



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

PFAPA SENDROMLU HASTALARDA PANS/PANDAS BİRLİKTELİĞİ VE RUHSAL BOZUKLUKLAR

**Dr. Ceren ÖZ ATAR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gonca ÇELİK**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

PFAPA SENDROMLU HASTALARDA PANS/PANDAS BİRLİKTELİĞİ VE RUHSAL BOZUKLUKLAR

**Dr. Ceren ÖZ ATAR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gonca ÇELİK**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez sürecimde desteğini her zaman hissettiğim, hayatımı değiştiren, ilk günden beri ilgisini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen, mesleki anlamda çok şey öğrendiğim ve öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam Gonca GÜL ÇELİK'e ;

İhtisasımın ilk gününden itibaren bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım her konuda destek olan ufkumu geliştiren Ayşegül YOLGA TAHİROĞLU'na ;

Uzmanlık eğitimim boyunca ilerlememi sağlayan hep bir abla gibi yaklaşan, sabır ve emeğini unutamayacağım Perihan ÇAM RAY'a;

Birlikte çalışırken çok şey öğrendiğim, keyifle hasta danıştığım, deneyimleriyle eğitimime katkı sağlayan Özge METİN'e ;

Kendilerinden çok şey öğrendiğim Adli Olguları Değerlendirme Heyeti üyeleri kıymetli hocalarım Necmi ÇEKİN ve Nurdan EVLİYAOĞLU'na;

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve tüm Çocuk Ruh Sağlığı personel ve hemşirelerine;

Kendimi bildim bileli bana koşulsuzca sevildiğimi hissettiren ve güç veren, evlatları olmaktan gurur duyduğum, en büyük destekçilerim güzel annem Nuran ÖZ ve biricik babam Ali ÖZ'e;

Her şartta bana inanan ve destekleyen öbür yarım, en yakın arkadaşım, ablası olmaktan gurur duyduğum kardeşim Dila'ya;

Yanımdayken var olduğumu hissettiğim, içimde çiçekler açtıran, eksik kalan her parçamı tamamlayan, canım eşim Cihan'a;

Varlığıyla huzur bulduğum, en büyük mutluluğum, yaşamıma hayat katan, neşem, oğlum EGE'ne ;

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMLE...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kronik Hastalıkların Çocuk ve Ergenler Üzerindeki Psikososyal Etkisi	3
2.1.1.Kronik hastalığın oyun çağı çocukları üzerine etkisi	4
2.1.2.Kronik Hastalığın Okul Çağı Çocukları Üzerine Etkisi	5
2.1.3.Kronik Hastalığın Adölesanlar Üzerine Etkisi	6
2.1.4.Kronik Hastalığın Aileye Etkisi	7
2.2.Psikiyatrik Bozukluklarda Nöroinflamasyonun Rolü	8
2.2.1.Sitokinlerin Psikiyatrik Bozukluklar Üzerine Etkisi	9
2.2.2.Psikiyatrik Bozukluklarda Glial Histopatoloji	10
2.2.3.Psikiyatrik Bozukluklar İle İmmun Sistem İlişkili Glial Fonksiyonların İlişkisi	11
2.2.4. Nöroinflamasyon ve Santral Sinir Sisteminde Glutamat Disregülasyonu	12
2.2.5. Kan-Beyin Bariyeri Disfonksiyonu	13
2.3.Otoimmünitinin Ruhsal Bozukluklarla İlişkisi	14
2.4.PFAPA	16
2.4.1.Patofizyoloji	16
2.4.2.Klinik özellikleri	17
2.4.3.Tanı	18
2.4.4.Ayrırcı tanı	19
2.4.5.Tedavi	21
2.5.PFAPA ve Ruhsal Bozukluklar	22

2.6.Streptokok Enfeksiyonu İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar (PANDAS)	23
2.7.Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS)	25
AMAÇ-HİPOTEZ	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Örneklemi	28
3.2. Gereçler	28
3.2.1. Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime (KSADS)	29
3.2.2. Sosyodemografik Veri Formu	30
3.2.3.Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (Ç-YBOKÖ)	30
3.2.4.Yale Genel Tik Ağırlığını Değerlendirme Ölçeği (YGTSS)	31
3.2.5.Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)	31
3.2.6. Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (TDDTDÖ)	32
3.2.7.Conners Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)	32
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA:	46
5.SONUÇ	52
6. KAYNAKLAR	53

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo.....</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Tekrarlayan ateşte ayırıcı tanı	20
Tablo 2. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün PANDAS için klinik tanı ölçütleri.....	23
Tablo 3. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen tikler	24
Tablo 4. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen obsesyon/kompulsiyonlar	24
Tablo 5. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı	34
Tablo 6. Doğum ile ilgili öyküler ve aile özellikleri.....	35
Tablo 7. Olgulara ait klinik özellikler.....	36
Tablo 8. Ebeveynlere ilişkin özellikler	37
Tablo 9. PFAPA ve kontrol gruplarının çalışmada kullanılan psikiyatrik tanı ölçeklerindeki puanlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 10. PFAPA ve kontrol gruplarının PANS/PANDAS, psikiyatrik bozukluk/ semptom varlığı açısından karşılaştırılması	40
Tablo 11. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	41
Tablo 12. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine göre klinik öykülerin karşılaştırılması.....	42
Tablo 13. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine göre psikiyatrik bozukluklar ve komorbiditelerin karşılaştırılması	43
Tablo 14. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine psikiyatrik tanı ölçek puanlarının karşılaştırılması	44

KISALTMA LİSTESİ

AB: Anksiyete Bozukluğu

ARA: Akut Romatizmal Ateş

ARFID: Kaçınan/Kısıtlayıcı Gıda Alımı Bozukluğu

BPB: Bipolar Bozukluk

C/S: Sezaryen

CADÖ: Conners Ana-baba Değerlendirme Ölçeği

CGI-T: Conners Global İndeks – Toplam

CRP: C-Reaktif Protein

CT: Bilgisayarlı Tomografi

CÖDÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği

DB: Depresif Bozukluk

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DDB: Duygudurum Bozukluğu

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-DE/HA/T: DSM Dikkat eksikliği/Hiperaktivite/Toplam

EN: Enürezis Nokturna

FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

GABHS: Group A Beta-hemolitik Streptokok

HPA: Hipotalamo-Pitüiter Aks

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KB: Konuşma Bozukluğu

KBB: Kan-Beyin Bariyeri

KOKGB: Karşıt Olma- Karşıt Gelme Bozukluğu

K-SADS-PL: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime

MDB: Majör Depresif Bozukluk

MRI: Manyetik Rezonans İnceleme

MS: Multiple Skleroz

NVY: Normal Vajinal Yolla Doğum

NO: Nitrik Oksit

OKB: Obsesif-Kompulsif Bozukluk

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu

PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections

PANS: Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PFAPA: Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SK: Sydenham Koresi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SSS: Santral Sinir Sistemi

TB: Tik Bozukluğu

TDDTDÖ: Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

Th: T helper hücre

TNF-a: Tümör Nekrozis Faktör alfa

TRAPS: Tümör Nekrozis Faktör Reseptör-1 İlişkili Sendrom

TS: Tourette's Sendromu

YGTSS: Yale Genel Tik Ağırlığını Değerlendirme Ölçeği

YOBOS: Yale Brown Obsesyon Kompülsiyon Skoru

Ç-YBOKÖ: Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon ve Kompülsiyon Ölçeği

ÖZET

PFAPA Sendromlu Hastalarda Pans/Pandas Birlikteliği ve Ruhsal Bozukluklar

Amaç: PFAPA sendromu, etiyolojisinde viral ve otoimmün mekanizmaların suçlandığı bir hastalıktır. PANS; etyolojisinde nöroinflamasyonun ana rolü oynadığı bilinmektedir. PANDAS ise GABHS enfeksiyonu sonrası immün tepki nedeniyle olduğu bilinen nöropsikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda enflamasyon ile psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olduğuna dair birçok yeni kanıt ortaya konmuştur. PANS/PANDAS'ın ataklar halinde seyretmesi, davranışsal belirtilerin eşlik etmesi PFAPA hastaları ile otoimmünitenin aracılık ettiği, ortak ruhsal-klinik belirtilerin olabileceğini düşündürmektedir. Ataklarla seyreden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek kronik inflamatuvar hastalığın psikosoyal boyutu olacaktır. Çalışmamızda PFAPA grubunda kontrol grubuna kıyasla PANDAS/PANS sıklığının ve ruhsal tanılarının daha fazla olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Hastalıkları ile Çocuk Allerji ve Çocuk Romatoloji kliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız kesitsel, tanımlayıcı vaka kontrol çalışmasıdır. Örneklemimiz 5-16 yaşları arasında olan 30 PFAPA öykülü olgu ve 30 kontrol grubu olgusundan oluşmuştur, olgular kolayda örneklem yoluyla seçilmiştir.

Bulgular: Kontrol grubu ve PFAPA'lı hastalarda PANS/PANDAS görülme sıklığı karşılaştırıldığında kontrol grubunun %3.3'ünde (n:1), PFAPA grubunun ise %30'unda (n:9) PANS/PANDAS saptanmıştır (p:0.01). Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde çalışma öncesi psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü yoktu. PFAPA'lılarda bu oran %20 idi (p:0.01). Psikiyatrik bozukluk saptanma oranı kontrol grubunda %40, PFAPA'lılarda %80 saptandı (p:0.002). İki grup arasında psikiyatrik komorbidite saptanma sıklığı incelendiğinde PFAPA grubundaki olguların %53.3'ünde birden fazla psikiyatrik bozukluk saptandı (p<0.001).

Sonuç: PFAPA sendromlu çocuklarda PANS/PANDAS ve ruhsal bozukluk görülme oranı artmaktadır. Bu durumun ortak immün mekanizmalar ve enflamasyona bağlı olduğu düşünülebilir ancak; ortak etiyoloji ve nedensellik ilişkisinin kanıtsal olarak ortaya konabilmesi için daha geniş olgu sayısı ile prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, PANDAS, PANS, PFAPA Psikiyatrik Bozukluk.

ABSTRACT

Association of PANDAS/PANS and Psychological Disorders in Patients with PFAPA Syndrome

Objective: PFAPA syndrome is a disease in which viral and autoimmune mechanisms are implicated in its etiology. PANS is known to be primarily driven by neuroinflammation in its etiology. PANDAS, on the other hand, is defined as a neuropsychiatric disorder known to occur due to immune response following a GABHS infection. In recent years, numerous new pieces of evidence have emerged indicating a relationship between inflammation and psychiatric disorders. The episodic nature of PANS/PANDAS, accompanied by behavioral symptoms, suggests the presence of shared psychiatric and clinical symptoms mediated by autoimmunity in PFAPA patients. The psychosocial dimension of the chronic inflammatory disease, which is characterized by episodic attacks and can adversely affect quality of life, will be explored in our study. The aim of our study is to investigate the frequency of PANDAS/PANS and psychiatric diagnoses in the PFAPA group compared to the control group.

Materials and Methods: The study was conducted at the Child and Adolescent Psychiatry, Child Allergy, and Child Rheumatology clinics of Çukurova University School of Medicine. Our study is a cross-sectional, descriptive case-control study. Our sample consisted of 30 cases with PFAPA history between the ages of 5-16 and 30 cases in the control group, selected through convenience sampling.

Results: When comparing the frequency of PANS/PANDAS between the control group and PFAPA patients, PANS/PANDAS was found in 3.3% (n=1) of the control group and in 30% (n=9) of the PFAPA group ($p=0.01$). None of the cases in the control group had a history of psychiatric medication use prior to the study. In PFAPA patients, this rate was 20% ($p=0.01$). The rate of psychiatric disorder detection was 40% in the control group and 80% in PFAPA patients ($p=0.002$). When examining the frequency of psychiatric comorbidity between the two groups, multiple psychiatric disorders were found in 53.3% of PFAPA cases ($p<0.001$).

Conclusion: The incidence of PANS/PANDAS and psychiatric disorders is increased in children with PFAPA syndrome. This suggests a shared immune mechanism and inflammation; however, larger case numbers and prospective randomized studies are needed to establish a causal relationship and provide conclusive evidence of a shared etiology.

Keywords: Inflammation, PANDAS, PANS, PFAPA, Psychiatric Disorder.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yapılan araştırmalarda enflamasyon ve psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olduğuna dair birçok yeni kanıt ortaya konmuştur. Psikiyatrik bozukluğu olan çocuk ve ergenler arasında astım, obezite gibi enflamasyon ilişkili hastalıkların prevalansı oldukça yüksektir. Psikiyatrik bozuklukların proenflamatuvar, enflamatuvar mediatörler ve enflamasyon sürecindeki değişiklikler ile ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuş ve hala güncelliğini koruyan bir araştırma alanıdır. Ataklarla seyreden kronik enflamatuvar hastalıkların (özellikle romatolojik hastalıklar ve astım) otoimmün seyrine bağlı olarak bu hastalıklara nöropsikiyatrik semptom ve ruhsal bozuklukların eşlik edebileceği yaygın bir hipotezdir. Ayrıca birçok psikiyatrik bozukluğun etiyolojisinde otoimmün disfonksiyon bozukluğu suçlanmakta ve risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu açıdan bakıldığında enflamasyon temelli kronik hastalıklarda psikiyatrik değerlendirme, tedavide olduğu kadar hastalıkla başa çıkma ve hastalığın yaratacağı psikiyatrik komorbiditeyi erken ortaya koyma açısından önemlidir.

PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) sendromu çocukluk çağında periyodik ateşe en çok neden olan otoenflamatuvar bir klinik tablodur. 2-8 haftada bir tekrarlayan ve 3-7 gün süren ateş ile karakterizedir. Genellikle 5 yaş civarında başlayıp adölesan çağıda kaybolur. Enfeksiyonlar, immün bozukluklar veya bu ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. PFAPA genellikle kendi kendini sınırlayabilen bir klinik seyri olmasına rağmen çocuk ve ailenin yaşam kalitesini olumsuz yönde çok etkileyebilmektedir. Ateşli dönemlerin günlük aktiviteler, okul başarısı ve aile düzeni üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda PFAPA sendromlu çocuklarda normal popülasyona göre psikososyal yorgunluk ve işlevselliğin önemli derecede etkilendiği ortaya konmuştur.

PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococci); obsesif kompulsif bozukluk, tik bozuklukları veya anksiyete benzeri

nöropsikiyatrik semptomları A grubu streptokok enfeksiyonları ile alevlenen çocuklardan oluşan bir grubu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. PANDAS ve A grubu streptokoklar arasındaki ilişki henüz varsayımsal ve sadece çocukluk çağını kapsadığı için tartışmalıdır. Ancak streptokok dışında diğer enfeksiyöz etkenlerin tetiklediği nöropsikiyatrik bozukluklarla ilgili son yıllarda geniş örneklem grubunu içeren ve kan beyin bariyerinin bozulmasına ikincil gelişen otoimmün ensefalit tanısının da daha kapsayıcı olabileceği öne sürülmektedir

PANS (Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome) ise çocukluk çağı akut nöropsikiyatrik semptomları olarak adlandırılır. Ani başlangıçlı, şiddetli, dramatik obsesif kompulsif bozukluk veya gıda alımında ciddi kısıtlanma ile karakterizedir. PANS/PANDAS' ta otoimmün enflamatuvar süreçler suçlanmaktadır. PANDAS'ta obsesif kompulsif bozukluk, tik bozukluğu, motorik hiperaktivite veya koreiform hareketler gibi nörolojik psikiyatrik bozukluklar görülür. PANS'ta ise ani başlangıçlı obsesif kompulsif bozukluk, gıda alımında kısıtlanma, anksiyete, depresyon, sinirlilik veya saldırganlık, gelişimsel gerilik, okul performansında bozulma, duysal veya motor anormallikler, uyku bozukluğu ve enürezis gibi hem somatik hem psikiyatrik bozukluklar görülür.

Çalışmamızda otoenflamatuvar bir hastalık olan ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen PFAPA sendromu ile yine meydana gelmesinde otoenflamatuvar süreçlerin suçlandığı PANS/PANDAS hastalıklarının dalgalı seyir ve başlangıç yaşı gibi ortak klinik özellikler nedeniyle birlikte görülme sıklığı ve meydana gelen klinik özelliklerin ve ruhsal bozuklukların incelenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca ataklar halinde seyreden PFAPA ve PANS/PANDAS' ta atakların sıklığı ve atak şiddeti ile semptomların ilişkisi incelenecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Hastalıkların Çocuk ve Ergenler Üzerindeki Psikososyal Etkisi

Kronik hastalıkların düzenli poliklinik kontrolleri, ilaç kullanımı, semptomlar ve sekellere bağlı olarak sosyal hayatı ve ruh sağlığını etkilediği bilinmektedir. Aktif kronik hastalıklar tedavi sırasında veya sonrasında hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilecek ruhsal bozukluklara zemin hazırlamaktadır. ¹ Yaş, kişilik özelliği, zeka, hastalık öncesi psikososyal durum çocuk ve ergenlerde kronik hastalık sırasında ortaya çıkan psikososyal durumu etkileyen temel bireysel faktörler iken kronik hastalığın başlangıç yaşı, etiyolojisi, tanısı, hastalığın seyri ve hastalığa bağlı engel durumu da hastalığa bağlı risk belirleyici faktörlerdir. ² Çocukluk çağının kronik hastalıkları tam iyileşmenin yanı sıra, epizodik semptomlar, uzun süreli ve kimi zaman kalıcı engellere yol açabilen klinik görünümleri ile uyum sorunundan depresyona ve hatta dış dünyayla bağlantının tamamen kopmasına yol açacak kadar ağır psikiyatrik bozukluklara yol açabilir. ³ Hastalar başlangıçta pek çok hastalıkta görülebilen semptomlar ya da pek çok hastalığı düşündürebilecek tek semptomla kliniğe başvurabilir. Bu durumlarda tanı alma süreci uzun tetkikler gerektiren karmaşık bir sürece dönüşür. Tanı konulması bazen yıllar sürebilir veya takip sırasında hastaya konulan tanılar, takip ve tedavi protokolleri değişebilir. Tanı koyma sürecinin uzunluğu, zorluğunun yanı sıra yaşanan belirsizlik çocuğun kendi durumunu anlamlandırmasını zorlaştırır. Bu duruma hastalığın epizodik kliniği de eklenince süreç daha da zorlaşır. Kronik hastalığa bağlı atakların sıklaşması veya uzaması, hastalığın progresyonu çocuklarda gelecek kaygısı, çaresizlik, öfke , saldırganlık , depresyon ve ölüm korkusuna neden olabilir. ⁴ Ayrıca olası hastaneye yatış gerektiren bir durum ortaya çıkması bakım verenden ayrılma korkusunu tetikleyebilir ve kazanılmış becerilen kaybına veya becerilerin olması gerekenden daha uzun sürede kazanılmasına yol açabilir. ⁵

Kronik hastalığı olan çocuklarda yapılan kontroller sırasında sorulan sorular ve değerlendirmeler hastalığın seyri ve semptomlarla sınırlı kalmamalıdır. Bu çocuklar

değerlendirilirken yaşam kalitesi ve işlevselliği ait sorular mutlaka irdelenmelidir. ⁶ Hastalıkla başa çıkma becerilerini geliştirmek,psikolojik ve eğitimsel girişimlerle sosyal izolasyonun önüne geçmek için aile ve çocukla işbirliği yapmak çok önemlidir. ⁷

