon ölçeği (ÇDÖ) ve Çocukluk çağı anksiyete tarama ölçeği (ÇATÖ) doldurmuşlardır.

Hasta ve kontrol grubunda OKB varlığı ve şiddetini ölçen bu testlerin yanı sıra projenin amacını oluşturan immünolojik parametrelerin belirlenebilmesi için katılımcıların poliklinikte görüldüğü gün venöz kan numuneleri alınmıştır. İmmunolojik parametrelerin yanı sıra yakın zaman önce geçirilmiş enfeksiyon hastalıkları sorgulanmış olsada hasta ve kontrol grubunun olası inflamatuvar reaksiyon açısından farklılık gösterip göstermediğinin tespiti için CRP düzeylerine bakıldı.

3.3 Veri Toplama Araçları

3.3.1 Hasta Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen form aracılığı ile çocuğun yaşı, eğitim durumu, kardeş sayısı, aile yapısı, ekonomik durum gibi sosyodemografik özellikler ve ailede psikiyatrik hastalık, hastalığın semptomlarının ne kadar süredir devam ettiği, boy, kilo gibi klinik özellikler kaydedilmiştir.

3.3.2 Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması (CDŞG-ŞY-T):

CDŞG-ŞY çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (Kaufman 1997). CDŞG-ŞY, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Eğer farklı kaynaklardan elde edilen bilgiler arasında uyumsuzluk varsa klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Gökler 2004).

3.3.3 Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ):

Çocukluk çağı kaygı bozukluklarını taramak amacıyla Birmaher ve arkadaşları tarafından geliştirilen Türkçe geçerlilik güvenilirliği Çakmakçı (2004) tarafından yapılan Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği 'nin (ÇATÖ) ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur (Birmaher 1999; Çakmakçı 2004). Toplam 41 maddeden oluşan ÇATÖ' de 25 ve üzeri puanın kaygı bozukluğu için uyarı niteliği taşıdığı kabul edilmektedir. Ölçek içinde ayrıca

somatik/panik, yaygın anksiyete, ayrılık anksiyetesi, sosyal anksiyete ve okul korkusu alt ölçekleri bulunmaktadır. Bu ölçeğin çocuk formu çalışmamıza katılan çocukların kaygı düzeyini belirlemek amacıyla kullanıldı.

3.3.4 Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ):

Bu ölçek çocuklarda depresyon düzeyini ölçmek için kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeği olup, 6-17 yaş arası ergenlerde kullanılabilir. Ölçek toplam 27 maddeden oluşmaktadır. Her madde çocuğun son iki haftasını değerlendirerek, aralarında seçim yapacağı üç cümle bulunmaktadır. Verilen cevaplara 0 ile 2 arasında puan verilir. Bu puanların toplamı ile depresyon puanları elde edilir. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 54'dür. Toplam puanın yüksekliği, depresyon düzeyinin şiddetini gösterir. Kesim noktası 19'dur. Bu ölçeğin ülkemizde uyarlanması Öy tarafından yapılmıştır (Öy 1990).

3.3.5 Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi (MOKSL)

Sağlıklı kişiler ve psikiyatrik hasta gruplarında obsesif-kompulsif belirtilerin türünü ve yaygınlığını ölçmek amacıyla kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir. Toplam 4 alt ölçek ve 37 maddeden oluşmaktadır. Doğru/yanlış türü yanıtlama türü ile ölçüm sağlanmaktadır. Geçerlilik güvenirlik çalışmasında kesme puanı hesaplanmamıştır. Ölçek dokuz yaş ve üstü çocuklara uygulanmaktadır. Bu ölçeğin ülkemizde uyarlanması Erol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Erol 1988).

3.3.6 Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ)

Bu ölçek çocuklarda OKB belirti düzeyini ölçmek için kullanılır. Yarı yapılandırılmış bir görüşme amacıyla hazırlanmış olup 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde kullanılabilir. Görüşmenin yapılmasından bir hafta öncesinden başlayarak her bir madde için hasta gözlenmelidir. Puanlar bütün bu özelliklerin bir haftalık görülme ortalamasını yansıtmalıdır. Bir hafta öncesinde bulunan obsesyon ya da kompulsiyonlar geçmişte diye kodlanır. Verilen cevaplara 0 ile 4 arasında puanlar verilir ve bu puanların toplanmasıyla toplam puan elde edilir. Obsesyon ve kompulsiyon için hedef belirti listesi oluşturulurken hastanın şiddet sırasına göre obsesyon ve kompulsiyon belirti gruplarını sıralaması istenir. Çocuklar için geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (Scahill 1997). Türkçeye uyarlaması ve geçerlik ve güvenirlik çalışması Yücelen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Yücelen 2000).

3.4 Uygulama

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ayaktan tedavi birimine başvuran ve çalışma için işleme ve dışlama ölçütlerini karşılayan olgulara ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve gönüllü olan olgulardan ve / veya ailelerinden imzalı onam formu alınarak, katılımcılara kendilerinin dolduracağı öz bildirim ölçeği olan ÇATÖ, ÇDÖ ve MOKSL verilmiştir. MOKSL ölçeğini geçerlilik güvenirlik çalışması 9 yaştan büyük çocukları kapsamaması nedeniyle 8-9 yaş aralığındaki çocukların MOKSL ölçeğini ebeveyni eşliğinde doldurması istenmiştir. Katılımcıların OKB şiddetini ölçmek için klinisyen tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış bir görüşe olan Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) uygulanmıştır. Değerlendirmenin yapıldığı gün başvuran olgulardan antekubital venden yaklaşık 10 ml venöz kan antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınmış, alınan kan örnekleri pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 4000 rpm'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar eppendorflara alınarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra enzyme-linked immunosorbentassay (ELISA) yöntemi ile IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 ve BDNF, CRP düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında belirlenmiştir.

3.5. Hormonal inceleme

3.5.1 BDNF, TNF-alfa, TGF-beta, IL-12, CXCL8, CCL24

Serum BDNF, TNF-alfa, TGF-beta, IL-12, CXCL8, CCL24 düzeyi, yarışmalı bağlanma temelinde ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (Boster Biological Technology, California, USA, EK 0307, 0525, 0513, 0421, 0413, 0331, sırasıyla) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar, (2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3 ve 0 pg/mL; 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6 ve 0 pg/mL ; 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6 ve 0 pg/mL; 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8 ve 0 ; 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6 ve 0 pg/mL ,sırasıyla) konsantrasyonlarında kullanıma hazır şekildeydi. Human BDNF, TNF-alfa, TGF-beta, IL-12, CXCL8, CCL24antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er µL konulduktan sonra üzerleri kapatılarak 37°C'de 90 dk inkübe edildi. Tüm kuyucuk içerikleri aspire edilip 100'er µL sekonder antikor eklenerek 37°C'de 1 saat daha inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı.

Sonrasında her bir kuyucuğa 100'er µL Avidin-Biyotin-Peroksidaz Kompleks (enzim) eklendi. Üzerleri kapatılarak 37°C'de 30 dk boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandıktan sonra 90'ar µL substrat eklenip, üzerleri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C'de 20 dk inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansları, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar her altı parametre için konsantrasyonlarla doğru orantılıdır. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrileri çizildi. Bu standart eğrileri kullanılarak numunelere ait konsantrasyonlar pg/mL cinsinden hesaplandı. Kit föyünde belirtilen ölçüm aralıkları sırasıyla 31.2-2000 pg/mL, 7.8-500 pg/mL, 15.6-1000 pg/mL, 7.8-500 pg/mL, 7.8-500 pg/mL, 78-5000 pg/mL idi. Bütün sonuçların, ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.5.2 IL-17, IL-1 beta

Serum IL-17 ve IL-1beta düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (sırasıyla BMS 2017, 224/2 Ebioscience, Vienna, Austria) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; standartlar sırasıyla 100, 50, 25, 12.5, 6.3, 3.1, 1.6 ve 0 pg/ml; 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6, 7.8, 3.9 ve 0 pg/mL konsantrasyonlarında kullanıma hazır şekildeydi. Human IL-1 beta antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er µL konulduktan sonra tüm kuyucuklara 50'şer µL biotin-konjugat eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildikten sonra tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak IL-17 için 4 kez ve IL-1 beta için 3 kez yıkandı. Yıkama sonrası 100'er µL Streptavidin – HRP (enzim) eklendi, üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, tüm kuyucuklar yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak IL-17 için 4 kez ve IL-1beta için 3 kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 100'er µL substrat eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve oda sıcaklığında, 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar IL-17 ve IL-1 beta konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart IL-17 ve IL-1 beta konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak

numunelerin IL-17 ve IL-1 beta konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplandı. Bütün sonuçların ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.5.3 sTNFR1 ve sTNFR2