2.1.1.Kronik hastalığın oyun çağı çocukları üzerine etkisi

Çocuklarda oyun çağı 3-6 yaş arasını kapsamaktadır. Bu dönemin en belirgin özelliği motor ve zihinsel gelişimin hızlı olmasıdır. Çocuklar bu dönemde gelişim basamaklarını çok hızlı bir şekilde geçerler ve kişilik özelliklerinin temellerini oluşturan kazanımlar elde ederler ⁸ Çocuğun yaşantısında oyun, hareket ve öğrenme tutkusu egemendir. Kişilik gelişiminin temellerinin atıldığı; gelişen bilişsel, sosyal ve duygusal beceriler yardımıyla kişiler arası ilişkilerin ve dış dünyadaki ilk fiili oluşumlarının başladığı dönem olarak tanımlanmaktadır ⁹ Çocuk onu hayatta tutan psiko-motor, bilişsel, sosyal, duygusal gelişim ve dil gelişimi gibi temel yaşamsal beceriler kazanmaya başlamaktadır. ¹⁰

Bu dönemde hastalığa yakalanan çocukta, yetişkinlerden daha belirgin acı, rahatsızlık, huzursuzluk, neşesizlik, ilgisizlik, uyku ve iştah bozuklukları görülebilir. Bu tepkiler akut hastalıklar için de geçerlidir. ^{11, 12} Ayrıca oyun çağı dönemi çocuklarının, düşünme ve algılamaları tam gelişmediğinden, hayal ve gerçeği tam ayıramadıkları için, rüyalarında veya hayallerinde işledikleri bazı suçların ya da anne ve babalarının kızgınlıklarının hastalığı yarattığını, böylece, ağrı ve rahatsızlıkları, kendilerine verilmiş bir ceza gibi algıladıkları belirtilmektedir. ^{12, 13}

Kronik hastalıklı çocuklarda sürekli sağlık sorunları yaşamalarına karşı yakınlarının gösterdiği tutumlar bazı davranış bozukluklarına neden olabilir. Bu dönemde özellikle ebeveynlerin gösterdiği aşırı ilgi çocuğu aşırı bağımlı hale getirebilir. ¹⁴ Ayrıca bu aşırı ilgi çocuktaki mevcut endişeyi arttırabilir. ^{12, 15}

Kronik hastalıklı çocuklarda özellikle oyun çağında hastalığın etkilerine bağlı olarak çocuğun yetenekleri zayıflayabilir ya da kendine güven ve girişim anlamında

zorlanmasına yol açabilir. Bunun sonucunda kronik hastalıklı çocukta endişe, içine kapanıklık , bağımlı kişilik özellikleri gelişme olasılığı daha büyüktür. Bu çocuklar, sıkıntıdan kurtulmak için en çok regresyon bilinçdışı mekanizmasına başvururlar. Böylece gelişimlerinin daha önceki dönemlerine gerileyerek bebesileşirler ^{12, 15}

2.1.2.Kronik Hastalığın Okul Çağı Çocukları Üzerine Etkisi

Okul çağı olarak adlandırılan ve 6-12 yaş arasını kapsayan bu dönemde bilişsel gelişim hızlı ilerler ve gerçeklik egemen olmaya başlar. Neden sonuç ve soyutlama becerileri gelişir. Öğrenme merakı ve okuldaki kişilerle ilişkiler önem kazanır. Bu dönemde çocuğun başkasına bağımlılığı azalır. ¹⁶ Çocuğun benliği ailenin dar alanından toplumun geniş ilişki ve öğrenme olanaklarına uzanır. Toplumsal kurumlar ve kurallarla yüz yüze geldikçe üstbenliği giderek belirginleşir ve olgunlaşır. ¹⁶ Çocuğun öğrenme ve beceri kazanma olanaklarının eksikliği becerememe, başaramama korkularına, aşağılık ve yetersizlik duygularına neden olabilir. Arkadaş gruplarından ve özdeşim olanaklarından yoksunluk, koşulların olumsuzluğu süperego gelişimini etkileyebilir. Toplumsal beklentilere, kurallara, yasalara başkaldırma davranışları başlayabilir. Yalnızlık ve içe dönüklük gelişebilir. ¹⁶

Bu dönemde çocuklar hastalığın artık dış etken olduğunu kabul eder,tedavinin amacının kendisini iyileştirmek olduğunu anlar.

Kronik hastalığa bağlı ortaya çıkan semptomlar, büyüme geriliği, ortaya çıkabilecek komplikasyonların takibi düzenli, bazen sık aralıklarla poliklinik takipleri gerektirir. Bu durum okul çağındaki çocuklarda halihazırda kısıtlanmış fiziksel etkinliklere katılımın daha da aksamasına, okula devamsızlık ve ilaç etkilerine bağlı okul başarısının düşmesine, okulda dışlanmaya, tüm bunların sonucu olarak çocuğun kendini izole etmesine neden olur. ¹⁷ Sosyal izolasyon, akran ilişkilerinde bozulma ve depresyona temel oluşturan değersizlik hissine neden olur. ⁵

Çocuk ve ergenler hastalığının yaşlıları tarafından bilinmesini istemezler, bu nedenle okulda bulundukları sırada tedavilerine uyum göstermekten, ilaç almaktan veya diyetlerine uymaktan kaçınırlar.¹⁸ Hastalığa bağlı oluşan deformitelerin görünür olduğu durumlarda özsaygı düşük ve beden algısı üzerinde yıkıcı etkiler oluşabilir. Daha düşük özsaygı ve daha zayıf vücut imgeleri, duygudurum bozukluğu geliştirme riskini 3 kat artırırken çocuk ve ergenlerde daha fazla davranışsal ve psikososyal problem gelişmesine neden olur.^{19, 20}

2.1.3.Kronik Hastalığın Adölesanlar Üzerine Etkisi

Adölesan dönem; fiziksel büyüme, cinsel gelişme ve psikososyal olgunlaşmanın gerçekleştiği, çocukluktan erişkin hayata geçiş dönemidir. Bu dönem, insan gelişim dönemleri içinde en önemli evrelerden biridir.^{21, 22} Ergenlik, kimlik ve benlik duygusunun geliştiği önemli bir dönemdir.²³

Adölesan bireyler bu döneme özgü bazı problemlerle karşı karşıya kalmaktadır. Bunların ortaya çıkmasına neden olan faktörler olarak; kimlik oluşum süreci içerisinde olma, bilişsel gelişimde hızlanma, duygu yoğunlunda artma, meslek seçimi, karşı cinsle ilişki kurma, anne babadan ayrılma ve bireyselleşme gibi nedenler gösterilebilir.^{22, 24} Bağımsızlık gereksinimi, akranları ile daha kuvvetli bağlılık ve dostluk ilişkisi isteği kendini gösterir. Toplum ve ebeveyn ile zaman zaman sürtüşmelerin yaşandığı bazen kendi beklentilerine dahi ters düşen davranışların denendiği bir dönemdir.²⁵ Kısacası bu dönem sağlıklı adölesanlar için bile karışıklık ve problemler içermektedir.

Kronik hastalığı olan çocuklarda bu dönemde hastalıkla ilgili bilgi artık artmıştır ve gerçekçi nedensellik ilişkisi kurulmuştur.²⁵ Hastalığın adölesanın yaşantısına getirdiği birtakım kısıtlamalar ve sınırlamalar bu dönemi oldukça güçleştirmektedir.

Enerji azalması ve somatik duyarlılıkta artma gibi fizyolojik durumlarına ek olarak aile bireyleri, öğretmen ve sağlık personelinin devamlı uyarı veya engellemelerine maruz kalmaktadır. Bu durum onun bağımsızlık istekleriyle büyük çatışmalar yaratabilir.

Üstelik hastalığına ve hastalığın gerektirdiği bakıma karşı kişisel tepkileri ile başa çıkmak zorundadır. Bütün bu içsel veya çevresiyle çatışmalar kendi içinde huzursuzluğa ya da çevresiyle sürtüşmelere neden olmaktadır.²⁵ Ayrıca akranlarından farklı olmaları çevre ve akran ilişkilerinin kesilmesine yol açabilir. Bunun sonucunda genç izolasyon, güven azalması, başarısızlık korkusu ile karşı karşıya kalabilir. Bu durumun yarattığı stres, kızgınlık, depresyon ve başarısızlığın daha da ilerlemesine yol açabilir.^{25, 26}

Adolesanlar da hastalıktan kaynaklanan çaresizlik ve huzursuzluk duygularından kurtulmak için savunma mekanizmalarına başvururlar. En yaygın kullanılan savunma mekanizmaları inkar ve zıt tepki geliştirmedir.^{26, 27}

Ebeveyn tutumları adölesanların psikolojik sağlığı ve benlik saygısı üzerinde önemli bir rol oynar.²⁸ Bazı ebeveynler kronik hastalığı olan çocuklarına karşı aşırı korumacı tutum sergiler. Bu durum çocuğun bazı sıkıntılar yaşamasına neden olur. Olumsuz ebeveynlik tutumunun kronik hastalığı olan adölesanlarda benlik kavramını kronik hastalığı olmayan adölesanlara göre daha olumsuz etkilediği bildirilmiştir.²⁹ Bununla birlikte ebeveyn duyarlılığının çocuğun benlik saygısı ile olumlu yönde ilişkili olduğu görülmüştür.³⁰ Tedavi sırasında ebeveyn tutumlarındaki değişimi ve bunun benlik saygısı üzerindeki etkisini tedavinin başlangıcından itibaren değerlendirmek faydalı olabilir. Ebeveynlerin çocuğa yaklaşma biçimleri sıklıkla dalgalanma gösterir ve tanı anında, tedavi sırasında, nüksetme sonrasında ve yaşam sonu bakımında farklıdır; buna bağlı olarak adölesanın özgüveninde de dalgalanma görülebilir.³¹

2.1.4.Kronik Hastalığın Aileye Etkisi

Kronik hastalıkların çocukların yanı sıra diğer aile bireylerini etkilemektedir. Ebeveynlerde tanıdan önce veya sonraki dönemlerde huzursuzluk, aşırı anksiyete veya suçluluk duygusu görülebilmektedir. Bazı ebeveynler bilinç dışı bir savunma mekanizması olan inkara başvurabilir. Bu süreçte hastalığı prognozu, semptomların şiddeti, etkili bir tedavi yönteminin olup olmaması, hastalığı özellikleri, var olan duygusal rahatsızlıkların önceki durumu, kardeşlerin durumu, tekrarlayan hastaneye yatış

gereksinimi, hastalığın sebep olduğu maddi zorluklar ve dini inançlar ailenin tepkilerini etkileyen faktörlerdir.³²

Kronik hastalığı olan çocukların ebeveynlerinin daha çok kaygı problemleri, bilişsel sorunlar, günlük olaylara dair kontrol eksikliği gibi problemler yaşadıkları bildirilmiştir.³³ Kronik hastalığı olan bir kardeşe sahip olmak, sağlıklı çocuklarda en önemli psikiyatrik stres kaynağı olan kaygıyı arttırmaktadır.³⁴ Bu ailelerde sağlıklı kardeşlerin ebeveynlerden daha çok etkilendiği, daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları, daha çok depresif bozukluk, kaygı bozukluğu, özgüven eksikliği ve somatik belirtiler taşıdıkları bildirilmiştir.³⁵

Özetle kronik veya ataklarla seyreden fiziksel hastalıklar çocuk ve ergenlerde her bir gelişimsel dönemindeki ruhsal ihtiyaçlarını, yaşam kalitesini ve son olarak aile dinamiklerini olumsuz yönde etkileyebilir. Bunun sonucunda da kronik hastalığı olan çocuk ve gençlerin sağlıklı nörogelişimleri sekteye uğrayabilir ve ruhsal iyilik-sağlamlık durumu açısından risk etkeni olabilir.

2.2. Psikiyatrik Bozukluklarda Nöroinflamasyonun Rolü

Tanı koyma yöntemlerinde yaşanan güncel gelişmeler klasik psikiyatrik bozuklukların etiolojisini ortaya koymaya yönelik çalışmalara hız kazandırırken psikiyatrik bozukluklara eşlik eden biyolojik süreçlere ışık tutmaya da olanak sağlamıştır.^{36, 37} Nöropsikiyatrik araştırmalar hem bedensel hem de ruhsal patolojilerin açıklanabilir biyolojik sebeplere dayanabildiği anlayışının gelişmesine olanak sağlamıştır.³⁸ Otizm, özgül öğrenme bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklara bağlı patolojilerin yanı sıra depresyon, bipolar bozukluk gibi duygudurum bozuklukları ve tik bozukluğunun patogenezinde immünolojik mekanizmaların rolüne yönelik kanıtlar artmaktadır.³⁹

Psikiyatrik hastalıkların otoimmün mekanizmalardan kaynaklandığı hipotezi, PANDAS olan çocuklarda bulunan yüksek oranda anti-brain ve daha spesifik olarak antibazal gangliyon antikorları ile desteklenmektedir

Klasik psikiyatrik bozukluklarda doğal inflamatuvar süreçlerin rol oynadığını destekleyecek şekilde yüksek tespit edilen proinflamatuvar sitokinlerin glial hücreler ve Kan-Beyin bariyeri disfonksiyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oluşan kan-beyin bariyeri disfonksiyonu sonrası Hipotalamo-Pitüiter Aks (HPA)'ın harekete geçmesi Thyriptophan-kynunerine yolağının etkilenmesi ile serotonin sentezi ve NMDA reseptör aktivasyonunda aksaklıkların ortaya çıkması ile monoaminerjik ve glutamaterjik anormallikler ortaya çıkmaktadır.^{40, 41} Artmış proinflamatuvar sitokinler nedeniyle ortaya çıkan bu anormalliklerin anti inflamatuvar ajanlarla ortadan kaldırılabileceği düşünülmektedir.

2.2.1.Sitokinlerin Psikiyatrik Bozukluklar Üzerine Etkisi

Sitokinler hem santral hem periferik sinir sisteminde immün sistem faaliyetlerinin düzenli bir biçimde devam etmesini sağlar.⁴² Son yıllarda psikiyatrik bozukluklar ile immün sistem arasındaki ilişkiye dair yapılan çalışmaların sonuçları dikkat çekmektedir.^{36, 37} Major Depresif Bozukluk (MDB) tanısı almış hastalar, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında alfa 1 antitripsin, çözünür TNF- α Reseptör II ve miyeloperoksidaz artışının nöropsikiyatrik semptomlarla körele şekilde arttığı bildirilmiştir.³⁷ Bir başka çalışmada depresyonu olmayan hepatit C ve kanser hastalarında IFN- α tedavisi sonrası IL-6 seviyeleri %45 artmış ve bununla körele şekilde depresif belirtilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir.^{43, 44} Sitokinlerin psikiyatrik bozukluk ilişkisine dair yapılan bir başka çalışmada düşük doz endotoksin enjeksiyonu yapılan insanlarda ventral stiratumun etkisiz hale geldiği buna bağlı olarak ödüle verilen yanıtın azaldığı ve anhedoni geliştiği bildirilmiştir.⁴⁵ Benzer şekilde sağlıklı hayvan modellerinde IL1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin enjeksiyonu ile oluşturulan, hastalık davranışı olarak isimlendirilen sosyal çekilme ve keyifsizliğin hakim olduğu tablo oluşturulmuş ve bu tablonun immün modülatörler ile gerilediği gösterilmiştir.^{36, 46}

Ayrıca antidepresana yanıtız depresyonun TNF- α inhibitörlerine yanıt vermesi, aspirin kullanılan inme hastalarında daha az depresif semptom görölmesi anti inflamatuvarların duygudurum bozukluklarına etkisini göstermektedir.

Bipolar affektif bozukluk tanılı hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda IL-1 β , IL6, TNF- α ve IL1 oranları plazma ve frontal kortexte yüksek saptanmıştır.⁴⁷

Şizofreni hastalarında IL-1R antagonisti, sIL-2R, IFN- γ , IL-12 ve IL-6 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir.⁴⁸ IFN- γ , IL-12 ve sIL-2R nin hastalık aktivitesinden bağımsız olarak kronik şizofrenide sürekli yükselirken TGF- β , IL-6 ve IL-1 β dğerleri de hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir.⁴⁹

Şizofreni hastalarında periferik kan hücre kültürleride yapılan bir çalışmada daha yüksek IL-8 ve IL-1 β üretilmesi aktive monosit /makrofajın etiyolojideki rolünü destekleyen bir sonuç ortaya çıkarmıştır.⁵⁰ Şizofreni etiyolojisinde intrauterin enfeksiyonlarla karşılaşmanın risk faktörü olduğu belirtilirken, yeni çalışmalar yaşam boyu ciddi bir enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatmanın %29, bağışıklık sistemi hastalığı nedeniyle hastaneye yatmanın %60 oranda şizofreni riskini arttırdığını göstermiştir.⁵¹

Tüm bu verilere bakıldığında periferik inflamatuvar sürecin SSS'ni etkilemesi nedeni ile kronik inflamatuvar süreçlerin ve immünolojik bozuklukların neden olduğu pek çok hastalığın duygudurum bozuklukları ve şizofreni için risk faktörü oluşturduğu sonucuna varabiliriz.^{44, 51-53}

2.2.2.Psikiyatrik Bozukluklarda Glial Histopatoloji

Astroglial hücreler, sinaptik iletim ve sinaptogenezin devamlılığı için nörona enerji ve destek sağlamasının yanı sıra serebral kan akışını düzenler ve kan beyin bariyeri bütünlüğünün korunmasını sağlar. Oligodendroglial hücreler ise aksonal tamiri düzenler ve miyelinizasyonu sağlar. Glial hücreler nöronların işlevselliği ve canlılığı için gerekli olan temel görevlerine ek olarak zararlı inflamasyonu önlemek için anti-inflamatuvar sitokinler üretmektedir.^{54, 55}

Depresyon benzeri davranış sergileyen farelerle yapılan hayvan çalışmalarında astroglial yoğunluğun azaldığı gösterilmiş ve astroglial toksik ajan verildiğinde depresif semptomlar oluştuğu bildirilmiştir. ⁵⁶ Post-mortem insan çalışmaları da Prefrontal Korteks ve amigdalada tespit edilen azalmış astroglial yoğunluk ve astroglial kayıpların MDB patogenezinde önemli olduğunu desteklemektedir. ⁵⁷

Güçlü aile öyküsü olan Bipolar Bozukluk (BPB) tanılı hastalarda glial kayıp belirgindir fakat BPB'da glial kayıpla ilgili çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Bu durumun Duygudurum Bozukluğu (DDB) tedavisi ile glial kaybın önlenemesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. ⁵⁸

2.2.3.Psikiyatrik Bozukluklar İle İmmun Sistem İlişkili Glial Fonksiyonların İlişkisi

Glial aktivasyonun göstergesi; Astroglia, oligodendroglia ve koroid pleksus ependimal hücreleri tarafından üretilen S100B nin serum, beyin ve BOS taki seviyeleridir. ^{59, 60}

Nanomolar hücre dışı seviyelerde mikrogial TNF- α salınımını inhibe ederek ve astroglial glutamat geri alımın artırarak nörotrofik ekide bulunur ve strese bağlı nöronal hasarı sınırlandırırken mikromolar S100B seviyelerinde ise mikrogial TNF- β sekresyonunu artırır indüklenbilir nitrik oksit üretiminde artışa neden olur. ^{59, 61}

MDB ve psikozda psikiyatrik tanıdan bağımsız olarak intihar şiddeti ile S100B seviyeleri korelasyon göstermektedir. ⁶² Özellikle manik atak ve akut depresif atak sırasında serumda ve santral sinir sisteminde S100B düzeylerinin yükseldiği doğrulanmıştır. ⁶³

In-vitro hayvan çalışmaları mikrogia fonksiyonunun inflamasyonun düzenlenmesinde etkili olabileceğini gösterse de insanlarda nöropsikiyatrik bozukluk etiyolojisindeki mekanizmanın aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. ⁶⁴

2.2.4. Nöroinflamasyon ve Santral Sinir Sisteminde Glutamat Disregülasyonu

Nöroinflamasyon son yıllarda yapılan çalışmalarda beyin gelişimindeki değişikliklerle, örneğin sinaptik plastisiteyi ve sinaptogenezi etkilemekle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte histamin eksikliğinin de gelişmekte olan beyni proinflamatuvar saldırılara karşı daha savunmasız bırakabileceği yönünde görüşler bildirilmiştir.⁶⁵ Örneğin otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal becerilerde yetersizlik, takıntılar ve kısıtlı ilgi alanı belirtileriyle kendini gösteren bir nörogelişimsel bir bozukluktur.⁶⁶ OSB gelişiminde ileri sürülen nedenlerde biri, çocuğun anne karnında maternal otoantikorlara maruz kalmasıdır. Bauman ve arkadaşları çocukluk çağı davranış bozuklukları ve OSB ilişkili fetal beyin proteinlerine karşı maternal antikor aktivitesi saptamışlardır.⁶⁷ Bazı HLA allellerinin otizme ve otistik çocuklarda otoimmüniteye katkıda bulunma olasılığını gösteren çalışmalar mevcuttur. HLA-DRB1 * 03 allelinin otizmle olası bir koruyucu ilişkisi bildirilmiştir. Otistik çocuklarda, HLA-DRB1 * 11 alleli sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek, HLA-DRB1 * 03 alleli sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha düşük frekansa sahip bulunmuştur.⁶⁸ Nöroinflamasyon ilişkili olduğu düşünülen bir başka psikiyatrik bozukluk örneği obsesif kompulsif bozukluktur (OKB). OKB’de nörogelişimsel bozuklukların etiyopatogenezinde immünolojik mekanizmaların rolü, son yıllarda araştırmacıların ilgi odağı konularından biri olmuştur. OKB hastalarında nöroinflamasyonu değerlendiren çalışmalar interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ , tümör nekrozis faktör alfa (TNF α)- gibi sitokinlerin serum seviyelerinde değişiklik olduğunu bildirmektedir.^{69, 70}

Periferik ve santral sinir sistemleri, hücre içi antijenlere yönelik hücre içi ve hücre dışı antijenlere yönelik humoral bağışıklık sistemi faaliyetlerini sitokinler aracılığıyla sürdürür.⁵⁴

Pro-inflamatuvar sitokinler Th1 lenfositler ve M1 monositler tarafından üretilen IL-2, IFN- γ iken antiinflamatuvar sitokinler Th2 lenfositler ve M2 monositlerinin ürünü olan IL-4, IL-5 ve IL-10 dur. Mikroglia baskın olarak Th1 sitokinlerini astroglia ağırlıklı olarak Th2 sitokinlerini salgılayarak bağışıklık sistemindeki dengeyi sağlamaktadır.⁵⁴ Th1 ve Th2 arasındaki meydana gelen Th1 lehine herhangi bir dengesizlik triptofan metabolizmasındaki enzimleri etkileyerek santral sinir sisteminde biliş ve davranışa aracılık eden ana eksitator olan glutamat seviyelerini değiştirmektedir.^{54, 71}

Glutamat metabolizmasının yanı sıra glutamat taşıyıcılarının fonksiyonu da sinaptik glutamat seviyesini etkileyerek bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklara neden olabilmektedir. Nöroinflamasyonda santral sinir sisteminde artan kuinolinik asit kalsiyum akışını değiştirerek hem glutamatın geri alımından yüksek oranda sorumlu olan hem de inflamasyonu önleyen Th2 yanıtına aracılık eden astroglanın apoptozuna neden olur. ^{44, 72} Bu durum dengeyi daha da bozarak santral sinir sisteminde aşırı glutamat seviyeleri ve nörotoksisite arasındaki kısır döngüyle sonuçlanır. ⁷²⁻⁷⁴ Post-mortem çalışmalarda MDB tanılı hastaların beyinlerinde artan kuinolinik asit miktarı MDB'de Th 1 tepkisinin baskın olduğunu düşündürmektedir. ⁷⁵ MDB'ye benzer şekilde BPB ve OKB'de SSS'de glutamat seviyesinin arttığı, enflamasyonun ve otoantikörlerin glutamat artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. ⁷⁶

2.2.5. Kan-Beyin Bariyeri Disfonksiyonu

Kan Beyin Bariyeri (KBB), sinir iletiminin periferik inflamasyondan etkilenmesini engelleyen bağışıklık sisteminin temel parçasıdır. ⁷⁷ KBB bütünlüğü başta astroglia olmak üzere glial hücreler aracılığıyla sürdürülür. Glial hücrelerin sayısı, morfolojisi ve işlevinde meydana gelebilecek değişiklikler KBB fonksiyonu ve yapısını etkileyerek nörolojik, bilişsel ve davranışsal anormalliklerin kaynağını oluşturabilir. ^{52 78, 79}

KBB disfonksiyonu hipotezi öncelikle inme, epilepsi ve otoimmün ensefalitler gibi psikiyatrik komorbitenin arttığı hastalıklarda gündeme gelmiştir. ⁸⁰ Sonrasında klasik psikiyatrik bozukluğu olan hastalarla sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında KBB hasarını gösteren BOS anormalliklerine ve endotel hücrelerinin düzensizliğine rastlanmıştır. ⁸¹

BPB'ta artan SSS/serum albümin oranı artmış KBB permeabilitesini ⁷⁷, MDB'da azalan NO ile endotel disfonksiyonu göstermektedir. ⁸² Hayvan çalışmalarına göre SSRI'lar yetersiz NO düzeylerini geri çevirerek antioksidan etki sağlandığını desteklemektedir. ⁸² Pro-inflamatuar sitokinlerin NO azaltıcı ve KBB geçirgenliğini

arttırıcı etkisi deneysel verilerle kanıtlanmıştır ancak insan çalışmalarında yeterli kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.⁸³

2.3.Otoimmünitenin Ruhsal Bozukluklarla İlişkisi

Günümüzde birçok hastalığın etiyolojisinde rolü kanıtlanan immün sistem disfonksiyonu ve otoimmünitenin birçok psikiyatrik hastalık patogeneğinde de rol aldığı gösterilmiştir. Psikiyatrik hastalıklar ile otoimmün mekanizmaların ilişkilendirildiği hipotezler, Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozuklukları (PANDAS) olan çocuklarda bulunan yüksek oranda anti-brain ve daha spesifik olarak antibazal gangliyon antikorları ile desteklenmektedir.^{84, 85} Örneğin akut Romatizmal Ateşin (ARA) geç komplikasyonu olan Sydenham Koresinde (SK) hareket bozukluğunun, doku antijenlerine benzeyen streptokok antijenlerinin otoimmünolojik reaksiyonları tetiklemesinin sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bununla birlikte SK sırasında görülebilen tik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu semptomlarının periferik organ tutulumundan sorumlu oto-antikorların SSS'ne olan etkisinin sonucu olabileceği düşünülmüştür.

ARA ile ortak fizyopatolojiyi paylaşan en sık Grup A Beta Hemolitik Streptokok (GABHS) enfeksiyonu sonrası gelişen Tik Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) semptomlarının görülebildiği klinik tablo PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection) olarak adlandırılmıştır.⁸⁶ Son yıllarda yapılan çalışmalarda GABHS dışındaki enfeksiyon etkenleri aracılığıyla da benzer semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Böylece PANDAS ortak PANS (Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome) başlığı altında yer almaya başlamıştır.

Son yıllarda psikiyatrik belirtiler sistemik otoimmün hastalıklarda klinik tablonun sadece bir bölümünü oluşturmasına rağmen sistemik otoimmün hastalıkların SSS tutulumu ile otoimmün ensefalit belirtilerinin çok benzer olması ve ayırıcı tanının zorluğu

dikkat uyandırmaktadır. ⁸⁷ Seroloji ile kanıtlanamayan nöroinflamatuvar etkilerin nörogörüntüleme araçları ile tespit edilebilmektedir.

KBB'nin lokal hasarı nedeniyle intravenöz kontrast maddenin SSS'ne geçmesi sonucu, MRI ve CT'de beyin inflamasyonunu işaret eden bulguların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Aynı şekilde ensefalit tablosunun limbik bölgedeki etkisi, limbik bölge hasarının gadolinyumla güçlendirilmiş MRI sonuçları ile desteklenmesi ile netlik kazanmıştır. ⁷⁷

PET aracılığı ile kortekste ve akut psikoz sırasında hipokampusta daha fazla mikrogliyal aktivasyonun olduğu saptanmıştır. ⁸⁸ PANDAS atağı sırasında ise kaudat lob, putamen ve globbus pallidusta artan hacimler volümetrik MRI ile gösterilmiştir. ⁸⁹

Bazı insan ve hayvan çalışmalarıyla siklooksijenaz inhibitörleri, minosiklin ve nonsteroidler gibi bazı ilaçların inflamasyona ve psikiyatrik belirtilere olumlu etkisi gösterilerek ortak otoimmün etyopatogenez varlığı desteklenmiş ileride psikiyatrik bulguların tedavisinde alternatif olabilecekleri düşünülmüştür. ⁹⁰

Nöropsikiyatrik tabloya neden olan otoimmün hastalıkların prototipi sistemik lupus eritomatozudur(SLE). SLE hastalarında %25 ile %75 arasında değişen oranda SSS tutulumu saptanır. Psikiyatrik semptomlar genelde hastalık başlangıcından sonraki iki yıl içerisinde görülse de ilk başvuru psikiyatrik semptomlarla olabilmektedir. SLE'de görülen semptomlar anksiyete ve duygudurum değişikliklerinden psikotik bozukluklara uzanan geniş yelpazenin herhangi bir noktasında yer alabilir. ⁹¹

- Psikiyatrik semptomlar gözlenen bir başka otoimmün hastalık grubu da otoimmün ensefalitlerdir. Otoimmün ensefalitler sinaptik ya da hücre içi otoantijenleri hedefleyen otoantikörler aracılığıyla meydana gelir. ⁹² Akut başlangıçlı temporal lob nöbetleri, psikiyatrik belirtiler ve kognitif bozukluklarla ortaya çıkarlar. ⁹³
- Nörolojik semptomlarla birlikte ya da öncesinde görülen çeşitli psikiyatrik bulgular nedeniyle ilk başvuru sıklıkla psikiyatri kliniklerine olmaktadır.

87

- Otoimmün ensefalit hastalarının başlangıçta psikiyatriye başvurma oranı 3 te 2'dir.⁹⁴
- Tor-arne ve ark.yaptığı bir çalışmada cinsiyete özgü immün aracılı nörogelişimin DEHB etiyojisinde rol oynayabileceğini gösterilmiştir⁹⁵.

2.4.PFAPA

PFAPA sendromu; periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitin eşlik ettiği tekrarlayıcı yüksek ateş atakları ile karakterizedir. Etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İlk olarak 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Sendromun adı ingilizce “Periodic Fever”, “Aphthous Stomatitis”, “Pharyngitis”, “Adenitis” kelimelerinin baş harflerinden türetilen isimle anılmıştır.⁹⁶ Ortalama 5 gün (3-6 gün) süren ve 3-6 haftada bir tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, aftöz stomatit ve yüksek ateş atakları görülür.⁹⁷ Ateş ataklarının aralığı genellikle düzenlidir dolayısıyla çoğu zaman aile bir sonraki atağın ne zaman olacağını tahmin edebilir.⁹⁸

Genelde beş yaş altında tanı alırlar ve erkeklerde daha sık görülür.⁹⁹ PFAPA Sendromu bazı hastalarda kronik seyreder ancak genellikle 4-8 yıl içinde kendiliğinden düzelir. Şimdiye kadar PFAPA Sendromuna bağlı uzun dönem sekel bildirilmemiştir ve bu hastaların büyüme eğrileri yaşları ile uyumludur.^{100, 101}

2.4.1.Patofizyoloji

Etiyolojide viral ve otoimmün mekanizmalar ileri sürülmekle beraber, kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir.^{96, 100} Prednizona çarpıcı yanıt, ateşin sitokin disregülasyonu sonucu oluştuğunu düşündürmektedir.¹⁰² Ataklar sırasında özellikle IFN- γ , TNF- α , IL-6 ve IL-18 gibi enflamatuvar sitokinlerin yükseldiği gözlenir. Buna bağlı olarak enflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Febril ve afebril periotlarda IL-7 ve IL-17 baskılanırken IFN- γ indükleyici protein 10 (IP10), monokin indükleyici gama interferon (MIG ya da CXCL9) ve granülosit kolonisini stimüle edici faktör (G-CSF) ateşin başlamasından sonra artar.^{103, 104} Proinflamatuvar medyatörler (örneğin IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa ve IL-12p70) da ateş atakları arasında yükselebilir.¹⁰³ Oral lezyonların patogeneğinde lokal olarak dokuda artmış bulunan IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin rolü olabilir.¹⁰⁵ Ateş ataklarının steroidlere anlamlı cevap vermesi hastalığın enflamatuvar süreçlere bağlı olarak ortaya çıktığı tezini desteklemektedir.

PFAPA sendromu etiyolojisinde suçlanan bir diğer mekanizma, enfeksiyon ajanlarının antiijenlerine ya da epitoplarına karşı aşırı, beklenmedik bir yanıt olabileceğidir.¹⁰¹ Çalışmalar, IFN- γ ve IL-2 üretiminin sağlıklı çocuklara oranla anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Asemptomatik dönemde, serum IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IL-12p70 kontrollere göre önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Anti-inflamatuvar IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin serum düzeyi ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Febril ataklar arasında bile pro-inflamatuvar sitokinlerde gözlenen bu artış, sürekli pro-inflamatuvar sitokin salınımı ve azalmış bir anti-inflamatuvar yanıt nedeniyle PFAPA sendromunda immün sistem disregülasyonu olduğunu düşündürmektedir.¹⁰⁶

2.4.2.Klinik Özellikleri

PFAPA sendromunda, ateş her atakta mutlaka görülür. Farenjit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenopati gibi diğer bulgular ise aynı atakta görülmeyebilir. Ateş dışında en sık görülen bulgu servikal lenfadenopati (%88) görülür, bunu farenjit (%72) ve aftöz stomatitin (%70) izlediği görülmüştür.⁹⁸ Ateş atakları ani ortaya çıkar. Genel olarak antipiretik ve antibiyotiklere cevap vermezler. Ateş çoğunlukla 39 ⁰C'nin üzerindedir. PFAPA sendromuna ait en önemli bulgulardan birisi ateş yüksekliğine rağmen çocuğun genel durumunun iyi olmasıdır. Bu bulgu enfeksiyonlarla ayırıcı tanıda oldukça faydalıdır. Ateş ortalama 3-5 gün sürdükten sonra kendiliğinden düşer. Hastalığın tek geçici tedavi yöntemi kortikosteroid (KS) uygulanmasıdır. KS uygulandıktan sonra 3-4 saat içinde ateş hızla düşer ve yok olur. Bir sonraki atağa kadar ateş normal seyreder.⁹⁸

Atak sırasında bilateral servikal zincirde ağrılı ve iri lenf nodları görülür. Lenfadenopatiler çenenin hemen altından başlar ve ön servikal zincir boyunca yayılır. Servikal bölge dışında vücudun başka bir yerinde lenfadenopati görülmesi bu sendromun özelliklerinden biri değildir.^{107, 108} Hastaların çoğunda tipik bir kriptik tonsillit ve belirgin bir farenjit tablosu görülür. Boğaz kültürü ve streptokok testleri negatiftir. PFAPA'ya bağlı kriptik tonsillit antibiyotik tedavisine cevap vermez fakat kortikosteroid tedavisinin ardından kriptler hızla kaybolur.^{107, 108} Aftöz ülser ise en sık gözden kaçan bulgudur. Minör aft şeklinde olup genellikle hafif ağrılıdır ve iz bırakmadan iyileşir.¹⁰⁰

Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, terleme, titreme, kranial nörit ve nadiren artralji diğer görülen belirtilerdir. PFAPA'lı çocuklarda artralji ya da miyalji benzeri kas iskelet sistemine ait şikayetler görülürken artrit bulgusuna rastlanmaz.⁹⁸ Bazı hastalarda hepatosplenomegali görülebilir. Ataklar arasında hasta tamamen sağlıklıdır.¹⁰⁹

Periyodik ateş atakları uzun yıllar boyu görülebilir fakat çocuklar büyüdükçe bu atakların sıklığı azalır.^{98, 110}

2.4.3.Tanı

PFAPA tanısı klinik olarak konulmaktadır. Tanı koyabilmek için çocuklarda tüm yaş gruplarında aşağıdaki klinik bulguların tümünün bulunması gerekmektedir.¹¹¹⁻¹¹³

- Ateşin 3 günden daha az veya 5 günden daha fazla sürmemesi, düzenli aralıklarla, ataklar halinde görülmesi (her bir hasta için ataklar arası süre 3-6 haftadır ve bu belirleyici bir özelliktir ve ataklarda görülen semptomlar benzerdir).
- Farenjit, yüksek ateş, servikal lenfadenopati ve aftöz ülserler
- Normal büyüme parametreleri ve ataklar arasında tamamen sağlıklı dönem
- Tek doz kortikosteroid tedavisi ile semptomlarda belirgin düzelme

Aşağıdaki klinik özelliklerin görülmesi durumunda PFAPA tanısı dışlanmalıdır.¹¹⁴⁻¹¹⁶

- Atak sırasında ortaya çıkan ya da devam eden nötropeni siklik hematopoezi düşündürür. Siklik nöropeni PFAPA'nın en çok benzediği hastalıktır.
- PFAPA atakları ebeveynler tarafından kolayca tanınan kalıplaşmış semptomları kapsar. Atakların çoğunu şu semptomlar oluşturuyorsa başka tanılar düşünmek gerekir; öksürük, burun akıntısı, ciddi karın ağrısı, ağır ishal, döküntü, artrit ya da nöromusküler semptomlar. Otoinflamatuvar hastalıklar için genetik testler öksürük ve burun akıntısı dışında diğer semptomları olan hastalarda düşünülmelidir
- Ataklar arasında akut faz reaktanları yüksekliği: Sürekli yüksek olan akut faz protein cevabının laboratuvar bulgusu (örneğin, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ya da CRP) gerçek bir periyodik bozukluk yerine kronik bir hastalığın intermitan alevlenmesini düşündürmelidir.
- Ailede tekrarlayan ateş öyküsü: Ailede periyodik ateş hikayesi herediter otoinflamatuvar sendromlardan birini akla getirmelidir

2.4.4. Ayırıcı Tanı

Ateş, çocukluk çağında çok sık karşılaşılan ve en sık viral üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle izlenen bir klinik tablodur.