Serum sTNFR1 ve sTNFR2 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışan kitler kullanılarak (katalog numaraları sırasıyla BMS 203 ve BMS 211 Ebioscience, Vienna, Austria) ölçüldü. Testlerin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; çalışmada sTNFR1 için 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0.08, 0 ng/mL ve sTNFR2 için 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0 ng/mL konsantrasyonlarında kalibratörler kullanıldı. Human sTNFR1 ve sTNFR2 antikoları ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örnekleri konulduktan sonra tüm kuyucuklara 50'şer µL Streptavidin – HRP (enzim) eklendi, üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında 2'şer saat inkübe edildi. Tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandıktan sonra her bir kuyucuğa 100'er µL TMB substrat ilave edildi. Karanlık ortamda ve oda sıcaklığında 10 dakika daha inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar sTNFR1 ve sTNFR2 konsantrasyonlarıyla doğru orantılıdır. Standart sTNFR1 ve sTNFR2 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin sTNFR1 ve sTNFR2 konsantrasyonları ng/mL cinsinden hesaplandı. Bütün sonuçların ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.5.4 CCL-3

Serum CCL-3 düzeyi ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (katalog numarası: BMS 2029 Ebioscience, Vienna, Austria) ölçüldü. Testlerin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; çalışmada 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.3, 15.6 ve 0 pg/mL konsantrasyonlarında kalibratörler kullanıldı. Primer, sekonder antikorlar ve streptavidin-HRP(enzim) ile kaplanmış kuyucuklara 100'er µL distile su ilave edildi. Kalibratör stripleri kullanıma hazırdı. Diğer kuyucuklara 50'şer µL serum örnekleri eklendi. Oda sıcaklığında 3 saat inkübe edildikten sonra yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 6 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Her bir kuyucuğa 100'er µL TMB substrat ilave edildi. Karanlık ortamda ve oda sıcaklığında 10 dakika daha inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 100'er µL asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA

okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar CCL-3 konsantrasyonlarıyla doğru orantılıdır. Standart CCL-3 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin CCL-3 konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplandı. Bütün sonuçların ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.5.5 CRP

Serum CRP düzeyi ELISA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (katalog numarası: EIA-1952 DRG, Marburg, Germany) ölçüldü. Testlerin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; çalışmada 100, 50, 25, 5 ve 0 µg/mL konsantrasyonlarında kalibratörler kullanıldı. Human CRP antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örnekleri konulduktan sonra oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda yıkama tamponu ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3 kez tüm kuyucuklar yıkandı. Tüm kuyucuklara 100'er µL HRP (enzim) eklendi, üzerleri kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika daha inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 100'er µL substrat ilave edildi. Karanlık ortamda ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildikten sonra tüm kuyucuklara 50'şer µL asidik solüsyon ilave edilip reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar CRP konsantrasyonlarıyla doğru orantılıdır. Standart CRP konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin CRP konsantrasyonları µg/mL cinsinden hesaplandı. Bütün sonuçların ölçüm aralığı içerisinde olduğu görüldü.

3.6 Etik

Araştırmanın uygulanmasına başlanmadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2014/94 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Çalışmanın örneklemine alınan katılımcılara ve ebeveynlerine, anketler uygulanmadan önce araştırmanın amacı anlatılmış ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmada kullanılan IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 ve BDNF kitleri için maddi destek Necmettin Erbakan Üniversitesi 161518001 nolu Bilimsel Araştırmaları Destekleme Projesi kapsamında sağlanmıştır.

3.7 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21,0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak incelenmiştir. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar (OKB ve kontrol) arasındaki cinsiyet farklılıkları ki-kare testi analizi kullanılarak test edildi. Bütün değişkenler dağılımın normal olup olmadığının tespiti için Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve biyokimyasal parametreleri dağılım özelliklerine göre Student-t testi ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Çok sayıda değişkenin karşılaştırılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek Tip-2 hatadan kaçınmak için çok değişkenli analizlerin yapılması planlandı. Çok değişkenli analizler öncesinde normal dağılım göstermeyen IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 düzeyleri parametrik analiz için logaritmik transforme edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan ve hormonal değerleri etkilediği bilinen depresyon ve anksiyete belirtilerini değerlendiren ÇDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kovaryant olarak alınıp grupların serum log-IL-17, log-IL-12, log-TGF-beta, log-TNF-alfa, log-sTNFR1, log-sTNFR2, log-IL-1 beta, log-CCL3, log-CCL24, log-CXCL8 düzeyleri MANCOVA testi ile karşılaştırıldı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenliği ANCOVA yapıldı. Ayrıca hasta grubunda serum sitokin, kemokin ve BDNF düzey değerleri ile klinik değişkenler (MOKSL-kontrol, MOKSL-yavaşlık, MOKSL-kusku, MOKSL-Toplam, CY-BOKÖ-Obsesyon, CY-BOKÖ-Kompülsiyon, CY-BOKÖ-Toplam, ÇATÖ, ÇDÖ) arasındaki korelasyon değerlendirildi. Parametrik değerler için pearson korelasyon, parametrik olmayan veriler için spearman korelasyon testi yapıldı. Analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 44 OKB olgusu (22 erkek, 22 kız) ve 40 sağlıklı kontrol (23erkek, 17 kız) olmak üzere toplam 84 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Katılımcıların ortalama yaşları OKB grubunda 14.5 ± 2.7 , kontrol grubunda 14.0 ± 3.02 olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($z = -0.126$, $p = 0.899$; $t = 0.474$, $p = 0.491$, sırasıyla). OKB olgularında ortalama hastalık süresi 17.5 ± 15.5 aydı. Çocukların %93.1'i ($n = 41$) örgün eğitime devam ediyordu. ÇDÖ toplam puanı OKB hastalarında ortalama $17.52 \pm$

7.76, kontrol grubunda ortalama 13.22 ± 5.12 olarak hesaplanmış olup OKB hastalarının CDÖ toplam puanı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($t = 3.020$, $p = 0.003$). ÇATÖ toplam puanı OKB grubunda (74.40 ± 14.92), kontrol grubuna (68.75 ± 12.60) göre yüksek olma eğilimi göstermekteydi ($z = -0.517$; $p = 0.065$). Hasta grubun MOKSL toplam puanı 16.81 ± 6.44 ; CY-BOKÖ toplam puanı 21.45 ± 5.19 olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve toplam ve alt ölçek puanları Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ölçek puanları

	OKB (n = 44)	KONTROL (n = 40)	t/z/x ²	P
Yaş, yıl	14.5±2.7	14.0 ±3.0	-0.126 ^b	0.899
Cinsiyet, erkek/kız	22/22	23/17	0.474 ^c	0.491
CDÖ	17.52±7.76	13.22±5.12	3.020 ^a	0.003
ÇATÖ	74.40±14.92	68.75±12.60	-0.517 ^a	0.065
MOKSL-Temizlik	5.88±2.91	-	-	-
MOKSL-Kontrol	5.15±2.46	-	-	-
MOKSL-Yavaşlık	3.88±1.75	-	-	-
MOKSL-Kuşku	4.56±1.57	-	-	-
MOKSL-Toplam	16.81±6.44	-	-	-
CY-BOKÖ-Obsesyon	10.70±2.86	-	-	-

CY-BOKÖ-Kompulsiyon	10.75±2.82	-	-	-
CY-BOKÖ-Toplam	21.45±5.19	-	-	-

CDÖ: Çocuklar için Depresyon Ölçeği, ÇATÖ: Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği, MOKSL: Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi, CY-BOKÖ: Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

ÇDŞG-ŞY uygulanarak çalışmaya dahil edilen olguların ek tanılarının dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. OKB grubunda en yaygın üç ek tanı sırasıyla YAB (%29.5), SAB (%12) ve ÖF (%22.7)'dir.