Ateşin tekrarlaması ve ayırıcı tanıda enfeksiyonların dışlanması durumunda neoplastik ve romatolojik hastalıklar, çeşitli endokrin ya da metabolik bozuklukların bu duruma sebep olabileceği düşünülmelidir.¹¹⁷ Çocukluk çağında gerçekten periyodik ateşle seyreden PFAPA sendromu haricinde tek bozukluk siklik nötropenidir. Siklik nötropenili hastaların çoğu 21 günlük ve sürekli periyodlar halinde görülmektedir. Hastalarda ciddi gingiva sorunları gelişebilir.¹¹⁶

Periyodik olmayan tekrarlayan ateş sendromları hiper IgD sendromu, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), tümör nekrozis faktör reseptör-1 ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) ve Muckle Wells Sendromudur. Periyodik ateş sendromlarına neden olan yedi gen mutasyon analizinin tarama testi en az bir referans laboratuvarında mevcuttur.¹¹⁶

PFAPA'lı hastalarda MEFV (FMF geni) mutasyon analiz sonucu normal olsa bile sıklıkla ilk başta FMF tanısından şüphelenilmektedir. Bu iki hastalığın ayırımına yardımcı olabilecek birkaç klinik özellik vardır; FMF atakları çoğunlukla düzenli değilken PFAPA'da semptomlar düzenli aralıklarla görülür, tonsillit ya da lenfadenopati FMF'de görülmez ve FMF atakları glukokortikoidlerle düzelmez.^{118, 119} Enfeksiyon hastalıkları ya da maligniteler nadiren periyodik ateş bulgusu ile başvururlar.

Tablo 1. Tekrarlayan ateşte ayırıcı tanı^{100, 120}

Enfeksiyöz nedenler	Ebstain-Barr virüs ve diğer viral enfeksiyonlar
	Brusellozis - Tifo (Salmonella typhi)
	Tüberküloz - Mantar enfeksiyonları
	Lyme hastalığı (Leptospira burgdorferi)
	Kala azar (Leishmania donovani)
	Dönek ateş (Borrelia recurrentis)
Romatolojik hastalıklar	Behçet hastalığı
	İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı)
	Still hastalığı
	Weber-Christian hastalığı
	Sweet Sendromu
	Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Periyodik ateş sendromları	PFAPA
	Ailevi akdeniz ateşi (FMF)
	Hiper immünglobulin D sendromu (HIDS)
	Tümör nekroze edici faktör (TNF) reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
	Muckle-Wells sendromu (MWS)
	Ailesel soğuk ürtiker (FCU)
	Kronik infantil nörolojik, kütanöz ve artiküler hastalık (CINCA)
	Pyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne (PAPA)
	Majeed sendromu
Diğer nedenler	İlaç ateşi
	Santral ateş
	Yapay ateş (factitious fever)
	Neoplazmlar (lenfoma, kolon karsinomu vb.)

2.4.5.Tedavi

PFAPA'lı hastalarda optimal tedavi konusunda tartışmalar sürmektedir. Klinik çalışmalarda asetaminofen ve nonsteroid antiinflatuar ilaçların PFAPA'nın ateş dışında diğer semptomları kontrolde etkili oldukları fakat ateşi kontrol edemedikleri gösterilmiştir. Antibiyotikler ise PFAPA tedavisinde etkisizdir. Kendiliğinden düzelme genellikle beş gün içinde görülmektedir.^{113, 121} Literatürde adenoidektomi olsun ya da olmasın glukokortikoid, simetidin, kolşisin, tonsillektomi ve anakinra tedavilerinin faydalı olduğu gösterilmiştir.^{112, 121-123}

Tedavi kararı pediatristler ile bağlantılı bir şekilde aile tarafından verilmelidir. Bu karar verilirken dikkate alınması gereken durumlar vardır. Örneğin çocuğun okula ayda 4-5 gün devamsızlığı, ebeveyn ya da bakıcının ateşli bir çocuğun bakım işinin üstesinden gelebilmesi, ailenin ateşle ilgili stresi uygulanacak tedavinin potansiyel risklerini göze alması bunlardan birkaçıdır. Ayrıca birçok ebeveyn glukokortikoid tedavisinin potansiyel yan etkileri nedeniyle endişe etmektedir. Ancak PFAPA'da kullanılan düşük doz glukokortikoid toksisitesi, ilacın kullanıldığı gün yaptığı duygudurum değişikliği ve huzursuzluk dışında, yapılan kohort çalışmalarında bildirilmemiştir.

Glukokortikoidler 1-2 mg/kg dozda oral verildiklerinde genellikle saatler içinde ateş ve farenjiti dramatik bir şekilde düzeltir. Ancak genellikle aftöz ülser ve adenitlere etkisizdir.^{98, 112} Bu yanıt FMF veya diğer kalıtsal otoinflatuar periyodik ateş sendrom ataklarının ayırımında faydalı olabilir ve PFAPA'nın tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmiştir.⁹⁸ Prednizon tedavisinin ataklar arası süreyi kısalttığından tedavi olarak faydası sınırlıdır. Bazı kohort çalışmasında, glukokortikoid kullanımı sonrası vakaların yaklaşık %30'unda atak sıklığının arttığı gösterilmiştir.^{98, 106}

Simetidin'in yararlı etkileri bazı küçük vaka serileri ve vaka raporlarında bildirilmiştir. Bazı merkezlerde profilaktik olarak simetidin tedavisiyle atak arası süresinin uzatılmasında orta derece başarı sağlanmıştır. İmmunomodülator özelliği de bulunan simetidin'in süpresör T hücrelerini baskıladığı, nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisini bozarak etki ettiği düşünülmektedir.¹²⁴

PFAPA sendromu tedavisinde denenmiş bir başka medikal ajan kolşisinidir. Küçük bir vaka serisinde, 2 haftadan kısa periyotlarda PFAPA atakları geçiren 9 hastaya kolşisin profilaksisi (0.5-1 mg/kg/gün) verilmiş ve bu hastaların hepsi glukokortikoidlerle tedavi edilmişlerdir. Hastalar ortalama 2 yıl boyunca takip edilmiştir (6 ila 48 ay arasında). Dokuz hastanın sekizinde kolşisin tedavisinin ataklar arasındaki süreyi artırdığı gözlenmiştir (ortalama 1.7-8.4 hafta artırmıştır).¹⁰⁶

Tonsillektomi ile hastaların bazılarında ataklar sona ermektedir ancak tüm olgularda başarı sağlanamamaktadır.¹²⁵ Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplumda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde; steroid tedavisi %90, tonsillektomi %75, tonsillektomi ve adenoidektomi %86 oranında başarılı bulunmuştur.¹¹³ Birçok vaka serisinde adenoidektomi olsun ya da olmasın tonsillektominin PFAPA'lı hastaların tamamında değil ancak çoğunda remisyonu artırdığı ya da semptomları azalttığı gösterilmiştir.^{98, 108, 113, 126}

2.5.PFAPA ve Ruhsal Bozukluklar

PFAPA sendromlu çocuklarda ruhsal bozukluklar ve yaşam kalitesi incelemelerine dair literatür oldukça sınırlıdır. Dönmez ve arkadaşları, PFAPA tanısı konulan iki vakada belirgin anksiyete semptomları bildirmiştir.¹²⁷ İlk durumda, ayrılma kaygısı belirtileri, PFAPA sendromu belirtilerinden önce ortaya çıkmıştır. İkinci vakada PFAPA sendromu belirtilerinden sonra ayrılma kaygısı belirtileri ortaya çıkmıştır.¹²⁷

Nalbantoğlu ve arkadaşlarının çalışması PFAPA sendromlu çocuklarda uyku bozukluğu durumunu incelemiştir.¹²⁸ PFAPA sendromunda yeme bozukluğu saptanan çalışmalar vardır.¹²⁹ Ayrıca okul performansında düşüklük¹³⁰, ebeveynlerde ve hastalarda düşük yaşam kalitesi¹³¹ bu çocuklarda literatürde ortaya konmuş ruhsal bozukluk ilişkili klinik tablolardır.

2.6.Streptokok Enfeksiyonu İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar (PANDAS)

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası immün tepki nedeniyle olduğu bilinen, ergenlik öncesi başlayan obsesif-kompulsif belirtiler ve tiklerden oluşan nöropsikiyatrik belirti kümesinin farklı bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar çocuklarda görülen bu tabloyu pediatrik otoimmün streptokok enfeksiyonuna bağlı çocukluk çağı otoimmün nöropsikiyatrik bozuklukları (PANDAS) olarak tanımlamışlardır. 1998 yılında Swedo ve arkadaşları bu hastalığı yeni bir sendrom olarak tanımlamış olup o tarihten itibaren ilgi görmeye başlamıştır.⁸⁶

Otoimmün temelli olduğu düşünülen bu hastalığın oluşum mekanizmasını aydınlatılabilmek, etiyolojik açıdan homojen bir grup oluşturabilmek ve üzerinde bilimsel araştırma yapabilmek için hastaların oluşturulmuş tüm ölçütleri eksiksiz karşılama şartı konulmuştur.¹³²

PANDAS'ta OKB, tikler ve davranışsal belirtiler tipik OKB ve tik bozuklukları ile karşılaştırıldığında akut başlangıçlı ve epizodik olma eğilimindedir. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'ne göre oluşturulan PANDAS hastalığının kriterleri tablo 2'de verilmiştir. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen tikler tablo 3'te verilmiştir. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen obsesyon ve kompulsiyonlar aşağıda tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün PANDAS için klinik tanı ölçütleri^{86, 133}

1-Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) veya en az bir tik bozukluğunun olması
2-Başlangıç yaşı 3 yaş ile ergenlik başlangıcı arasında olmalıdır.
3-Belirtiler ya aniden başlar ya da dramatik alevlenmelerle seyreder.
4-Belirtilerin başlangıcı ya da alevlenmesi GABHS enfeksiyonu arasında zamansal bir ilişki vardır
5-Alevlenme sırasında nörolojik muayenede anormal bulguların (hiperaktivite, koreiform hareketler, tikler) olması gerekmektedir.

Tablo 3. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen tikler

Motor tikler	Vokal tikler
Göz kırpma	Öksürme
Göz hareketleri	Boğaz temizleme
Baş hareketleri	Burun çekme
Mimikler	Genizden çıkarılan horlama benzeri sesler
Omuz silkme	Kelime / cümle tekrarları

Tablo 4. PANDAS'lı çocuklarda en sık görülen obsesyon/kompulsiyonlar

Obsesyon	Kompulsiyon
Kontaminasyon	El yıkama/ silme
Kendine veya başkalarına zarar verme	İşleri tekrar kontrol etme
Simetri / düzen	Düzenleme
Cinsel sayma	Dinsel düşünceleri tekrarlama

PANDAS'lı çocuklarda OKB ve tikler GABHS tonsillofarenjitini takip eden günler haftalar içerisinde ortaya çıkar. GABHS infeksiyonu antinöronal antikorların ortaya çıkmasına neden olur. Bu antikorlar bazal gangliyonlardaki epitoplara çapraz reaksiyona girer ve böylece davranış ve hareketlerle ilgili anormallikler ortaya çıkar. ¹³⁴

PANDAS'ın patofizyolojisinin açıklanmasında önemli olabilecek diğer bir bulgu da, B lenfositlerin yüzeyinde bulunan, polimorfik bir proteine karşı gelişen, bir monoklonal antikor olan D8/17B ile ilgili yapılan araştırmalardır. ¹³⁵ Yapılan bir çalışmada, bu antikor sağlıklı çocuklarda %17 oranında bulunmasına rağmen, SK'lı çocuklarda %89, PANDAS'lı çocuklarda ise %85 olarak saptanmıştır. ¹³⁶ Bu antikoru otizm de dahil olmak üzere diğer nöropsikiyatrik çocuklarda da pozitifliği bildirilmiştir.

135, 137

İmmünolojik reaksiyonların direk olarak tetiklediği ve/vaya önemli bir faktör olarak rol oynadığı; PANDAS, sydenham koresi, OKB, Tourette, Şizofreni ile DEHB gibi psikiyatrik bozuklardan dolayı dikkatler nöropsikiyatrik bozukluklar açısından immünoloji alanına odaklanmıştır.

Çocukluk çağı OKB olgularında, DEHB eştanısı da genel toplumdan ve geç başlangıçlı OKB olgularından daha sıktır.¹³⁸ DEHB eştanısının özellikle PANDAS grubunda daha yaygın olduğu düşünülmektedir.^{139, 140} PANDAS olgularındaki otoantikorların, DEHB etiyolojisinde önemli olan dopamin reseptörlerine karşı olduğu gösterilmiştir.¹⁴¹ Yapılan görüntüleme çalışmalarında, PANDAS olgularının striatumunda DEHB olguları için tanımlanana benzer dopaminerjik işlev ve hacim değişiklikleri bildirilmiştir.¹⁴² Özetle, DEHB, OKB, TS'nin ortak etyolojiye sahip bir klinik yelpaze içinde bulundukları bilgisi özellikle PANDAS grubunu işaret ediyor olabilir.¹⁴³

Sydenham koresindeki motor ve psikiyatrik semptomların birlikteliğine ilişkin onlarca yıllık klinik gözlemler, 1990'larda A grubu streptokok enfeksiyonlarının tiklere veya obsesif-kompulsif bozukluğa neden olabileceğine dair benzer bir hipotez ortaya çıkardı. Bu klinik durum PANDAS olarak tanımlandı.⁸⁶ Mevcut sınıflandırmada PANDAS; daha geniş bir kategoriye, birincil tetikleyiciler konusunda agnostik olan fakat altta yatan enflamatuvar bir aracı olduğunu varsayan PANS içine alınır.¹⁴⁴ Her iki tanı da akut başlangıçlı çocukları daha kademeli başlangıçlı semptomları olanlardan ayırır. PANDAS, tiklerin veya obsesif-kompulsif bozukluğun (OKB) başlangıcını streptokok enfeksiyonu tarafından tetiklenen bağışıklık mekanizmalarına bağlar; Tanım gereği PANS, ne etyolojiyi ne de mekanizmayı belirtmez, ancak çoğu durumda bir otoimmün mekanizma olduğu varsayılır.¹⁴⁵

2.7.Pediatric Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS)

PANS; etiyolojisinde nöroinflamasyonun ana rolü oynadığı, ani ortaya çıkan OKB ve/veya yeme bozukluğunun eşlik ettiği psikiyatrik semptomların oluşturduğu klinik tablodur. PANS olgularında artmış anksiyete, duygusal labilite ve/veya depresyon,

irritabilite, agresyon, okul başarısında düşme ve duysal motor anormallikler eşlik edebilmektedir.¹⁴⁴ Belirti başlangıcı ve alevlenmeler genellikle enfeksiyonlarla yakından ilişkilidir, uzun süren remisyen dönemlerinin ardından nüksler ortaya çıkabilir. Güncel olarak yayınlanan bir araştırmada PANS olgularının sıkça anksiyete bulguları ve emosyonel labilite gösterdiği; uyku bozuklukları ve okul başarısında düşme, dikkat sorunları, irritabilite, motor aktivite artışı gibi bulguların diğer bulgulara kıyasla daha sık gözleendiği saptanmıştır.¹⁴⁶ PANS etiolojisinde altta yatan endokrin, metabolik bozukluklar, streptokok enfeksiyonları, psikolojik travma, serebral vaskülit, nöropsikiyatrik lupus gibi birçok etkenin olabileceği düşünülmektedir.¹⁴⁴

PANS tanı kriterleri:

- I. Ani, dramatik obsesif-kompulsif bozukluk başlangıcı veya ciddi şekilde kısıtlanmış gıda alımı
- II. Aşağıdaki yedi kategoriden en az ikisinden ek nöropsikiyatrik semptomların (benzer şekilde şiddetli ve akut başlangıçlı) eşzamanlı varlığı:
 1. Kaygı
 2. Duygusal değişkenlik ve/veya depresyon
 3. Asabiyet, saldırganlık ve/veya ciddi şekilde karşı gelme davranışları
 4. Davranışsal (gelişimsel) gerileme
 5. Okul performansında bozulma (dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu [DEHB] benzeri semptomlar, hafıza bozuklukları, bilişsel değişiklikler ile ilgili)
- III. 6. Duyusal veya motor anormallikler
 7. Uyku bozuklukları, enürezis veya idrar sıklığı dahil olmak üzere somatik belirti ve semptomlar
- IV. Semptomlar, SK gibi bilinen bir nörolojik veya tıbbi bozuklukla daha iyi açıklanamaz

OKB belirtilerinin çocuklarda başlangıç yaşı ortalama olarak 10.3 yaş olmasına rağmen.¹⁴⁷ PANS olguları daha erken yaşta OKB/tik belirtileri göstermektedir. Yakın tarihli bir araştırmada OKB belirtisi görülme yaşı PANS için ortalama olarak 7.8 bulunmuştur.¹⁴⁶

Bazı vaka serilerinde %80'den fazla PANS hastasında immün anormallikler saptanmıştır. ^{148, 149} Hayvan modelleri nörovasküler hasar ve patogeneizde Th17 hücrelerinin ve antikor aracılıklı adaptif immün sistemin rolünü desteklemektedir. Nöronal yapılarla çapraz reaksiyon sonucu artan anti-nöronal Ig-G bazal ganglion hasarından sorumlu tutulmuştur. Nörogörüntüleme ile bazal ganglion ve striatumda disfonksiyon saptanmıştır. ^{144, 150} Nörolojik hasar sonucu nöropsikiyatrik testlerde yürütücü işlevler ve görsel uzamsal becerilerde, polisomnografide uyku yapısında ve REM hareketlerinde anormallik saptanmıştır. ¹⁵¹

Kronik seyreden PANS olgularının farklı etyolojiler ve hastalık mekanizmaları kaynaklı psikiyatrik ve davranışsal anormalliklerin ortaya çıktığı tedavisi daha kompleks klinik tanılarda ayırt edilmesi gerekmektedir. ¹⁵² İnflamatuvar yanıtın enfeksiyonlar ve diğer çevresel etkenlerle tetiklendiği, nöropsikiyatrik SLE, SSS vaskülit, otoimmün ensefalit, kronik-progresif MS ve Behçet hastalığında da nöroimmün yanıtın oluştuğu gösterilmiştir¹⁵²

2.8. Amaç-Hipotez

PANDAS/PANS'ın ataklar halinde seyretmesi, davranışsal belirtilerin eşlik etmesi yine periyodisite gösteren PFAPA hastaları ile otoimmunitenin aracılık ettiği, SSS tutulumu olabileceğini, ortak immün yolakların ve ruhsal-klinik belirtilerin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca alevlenme ve sönmelerle seyreden yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek kronik inflamatuvar bir hastalık sürecinin psikosoyal boyutu da olacaktır.

Bu nedenle çalışmamızda PFAPA grubunda kontrol grubuna kıyasla PANDAS/PANS sıklığının ve ruhsal tanıların daha fazla olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Örneklemi

Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Hastalıkları ile Çocuk allerji ve çocuk romatoloji kliniklerinde gözlemsel olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız kesitsel, tanımlayıcı vaka kontrol çalışmasıdır. Örneklemimiz 5-16 yaşları arasında olan 30 PFAPA öykülü olgu ve 30 kontrol grubu olgusundan oluşmuştur, olgular kolayda örneklem yoluyla seçilmiştir. Olgular ve ailelere çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Gönüllü olgulardan ve ailelerden aydınlatılmış onam alındıktan sonra psikometrik ölçümler ve psikiyatrik görüşme uygulandı.

1. Dahil edilme kriterleri

- 5-16 yaş arasında olmak
- Olgulardan aydınlatılmış onam alınması
- PFAPA tanısı almış olması

2. Dışlanma kriterleri

- Orta ve ağır düzeyde mental retardasyona sahip olmak
- İmmün yetmezlik olması
- PFAPA dışında herhangi bir kronik, sistemik, enflamatuvar veya otoenflamatuvar hastalık olması

3.2. Gereçler

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara klinisyen tarafından sosyodemografik veri formu, DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanı kriterlerine göre tasarlanmış Obsesif kompulsif bozukluk belirti ve şiddetini değerlendirmede Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (Ç-YBOKÖ) ve Tik belirti

ve şiddetini değerlendirmek için Yale Genel Tik Ağırlığını Değerlendirme Ölçeği ve K-SADS-PL uygulandı.