Tablo-2. OKB tanılı olguların ek tanı dağılımları

Ek Tanılar	OKB
	(N:44)
AAB	4 (%9.1)
ÖF	10 (%22.7)
YAB	13(%29.5)
SAB	12(%27.3)
DEHB	2 (%4.5)
KOKG	1 (%2.3)
Sigara Kullanımı	2(%4.5)
Disosiyatif Bozukluk	1(%2.3)

AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, ÖF: Özgül Fobi, YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu, SAB:Sosyal Anksiyete Bozukluğu, DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, KOKG: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu

Hastaların CY-BOKÖ ölçeğine göre kompulsiyonların görüldüğü kişi sayısı ve yüzdeleri Tablo-3'te ve obsesyonların görüldüğü kişi sayıları ve yüzdeleri tablo-4 'te verilmiştir.

Tablo-3. OKB tanılı olguların kompulsiyonların türleri ve yüzdeleri

Kompulsiyon	Şimdi n (%)	Geçmişte* n (%)	En şiddetli** n (%)
Yıkama/temizleme	33 (%75.0)	31 (%70.4)	15 (%34)
Kontrol Etme	37 (%84.0)	36 (%81.8)	3 (%6.8)
Tekrarlayıcı Törensel davranışlar	26 (%59.0)	25 (%56.8)	6(%13.6)
Sayma	14 (%31.8)	13 (%29.5)	0 (%0.0)
Sıralama/düzenleme	16 (%36.3)	15 (%34.0)	0 (%0.0)
Biriktirme /toplama	23 (% 52.2)	23 (%52.2)	0 (%0.0)
Aşırı büyüsel düşünceler/batıl davranışlar	18 (%40.9)	18 (%40.9)	0 (%0.0)
Diğer insanları içeren törensel davranışlar	27 (%61.3)	27 (%61.3)	3 (%6.8)
Diğer kompulsiyonlar			10 (%22.7)
Zihinsel törenler	30 (%68.1)	30 (%68.1)	
Söyleme/sorma	22 (%50.0)	22 (%50.0)	
Saç yolma	8 (%18.1)	8 (%18.1)	
Diğer	33(%75.0)	33(%75.0)	

*Bir haftanın öncesinde bulunan semptomlar için kullanılır. **Kompulsiyon için hedef belirti listesi oluşturulurken hastanın şiddet sırasına göre obsesyonlarını sıralaması istenir. Tablo-3'te hastanın belirttiği en şiddetli kompulsiyon gösterilmiştir.

Tablo-4. OKB tanılı olguların obsesyonların türleri ve yüzdeleri

Obsesyon	Şimdi n(%)	Geçmişte * n(%)	En şiddetli** n(%)
Kirlenme	34(%77.2)	35(%79.%)	15 (%34)
Saldırganlık	39 (%88.6)	37 (%84.0)	8 (%18.1)
Cinsel	24 (%54.5)	24 (%54.5)	5 (% 11.3)
Biriktirme	28 (%63.6)	28 (%63.6)	1 (%2.2)
Büyüsel düşünce	8 (%18.1)	8 (%18.1)	2 (%2.2)
Somatik	16 (%36.3)	16 (%36.3)	1 (%2.2)
Dini	34 (%77.2)	34 (%77.2)	4 (%9.09)
Diğer	18 (%40.9)	18 (%40.9)	2 (%4.5)

*Bir haftanın öncesinde bulunan semptomlar için kullanılır. **Obsesyon için hedef belirti listesi oluşturulurken hastanın şiddet sırasına göre obsesyonlarını sıralaması istenir. Tablo-4'te hastanın belirttiği en şiddetli obsesyon gösterilmiştir.

BDNF ve immun marker düzeyleri Student-t testi ya da Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldığında OKB grubunda kontrol grubuna göre TNF-alfa düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu ($z = 3.757$, $p < 0.001$), IL-12 düzeyinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($z = -2.169$; $p = 0.030$). Hasta ve kontrol grubunda diğer değişkenlerin serum düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sitokin, kemokin ve BDNF düzeylerinin hasta ve kontrol grupları için ortalama değerleri Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-5. OKB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum sitokin, kemokin ve BDNF düzeyleri

	OKB (n = 44)	KONTROL (n = 40)	t/z	P
BDNF	1224.18±418.05	1356.02±245.52	-1.781 ^a	0.079
TNF-alfa	20.44±4.27	17.60±1.40	3.757 ^b	<0.001
TGF-B	332.27±687.13	537.87±873.7	-1.416 ^b	0.157
IL1-B	29.97±53.04	54.82±80.14	-0.368 ^b	0.713
IL-12	32.47±23.33	42.87±46.92	-2.169 ^b	0.030
IL-17	14.41±22.81	22.05±31.27	-1.846 ^b	0.065
STNFR1	0.31±0.05	0.35±0.20	-0.839 ^b	0.401
STNFR2	2.06±2.44	2.32±2.20	-1.679 ^b	0.093
CCL3	342.88±256.04	300.07±162.64	1.478 ^b	0.139
CCL24	157.36±97.01	135.05±95.89	1.379 ^b	0.168
CXCL8	14.20±5.51	12.92±1.75	0.368 ^b	0.713
CRP	9.85±17.75	14.10±29.81	-0.421 ^b	0.674

^aBağımsız Örneklem T Test, ^bMann-Whitney U Test

Çok sayıda analiz yapılmasına bağlı oluşabilecek tip 2 hatadan kaçınmak ve depresyon ve anksiyete belirtilerinin olası etkilerini kontrol etmek için OKB ve kontrol grubu CDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kovaryant olarak alınarak MANCOVA analizi ile tekrar karşılaştırıldı. Analiz öncesinde IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 değerleri normal dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (Pillai's trace $V = 0.371$, $F(11, 70) = 3.756$, $p < 0.001$, $hp^2 = 0.371$). Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını saptamak üzere yapılan ANCOVA analizi sonucunda serum log-TNF-alfa ($F(1, 80) = 18.410$, $p < 0.001$, $hp^2 = 0.187$) düzeyinin OKB grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu, serum log-IL-12 ($F(1, 80) = 6.381$, $p = 0.014$, $hp^2 = 0.074$) düzeyinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Ancak diğer biyokimyasal değişkenler açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Sitokin ve kemokinlerin logaritmik değerlerinin ve BDNF düzeylerinin ortalamaları Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo 6. OKB tanılı olgular ile sağlıklı kontrollerin serum log- sitokin, log-kemokin ve BDNF düzeyleri

	OKB (n = 44)	Kontrol (n = 40)	ANCOVA		
			F	P	hp ²
BDNF(pg/ml)	1224.18±18.05	1356.02±245.52	1.373	0.245	0.017
log-TNF-alfa(pg/ml)	1.30±0.08	1.24±0.03	18.410	<0.001	0.187
log-TGF-B(pg/ml)	2.47±0.20	2.42±0.20	3.229	0.076	0.039
log- IL-1B(pg/ml)	1.23±0.36	1.42±0.47	3.274	0.074	0.039
log-IL-12(pg/ml)	1.45±0.21	1.54±0.22	6.381	0.014	0.074
log-IL-17(pg/ml)	0.91±0.39	1.07±0.44	2.345	0.130	0.028
log-STNFR1(ng/ml)	0.11±0.01	0.12±0.05	1.696	0.197	0.021
log-STNFR2(ng/ml)	0.41±0.22	0.46±0.20	0.910	0.343	0.011
log-CCL3(pg/ml)	2.47±0.20	2.42±0.20	1.236	0.269	0.015
log-CCL 24(pg/ml)	2.11±0.27	2.02±0.31	3.865	0.053	0.046
log-CCL8(pg/ml)	1.12±0.13	1.10±0.05	0.480	0.490	0.006

IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 değerleri analiz öncesi log-tranforme edilmiştir. Düzeltilmiş analizlerde kovaryant olarak ÇDÖ ve ÇATÖ toplam skorları kullanılmıştır.

Çalışmamızda yer alan OKB ve kontrol gruplarındaki olgularının tümünün ortalama IL-17, IL-12, TGF-beta, TNF-alfa, sTNFR1, sTNFR2, IL-1 beta, CCL3, CCL24, CXCL8 ve BDNF düzeylerinin MOKSL ve CY-BOKÖ alt ölçek ve toplam puanları ve ÇDÖ ve ÇATÖ toplam puanları ile arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiş ve anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada OKB tanısı alan ve ilaç tedavisi kullanım öyküsü bulunmayan çocuklarda serum sitokin, kemokin ve BDNF düzeylerinin sağlıklı kontroller ile farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amaçlandı. OKB tanılı çocuklarda depresyon ve anksiyete düzeyinden bağımsız olarak TNF-alfa'nın anlamlı düzeyde yüksek olduğu; IL-12'nin ise anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. Buna karşın TNF-alfa, IL-17, TGF-beta, sTNFR1, sTNFR2, CCL3, CXCL8, CCL24 ve BDNF düzeyleri açısından OKB ve kontrol grubu arasında farklılık olmadığı görüldü.