Öğretmenler tarafından yenilenmiş Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ), Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme ölçeği (TDDTDÖ) doldurulması sağlandı.

Ebeveynler tarafından ise yenilenmiş Conners ana-baba derecelendirme ölçeği (CADÖ), Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği verilerek doldurulması sağlandı.

Çalışmada belirlenen bu değerlendirme ölçeği uygulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2.1. Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime (KSADS-PL)

DSM tanı ölçütlerine göre çocuk ve ergenlerdeki şu anda ve geçmişte var olan Eksen I kapsamındaki psikopatolojileri saptamak amacı ile geliştirilmiş klinisyen tarafından uygulanan yarı yapılandırılmış geçerli ve güvenilir bir görüşme aracıdır. Bu çizelgenin DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre düzenlenmiş “Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli”, Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş¹⁵³; aynı görüşme çizelgesi DSM sistemi 2013 yılında yenilendikten sonra¹⁵⁴, DSM-5 tanıları ile uyumlu olacak şekilde düzenlenmiştir. Tarama bölümünde çocukluk ve ergenlik döneminde görülen psikopatolojilerin temel belirtileri sorgulanmakta ve her bir belirti kendisine özgü dereceleme yöntemiyle 0-3 puan arasında değerlendirilmektedir. Belirtilerin herhangi birinden 3 puan alan olguya, belirtinin ait olduğu psikopatolojiye ilişkin ayrıntılı değerlendirme yapılmakta ve tanı konulmaktadır. DSM-5 tanılarına göre güncellenmiş şeklinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Birçok tanı grubu için geçerli ve güvenilir veri sağladığı görülmüştür.¹⁵⁵

3.2.2. Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formunda çocuk anne, baba ve aile ile ilgili bilgiler psikiyatrik ve organik hastalık geçmişleri sorgulandı.

İki grup: yaş, cinsiyet, aile durumu, ailesel öykü, tonsillektomi öyküsü, adenoidektomi öyküsü, duyu hassasiyeti, uyku sorunu, iştah sorunu, psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü, psikiyatrik bozukluk/semptom öyküsü bilgileri kaydedildi. Ayrıca her iki grup için PANS/PANDAS açısından geçmiş öykü, atak sıklığı, ataklar sırasında görülen somatik ve psikiyatrik semptomlar sorgulandı. PFAPA grubu için PFAPA index tanı tarihi, atak sıklığı, atak intervali, semptomları, uygulanan atak tedavisi, atak sırasında ortaya çıkan psikiyatrik-davranışsal belirtiler sorgulandı, veriler kaydedildi.

Sosyodemografik veri formunda aile ile ilgili ebeveynlerin yaş, eğitim ve çalışma durumları, psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküleri, alkol kullanımı, akrabalık durumu, aile durumu ve yapısı, eşler şiddet maruziyeti sorgulandı.

3.2.3.Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği (Ç-YBOKÖ)

OKB ve ilişkili bozuklarda tanı ve belirti şiddetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan yapılandırılmış Çocukluk Çağı Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Ç-YBOKÖ) kullanılmıştır. OKB belirtilerinin çeşidini ve şiddetini ölçmek amacı ile Goodman ve ark. tarafından 1980 yılında geliştirilmiştir. Yarı yapılandırılmış bir ölçektir.¹⁵⁶

Ç-YBOKÖ, obsesyon ve kompulsiyonları sorgulayan iki bölümden oluşmaktadır. Toplam 19 maddeden oluşur fakat toplam puan sadece ilk 10 madde (madde 1b ve madde 6b dışında) kullanılarak ortaya çıkar. Her sorunun puanı 0-4 arasında değişir. İçgörü, kararsızlık, patolojik sorumluluk, kaçınma, yavaşlama 1-4 arasında puanlanır fakat toplam puana eklenmez. Türkçeye uyarlanması ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması ise 1993 yılında Karamustafalıoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır.¹⁵⁷

3.2.4.Yale Genel Tik Ağırlığını Değerlendirme Ölçeği (YGTSS)

Leckman ve ark. tanımladığı motor ve ses tiklerinin şiddetini ölçen, ilgili klinisyenin doldurduğu 11 maddelik klinik görüşme formudur.¹⁵⁸ Motor ve ses tiklerinin şiddeti sayı, sıklık, yoğunluk, karmaşıklık ve engellenme olmak üzere 5 ayrı parametre ile değerlendirilir.

Beş gösterme puanı: toplam motor tik puanı, toplam fonik tik puanı, toplam tik puanı, bütün bozulma derecelendirilmesi ve genel şiddet puanıdır. Türkiye örnekleme uygulaması 33 ve geçerlilik-güvenilirlik çalışması Zaimoğlu ve arkadaşları (1995) tarafından yapılmıştır.¹⁵⁹

3.2.5.Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ)

Conners ve arkadaşları tarafından (1997, 1998) geliştirilen bu ölçek öncelikle Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olmak üzere diğer pek çok psikiyatrik belirtinin sınıf içi davranışların değerlendirilerek tanıya yardımcı araç olarak kullanılması amacıyla geliştirilmiştir.¹⁶⁰

Öğretmenlerden, son bir ayı dikkate alarak çocukların davranışlarını değerlendirmeleri istenir. Her maddeye 4 yanıt seçeneği sunulmakta ve 0-3 puan arasında değişen şekilde puanlanmaktadır.

Toplam 59 maddeden oluşan alt ölçek içerikleri; Karşı gelme (6 madde), bilişsel problemler/dikkatsizlik (8 madde), hiperaktivite (6 madde), kaygı-utangaçlık (6 madde), mükemmeliyetçilik (6 madde), sosyal problemler (6 madde), DEHB indeksi-Dikkatsizlik (6 madde), DEHB İndeksi-Hiperaktivite (5 madde), Conners Global indeks-huzurluk-impulsivite (5 madde), duygusal değişkenlik (5 madde), global toplam (10 madde), DSM-IV semptomları dikkatsizlik (9 madde), DSM-IV semptomları toplam (15 madde) şeklindedir. Türkçeye uyarlamasının geçerlilik çalışması Kaner ve arkadaşları (2011) tarafından yapılmıştır.¹⁶¹

3.2.6. Turgay Dikkat Eksikliği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (TDDTDÖ)

Çocuk ve ergenlerde yıkıcı davranış bozukluklarını tarama ve değerlendirme amacıyla Atilla Turgay tarafından hazırlanmıştır. Her bir sorunun cevabı yok, biraz, fazla ve çok fazla şeklinde verilebilen 41 sorudan oluşmaktadır.¹⁶² Toplam 41 sorudan oluşur ve DSM-IV tanı kriterlerine göre DEHB, KOKGB ve DB tarama ve değerlendirmesi yapılmaktadır.

3.2.7. Conners Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği (CADÖ)

CADÖ , 1998 yılında çocuğun okul dışındaki davranışlarına ilişkin ebeveyn gözlemlerini değerlendirmek için Conners tarafından geliştirilmiştir.¹⁶³ Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Kaner ve ark. Tarafından (2011) yapılmıştır.¹⁶⁴ Günümüzde 3-17 yaş arası olguların davranış sorunlarının saptanması, şiddetinin belirlenmesi ve tedavi izleminde kullanılan bir ölçektir.

CADÖ-Yenilenmiş /Uzun Form (Conners' Parent Rating Scale Revised/Long; CPRS-R/L) yedi alt ölçek ve 80 maddeden oluşmaktadır. Alt ölçek içerikleri; Bilişsel problemler-Dikkatsizlik (10 madde), Karşı Gelme (12 madde), Hiperaktivite (9 madde), Kaygı-Utangaçlık (8 madde), Mükemmelliyeçilik (7 madde), Sosyal Problemler (5 madde) ve Psikosomatik (6 madde) şeklindedir. Ölçekte ebeveynlerden son bir ayı dikkate alarak yanıt vermeleri istenir. Her maddeye 4 yanıt seçeneği sunulmakta ve 0-3 arasında puanlanmaktadır (Hiçbir zaman/nadiren: 0 puan; Bazen: 1 puan; Çoğu Kez/Sık Sık: 2 puan; Pek Çok Kez/Çok Sık: 3 puan). Bir ölçekten alınan puan arttıkça, bu durum bireyin alt ölçek ile tanımlanan soruna sahip olma düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu alt ölçeklerin yanı sıra DSM-IV tanı ölçütlerini içeren DSM-IV indeksi, yine DSM-IV ölçütlerine göre DEHB'nu belirlemeye yönelik DEHB indeksi ve Global indeksi de yardımcı araçlar olarak kullanılır.

DSM-IV indeksi, DEHB'yi belirlemeye yönelik DSM-IV ölçütlerine dayalı 18 maddeden oluşmaktadır ve Dikkatsizlik ve Hiperaktivite impulsivite alt boyutlarına sahiptir. Türkçe faktör yapısı, geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Kaner ve ark. tarafından yapılmış, ölçekten elde edilen puanların geçerliğinin ve güvenilirliğinin tatmin edici düzeyde olduğu, özgün faktör yapısının korunduğu bildirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programının 22.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır.¹⁶⁵ Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiş, normal dağılım sergileyen sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplar için t testi kullanılırken, normal dağılım sergilemeyenlerde ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi tercih edilmiştir. Sonuçlar; ortalama±standart sapma, n ve yüzdelik şeklinde belirtilmiştir. P değeri <0,05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı sayılmıştır. Değişkenlerin birbiri ile korelasyonu Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı ile ölçülmüştür.

4.BULGULAR

Çalışmaya 30 PFAPA sendromu tanılı ve 30 kontrol grubu olarak toplam 60 çocuk dahil edilmiştir. PFAPA grubunda ortalama yaş $9,4 \pm 2,14$ iken, kontrol grubunda ise $10,2 \pm 3,46$ idi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında ise PFAPA grubunun %70'i (n:21) erkek , kontrol grubunun ise %40'ı (n:12) erkekti. İki grup arasındaki cinsiyet dağılımında PFAPA grubu erkek cinsiyet ağırlıklı olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**0,020**). (Tablo 5). Ayrıca bu grupta tanı alma yaşı ortlaması 3,2 yıl idi.

Tablo 5. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

	KONTROL GRUBU (n:30)	PFAPA (n:30)	p
Yaş	$10,2 \pm 3,46$	$9,4 \pm 2,14$	0,576
Cinsiyet Kız Erkek	18 (%60) 12(%40)	9(%30) 21(%70)	0,020
PFAPA tanısı alınan yaş		$3,2 \pm 1,15$	

Doğum şekline bakıldığında iki grup arasında benzer bir dağılım gözlenmekte olup kontrol grubundaki çocukların % 83,3 (n:25) , PFAPA grubunun ise %80'i (n:24) sezaryen doğumla doğmuştur. İki grup arasında kontrol grubunda hiçbir çocukta prematür doğum öyküsü yokken diğer grupta ise prematür doğum öyküsü oranı %13,3 (n:4) olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,038). Küvöz bakımı öyküsü kontrol grubunda yine gözlemlenmezken PFAPA grubunda %16,7 (n:5) oranında mevcuttu ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02). (Tablo 6)

İki grubun aile durumları ve ebeveyllerdeki akraba evliliği durumu incelendiğinde aynı oranlar saptandı. İki grupta da akraba evliliği oranı %16,7 (n:5), parçalanmış ailede yaşama oranı ise %6,7 (n:2) idi. Aile yapısında bakıldığında PFAPA grubunda %90

(n:27) çekirdek aile yapısı mevcuttu. Kontrol grubunda ise bu oran %70'ti (21). Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı bir dağılıma sahip değildi. Ailede görülen psikiyatrik hastalıkların analizinde ise kontrol grubundaki çocukların ailelerinde %56,7 (n:17) , PFAPA grubunda %63,3 (n:19) oranında herhangi bir ailede psikiyatrik bozukluk olmadığı saptandı. Kontrol grubunda ailede ruhsal bozuklukların dağılımına bakıldığında anksiyete bozukluğu %26,7 (n:8), obsesif kompulsif bozukluk %20 (n:6), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu %3,3 (n:1) olarak saptandı. PFAPA grubundaki çocukların ailelerindeki ruhsal bozukluklar ise sırasıyla anksiyete bozukluğu %16,7 (n:5), obsesif kompulsif bozukluk %10 (n:3), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu %6,7 (n:2), depresif bozukluk %3,3 (n:1), trikotillomani %3,3 (n:1) olarak saptandı. İki gruptaki dağılım kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 6. Doğum ile ilgili öyküler ve aile özellikleri

	KONTROL GRUBU(n:30)	PFAPA(n:30)	P
Doğum şekli			
C/S	25(%83,3)	24(%80)	0,739
NVY	5(%16,7)	6(%20)	
Prematür doğum	0(%0)	4 (%13,3)	0,038
Küvöz bakımı	0(%0)	5(%16,7)	0,020
Aile durumu			1,000
Birlikte	28(%93,3)	28(%93,3)	
Parçalanmış	2(%6,7)	2(%6,7)	
Akraba evliliği	5(%16,7)	5(%16,7)	1,000
Aile yapısı			0,096
Çekirdek	21(%70)	27(%90)	
Geniş	8(%26,7)	2(%6,7)	
Anne ile yaşama	1(%3,3)	1(%3,3)	
Baba ile yaşama	0(%0)	0(%0)	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü			0,547
Yok	17(%56,7)	19(%63,3)	
AB	8(%26,7)	5(%16,7)	
OKB	6(%20)	3(%10)	
DEHB	1(%3,3)	2(%6,7)	
Depresif bozukluk	0(%0)	1(%3,3)	
Trikotillomani	0(%0)	1(%3,3)	
NVY: Normal vajinal yolla doğum, C/S : Sezaryen, AB: anksiyete bozukluğu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu			

Tonsillektomi öyküsü kontrol grubu hastalarında saptanmazken PFAPA grubunda olguların %30'unda (n:9) mevcuttu. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı saptandı. Adenoidektomi, duyu hassasiyeti PFAPA'lı olgularda daha fazlaydı ama hiçbir parametrede istatistiksel anlamlılık yoktu. İştahta azalmanın (p: **0,037**), uyku sorunun (**0,023**) yine PFAPA'lı olgularda anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı. (Tablo 7)

Tablo 7. Olgulara ait klinik özellikler

	KONTROL GRUBU (n:30)	PFAPA (n:30)	P
Tonsillektomi			
Evet	0(%0)	9(%30)	0,001
Hayır	30(%100)	21(%70)	
Adenoidektomi			
Evet	3(%10)	7(%23,3)	0,166
Hayır	27(%90)	23(%76,7)	
Duyu hassasiyeti			
Evet	9(%30)	15(%50)	0,114
Hayır	21(%70)	15(%50)	
İştahta azalma			
Evet	4(%13,3)	11(%36,7)	0,037
Hayır	26(%87,3)	20(%63,3)	
Uyku sorunu			
Evet	1(%3,3)	7(%23,3)	0,023
Hayır	29(%96,7)	23(%77,7)	

Ebeveynlere ilişkin iki grup arasında anne yaşı, baba yaşı, anne eğitimi durumu, anne çalışma durumu ve baba çalışma durumu gibi özellikler kıyaslandığında bu parametrelerden hiçbiri ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda ortalama anne yaşı 36.9 ± 5.5 , ortalama baba yaşı 39.0 ± 5.2 idi. PFAPA'lı olgularda ise ortalama anne yaşı 35.7 ± 5.0 , ortalama baba yaşı ise $39,7 \pm 5,7$ olarak saptandı. Kontrol grubunda anne eğitim durumuna bakıldığında %40 (n:12) ilkokul mezunu, %33,3 (n:10) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda baba eğitim durumuna bakıldığında ise %26,7 (8) ilkokul mezunu, %43,3 (13) ise üniversite mezunuydu. PFAPA'lı olgularda annelerin eğitim durumunda ilkokul mezuniyet oranı %16,7 (n:5),

üniversite mezuniyet oranı %46.7 (n:14) idi. Bu grupta babaların eğitim durumu değerlendirildiğinde ise ilkokul mezuniyet oranı %3.3 (n:1), üniversite mezuniyet oranı

ise %50 (n:15) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 1 baba exitus idi. (Tablo 8)

Anne ve babaların tıbbi öykülerini kıyasladığımızda her iki grupta ebeveynlerin organik ve psikiyatrik hastalık öykülerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda annelerin %86,7 (n:26) babaların %83.3 (n:25) kronik organik hastalık öyküsü yoktu. PFAPA'lı olgularda bu oran annelerde %76.7 (n:23), babalarda ise %86.7 (n:26) olarak saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8. Ebeveynlere ilişkin özellikler

	KONTROL GRUBU (n:30)	PFAPA (n:30)	P
Anne yaşı	36,9±5,5	35,7±5,0	0,395
Baba yaşı	39,0±5,2	39,7±5,7	0,670
Anne eğitim durumu			0,031
İlkokul	12(%40)	5(%16,7)	
Ortaokul	1(%3,3)	7(%23,3)	
Lise	7(%23,3)	4(%13,3)	
Üniversite	10(%33,3)	14(%46,7)	
Baba eğitim durumu			0,008
İlkokul	8(%26,7)	1(%3,3)	
Ortaokul	5(%16,7)	3(%10)	
Lise	4(%13,3)	11(%36,7)	
Üniversite	13(%43,3)	15(%50)	
Anne çalışma durumu			0,796
Çalışıyor	15(%50)	14(%46,7)	
Çalışmıyor	15(%50)	16(%53,3)	
Baba çalışma durumu			0,601
Çalışıyor	28(%93,3)	20(%96,6)	
Çalışmıyor	1(%3,3)	0(%0,0)	
Exitus	1(%3,3)	1(%3,3)	
Annede kronik organik hastalık öyküsü			0,371
Yok	26(%86,7)	23(%76,7)	
Endokrinolojik	3(%10)	3(%10)	
Romatolojik	1(%3,3)	4(%13,3)	

Babada kronik organik hastalık öyküsü			
Yok	25(%83,3)	26(%86,7)	0,418
Endokrinolojik	3(%10)	1(%3,3)	
Romatolojik	0(%0)	2(%6,7)	
Kardiyovasküler	3(%10)	1(%3,3)	
Annede psikiyatrik hastalık öyküsü			
Yok	26(%86,7)	22(%73,3)	0,532
AB	2(%6,7)	3(%10)	
OKB	2(%6,7)	4(%13,4)	
Depresif bozukluk	0(%0)	1(%3,3)	
Babada psikiyatrik hastalık öyküsü			
Yok	26(%86,7)	29(%96,7)	0,126
AB	3(%10)	0(%0)	
OKB	0(%0)	1(%3,3)	

Kontrol grubu olguların annelerinin %86.7'sinde (n:26) psikiyatrik hastalık yoktu, %6.7'sinde (n:2)anksiyete bozukluğu, %6.7'sinde (n:2) obsesif kompulsif bozukluk saptandı. PFAPA'lı olguların annelerinde ise %73.3 (n:23) psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu; %10'unda (n:3) anksiyete bozukluğu, %13.4'ünde (n:4) obsesif kompulsif bozukluk, %3.3'ünde se depresif bozukluk (n:1) vardı. Kontrol grubu olgularının babalarının %86.7 (n:26) psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu, %10'unda (n:3) ise anksiyete bozukluğu mevcuttu. PFAPA' lı olguların babalarında %96.7 (n:29) psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu, %3.3'ünde (n:1) obsesif kompulsif bozukluk mevcuttu. (Tablo 8)