Çalışmamızda TNF-alfa düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. OKB ile TNF-alfa düzeyi arasındaki ilişki erişkin yaş dönemi için yazında yaygın olarak incelenmiş iken (Brambilla 1997, Monteleone 1998, Denys 2003, Konuk 2006) çocukluk çağı OKB'si ile ilgili veriler sınırlıdır (Şimşek 2016). Erişkin dönemde yürütülen en büyük örneklemli çalışmada TNF-alfa düzeyi hasta grubunda çalışmamızla benzer şekilde yüksek bulunmuştur (Konuk 2006). Ayrıca bu çalışmada pediatrik başlangıçlı OKB'de TNF-alfa düzeyinin erişkin dönem başlangıçlı olan OKB'ye göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Erişkin yaş grubunu kapsayan diğer çalışmalarda ise çalışmamızdan farklı olarak OKB olgularında TNF-alfa düzeyi kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir (Denys 2003, Monteleone 1998, Brambilla 1997). Çocuklarda OKB ile immun markırların ilişkisinin incelendiği çalışmaların ağırlıklı olarak tik bozukluğu ek tanısı olan olgularda yapıldığı görülmekte olup (Leckman 2005, Gabbay 2009, Bos Veneman, 2010) eşlik eden tik bozukluğu bulunmayan OKB olgularında TNF-alfa düzeyinin incelendiği sadece bir çalışma bulunmaktadır (Şimşek 2016). Yakın zaman önce yapılan bu çalışmaya, ilaç tedavisi kullanımı olmasına bakılmaksızın, 7-17 yaş arası 34 adet OKB olgusu alınmış ve bizim bulgularımızla uyumlu şekilde TNF-alfa düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şimşek 2016). Leckman ve ark. OKB ve tik bozukluğu birlikteliği bulunan olgularda yaptıkları çalışmada da hastalığın alevlenme döneminde TNF-alfa düzeyinin arttığı görülmüştür. Öte yandan, OKB ve tik bozukluğu birlikteliği gösteren çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda ve çocuk ve yetişkin OKB olgularının bir arada incelendiği bir meta analiz çalışmasında hasta ve kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeyi açısından fark olmadığı bildirilmiştir. (Gray 2012, Gabbay 2009, Bos Veneman 2010). OKB ile TNF-alfa arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ağırlıklı olarak psikofarmakolojik ilaç kullanımı ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar gibi karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilmediği görülmekte olup çalışmaların tutarlı bir sonuç vermemesinde bu durumun etkisinin olması olasıdır. Çalışmamız

psikofarmakolojik tedavi almayan OKB'li çocuklarda serum TNF-a düzeyinin depresyon ve anksiyete belirtilerinden bağımsız yüksek olduğunu gösteren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

OKB'li olgularda TNF-alfa düzeyinin yüksek olmasının OKB etyolojisinde otoimmüniteyle ilişkili olan Th1 aracılı immun yanıtın alerjik reaksiyonlarda önemli role sahip Th2 yanıtına göre daha önemli olmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Şimşek 2016). Ayrıca Th1 yanıtı ile ilişkili olan TNF-alfa'nın OKB'deki artışının OKB etyopatogenezinde öne sürülen otoimmünite hipotezini desteklediği varsayılmıştır. Erişkin dönem OKB hastalarında TNF-alfa düzeyini yüksek tespit eden Konuk ve ark. bu durumu OKB'de immünolojik aktivasyon olmasıyla ilişkilendirmiş; ayrıca bu çalışmada pediatrik OKB olgularının TNF-alfa düzeylerinin erişkinlik döneminde başlayan hastalara göre daha yüksek olmasını pediatrik ve erişkin dönem OKB'lerinde farklı immünolojik mekanizmaların olduğuna işaret edebileceği şeklinde yorumlamıştır. TNF-alfa düzeyinin düşük tespit eden çalışmalarda ise (Denys 2003, Monteleone 1998, Brambilla 1997) OKB olgularında HPA aksı hormonlarının aşırı sekresyonu sonucunda immünolojik parametrelerin baskılanmış olabileceği öne sürülmüştür. Bu bulguyu destekler şekilde Monteleone ve ark. yaptığı çalışmada artan kortizol düzeyi ile TNF-alfa düzeyinde azalmanın ilişkili olduğu bulunmuşsa da (Monteleone 1998) daha sonraki çalışmalar OKB hastalığıyla HPA arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar vermiştir (Brambilla 2000). OKB belirtilerinin SSRI'lara cevap vermesi sebebiyle serotoninerjik nörotransmisyonun OKB etyopatogenezinde önemli olduğu düşünülmektedir. TNF-alfa'nın serotonin geri alımını arttırdığı gösterilmiştir (Moosner 1998). Öte yandan, DA, 5HT ve NA gibi nörotransmitterler de TNF-alfa'nın modüle edilmesinde görev yapmaktadır (Brebner 2000). Bu bağlamda, TNF-alfa ile serotonerjik sistem arasındaki karşılıklı etkileşimlerin OKB gelişimi ya da tetiklenmesinde rol oynuyor olabileceği düşünülebilir. Ayrıca bazal ganglionlarda etkilenme olduğu bilinen PANDAS gibi OKB belirtilerinin çok sık eşlik ettiği hastalıklarda da TNF-alfa düzeylerinde değişimin gösterilmesi ve TNF-alfa geninde mutasyon saptanması ve PANDAS ve SK gibi hastalıklarda plazmaferez ve intravenöz immünglobulin uygulamalarının etkili olması PANDAS dışı OKB hastalarında da TNF-alfa'nın önemine işaret edeceği düşünülmüştür (Luleyap 2010, Markoni 2009).

Çalışmamızda IL-12 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Bizim bilgilerimize göre, bu çalışma gerek çocukluk gerekse erişkinlik döneminde tik bozukluğunun eşlik etmediği OKB olgularında IL-12 düzeyinin incelendiği

ilk çalışmadır. OKB ve eşlik eden TS olgularını kapsayan en geniş örneklemli çalışmada, hasta ve kontrol grubunda IL-12 düzeyi açısından farklılık bulunmazken (Bos-Veneman 2010), OKB şiddeti ile IL-12 düzeyi arasında ters korelasyon saptanmıştır. OKB ve TS birlikteliği gösteren olgularda yapılan diğer çalışmalarda ise hasta grubunda IL-12 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Bos Veneman ve ark. çalışmasında IL-12 dışında Th1 aracılı TNF-alfa, IL-2 ve IFN-gama gibi hücrel immünitede rol oynayan sitokinlerin düzeyinde de farklılık tespit edilmemiştir. Yazarlar bu sonucu TS’de ciddi bir otoimmün aktivasyonun olmaması şeklinde yorumlamışlardır. IL-12 düzeyinde artış bildiren çalışmalar ise bu artışı IL-12’nin lokal inflamasyonda önemli role sahip olması ve ensefalitogenik aktiviteyi potansiyalize etmesiyle ilişkili olacağı şeklinde yorumlamıştır (Leckman 2005). Bu çalışmanın kısıtlılığı psikofarmakolojik tedavi alan hastaların ve eşlik eden duygudurum bozukluğunun dışlanılmamasıydı ve bizim çalışmamızla çelişkili bir bulgu elde edilmesinin eşlik eden depresyonun IL-12 ‘de artış yaratması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (Kim 2002, Kyung-Min Lee 2006, Sutcuğil 2007). Yazındaki çalışmalarla bizim çalışmamızdaki sonuçların farklılık göstermesi TS ile birlikte olan OKB ile tek başına OKB olması durumunda farklı patofizyolojik mekanizmaların bulunduğunu göstermektedir ve bu farklılığın hem genetik çalışmalarla (Miguel 2005), hem klinik prezentasyonda hem de farmakolojik yanıtta farklılıkla da desteklendiği gösterilmiştir (Coffey1998, Bloch 2006, Kwak 2003). Çalışmamızda Th1 aracılı sitokinlerden TNF-alfa’nın yüksek tespit edilmişken yine Th1 aracılı IL-12’nin ise anlamlı düşük tespit edilmesi OKB etyopatogenezindeki önemli hipotezlerden otoimmünite hipotezi ile çelişmektedir. Anksiyete bozukluklarında ve depresyonda HPA aksının aktive olmasına bağlı kortizol seviyesinin yükseldiği bilinmektedir (Brambilla 2005, Kellner 2010, Michikawa 2013). Yakın zaman önce yapılmış çalışmalarda benzer ilişki OKB hastaları için de gösterilmiştir(Şimşek 2016, Erbay 2015). Th1 aracılı hücrel immünitede görev yapan IL-12’nin düşük çıkmasında OKB hastalığında stresle ilişkili yükselen kortizolün rolü olabilir. IL-12’nin çocukluk çağı OKB’sindeki rolü ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda OKB hastalarıyla kontrol grubu arasında serum BDNF düzeyi açısından farklılık tespit edilmemiştir. OKB ile BDNF düzeyi arasındaki ilişki erişkinlerde yaygın olarak incelenmiş iken (Maina 2009, Wang 2011, Fontanelle 2012) çocukluk çağı OKB’si ile ilgili veriler sınırlıdır (Şimşek 2016). OKB hastalarıyla sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği erişkin dönem çalışmaların hepsinde OKB grubunda BDNF düzeyleri

düşük bulunmuştur (Maina 2009, Wang 2011, Fontanelle 2012). Yazarlar BDNF'deki düşüşü BDNF'nin OKB etyolojisinde önemli rolü bulunan serotonin transporter fonkiyonlarını regüle etmede rolü bulunmasıyla (Daws 2007, Mössner 2000); ya da OKB etyolojisinde rolü olan 5-HT, DA ve asetilkolin gibi diğer nörotransmitterlerle etkileşim halinde olmasıyla açıklamaya çalışmışlardır (Martinowich 2008, Carcinella 2009, Circulli 2009). Yakın zamanda yapılmış pediatrik OKB hastalarıyla yürütülen bir çalışmada ise BDNF düzeyi hasta grubunda yazındaki çalışmalardan farklı şekilde yüksek tespit edilmiştir (Şimşek 2016). Bu çalışmada ACTH ve kortizol düzeyleri de incelenmiş ve hasta grubunda yüksek tespit edilmiştir. BDNF'deki yüksekliğin hastalığın erken döneminde aktive olan HPA'nın zarar verici etkisi sonucunda adaptif olarak yükselmiş olabileceği öne sürülmüştür. BDNF düzeyinin incelenmesi için örneklem alımının zamanlaması konusunda yazında farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda olası diurnal değişimler göz önüne alınarak kan alımı sabah belirli bir saat aralığında yapılmışken bizim çalışmamıza benzer şekilde Wang ve ark. çalışmasında günün herhangi bir zamanında kan alınmıştır. Bu nedenle, çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlar yöntemsel farklılıklar ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda TGF- β ve IL-17 düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. TGF- β regülatuar CD4+T hücrelerinin (Tregs) ya da diğer adıyla Th 17 hücrelerin diferansiyasyonunda önemli role sahiptir. IL-17'in ise kan beyin bariyerinde etkilenme yaparak inflamatuvar hücrelerin özellikle Th17 hücrelerinin geçişini arttırarak nöronal zedelenmeye yol açtığı gösterilmiştir (Kebir 2007). Bu nedenle TGF- β ve IL-17'nin psikiyatrik hastalıkların etyolojisinin aydınlatılmasında önemli olabileceği düşünülmüştür. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma gerek çocuk gerekse yetişkinlik dönemi için TGF- β ile OKB arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. IL-17 düzeyi ile ilgili yazın tarandığında ise tek çalışmaya rastlanmıştır (Şimşek 2016). Çalışmada IL-17 düzeyi hasta grubunda bizim çalışmamızdan farklı olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Yazarlar Th1 ile birlikte Th17'de sistemik, otoimmün mekanizmalarda önemli role sahip olduğunu ve Th17 aracılı IL-17'de de artışın OKB'deki otoimmün mekanizmalara işaret ettiğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada psikofarmakolojik tedavi alan hastaların çalışmaya dahil edilmesi çalışmanın kısıtlılığıdır ve çalışmamızla uyumluluk göstermemesi kullanılan psikofarmakolojik ajanların immünolojik markırları etkilemesi ile ilişkili olabilir (Alboni 2016, Greeson 2016).

Çalışmamızda IL-1 β düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında farklılık tespit edilmemiştir. Literatürde OKB hastalarında IL-1 β düzeyi ile ilgili çalışmaların çoğu erişkin dönemini kapsarken (Maes 1994, Monteloene 1998, Brambille 1997) çocukluk dönemi ile ilgili tek çalışma ise OKB ile TS birlikteliği bulunan olguları içermektedir (Gabbay 2009). Erişkin döneminde yürütülen üç çalışmanın ikisinde bizim çalışmamızla uyumlu şekilde hasta ve kontrol grubu arasında IL-1 β düzeyinde fark bulunmamış (Maes 1994, Monteloene 1998), bir çalışmada ise hasta grubunda IL-1 β düzeyi düşük bulunmuştur (Brambille 1997). TS ve /veya OKB tanılı 32 olguyla yürütülen Gabbay ve ark. yaptığı çalışmada da hasta ve kontrol grupları arasında IL-1 β düzeyi açısından çalışmamızla benzer şekilde fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda TNF-alfa düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmişken sTNFR1 ve sTNFR2 düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Yazında OKB ve TNF-alfa düzeyi ile ilgili çalışmalar sıkken (Brambilla 1997, Monteleone 1998, Denys 2003, Konuk 2006), sTNFR1 ve sTNFR2 ile ilgili veriler daha sınırlıdır ve erişkin çalışmalarına dayanmaktadır (Fontanelle 2012). Bizim çalışmamız pediatrik OKB hastalarında sTNFR1 ve sTNFR2 düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Hem TNF-alfa hem de onun solubl reseptörleri sTNFR1 ve sTNFR2 doğal ve adaptif bağışıklıkta önemli role sahiptir. sTNFR1 ve sTNFR2'nin TNF-alfa'nın aktivitesini göstermede güvenilir parametreler olduğu gösterilmiştir (Barbaso 2011, Scalzo 2009). Bu konuyla ilgili yapılmış erişkin dönemdeki çalışmada bizim çalışmamızın tam aksine TNF-alfa açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark tespit edilmemiş, sTNFR1 ve sTNFR2'nin kontrol grubuna göre düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (Fontanella 2012). Yazarlar sTNFR1 ve sTNFR2 düzeylerinde artışa TNF-alfa düzeyindeki eşlik etmemesinin sebebini OKB'deki inflamatuvar yanıtın hafif düzeyde olmasıyla açıklamışlardır. Yani bu hafif düzeydeki inflamatuvar yanıtı daha duyarlı olan sTNFR1 ve sTNFR2 düzeyinde artış olduğu fakat TNF-alfa düzeyinde fark oluşturacak denli yüksek bir inflamatuvar yanıt olmadığı şeklinde yorumlamışlardır. sTNFR1 ve sTNFR2 düzeyi ile pediatrik OKB arasındaki ilişki ilgili verilerimizin daha sonraki çalışmalarda tekrar edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda CCL3, CXCL8 ve CCL24 düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Dolaşımdaki kemokin düzeyleri ile OKB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar erişkin yaş grubuyla sınırlıdır (Fontanelle 2012). Çocuk ve ergen OKB olgularıyla ilgili çalışma yapılmamıştır ve bizim çalışmamız bu yaş

grubu için konuyla ilgili ilk çalışmadır. Erişkin OKB olgularında yapılan bir çalışmada CCL24 düzeyinin anlamlı farklılık göstermediği, CCL3 ve CXCL 8 'in OKB grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Fontanelle 2012). Yazarlar CXCL-8 ve CCL3'teki yüksekliğin OKB'nin patogeneziindeki doğal bağışıklıktaki etkilenme olmasıyla ilişkilendirmişlerdir. Kemokinlerin OKB etiyolojisindeki rolü ile ilgili bilgilerin arttırılması gerekmektedir

Çocuk ve ergenler OKB olgularında en sık görülen ek tanının OKB dışındaki anksiyete bozuklukları olduğu ve bunu major depresyonun takip ettiği bildirilmektedir (Geller 1998). Çalışmamızda major depresyon varlığı bir dışlama kriteri olarak kullanılmıştır. Anksiyete bozukluğu ek tanılarının dağılımının ise sırasıyla YAB (%29.5), ÖF (22.7%) ve SAB (%12) olarak gerçekleştiği görülmüştür. Çocuk ve ergenlerde OKB'ye en sık eşlik eden anksiyete bozukluğu ayrılık kaygısı olarak bulunmuş olup bizim verilerimiz ile uyum göstermemektedir (Valeni 1994, Türkbay 2000).