PFAPA' lı grup ile kontrol grubu olgularına uygulanan psikiyatrik tanı ölçeklerine ait puanlar kıyaslandığında PFAPA'LI grupta CÖDÖ karşıt gelme (p:0,065), CÖDÖ mükemmeliyetçilik (p:0,006), CÖDÖ CGI T (p<0,001), DSM-DE (p<0,001), DSM-HA (p<0,001), DSM-T (p<0,001) puanları istatistiksel anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. CÖDÖ karşıt gelme, CÖDÖ kaygı-utangaçlık, CÖDÖ sosyal problemler ölçeklerinde PFAPA'lı hastalarda median değerler daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Aile tarafından doldurulan CADÖ’ de Karşıt Gelme, Kaygı -Utangaçlık, Sosyal Problemler PFAPA’lı grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark göstermezken (Sırasıyla p:0,12, p:0,178, p:0,185), CADÖ Mükemmeliyetçilik (p:0,011), CADÖ CGI-T (p:0,002), DSM-Dikkatsizlik (p<0,001), DSM-Hiperaktivite (p<0,001), DSM-Toplam (p<0,001), YALE-Kompulsiyon (p:0,023), YALE-Obsesyon (p:0,022) ve YOBCS (p:0,019) puanları PFAPA’lı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 9. PFAPA ve kontrol gruplarının çalışmada kullanılan psikiyatrik tanı ölçeklerindeki puanlarının karşılaştırılması

	KONTROL	PFAPA	P değeri
CÖDÖ KARŞIGELME	0,90±1,75	3,80±5,49	0,065
CÖDÖ KAYGI-UTANGAÇLIK	4,20±4,31	5,83±5,11	0,226
CÖDÖ MÜKEMMELİYETÇİLİK	2,97±3,95	6,20±4,90	0,006
CÖDÖ SOSYAL PROBLEMLER	1,43±2,42	2,07±2,46	0,229
CÖDÖ CGI T	2,37±2,80	9,00±7,52	<0,001
DSM DE	2,50±4,81	8,67±7,19	<0,001
DSMHA	1,90±3,47	9,20±8,93	<0,001
DSM-T	4,40±7,67	17,67±14,64	<0,001
CADÖ KARŞI GELME	3,43±3,93	6,73±6,57	0,12
CADÖ KAYGI UTANGAÇLIK	4,87±5,87	6,23±5,59	0,178
CADÖ MÜKEMMELİYETÇİLİK	3,87±4,73	6,41±4,70	0,011
CADÖ SOSYAL PROBLEMLER	1,70±2,29	2,03±1,79	0,185
CADÖ CGI	3,20±4,38	7,70±6,29	0,002
CADÖ DSM DİKKATSİZLİK	3,90±4,96	9,07±6,56	<0,001
CADÖ DSM HİPERAKTİVİTE	2,83±5,05	7,93±6,90	<0,001
CADÖ DSM TOPLAM	6,73±9,68	17,00±12,04	<0,001
YALE KOMPULSİYON	1,07±3,89	2,60±4,30	0,023
YALE-OBSESİYON	1,07±3,89	2,83±4,63	0,022
YOBCS	2,13±7,77	5,62±9,01	0,019
Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. CÖDÖ: Connors öğretmen derecelendirme ölçeği, CADÖ: Connors aile derecelendirme ölçeği CGI-T: Connors global index-toplam , DSM-DE/HA/T: DSM Dikkat eksikliği/ Hiperaktivite/ Toplam , YOBCS: Yale brown obsesyon kompulsiyon skoru			

Kontrol grubu ve PFAPA'lı hastalarda PANS/PANDAS görülme sıklığı karşılaştırıldığında kontrol grubunun %3.3'ünde (n:1), PFAPA grubunun ise %30'unda (n:9) PANS/PANDAS saptanmıştır. Bu sonuç istatistiksel anlam taşımaktadır(p:0.006). Ayrıca kontrol grubundaki olguların hiçbirinde çalışma öncesi psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü yok iken PFAPA'lılarda bu oran %20 (n:6) idi (p:0.01). Psikiyatrik bozukluk saptanma oranı kontrol grubu ve PFAPA'lılarda sırasıyla DEHB için %13.3 (n:4)- %50 (n:15), AB için %10 (n:3) - %33.3 (n:10) , KOKGB için %3.3 (n:1) - %13.3 (n:4) , TB için %3.3 (n:1) - %10 (n:3) , KB için ise %3.3 (n:1) - %6.6 (n:2) olarak saptandı. Bu karşılaştırmalar içerisinde farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı.DEHB(p:0.02),OKB(p:0.01),AB(p:0.028). İki grup arasında psikiyatrik komorbidite saptanma sıklığı incelendiğinde PFAPA grubundaki olguların %53.3'ünde birden fazla psikiyatrik bozukluk saptanmıştı (n<0.001). Kontrol grubu ve PFAPA'lıların psikiyatrik bozukluklar açısından karşılaştırılması tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. PFAPA ve kontrol gruplarının PANS/PANDAS, psikiyatrik bozukluk/ semptom varlığı açısından karşılaştırılması

	KONTROL GRUBU (n:30)	PFAPA (n:30)	P
PANS/PANDAS VAR YOK	1(%3,3) 29(%96,7)	9(%30) 21(%70)	0,006
Psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü	0(%0)	6(%20)	0,010
Psikiyatrik bozukluk Yok Var	18 (%60) 12(%40)	6(%20) 24(%80)	0,002
DEHB	4(%13)	15(%50)	0,02
OKB	2(%6.7)	10(%33.3)	0.01
AB	3(%10)	10(%33)	0.028
DB	0-0	1(%3.3)	0.313
KOKGB	1(%3.3)	4(%13.3)	0.161
EN	1 (%3.3)	1 (%3.3)	1.00
TB	1(%3.3)	3(%10)	0.301
KB	1(3.3)	2(%6.7)	0.554
Psikiyatrik Komorbidite Var Yok	3(%10) 27(%90)	16(%53,3) 14(%46,7)	<0,001

Komorbiditeler			
OKB	0(%0)	9(%30)	0,01
AB	0(%0)	4(%13,3)	0,038
TB	0(%0)	3(%10)	0,076
KOKGB	1(%3,3)	2(%6,7)	0,161
DB	0(%0)	1(%3,3)	0,313
KB	0(%0)	1(%3,3)	0,313
DB: Davranış bozukluğu, KOKGB: Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, EN: Enürezis nokturna, TB: Tik bozukluğu, KB: konuşma bozukluğu			

PFAPA'lı olgular kendi aralarında PANS/PANDAS görülenler (GRUP 1) , PANS/PANDAS görülmeyenler (GRUP 2) olarak ikiye ayrılıp demografik ve klinik özellikler kıyaslanmıştır. Buna göre her iki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları benzerdi ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11)

Tablo 11. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	PANS/PANDAS VAR (GRUP 1) (n:9)	PANS/PANDAS YOK (GRUP 2) (n:21)	P
Yaş	10,0±2,5	9,1±1,9	0,324
Cinsiyet			
Kız	2(%22,2)	7(%33,3)	0,543
Erkek	7(%77,8)	14(%66,7)	

Klinik öyküler PFAPA'lılarda PANS/PANDAS birlikteliğine göre kıyaslandığında iki grup arasında tonsillektomi öyküsü, adenoidektomi öyküsü ve uyku sorunu gibi parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı. Duyu hassasiyeti ise grup 1'de %100 (n:9) saptanırken, grup 2'de ise %28.6 oranında saptandı (**p<0,001**). İncelenen bir diğer parametre olan iştah sorunu ise grup 1'de %66.7 (n:6), grup 2'de %14.3 (n:3) olarak saptandı (**p: 0,004**).(Tablo 12)

Tablo 12. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine göre klinik öykülerin karşılaştırılması

PFAPA'lı olgularda tanı anından itibaren geçen süre, atak sıklığı, atak süresi, atak			
	PANS/PANDAS VAR (GRUP 1) (n:9)	PANS/PANDAS YOK (GRUP 2) (n:21)	P
Tonsillektomi			0,258
Evet	4(%44,4)	5(%23,8)	
Hayır	5(%55,6)	16(%76,2)	
Adenoidektomi			0,073
Evet	4(%44,4)	3(%14,3)	
Hayır	5(%55,6)	18(%85,7)	
Duyu hassasiyeti			<0,001
Evet	9(%100)	6(%28,6)	
Hayır	0(%0)	15(%71,4)	
İştahta azalma			0,026
Evet	6(%66,7)	5(%23,8)	
Hayır	3(%33,3)	16(%76,2)	
Uyku sorunu			0,073
Evet	4(%44,4)	3(%14,3)	
Hayır	5(%45,6)	18(%85,7)	

anında kullanılan tedavi gibi parametreler PANS/PANDAS birlikteliğine göre iki gruba ayrılıp karşılaştırıldığında bu parametreler arasında herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır.

PFAPA sendromu olan grup PANS/PANDAS'ın eşlik etmesi durumuna göre ikiye ayrıldığında PANS/PANDAS olanlarda DEHB %88.9 olmayan grupta ise %33.3 olarak saptandı (p:0.005). Anskiyete bozukluğu ise her iki grupta %33.3 olarak bulundu. OKB İSE PANS/PANDAS olan grubun tamamında gözlenirken diğer grupta %4.8 idi (p:0.01). Benzer olarak psikiyatrik komorbidite PANS/PANDAS grubunun tamamında spatanırken diğer grupta bu oran %33.3 idi (p:0.01). PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine göre görülen psikiyatrik bozukluklar ve komorbiditelerin karşılaştırılması tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine göre psikiyatrik bozukluklar ve komorbiditelerin karşılaştırılması

PFAPA grubu PANS/PANDAS birlikteliğine göre ikiye ayrılıp (grup 1: PANS/PANDAS var ve grup 2: PANS/PANDAS yok) uygulanan psikiyatrik tanı

	PANS/PANDAS VAR (n:9)	PANS/PANDAS YOK (n:21)	p
Psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü	3 (%33,3)	3(%14,3)	0,232
Psikiyatrik bozukluk Yok Var	0(%0) 9(%100)	6(%28,6) 15(%71,4)	0,073
DEHB	8(%88,9)	7(%33,3)	0,005
AB	3(%33,3)	7(%33,3)	0,99
DB	1(%11,1)	0(%0)	0,120
KOKGB	2(%22,2)	2(%9,5)	0,348
EN	0(%0)	1(%4,8)	0,506
TB	2(%22,2)	1(%4,8)	0,144
KB	0(%0)	2(%9,5)	0,338
OKB	9(%100)	1(%4,8)	0,001
Komorbidite Var Yok	9(%100) 0(%0)	7(%33,3) 14(%66,7)	0,001
Komorbiditeler			
OKB	6(%66,7)	0(%0)	<0,001
AB	3(%33,3)	1(%4,8)	0,035
TB	2(%22,2)	1(%4,8)	0,144
KOKG	2(%22,2)	2(%9,5)	0,348
DB	1(%11,1)	0(%0)	0,120
KB	0(%0)	1(%48)	0,506

ölçeklerine ait puanlar kıyaslandığında Grup 1'de CÖDÖ kaygı utangaçlık(p:0.04), CÖDÖ mükemmeliyetçilik (p<0,001), CÖDÖ sosyal problemler (p:0.028), CÖDÖ CGI T (p<0,001), DSM-DE (p:0.019), DSM-HA (p:0,04), DSM-T (p:0,02), CADÖ Mükemmeliyetçilik (p<0,001), CADÖ CGI-T (p:0,011), CADÖ-DSM Dikkatsizlik (p: 0,022), CADÖ DSM-Toplam (p:0,012), YALE kompülsiyon (p<0,001), YALE obsesyon (p<0,001), YALE-OBCS (p<0,001) puanları istatistiksel anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

CÖDÖ Karşıt Gelme (p:0,209), CADÖ Kaygı-Utangaçlık (p:0,563), CADÖ Sosyal Problemler (p:0,125), CADÖ DSM-Hiperaktivite (p:0,077) puanları PANS/PANDAS tanılı olgular ve tanılı olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Her iki grubun ölçeklerde aldığı ortalama değerler ve istatistiksel değerleri tablo 14’te özetlenmiştir.

Tablo 14. PFAPA hastalarında PANS/PANDAS birlikteliğine psikiyatrik tanı ölçek puanlarının karşılaştırılması

	PANS/PANDAS VAR (n:9)	PANS/PANDAS YOK (n:21)	P değeri
CÖDÖ KARŞIGELME	6,33±6,91	2,71±4,53	0,209
CÖDÖ KAYGI-UTANGAÇLIK	8,33±4,27	4,76±5,15	0,04
CÖDÖ MÜKEMMELİYETÇİLİK	11,89±2,32	3,76±3,45	<0,001
CÖDÖ SOSYAL PROBLEMLER	3,44±2,65	1,48±2,18	0,028
CÖDÖ CGI T	15,89±7,04	6,05±5,62	<0,001
DSM DE	13,33±6,58	6,67±6,61	0,019
DSMHA	16,78±9,11	5,95±6,75	0,004
DSM-T	30,11±12,19	12,33±12,32	0,002
CADÖ KARŞI GELME	10,33±8,63	5,19±4,95	0,137
CADÖ KAYGI UTANGAÇLIK	7,22±6,40	5,81±5,32	0,563
CADÖ MÜKEMMELİYETÇİLİK	11,89±2,85	3,95±2,93	<0,001
CADÖ SOSYAL PROBLEMLER	2,89±1,90	1,67±1,65	0,125
CADÖ CGI	11,89±5,75	5,90±5,74	0,011
CADÖ DSM DİKKATSİZLİK	13,22±5,21	7,29±6,36	0,022
CADÖ DSM HİPERAKTİVİTE	11,89±7,41	6,24±6,08	0,077
CADÖ DSM TOPLAM	25,11±11,14	13,52±10,88	0,012
YALE KOMPULSİYON	8,33±3,67	0,14±0,48	<0,001
YALE-OBSESYON	9,11±3,72	0,14±0,48	<0,001
Y0BCS	17,44±7,35	0,30±0,98	<0,001
Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.			

PFAPA grubunda öğretmen ve aile tarafından doldurulan Conners Derecelendirme Ölçeğine göre aynı alt ölçek puanları kendi aralarında tutarlı bulunmuştur. CÖDÖ ve CADÖ alt ölçekleri arasında korelasyonlar incelendiğinde; CÖDÖ DSM-H ve CÖDÖ DSM-T, CÖDÖ DSM-T ve CÖDÖ- CGI-T, CÖDÖ DSM-D ve CÖDÖ DSM-T arasında

yüksek korelasyon olduğu saptanmıştır. CÖDÖ-M ve CÖDÖ KG/ CÖDÖ DSM-D/ CADÖ KG/ CADÖ DSM- D; CÖDÖ KG ve CADÖ M; CÖDÖ DSM-D VE CADÖ M, CADÖ M VE CÖDÖ KG/ CADÖ KG/ CADÖ DSM-D/ CADÖ DSM-H; CADÖ KG ve CADÖ DSM-D/ CADÖ DSM-H arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmamıştır.

PFAPA olup PANS/PANDAS olmayan grupta öğretmen ve aile tarafından doldurulan Conners Derecelendirme Ölçeğine göre aynı alt ölçek puanları kendi aralarında tutarlı bulunmuştur. CÖDÖ ve CADÖ alt ölçekleri arasında korelasyonlar incelendiğinde; CÖDÖ DSM-T ve CÖDÖ DSM-DE, CÖDÖ DSM-T ve CÖDÖ- CGI-T, CÖDÖ DSM-T ve CÖDÖ DSM-HA, CADÖ DSM-HA ve CADÖ DSM-T, CADÖ DSM-D ve CADÖ DSM-T yüksek korelasyon saptanmıştır. PANS/PANDAS tanısı olan grup incelendiğinde ise öğretmen ve aile tarafından doldurulan Conners Derecelendirme Ölçeğine göre CÖDÖ-Mükemmeliyetçilik ile CADÖ-Mükemmeliyetçilik hariç aynı alt ölçekler kıyaslandığında alt ölçek puanları kendi aralarında tutarlı bulunmuştur. CÖDÖ ve CADÖ alt ölçekleri arasında korelasyonlar incelendiğinde; CADÖ CGI-T ve CADÖ M DSM-H, CÖDÖ DSM-T ve CADÖ DSM-T, CÖDÖ KG ve CÖDÖ- CGI-T, CÖDÖ M ve CADÖ KG arasında yüksek korelasyon olduğu gözlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Enflamasyon ve psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olduğuna dair birçok yeni kanıt son yıllarda yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır. Psikiyatrik bozuklukların proenflamatuvar, enflamatuvar mediatörler ve enflamasyon sürecindeki değişiklikler güncelliğini koruyan bir araştırma alanıdır. Ataklarla seyreden kronik enflamatuvar hastalıkların otoimmün seyrine bağlı olarak bu hastalıklara nöropsikiyatrik semptom ve ruhsal bozuklukların eşlik edebileceği yaygın bir hipotezdir.

PFAPA sendromu çocukluk çağında görülen periyodik ateşin en yaygın nedenidir.¹⁶⁶ İnflamatuvar bir hastalık olan PFAPA sendromunda hastaların yaşam kalitesi ve ruhsal bozuklukları henüz literatürde yaygın bir çalışma konusu değildir. Bununla birlikte, ateş ataklarının günlük aktiviteler, okul ve aile işlevleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.¹¹² Grimwood ve arkadaşları tarafından PFAPA sendromunun yaşam kalitesi üzerinde büyük bir olumsuz etki yarattığını, psikososyal işlevselliği ve yorgunluğu güçlü bir şekilde etkilediğini göstermiştir.¹³¹ PFAPA iyi huylu bir hastalık gibi görünse de, sık hastane başvurularına neden olduğu ve çocuğun günlük rutin aktivitelerini etkilediği için önemli bir stres kaynağıdır.^{129, 130, 167} Çalışmamızda literatürde bulunan kronik hastalıklar, inflamasyon, periyodik ateşe bağlı gelişen psikiyatrik bozukluklar ve yaşam kalitesine etkisi çalışmaları ışığında PFAPA sendromundaki bulgularımızı irdeledik. Literatürde PANS / PANDAS ve PFAPA birlikteliğini araştıran çalışma bulunmaması nedeniyle çalışmamızın, çocukluk çağında immun sistemin tetiklediği ruhsal bozukluklar açısından literatüre katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

PFAPA sendromlu grup ile kontrol grubunda yaş dağılımı benzerdi. PFAPA sendromlu grup erkek cinsiyet ağırlıktaydı. Erkek cinsiyetin fazla görülmesi literatür ile benzer bir bulguydu.¹⁶⁸ Her iki grup arasında sosyodemografik özellikler, aile yapısı, anne baba özellikleri açısından sadece baba eğitim durumu konusunda istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca PFAPA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek oranda prematür doğum (%13.3) ve küvöz öyküsü (%16.7) mevcuttu. Oades ve

arkadaşlarının çalışmasında DEHB'li çocuk ve ergenlerde yüksek serum sitokinleri ile indeks gebeliğin gebelik/perinatal özellikleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Artmış IFN-g ile daha kısa gebelik ve daha düşük doğum ağırlığı, azalmış TNF-a ile obstetrik sorunlar ve artmış IL-6 ile babanın sigara içmesi arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir.¹⁶⁹ Bu durumun PFAPA açısından predispozan özelliği olduğu yorumu yapılabilir fakat literatürde bu görüşü destekleyecek net bir bilgi bulunamadı. Bu açıdan prematuritenin PFAPA ve PANDAS/PANS birlikteliğine etkisi olabileceği ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

PFAPA geç çocukluk dönemine kadar devam edebilir ve birçok vakada hastalığın belirtileri yıllarca görülebilir. Aktif kronik hastalıklar tedavi sırasında veya sonrasında hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilecek ruhsal bozukluklara zemin hazırlamaktadır.¹ Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, bu durumun PFAPA sendromlu çocuklarda yaşam kalitesinde bozulma, duygusal/davranışsal sorunlar ve okul devamsızlığı gibi önemli sorunlara neden olduğu bildirilmiştir.^{130, 131} Gözlemsel bir kohort çalışmasında, Grimwood ve arkadaşları PFAPA'lı çocukların yaşam kalitesini Ailevi Akdeniz Ateşi olan çocuklardan bile daha kötü olarak tanımlamıştır.¹³¹ Bu tabloda psikiyatrik bozuklukların da kliniğe eşlik etmesinin katkısı olabilir. Çalışmamızda PFAPA sendromlu çocuklarda psikiyatrik bozukluk görülme oranı %80 olup kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksektir. Ayrıca bu grupta çalışma öncesi psikiyatrik ilaç kullanım oranı ise %20 olarak saptanmıştır.

Nalbantoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PFAPA'lı hastaların normal çocuklara kıyasla önemli ölçüde uyku bozukluğu yaşadığı gösterilmiştir.¹²⁸ Çalışmamızda uyku sorunu yaşama PFAPA'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Ayrıca PFAPA'lı gruptaki PANS/PANDAS olanlar ve PANS/PANDAS olmayanlara göre kıyaslandığında PANS/PANDAS olan grubun duyu hassasiyeti ve iştah sorununu da daha fazla yaşadıkları saptanmıştır. ARFID (kaçıngan/kısıtlayıcı gıda alımı bozukluğu); duygusal bir özellik veya endişe nedeniyle yemekten kaçınmayı ve yemeye ilgi duymamayı içeren “Seçici yeme bozukluğu” olarak bilinir. McKnight ve ark. PFAPA'lı çocuklarla ilgili yaptığı bir çalışma sonucunda çocukların ARFID tanımıyla çoğu belirtiler açısından örtüştüğünü göstermektedir.¹²⁹

Çocuklarda ve ergenlerde bir dizi nöropsikiyatrik bozukluğun patogeneğinde inflamasyonun rolünü değerlendiren literatür son yıllarda önemli ölçüde artmıştır.¹⁷⁰ PFAPA sendromu etiyolojisinde doğal immün sistemdeki olası bir düzensizlik vurgulanarak otoinflamatuvar mekanizmalar incelenmektedir.¹⁷¹ İmmunolojik çalışmalarda CRP, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IFN-gamma düzeylerinin bu hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁷¹ Benzer özellikler bazı psikiyatrik bozukluklarda da bulunmaktadır. Aynı şekilde anksiyete bozukluğu olan çocuklarda CRP, TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{170, 172} Ancak bu immünolojik aktörlerin anksiyete bozukluğunda gözlenen artan stres nedeniyle mi yükseldiği yoksa immünolojik mekanizmaların mı anksiyete bozukluğuna neden olduğu net değildir.¹²⁷ Dowlati ve arkadaşlarının MDB'ta sitokinleri değerlendirdikleri metaanalizde depresyonu olmayan deneklerle kıyaslandığında depresif kişilerde önemli ölçüde daha yüksek bir interlökin (IL)-6 ve TNF-a konsantrasyonu bulundu.¹⁷³ OKB ve/veya TS veya tik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde enflamasyonu araştıran çalışmalar genel olarak inflamatuvar mediatörlerin arttığını bildirmiştir.^{174, 175}

Sydenham koresindeki motor ve psikiyatrik semptomların birlikteliğine ilişkin onlarca yıllık klinik gözlemler, 1990'larda A grubu streptokok enfeksiyonlarının tiklere veya obsesif-kompulsif bozukluğa neden olabileceğine dair benzer bir hipotez ortaya çıkardı. Bu klinik durum PANDAS olarak tanımlandı.⁸⁶ Mevcut sınıflandırmada PANDAS; daha geniş bir kategoriye sahip, birincil tetikleyiciler konusunda agnostik olan fakat altta yatan inflamatuvar bir aracı olduğunu varsayan PANS içine alınır.¹⁴⁴ PANDAS, tiklerin veya obsesif-kompulsif bozukluğun (OKB) başlangıcını streptokok enfeksiyonu tarafından tetiklenen bağışıklık mekanizmalarına bağlar; Tanım gereği PANS ise ne etiyolojiyi ne de mekanizmayı belirtmez, ancak çoğu durumda bir otoimmün mekanizma olduğu varsayılır.¹⁴⁵ Bu tanımlamalardan dolayı PANS ve PANDAS'ı tek bir değişken olarak çalışmamıza dahil ettik. PANDAS/PANS'ın PFAPA gibi ataklar halinde seyretmesi, inflamasyon temelli patogenezi göz önüne alındığında ortak immün yollar ve ruhsal klinik belirtiler arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Analizimizde PFAPA sendromlu çocuklarda PANS/PANDAS görülme oranını %30 olarak saptadık, bu oran kontrol grubunda %3.3'tü. PFAPA sendromlu çocuklarda PANS/PANDAS görülme sıklığı belirgin bir şekilde artmaktadır. PANS/PANDAS komorbiditesi olan ve olmayan PFAPA hastalarında yaş ve cinsiyet dağılımı konusunda ise farklılığa rastlanmadı

Pediyatrik nöropsikiyatrik hastalıklarda beyin omurilik s visinde sitokinlerin incelenmesi sonucunda OKB hastalarında tip 1 sitokinlerin baskın olduğu görülmüştür. ¹⁷⁶ Sivri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TNF-  düzeyi pediatrik OKB’li hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. ¹⁷⁷ Ayrıca OKB’li olgularda TNF-  düzeyinin yüksek olmasının OKB etyolojisinde otoimmunit yle ilişkili olan Th1 aracılı immun yanıtın önemli olmasıyla ilişkili olabileceği öne s r lm ştir. ¹⁷⁸ PANDAS vb hastalıklarda SSS ‘ne patolojik değişiklikler doğrudan doğruya immun kompleks bağlanması bir sonucudur. ¹⁷⁹ Bazal ganglionlarda etkilenme olduğu bilinen ve OKB belirtilerinin çok sık eşlik ettiği PANDAS’ta TNF-alfa düzeylerinde değişimin gösterilmesi ve TNF-  geninde mutasyon saptanması ve PANDAS ve SK gibi hastalıklarda plazmaferez ve intravenöz immünglobulin uygulamalarının etkili olması TNF-alfa’nın önemine işaret edeceği d ş n lm ştir. ¹⁸⁰ OKB’nin poststreptokokal otoimmünitenin bir tezahürü olduğu PANDAS gibi otoimmün patolojisi veya sistematik otoimmün hastalıkları olan bireylerin genellikle IL-6 ve TNF-  gibi proinflatuar sitokinlerin üretiminde artış sergiledikleri bilinmektedir. ¹⁸¹ TNF- , IL-6 ve IL-1  doğuştan gelen bağışıklık yanıtının aracılarıdır ve PANS/PANDAS ve diğer hastalıkların patogeneğinde yaygın olarak yer almaktadır. ⁷⁰

Kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte PFAPA Sendromu etiyolojisinde de viral ve otoimmün mekanizmalar ve immün sistemde disregülasyon olduğu ve bunun sonucunda TNF-alfa ve IL-6 seviyelerinde artış olduğu ileri sürülmektedir. ^{98, 100, 106} PFAPA hastalarının serumunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek IL-1 , IL-6, TNF-  seviyeleri olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. ¹²² özetle özellikle PANDAS /PANS ve PFAPA arasında IL-6, TNF-  gibi proenflatuar sitokinlerin ortak immun etyolojili olduğu düşünülebilir. Ancak bunların psikopatolojilerle ne kadar ilişkilendirilebileceğine yönelik büyük örneklem grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında PFAPA sendromlu çocuklarda daha yüksek oranda dikkat eksikliği ve hiperkativite bozukluğu(%50), obsesif kompülsif bozukluk(%33.3), anksiyete bozukluğu(%33.3), tik bozukluğu(%10) görülmektedir. Erkek cinsiyet, mükemmeliyetçi ve DEHB, OKB ağırlıklı profil bugüne kadar PANS/PANDAS tanımlanan fenotipik özelliklerle de örtüşmektedir. ⁸⁶ Oades ve

arkadaşlarının çalışmasında artan sitokinler ile DEHB'nin belirli semptomları, özellikle de artan IL-13 (anti-enflamatuar) ve dikkatsizlik ile artan IL-16 (proenflamatuar) ve hiperaktivite arasında bir korelasyon bulunmuştur.¹⁸² Ayrıca PFAPA grubu kendi içerisinde de PANDAS/PANS varlığına göre karşılaştırıldığında DEHB ve OKB nin PANDAS /PANS grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Ortak patogenezlere rağmen oluşan bu tabloda nedensellik ilişkisi saptanamaz. PFAPA sendromu ve bu psikiyatrik bozuklukların ortak bir etiyoloji ile mi ortaya çıktığı veya birbirini predikte mi ettiği yoksa bağımsız iki sürece bağlı sonuçlar mı olduğunu anlamak için randomize, kontrollü izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

FMF ve PFAPA patogenezinde rol oynayan bazı yollar benzerlikler göstermektedir. FMF'te stres sonrası sempatik sistemin aktivasyonu; IL-1 β salgılanmasına yol açan katekolaminlerin salınımını başlatır, cAMP sinyal yolu protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonu yoluyla inflamazomun aktivasyonu ve REDD1'in (gelişim ve DNA hasar yanıtlarında düzenlenir) gen ekspresyonunda artış meydana gelir.¹⁸³ PFAPA'nın patogenezinde benzer şekilde IL-1 β aktivasyonunu ve inflamazomlar da rol oynar.¹⁸⁴ FMF'te anksiyete ve depresyon sık rastlanan psikiyatrik bozukluklardır.¹⁸⁵ Çalışmamızda PFAPA grubunda, literatürde FMF'te görülen ruhsal bozuklukların fenotipine benzer bozukluklar saptanmıştır. Bu durumun ortak etiyolojik yollara da periyodik ateşin klinik doğasına da bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

PFAPA'lı hastaların tonsillerinde yaygın olarak görülen mikrobiyotanın nörodejeneratif hastalıklarda da görülebileceği öne sürülmektedir.^{186, 187} PFAPA sendromunda tonsillektomi tedavi seçeneklerinden biridir. Forsvoll ve ark. yaptığı çalışmada tonsillektomi %92 oranında küratif saptanmıştır.¹⁸⁸ Çalışmamızda PANS/PANDAS saptanan PFAPA hastalarında diğerlerine göre tonsillektomi öyküsü olan çocukların dağılımında oransal olarak fazlalık olmasına rağmen (%44,4 ; %23,8) istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. PFAPA sendromlularda tonsillektominin PANS/PANDAS görülmesine etkisi olmadığı sonucu çıkarılabileceği gibi örneklem grubunun daha büyük olduğu çalışmalarda farklı sonuçlar çıkabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Periyodik ateşin en sık nedenlerinden olan PFAPA sendromunda atak sayısı, şiddeti ve stres ilişkisi belirsizdir. Bir başka periyodik ateş nedeni olan FMF’li çocuk hastaların ortalama depresyon ve anksiyete skorlarının atak sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.¹⁸⁹ Levinsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stresli ve daha az stresli dönemler doğrulandıktan ve karşılaştırıldıktan sonra daha az stresli ikinci döneme (kontrol) kıyasla ilk stresli dönemde çocukların daha yüksek yüzdeyle en az bir PFAPA atağı yaşadığı gösterilmiş ve atak sayısı stresli dönemde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.¹⁹⁰ Bir başka çalışmada PFAPA ve FMF’te stresin atak gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve psikolojik faktörler ile ataklar arasında yakın ilişki olduğu düşünülmüştür.¹⁸³ PANS/PANDAS; klinik özellikleri olan obsesyonlar, kaygı, uyku bozukluğu, duygusal değişkenlik, depresyon, asabiyete vb. davranışsal belirtiler nedeniyle çocuk ve ergenler için stres faktörü oluşturmaktadır. Çalışmamızda PANS/PANDAS saptanan ve saptanmayan PFAPA olguları kıyaslandığında atak sayısı ve atak süresi konusunda iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın hasta ve sağlıklı grubunda yaş cinsiyet eşleşmesinin yapılmaması, geriye dönük bilgi elde ederken ailelerin güncel bilgiye ulaşmada ve ruhsal tetiklenmeleri hatırlamada güçlüklerinin olabileceği kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

5.SONUÇ

PFAPA sendromlu çocuklarda PANS/PANDAS ve ruhsal bozukluk görülme oranı artmaktadır. Bu durumun ortak immün mekanizmalar ve enflamasyona bağlı olduğu düşünülebilir ancak; ortak etiyoloji ve nedensellik ilişkisinin kanıtsal olarak ortaya konabilmesi için daha geniş olgu sayısı ile prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

PFAPA ya PANDAS/PANS eşlik etmesi her iki bozukluğun tanı koyma sürecinde ve tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle PFAPA’da sık görülen ruhsal bozukluklar olan DEHB, OKB nin psikofarmakolojik tedavi süreçlerinde enflamasyona yönelik müdahalelerin tedavi etkinliğini ne ölçüde belirleyeceği de dikkate alınmalıdır.

PANDAS/PANS grubunda duyu hassasiyeti ve iştah güçlüklerinin beslenme güçlüğüne neden olması büyüme gelişmeyi etkileyebileceği gibi ruhsal tedavilere duyu bütünleme ve duyarsızlaştırma yöntemlerinin eklenebileceğini düşündürmektedir.

PFAPA hastalarında PANDAS PANS olan grupta CADÖ mükemmeliyetçilik, dikkat eksikliği, klinik şiddet; CÖDÖ de kaygı, utangaçlık, mükemmeliyetçilik, DSM Dikkat eksikliği ve DSM Hiperaktivite alt ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu, PFAPA grubu kendi içerisinde de PANDAS/PANS varlığına göre karşılaştırıldığında DEHB ve OKB’nin PANDAS /PANS grubunda daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu özellikli grubun PANDAS/PANS’ın PFAPA içerisinde atakları tetikleyici veya her iki bozukluğun birikici inflamatuvar etkisi ile birliktelik gösteren spesifik bir fenotipik grup olabileceğini düşündürür.

Romatolojik ve immünolojik hastalıkların psikososyal nedenlerle veya ortak otoimmün-enflamatuvar yolları açısından çocuk ergen ruh sağlığı birimi ile ortak takip edilmesi, tanıdan tedaviye bu olgulara multidisipliner yaklaşılması gereklidir.

6. KAYNAKLAR

1. **Pless IB, Cripps HA, Davies JMC, Wadsworth MEJ.** Chronic Physical Illness In Childhood: Psychological And Social Effects In Adolescence And Adult Life. *Developmental Medicine & Child Neurology* **2008**; 31(6): 746-755.
2. **.Mrazek D.** Chronic pediatric illness and multiple hospitalizations. *Child and Adolescent Psychiatry: a Comprehensive Textbook, Second Edition*. Baltimore: Williams and Wilkins **1996**: 1058-66.
3. **İnal-Emiroğlu FN, Akay AP.** Kronik hastalıklar, hastaneye yatış ve çocuk. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2008**; 22(2): 99-105.
4. **Dongen-Melman JEWM, Sanders-Woudstra JAR.** Psychosocial Aspects Of Childhood Cancer: A Review Of The Literature. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **1986**; 27(2): 145-180.
5. **Gökler B.** Ölümçül hastalık karşısında çocuk aile ve hekim. A. Ekşi (Yay. haz.). *Ben Hasta Değilim* **1999**
6. **Bovis F, Consolaro A, Pistorio A, Garrone M, Scala S, Patrone E, Rinaldi M, Villa L, Martini A, Ravelli A, Ruperto N, Paediatric Rheumatology International Trials O.** Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report (JAMAR) in 54 languages across 52 countries: review of the general methodology. *Rheumatol Int* **2018**; 38(Suppl 1): 5-17.
7. **Leone V, Wyllie R, Foster H.** Chronic arthritis in children and adolescents. *Medicine* **2010**; 38(4): 177-184.
8. **Yakar T.** Okul öncesi dönem çocuklarının kullandıkları liderlik stratejilerinin oyun bağlamında incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Çukurova Üniversitesi, Adana, **2019**.
9. **Vaskivska HO, Palamar SP, Kondratiuk SG, Zhelanova VV.** Psychodidactic determinants of the development of children of preschool age. *Wiadomości Lekarskie* **2018**; 6(71): 1207-1214.
10. **Schweinhart LJ, Berrueta-Clement JR, Barnett WS, Epstein AS, Weikart DP.** Effects of the Perry Preschool Program on Youths Through Age 19. *Topics in Early Childhood Special Education* **1985**; 5(2): 26-35.
11. **Prugh DG, Eckhardt L.** Children's reactions to illness, hospitalization and surgery. *Comprehensive textbook of psychiatry/II* **1976**: 2100-2108.
12. **Pfeffer CR.** Childrens reactions to illness, hospitalization and surgery. *Comprehensive Text book of Psychiatry 4th edition*. Edited by Kaplan Hand Saddock B. Baltimore Williams and Wilkins **1985**
13. **Ekşi A** Kronik ve Fatal Hastalıklarda Yaklaşım, Ed: Neyzi O. *Pediatrici*, Ankara: Nobel Kitabevi. **1990**.
14. **LA Hersov.** Psychiatric Disorders in Childhood, In: J O Forfar, GCA, *Textbook of Pediatrics* Edinburgh: Churchill Livingstone. **1984**.
15. **Lindsay M** Emotional Management, In: JD Baum *Care of the Child with Diabetes* London: Churchill Livingstone. **1985**.