Çocuklarda en sık obsesyonların bulaşma ve zarar göme, en sık kompulsiyonların ise yıkama ve zarar görmekten kaçınma için ritüeller olduğu gösterilmiştir (Scahill 2003). Konuyla ilgili başka bir çalışmada da kirlenme ve bulaşma, kuşku, kötü bir şey olacağı düşüncesi, seksüel ve dini obsesyonlar şeklinde sıralanırken, en sık kompulsiyonlar yıkama, kontrol etme, sıralama, sayma, dokunma, tekrarlama şeklinde bulunmuştur (Rapaport 2003). Bizim çalışmamızda da kirlenme ve saldırganlık obsesyonları en fazla görülen obsesyonlar; yıkama/temizlik ve kontrol etmede en sık görülen kompulsiyonlardı. Bu bağlamda, bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmanın örneklem sayısının az olması, pratik sebeplerden dolayı örneklem alımının aynı saatte yapılmamış olması, kesitsel bir çalışma olması, örneklem sadece üniversite hastanesine başvuran olgulardan oluşturulmuş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca çalışmamız DSM-IV kriterleri temel alınarak yapılmış olup, DSM-IV'de yer almamakla birlikte çocukluk çağı OKB'si için ayrı bir antite olduğu öne sürülen PANDAS varlığının göz önüne alınmaması çalışmanın bir başka eksikliği olarak kabul edilebilir. Çalışmamızın sınırlılıklarının yanı sıra güçlü yönleri de bulunmaktadır. Çocukluk çağı OKB'si için TNF-alfa, BDNF, IL-17 düzeylerine daha önce ölçülmüş olmasına rağmen IL-12 TGF-beta, sTNFR1 ve sTNFR2, CCL3, CXCL8, CCL24 düzeyi incelenmemiştir. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda serum TNF-alfa, BDNF, IL-17, TGF-beta, sTNFR1 ve sTNFR2, CCL3, CXCL8, CCL24 düzeyleri ile klinik belirtiler

ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Bu amaçla olguların klinik belirti şiddetleri hem hastalarının kendilerinin doldurduğu öz bildirim ölçeğiyle hem de klinisyen tarafından yapılan yarı yapılandırılmış bir ölçekle değerlendirilmiştir. Yine diğer çalışmalarda göze çarpan kısıtlılıklardan olan ve serum sitokin, kemokin ve BDNF düzeylerini etkileyebilecek olan depresyon ve anksiyete gibi klinik değişkenler çocuğun doldurduğu öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilmiş, istatistiksel analizde depresyon ve anksiyete düzeyleri kontrol edilerek sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca sitokin, kemokin ve BDNF düzeylerinde etkilenme yaratma ihtimali olan psikofarmakolojik ajan kullanılması da dışlanmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda OKB grubunda serum TNF-alfa düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. IL-12 düzeyi ise OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. BDNF ile diğer sitokin ve kemokin düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yüksek serum TNF- alfa ve düşük serum IL-12 düzeyleri çocukluk çağı OKB'si etyopatogenezendeki potansiyel rolleri ve bu parametrelerin çocukluk çağı OKB'si için immünolojik bir belirteç olup olmadığı ile ilgili daha fazla veriye gereksinim duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Potentials and limitations of cognitive treatments for obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Ther.* 2005;34(3):140-7.
- Alboni S, Poggini S, Garofalo S, Milior G, El Hajj H, Lecours C, et al. Fluoxetine treatment affects the inflammatory response and microglial function according to the quality of the living environment. *Brain Behav Immun.* 2016;58:261-271.
- Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord.* 1990;19(1):23-9.
- Angelakis I, Gooding P, Tarrier N, Panagioti M. Suicidality in obsessive-compulsive disorder (OCD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2015;39:1-15
- Apter A, Fallon TJ Jr, King RA, Ratzoni G, Zohar AH, Binder M, et al. Obsessive-compulsive characteristics: from symptoms to syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(7):907-12
- Bandeira-Melo C, Herbst A, Weller PF. Eotaxins. Contributing to the diversity of eosinophil recruitment and activation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24(6):653-7.

- Banner DW, D'Arcy A, Janes W, Gentz R, Schoenfeld HJ, Broger C, ET AL. Crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNF beta complex: implications for TNF receptor activation. *Cell*. 1993;73(3):431-45.
- Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(2):139-43.
- Barde YA. The nerve growth factor family. *Prog Growth Factor Res*. 1990;2(4):237-48.
- Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1992;42(2):111-20.
- Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:625-55.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11(7):622-32.
- Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsoyich L, Zhang H, et al. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(1):65-9.
- Bos-Veneman NG, Bijzet J, Limburg PC, Minderaa RB, Kallenberg CG, Hoekstra PJ. Cytokines and soluble adhesion molecules in children and adolescents with a tic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(8):1390-5.
- Brambilla F, Perna G, Bellodi L, Arancio C, Bertani A, Perini G, et al. Plasma interleukin-1 β and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders. *Biol Psychiatry*. 1997;42(11):976-81.
- Brambilla F, Perna G, Bussi R, Bellodi L. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(3):301-10.
- Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z, Anisman H. Synergistic effects of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α : central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(6):566-80.
- Brough D, Tyrrell PJ, Allan SM. Regulation of interleukin-1 in acute brain injury. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Oct;32(10):617-22.
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and metaanalysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(8):1169-80.
- Brynska A, Wolanczyk T. Epidemiology and phenomenology obsessive-compulsive disorder in non-referrad young adolescents: a polish perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14(6):319-27.
- Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumor necrosis factor- α . *Eur J Biochem*. 1991;202(1):3-14.

- Carnicella S, Ron D. GDNF--a potential target to treat addiction. *Pharmacol Ther.* 2009;122(1):9-18.
- Carola V, Frazzetto G, Pascucci T, Audero E, Puglisi-Allegra S, Cabib S, et al. Identifying molecular substrates in a Mouse model of the serotonin transporter x environment risk factor for anxiety and depression. *Biol Psychiatry.* 2008;63(9):840-6.
- Carpenter LL, Heninger GR, McDougle CJ, Tyrka AR, Epperson CN, Price LH. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in obsessive compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiatry Res.* 2002;112(3):257-62
- Casas M, Alvarez E, Duro P, Garcia-Ribera C, Udina C, Velat A, et al. Antiandrogenic treatment of obsessivecompulsive disorder neurosis. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73(2):221-2.
- Chabane N, Delorme R, Millet B, Mouren MC, Leboyer M, Pauls DJ. Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *Child Psychol Psychiatry.* 2005;46(8):881-7.
- Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome (PANS):Recommendations from the 2013 PANS consensus conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(1):3-13.
- Cheng YH, Zheng Y, He F, Yang JH, Li WB, Wang ML, et al. Detection of autoantibodies and increased concentrations of interleukins in plasma from patients with Tourette's syndrome. *J Mol Neurosci.* 2012; 48(1):219-24.
- Cirulli F, Alleva E. The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(3):379-95.
- Coffey BJ, Miguel EC, Biederman J, Baer L, Rauch SL, O'Sullivan RL, et al. Tourette's disorder with and without obsessive-compulsive disorder in adults: are they different? *J Nerv Ment Dis.* 1998;186(4):201-6.
- Coffey BJ, Shechter RL. Treatment of comorbid obsessive-compulsive disorder, mood, and anxiety disorders. *Adv Neurol.* 2006;99:208-21.
- Cook EB1, Stahl JL, Graziano FM, Barney NP. Regulation of the receptor for TNF α , TNFR1, in human conjunctival epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):3992-8
- Coskun M, Zoroglu S. Efficacy and safety of fluoxetine in preschool children with obsessive compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(3):297-300
- Daws LC, Munn JL, Valdez MF, Frosto-Burke T, Hensler JG. Serotonin transporter function, but not expression, is dependent on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): in vivo studies in BDNF-deficient mice. *J Neurochem.* 2007;101(3):641-51.
- Delorme R, Bille A, Betancur C, Mathieu F, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, et al. Exploratory analysis of obsessive-compulsive symptom dimensions in children and adolescents: a prospective follow-up study. *BMC Psychiatry.* 2006;5(6):1.

- Demirok D, Ünal F, Pehlivan Türk B. Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozukluk: sosyodemografik ve klinik özellikler. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2001; 8:11-8
- Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H. Decreased TNF- α and NK activity in obsessive-compulsive disorder. Psychoneuroendocrinology. 2004;29(7):945-52.
- Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(7):778-85.
- Diler RS, Avcı A. Çocuk ve Ergenlerde Obsesif Kompulsif Bozukluklar. Adana. Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1999
- Diler RS. Obsesif kompulsif bozukluğu olan gençlerde paroksetinin etkinliği ve güvenilirliği. Açık bir çalışma. (Çocuk Ruh Sağlığı Uzmanlık Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi:1999
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood. 1996;87(6):2095-147.
- Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annu Rev Immunol. 2009;27:519-50.
- Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. N Engl J Med. 1984 Nov 29;311(22):1413-8.
- disorder. Am J Psychiatry. 1995;152(1):76-84.
- Duman, RS, Monteggia, LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry. 2006;59(12):1116-27
- Eilam D, Szechtman H. Psychostimulant-induced behavior as an animal model of obsessive-compulsive disorder: an ethological approach to the form of compulsive rituals. CNS Spectr. 2005;10(3):191-202
- Erbay LG, Kartalci S. Neurosteroid Levels in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. Psychiatry Investig. 2015;12(4):538-44.
- Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. Klinik Psikiyatri. 2000;3:46-55.
- Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF α therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? Annu Rev Immunol. 2001;19:163-96.
- Fineberg NA, Hengartner MP, Bergbaum CE, Gale TM, Gamma A, Ajdacic-Gross V, et al. Aprospective population- based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive –compulsive symptomology. Int J Psychiatry Clin Pract. 2013;17(3):170-8.
- Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, de Sousa LP, Abreu MN, Teixeira AL. A cytokine study of adult patients with obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry. 2012;53(6):797-804.

- Frank H, Stewart E, Walther M, Benito K, Freeman J, Conelea C, et al. Hoarding behavior among young children with obsessive-compulsive disorder. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2014;3(1):6-11
- Gabbay V, Coffey BJ, Guttman LE, Gottlieb L, Katz Y, Babb JS, et al. A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(6):967-71.
- Garber HJ, Ananth JV, Chiu LC, Griswold VJ, Oldendorf WH. Nuclear magnetic study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146(8):1001-5.
- Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, et al. Is juvenile obsessive compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(4):420-7.
- Geller DA, Biederman J, Faraone S, Agranat A, Cradock K, Hagermoser L, et al. Developmental aspects of obsessive-compulsive disorder: findings in children, adolescents, and adults. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189(7):471-7.
- Geller DA, Biederman J, Faraone SV, Bellordre CA, Kim GS, Hagermoser L. Disentangling chronological age from age of onset in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4(2):169-78.
- Geller DA. Disorders in children Obsessive-compulsive and spectrum and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):353-70.
- Geller DA. Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29(2):353-70.
- Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, Mac Master FP, et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5):449-56.
- Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(3): 220–28.
- Greeson JM, Gettes DR, Spitsin S, Dubé B, Benton TD, Lynch KG, et al. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Citalopram Decreases Human Immunodeficiency Virus Receptor and Coreceptor Expression in Immune Cells. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):33-9.
- Güvender N, Taneli S, Güney N. Bursa ilinde çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozukluğun epidemiyolojik ve fenomolojik özellikleri. 34. Ulusal Psikiyatri Kongresi Kitapçığı: 1998 oct: Çeşme, İzmir.
- Hanna GL. Demographic and clinical features of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(1):19-27.
- Hanna GL, Fingerlin TE, Himle JA, Boehnke M. Complex segregation analysis of obsessive-compulsive disorder in families with pediatric probands. *Hum Hered*. 2005;60(1):1-9.

- Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Aug;64(4):341-57.
- Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, et al. Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res*. 2005;135(2):121-32.
- Hattori M, Nanko S. Association of neurotrophin-3 gene variant with severe forms of schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;209(2):513-8.
- Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Int Rev Psychiatry*. 2003;15(1-2):178-84.
- Hollander E, Cohen LJ. Obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(2):27-31.
- Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neuroscience*. 2004;15(2):117-29.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins; Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
- Huang LC, Tsai KJ, Wang HK, Sung PS, Wu MH, Hung KW, et al. Prevalence, incidence, and comorbidity of clinically diagnosed obsessive-compulsive disorder in Taiwan: a national population-based study. *Psychiatry Res*. 2014;220(1-2):335-41.
- Jenike M, Minichiello WE, Baer L. Management of the Individual Patient. Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management. Littleton: PSG Publishing; 1986.
- Juedes AE, Hjelmström P, Bergman CM, Neild AL, Ruddle NH. Kinetics and cellular origin of cytokines in the CNS: Insight into the mechanism of myelin-induced experimental autoimmune encephalitis. *J Immunol*. 2000;164(1):419-26.
- Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive – compulsive disorder in five US Communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1094-9.
- Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-5.
- Kellner M, Muhtz C, Peter F, Dunker S, Wiedemann K, Yassouridis A. Increased DHEA and DHEA-S plasma levels in patients with post-traumatic stress disorder and a history of childhood abuse. *J Psychiatr Res*. 2010;44(4):215-9.
- Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(4):401-12.
- Kinouchi K, Brown G, Pasternak G, Donner DB: Identification and characterisation of receptors for tumor necrosis factor-alpha in the brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;181(3):1532–38.

- Konuk N, Tekin IO, Ozturk U, Atik L, Atasoy N, Bektas S, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:65704.
- Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):683-94.
- Kuijpers M, van Gassen KL, de Graan PN, Gruol D. Chronic exposure to the chemokine CCL3 enhances neuronal network activity in rat hippocampal cultures. *J Neuroimmunol*. 2010;229(1-2):73-80.
- Kwak C, DatVuong K, Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*. 2003;18(12):1530-3.
- Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls DL, et al. The role of central oxytocin in obsessive compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(8):723-49.
- Leckman JF, Katsovich L, Kawikova I, Lin H, Zhang H, Krönig H, et al. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):667-73.
- Lee KM, Kim YK. The role of IL-12 and TGF- β 1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(8):1298-304.
- Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(3):407-12.
- Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007;38(12):1336-45.
- Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(3):165-75.
- Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE. Tics and tourette's disorder: a 2-to 7-year follow up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry*. 1992;149(9):1244-451.
- Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML: Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or neurotropic viruses. *Proc Natl Acad Sci*. 1989;86(16):6348-52.
- Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, Swedo SE. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(9):1120-6.
- Luleyap HU, Onatoglu D, Yilmaz MB, Alptekin D, Tahiroglu AY, Cetiner S, et al. Association between pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections disease and tumor necrosis factor- α gene-308 g/a, -850 c/t polymorphisms in 4-12-year-old children in Adana/Turkey. *Indian J Hum Genet*. 2013;19(2):196-201.

- Luo F, Leckman JF, Katsoyich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 2004;113(6):578-85.
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Psychoimmune investigation in obsessive-compulsive disorder: assays of plasma transferrin, IL-2 and IL-6 receptor, and IL-1 beta and IL-6 concentrations. *Neuropsychobiology*. 1994;30(2-3):57-60.
- Maes M, Song C, Lin AH, Bonaccorso S, Kenis G, DeJongh R, et al. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(4):370-9.
- Mahajan SD, Schwartz SA, Shanahan TC, Chawda RP, Nair MP. Morphine regulates gene expression of alpha- and beta-chemokines and their receptors on astroglial cells via the opioid mu receptor. *J Immunol*. 2002;169(7):3589-99.
- Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):174-8.
- March JS. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS): implications for clinical practice. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(9):927-9.
- Marconi D, Limpido L, Bersani I, Giordano A, Bersani G. PANDAS: a possible model for adult OCD pathogenesis. *Riv Psichiatr*. 2009;44(5):285-98.
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):73-83.
- Masi G, Miliepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C, Arcangeli F. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in referred children and adolescents. *Compr Psychiatry*. 2006;47(1):42-7.
- Matz J, Krause DL, Dehning S, Riedel M, Gruber R, Schwarz MJ, et al. Altered monocyte activation markers in Tourette's syndrome: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2012;12:29.
- Mayer KL, Stone MJ. Backbone dynamics of the CC-chemokine eotaxin-2 and comparison among the eotaxin group chemokines. *Proteins*. 2003;50(2):184-91.
- Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav*. 2004;3(2):75-9.
- Meli LK, Davis AL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*. 2005;116(1):56-60.
- Mennicken F, Chabot JG, Quirion R. Systemic administration of kainic acid in adult rat stimulates expression of the chemokine receptor CCR5 in the forebrain. *Glia*. 2002;37(2):124-38.
- Michikawa T, Nishiwaki Y, Nakano M, Iwasawa S, Yamada M, Asakura K, et al. Higher serum dehydroepiandrosterone sulfate levels are protectively associated with

- depressive symptoms in men, but not in women: a community-based cohort study of older Japanese. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(11):1154-63
- Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, et al. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2005;10(3):258-75.
- Mitchell RCB, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(3):274-96.
- Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapaport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol*. 1997;159(6):2994-99
- Monteleone P, Catapano F, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Decreased blood levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 1998;37(4):182-5.
- Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(2):155-74.
- Mössner R, Daniel S, Albert D, Heils A, Okladnova O, Schmitt A, et al. Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochem Int*. 2000;36(3):197-202.
- Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC, et al. Characterization of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):14-25
- Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, et al. Relationship of movements and behaviors to group A streptococcus infections in elementary school children. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):279-84.
- Nakae S, Asano M, Horai R, Iwakura Y. Interleukin-1 β , but not interleukin-1 α , is required for T cell-dependent antibody production. *Immunology*. 2001;104:402-9.
- ne neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut*. 2012;2:2.
- Odunayo A, Dodam JR, Kerl ME, DeClue AE. Immunomodulatory effects of opioids. *J Vet Emerg Crit Care*. 2010;20(4):376-85.
- Okasha A, Ragheb K, Attia AH, Seif el Dawla A, Okasha T, Ismail R. Prevalence of obsessive-compulsive symptoms in a sample of Egyptian adolescent. *Encephale*. 2001;27(1):8-14.
- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129(3):311-21.
- Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 11th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 480-96.
- Palikhe NS, Kim SH, Choi GS, Ye YM, Park HS. No evidence of association between interleukin-13 gene polymorphism in aspirin intolerant chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009;1(1):36-40.
- Palulu N, Erol N. Obsesif kompulsif bozukluğun ilköğretim ve ortaokul çağlarında görülme sıklığı: Norm çalışması. *Çocuk ve gençlik ruh sağlığı dergisi*. 1999;6:89-98

- Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(9):695-702.
- Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, Pichichero ME, Runyan DK, Miller WC, et al. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(9):848-56.
- Peterson BS, Pine DS, Cohen P, Brook JS. Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):685-95.
- Rapoport JL, Swedo S. Obsessive-compulsive disorder. *Child and Adolescent Psychiatry içinde, M Rutter ve E Taylor (ed) Blackwell Publishing, Massachusetts, 2003: p:571-92.*
- Reddy YC, Reddy PS, Srinath S, Khanna S, Sheshadri SP, Girimaji SC. Comorbidity in juvenile obsessive compulsive disorder: a report from India. *Can J Psychiatry*. 2000;45(3):274-8.
- Rettew DC, Swedo SE, Leonard HL, Lenane MC, Rapoport JL. Obsessions and compulsions across time in 79 children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31(6):1050-6.
- Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;43(9):623-40.
- Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(9):1096-103.
- Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I. Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(9):695-702.
- Sadock BJ, Sadock VA. Anksiyete Bozuklukları. *Kaplan Sadock Klinik Psikiyatri içinde, H Aydın, A Bozkurt. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2005. s. 227-32*
- Scahill L, Kano Y, King RA, Carlson A, Peller A, LeBrun U, et al. Influence of age and tic disorders on obsessive-compulsive disorder in a pediatric sample. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13(1):7-17.
- Scalzo P, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Increased serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor-1 in patients with Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*. 2009;216(1-2):122-5.
- Selles AR, Storch EA, Lewin AB. Variations in symptom prevalence and clinical correlates in younger versus older youth with obsessive-compulsive disorder. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2014;45(6):666-74.

- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008;15;64(6):527-32.
- Şimşek Ş, Yüksel T, Çim A, Kaya S. Serum Cytokine Profiles of Children with Obsessive-Compulsive Disorder Shows the Evidence of Autoimmunity *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Aug 12;19(8):1-6
- Şimşek Ş, Gençoğlu S, Yüksel T, Kaplan İ, Alaca R. Cortisol and brain-derived neurotrophic factor levels prior to treatment in children with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(7): 855-9.
- Singer HS, Gilbert DL, Wolf DS, Mink JW, Kurlan R. Moving from PANDAS to CANS. *J Pediatr*. 2012;160(5):725-31
- Snider LA, Swedo SE. PANDAS: Current status and directions for research. *Mol Psychiatry*. 2004;9(10):900-7.
- Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):296-304.
- Steinhausen HC, Bisgaard C, Munk-Jørgensen P, Helenius D. Family aggregation and risk factors of obsessive-compulsive disorders in a nationwide three-generation study. *Depress Anxiety*. 2013;30(12):1177-84.
- Sthal S: Obsesif-kompulsif bozukluk, Panik ve Fobik bozukluklar için ilaç tedavisi; Temel Psikofarmakoloji. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. s.337-341,
- Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol*. 2007;2007:76396.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):264–71.
- Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJ, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W, et al. Cerebrospinal fluid neurochemistry of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*.1992;49(1):29-36.
- Swedo SE, Snider LA. The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder, Oxford. New York: Oxford University Press; 2004.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, Lenane MC, Goldberger EL, Cheslow DL. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania. *N Engl J Med*. 1989;24;321(8):497-501.
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, et al. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1049-56.
- Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today*. 1992;13(5):151-3
- Taylor S. Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(7):1083-100

- Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry*. 2013;18(7):799-805
- Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellstrom B, Sjoqvist F, Traskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(11):1289-94.
- Torres AR, Dedomenico AM, Crepaldi AL, Miguel EC. Obsessive-compulsive symptoms in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry*. 2004;45(3):219-24.
- Tot S, Erdal ME, Yazici K, Yazici AE, Metin O. T102C and-1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A-receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2003;18(5):249-54.
- Trinchieri G, Interleukin-12: A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:251-76.
- Türkbay T, Doruk A, Erman H, Söhmen T. Obsesif kompulsif bozukluğun belirti dağılımının ve komorbiditesinin çocuk ve ergenler ile erişkinler arasında karşılaştırılması. *Klinik psikiyatri* 2000;3:86-91
- Türkçapar H. Bilişsel Terapi 7. Baskı. Ankara: HYB Yayıncılık : 2014
- Valleni-Basile LA1, Garrison CZ, Jackson KL, Waller JL, McKeown RE, Addy CL, et al. Obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 33(6):782-91.
- van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8(5):450-8.
- Van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011;14(3):302-17
- Viard A, Flament MF, Artiges E, Dehaene S, Naccache L, Cohen D et al. Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychol Med*. 2005;35(7):1007-17.
- Wang CC, Fu CL, Yang YH, Lo YC, Wang LC, Chuang YH, et al. Adenovirus expressing interleukin-1 receptor antagonist alleviates allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Gene Ther*. 2006;13(19):1414-21.
- Wang Y, Mathews CA, Li Y, Lin Z, Xiao Z. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. *J Affect Disord*. 2011;133(1-2):305-10.
- Xu JH, Long L, Tang YC, Zhang JT, Hut HT, Tang FR, et al. CCR3, CCR2A and macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in the mouse hippocampus during and after pilocarpine-induced status epilepticus (PISE). *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35(5):496-514.

- Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini PM, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord.* 2006;91(1):83-6.
- Zheng H, Fletcher D, Kozak W, Jiang M, Hofmann KJ, Conn CA, ET AL. Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 β -deficient mice. *Immunity.* 1995;3(1):9-19.
- Zhu XB, Wang YB, Chen O, Zhang DQ, Zhang ZH, Cao AH, et al. Characterization of the expression of macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and C-C chemokine receptor 5 (CCR5) after kainic acid-induced status epilepticus (SE) in juvenile rats. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012;38(6):602-16.