16. **O Öztürk** *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 10 ed., Ankara. Tuna Matbaacılık, **2008**.
17. **Anthony KK, Schanberg LE**. Assessment and Management of Pain Syndromes and Arthritis Pain in Children and Adolescents. *Rheumatic Disease Clinics of North America* **2007**; 33(3): 625-660.
18. **Gortmaker SL, Walker DK, Weitzman M, Sobol AM**. Chronic Conditions, Socioeconomic Risks, and Behavioral Problems in Children and Adolescents. *Pediatrics* **1990**; 85(3): 267-276.
19. **Seigel WM, Golden NH, Gough JW, Lashley MS, Sacker IM**. Depression, self-esteem, and life events in adolescents with chronic diseases. *Journal of Adolescent Health Care* **1990**; 11(6): 501-504.
20. **Patterson J, Blum RW**. Risk and resilience among children and youth with disabilities. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* **1996**; 150(7): 692-698.
21. **Parlaz EA, Tekgöl N, Karademirci E, Öngel K**. Ergenlik dönemi: fiziksel büyüme, psikolojik ve sosyal gelişim süreci. *Turkish Family Physician* **2012**; 3(2): 10-16.
22. **Quinn CA, Rollock D, Vrana SR**. A test of Spielberger's state-trait theory of anger with adolescents: Five hypotheses. *Emotion* **2014**; 14(1): 74.
23. **Rosina R, Crisp J, Steinbeck K**. Treatment adherence of youth and young adults with and without a chronic illness. *Nursing & health sciences* **2003**; 5(2): 139-147.
24. **Lowth M**. Managing anger in adolescents. *Practice Nurse* **2015**; 45(12): 18-23.
25. **Buhlmann U, Fitzpatrick SB**. Caring for an adolescent with a chronic illness. *Primary Care: Clinics in Office Practice* **1987**; 14(1): 57-68.
26. **Cerreto MC, Travis LB**. Implications of Psychological and Family Factors in the Treatment of Diabetes. *Pediatric Clinics of North America* **1984**; 31(3): 689-710.
27. **Ekşi A**. Hastanede Refakat Kalan Annelerle Yapılan Toplantıların Öğrettikleri, 12. Ulusal Psikiatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi. **1986**.
28. **Bulanda RE, Majumdar D**. Perceived parent-child relations and adolescent self-esteem. *Journal of child and family studies* **2009**; 18:203-212.
29. **Ahn J-A, Lee S**. Peer Attachment, Perceived Parenting Style, Self-concept, and School Adjustments in Adolescents with Chronic Illness. *Asian Nursing Research* **2016**; 10(4): 300-304.
30. **Taylor A, Wilson C, Slater A, Mohr P**. Self-esteem and body dissatisfaction in young children: Associations with weight and perceived parenting style. *Clinical Psychologist* **2012**; 16(1): 25-35.
31. **Altay N, Arpacı T, Kılıçarslan Toruner E**. Kanser tanısıyla izlenen adölesanların algıladıkları ebeveynlik tutumları ve benlik saygıları arasındaki ilişki. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*; 11(4): 298-305.
32. **Battle CU**. Chronic Physical Disease: Behavioral Aspects. *Pediatric Clinics of North America* **1975**; 22(3): 525-531.
33. **Cousino MK, Hazen RA**. Parenting Stress Among Caregivers of Children With Chronic Illness: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Psychology* **2013**; 38(8): 809-828.
34. **Bendor SJ**. Anxiety and Isolation in Siblings of Pediatric Cancer Patients. *Social Work in Health Care* **1990**; 14(3): 17-35.

35. **Limbers CA, Skipper S.** Health-related quality of life measurement in siblings of children with physical chronic illness: A systematic review. *Families, Systems, & Health* **2014**; 32(4): 408-415.
36. **Laske C, Zank M, Klein R, Stransky E, Batra A, Buchkremer G, Schott K.** Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry research* **2008**; 158(1): 83-86.
37. **Papakostas GI, Shelton R, Kinrys G, Henry M, Bakow B, Lipkin S, Pi B, Thurmond L, Bilello J.** Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study. *Molecular psychiatry* **2013**; 18(3): 332-339.
38. **Geçtan E.** *Varoluş ve Psikiyatri*. Remzi Kitabevi, **1990**.
39. **Tuğçe Ö.** An immunological perspective on neurodevelopmental disorders. *Current Perspectives on Health Sciences* **2020**; 2(2): 44-50.
40. **Rivest S.** Interactions between the immune and neuroendocrine systems. *Progress in brain research* **2010**; 181:43-53.
41. **Raison CL, Lowry CA, Rook GA.** Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. *Archives of general psychiatry* **2010**; 67(12): 1211-1224.
42. **Meyer U, Schwarz MJ, Müller N.** Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology & Therapeutics* **2011**; 132(1): 96-110.
43. **Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW.** From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* **2008**; 9(1): 46-56.
44. **Haroon E, Raison CL, Miller AH.** Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* **2012**; 37(1): 137-162.
45. **Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR.** Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biological psychiatry* **2010**; 68(8): 748-754.
46. **Raison CL, Miller AH.** Is depression an inflammatory disorder? *Current psychiatry reports* **2011**; 13:467-475.
47. **Myint A-M, Kim YK, Verkerk R, Scharpé S, Steinbusch H, Leonard B.** Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J Affect Disord* **2007**; 98(1-2): 143-151.
48. **Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E.** Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biological Psychiatry* **2008**; 63(8): 801-808.
49. **Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B.** Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological psychiatry* **2011**; 70(7): 663-671.
50. **Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ.** Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord* **2012**; 141(1): 1-10.
51. **Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB.** Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study. *American Journal of Psychiatry* **2011**; 168(12): 1303-1310.

52. **Vostrikov VM, Uranova NA, Orlovskaya DD.** Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. *Schizophrenia research* **2007**; 94(1-3): 273-280.
53. **Hart BL.** Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **1988**; 12(2): 123-137.
54. **Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ.** The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* **2015**; 9372-372.
55. **Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ.** Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **2007**; 6(3): 219-233.
56. **Altshuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, Hellemann G, Vinters HV.** Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disorders* **2010**; 12(5): 541-549.
57. **Banasr M, Duman RS.** Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biological psychiatry* **2008**; 64(10): 863-870.
58. **Ongür D, Drevets WC, Price JL.** Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1998**; 95(22): 13290-13295.
59. **Steiner J, Bogerts B, Schroeter ML, Bernstein H-G.** S100B protein in neurodegenerative disorders. *cclm* **2011**; 49(3): 409-424.
60. **Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G, Suslow T, Peters M, Kaestner F, Heindel W.** Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2007**; 31(2): 361-364.
61. **Steiner J, Marquardt N, Pauls I, Schiltz K, Rahmoune H, Bahn S, Bogerts B, Schmidt RE, Jacobs R.** Human CD8+ T cells and NK cells express and secrete S100B upon stimulation. *Brain, behavior, and immunity* **2011**; 25(6): 1233-1241.
62. **Falcone T, Fazio V, Lee C, Simon B, Franco K, Marchi N, Janigro D.** Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents? *PLoS One* **2010**; 5(6): e11089-e11089.
63. **Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE.** Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia — Original research and meta-analysis. *Psychiatry Research* **2009**; 167(1-2): 66-72.
64. **Schwartz M, Butovsky O, Brück W, Hanisch U-K.** Microglial phenotype: is the commitment reversible? *Trends in Neurosciences* **2006**; 29(2): 68-74.
65. **Rapanelli M, Frick LR, Horn KD, Schwarcz RC, Pogorelov V, Nairn AC, Pittenger C.** The histamine H3 receptor differentially modulates mitogen-activated protein kinase (MAPK) and Akt signaling in striatonigral and striatopallidal neurons. *Journal of Biological Chemistry* **2016**; 291(40): 21042-21052.
66. **Asken MJ, Grossman D, Christensen LW.** American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. Archibald, Herbert C., and Read D. Tuddenham. "Persistent Stress Reaction after Combat: A 20-Year Follow-Up." *Archives of General Psy. Therapy* **2007**; 45(10): 2317-25.

67. **Bauman M, Iosif A, Ashwood P, Braunschweig D, Lee A, Schumann C, Van de Water J, Amaral D.** Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey. *Translational psychiatry* **2013**; 3(7): e278-e278.
68. **Mostafa GA, Shehab AA, Al-Ayadhi LY.** The link between some alleles on human leukocyte antigen system and autism in children. *Journal of neuroimmunology* **2013**; 255(1-2): 70-74.
69. **Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H.** Decreased TNF- α and NK activity in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* **2004**; 29(7): 945-952.
70. **Gray SM, Bloch MH.** Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Current psychiatry reports* **2012**; 14220-228.
71. **Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, Bielau H, Ullrich O, Bernstein H-G, Bogerts B.** Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathologica* **2006**; 112(3): 305-316.
72. **Tilleux S, Hermans E.** Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *Journal of Neuroscience Research* **2007**; 85(10): 2059-2070.
73. **Pacheco R, Gallart T, Lluís C, Franco R.** Role of glutamate on T-cell mediated immunity. *Journal of Neuroimmunology* **2007**; 185(1-2): 9-19.
74. **Schwartz M.** Protective autoimmunity against the enemy within: fighting glutamate toxicity. *Trends in Neurosciences* **2003**; 26(6): 297-302.
75. **McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J.** Inflammation, Glutamate, and Glia in Depression: A Literature Review. *CNS Spectrums* **2008**; 13(6): 501-510.
76. **Yüksel C, Öngür D.** Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biological psychiatry* **2010**; 68(9): 785-794.
77. **Shalev H, Serlin Y, Friedman A.** Breaching the blood-brain barrier as a gate to psychiatric disorder. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* **2009**; 2009278531-278531.
78. **Pereira A, Jr., Furlan FA.** On the role of synchrony for neuron-astrocyte interactions and perceptual conscious processing. *J Biol Phys* **2009**; 35(4): 465-480.
79. **Cotter DR, Pariante CM, Everall IP.** Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Research Bulletin* **2001**; 55(5): 585-595.
80. **Uranova NA, Zimina IS, Vikhрева OV, Krukov NO, Rachmanova VI, Orlovskaya DD.** Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry* **2010**; 11(3): 567-578.
81. **Graus F, Saiz A, Dalmau J.** Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *Journal of Neurology* **2009**; 257(4): 509-517.
82. **Isingrini E, Belzung C, Freslon J-L, Machet M-C, Camus V.** Fluoxetine Effect on Aortic Nitric Oxide-Dependent Vasorelaxation in the Unpredictable Chronic Mild Stress Model of Depression in Mice. *Psychosomatic Medicine* **2012**; 74(1): 63-72.
83. **Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E.** Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience* **2006**; 7(1): 41-53.

84. **Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, Trifiletti RR.** Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatric Neurology* **2004**; 30(2): 107-110.
85. **Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH.** Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. *Movement Disorders* **2004**; 19(4): 406-415.
86. **Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK, Lougee L.** Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections: Clinical Description of the First 50 Cases. *American Journal of Psychiatry* **1998**; 155(2): 264-271.
87. **Kayser MS, Dalmau J.** The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **2011**; 23(1): 90-97.
88. **van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitemaker A, Caspers E, Luurtsema G, Windhorst AD, Cahn W, Lammertsma AA, Kahn RS.** Microglia Activation in Recent-Onset Schizophrenia: A Quantitative (R)-[11C]PK11195 Positron Emission Tomography Study. *Biological Psychiatry* **2008**; 64(9): 820-822.
89. **Giedd JN.** MRI Assessment of Children With Obsessive-Compulsive Disorder or Tics Associated With Streptococcal Infection. *American Journal of Psychiatry* **2000**; 157(2): 281-283.
90. **Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Ceroveck A, Goldstein-Müller B, Spellmann I, Hetzel G, Maino K, Kleindienst N, Möller HJ, Arolt V, Riedel M.** The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Molecular Psychiatry* **2006**; 11(7): 680-684.
91. **Postal M, Costallat LTL, Appenzeller S.** Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *CNS Drugs* **2011**; 25(9): 721-736.
92. **Graus F, Boronat A, Xifro X, Boix M, Svigelj V, Garcia A, Palomino A, Sabater L, Alberch J, Saiz A.** THE EXPANDING CLINICAL PROFILE OF ANTI-AMPA RECEPTOR ENCEPHALITIS. *Neurology* **2010**; 74(10): 857-859.
93. **Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florange N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J.** Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* **2013**; 12(2): 157-165.
94. **Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, Coles AJ, Vincent A, Lennox BR.** Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *Journal of neurology* **2011**; 258(4): 686-688.
95. **Hegvik T-A, Instanes JT, Haavik J, Klungsoyr K, Engeland A.** Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and autoimmune diseases are modified by sex: a population-based cross-sectional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **2018**; 27(5): 663-675.
96. **Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR.** Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *The Journal of Pediatrics* **1987**; 110(1): 43-46.
97. **Frenkel J, Kuis W.** Overt and occult rheumatic diseases: the child with chronic fever. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* **2002**; 16(3): 443-469.

98. **Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *The Journal of Pediatrics* **1999**; 135(1): 98-101.
99. **Long SS.** Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (PFAPA)—What it isn't. What is it? *The Journal of Pediatrics* **1999**; 135(1): 1-5.
100. **John CC, Gilsdorf JR.** Recurrent fever in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **2002**; 21(11): 1071-1077.
101. **Scholl PR.** Periodic fever syndromes. *Current Opinion in Pediatrics* **2000**; 12(6): 563-566.
102. **Kasapçopur Ö, Arisoy N.** PFAPA sendromu. *Türk Pediatri Arşivi* **2009**; 44(3): 80-83.
103. **Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, Brown MR, Edwards KM, Ward MM, Colbert RA, Sun H-W, Wood GM, Barham BK, Jones A, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Athreya B, Barron KS, Kastner DL.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2011**; 108(17): 7148-7153.
104. **Brown KL, Wekell P, Osla V, Sundqvist M, Sävman K, Fasth A, Karlsson A, Berg S.** Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr* **2010**; 1065-65.
105. **Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S.** Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-Gamma in Behçet's Disease. *The Journal of Dermatology* **2003**; 30(8): 602-607.
106. **Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E.** Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Pdiatrica* **2008**; 97(8): 1090-1092.
107. **Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP.** The PFAPA syndrome in oral medicine: Differential diagnosis and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **2006**; 102(1): 35-39.
108. **Feder HM.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* **2000**; 12(3): 253-256.
109. **Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, Mori A, Brik R.** MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int* **2010**; 30633-636.
110. **Sampaio ICRM, Rodrigo MJ, Marques JGDPM.** Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *The Pediatric infectious disease journal* **2009**; 28(3): 254-255.
111. **Padeh S.** Periodic fever syndromes. *Pediatric Clinics* **2005**; 52(2): 577-609.
112. **Feder H, Salazar J.** A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta paediatrica* **2010**; 99(2): 178-184.
113. **Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, Edwards KM.** Periodic fever syndrome in children. *The Journal of pediatrics* **1999**; 135(1): 15-21.
114. **Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, Martini A.** Diagnosis and Management of Autoinflammatory Diseases in Childhood. *Journal of Clinical Immunology* **2008**; 28(S1): 73-83.

115. **Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, Cortis E, Calcagno G, Tommasini A, Consolini R.** Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* **2009**; 124(4): e721-e728.
116. **Padeh S.** Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). Erişim: (<http://www.uptodate.com/contents/search>). 2015.
Erişim Tarihi: 25/05/2023
117. **Zengin A, Kilic SS.** Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome)/Periyodik ateş, aftoz Stomatit, farenjit, servikal adenit sendromu (PFAPA sendromu). *The Journal of Current Pediatrics* **2009** 147-151.
118. **Cabral DA, Tucker LB.** Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *The Journal of pediatrics* **1999**; 134(1): 53-57.
119. **Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ.** Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* **1993**; 72(3): 184-196.
120. **Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM.** *Nelson textbook of pediatrics e-book*. Elsevier Health Sciences, **2007**.
121. **Shai Padeh M, Stoffman N, Berkun Y.** Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* **2008**; 10358-60.
122. **Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, Huss K, Fraunberger P, Malley JD, Zellerer S.** Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *European cytokine network* **2006**; 17(2): 90-97.
123. **Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM.** Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *The Journal of pediatrics* **2009**; 155(2): 250-253.
124. **Feder JR HM.** Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *The Pediatric infectious disease journal* **1992**; 11(4): 318-321.
125. **Hernández-Bou S, Giner M, Plaza AMa, Sierra JI, Martín Mateos MA.** PFAPA Syndrome: with regard to a case. *Allergologia et Immunopathologia* **2003**; 31(4): 236-239.
126. **Tasher D, Somekh E, Dalal I.** PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Archives of disease in childhood* **2006**; 91(12): 981-984.
127. **Donmez Y, Ozcan O, Tabel Y.** Coexistence of PFAPA syndrome with separation anxiety. *Medicine Science | International Medical Journal* **2018** (0): 1.
128. **Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B.** Assessment of sleep in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *The Turkish Journal of Pediatrics* **2021**; 63(4): 666.
129. **McKnight M.** Eating Disorders in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA).(Msc Thesis) Our Lady of the Lake University, ABD, **2020**.
130. **Sparud-Lundin C, Berg S, Fasth A, Karlsson A, Wekell P.** From uncertainty to gradually managing and awaiting recovery of a periodic condition- a qualitative study of parents' experiences of PFAPA syndrome. *BMC Pediatr* **2019**; 19(1): 99-99.
131. **Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V.** Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis* **2018**; 13(1): 132-132.

132. **Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE, Consortium PC.** 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.
133. **Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK.** Overview of treatment of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2017**; 27(7): 562-565.
134. **Salman N.** Çocuklarda Streptococcus Pyogenes İnfeksiyonları. *ANKEM Dergi* **2004**; 4:1841-53.
135. **Akpınar A.** Ergenlik döneminde obsesif kompulsif bozukluğun yaygınlığı. (Uzmanlık Tezi) Sağlık Bakanlığı Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İstanbul **2007**
136. **American Psychiatric A.** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing, **2022**.
137. **Asbahr FR, Negrão AB, Gentil V, Zanetta DMT, da Paz JA, Marques-Dias MJ, Kiss MH.** Obsessive-Compulsive and Related Symptoms in Children and Adolescents With Rheumatic Fever With and Without Chorea: A Prospective 6-Month Study. *American Journal of Psychiatry* **1998**; 155(8): 1122-1124.
138. **Sheppard B, Chavira D, Azzam A, Grados MA, Umaña P, Garrido H, Mathews CA.** ADHD prevalence and association with hoarding behaviors in childhood-onset OCD. *Depress Anxiety* **2010**; 27(7): 667-674.
139. **Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C, Arcangeli F.** Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in referred children and adolescents. *Comprehensive Psychiatry* **2006**; 47(1): 42-47.
140. **Swedo SE.** Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Archives of General Psychiatry* **1989**; 46(4): 335.
141. **Cunningham MW.** Streptococcus and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol* **2012**; 24(4): 408-416.
142. **Carmona S, Proal E, Hoekzema EA, Gispert J-D, Picado M, Moreno I, Soliva JC, Bielsa A, Rovira M, Hilferty J, Bulbena A, Casas M, Tobeña A, Vilarroya O.** Ventro-Striatal Reductions Underpin Symptoms of Hyperactivity and Impulsivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* **2009**; 66(10): 972-977.
143. **Gaze C, Kepley HO, Walkup JT.** Co-occurring Psychiatric Disorders in Children and Adolescents With Tourette Syndrome. *Journal of Child Neurology* **2006**; 21(8): 657-664.
144. **Swedo SE, Leckman JF, Rose NR.** From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* **2012**; 2(2): 113.
145. **Gilbert DL.** Inflammation in tic disorders and obsessive-compulsive disorder: are pans and PANDAS a path forward? *Journal of child neurology* **2019**; 34(10): 598-611.
146. **Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Parker-Athill EC, Hanks CE, Lewin AB, Storch EA, Toufexis MD, Dadlani GH, Rodriguez CA.** Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2015**; 25(1): 14-25.

147. **Geller DA, March J.** Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* **2012**; 51(1): 98-113.
148. **Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K.** Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2015**; 25(1): 38-47.
149. **Swedo SE, Seidlitz J, Kovacevic M, Latimer ME, Hommer R, Lougee L, Grant P.** Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2015**; 25(1): 26-30.
150. **Williams KA, Swedo SE.** Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Research* **2015**; 1617144-154.
151. **Gaughan T, Buckley A, Hommer R, Grant P, Williams K, Leckman JF, Swedo SE.** Rapid Eye Movement Sleep Abnormalities in Children with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS). *J Clin Sleep Med* **2016**; 12(7): 1027-1032.
152. **Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale RC, Agalliu D, Williams K, Daines M, Hornig M, Chugani H, Sanger T, Muscal E, Pasternack M, Cooperstock M, Gans H, Zhang Y, Cunningham M, Bernstein G, Bromberg R, Willett T, Brown K, Farhadian B, Chang K, Geller D, Hernandez J, Sherr J, Shaw R, Latimer E, Leckman J, Thienemann M.** Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II-Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2017**; 27(7): 574-593.
153. **Kaufman J, Birmaher B, Brent DA, Ryan ND, Rao U.** K-SADS-PL. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2000**; 39(10): 1208.
154. **Battle DE.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Codas* **2013**; 25(2): 191-2.
155. **Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, Çak HT, Ünal D, Tıraş K, Aslan C, Kalaycı BM, Aydos BS, Kütük F, Taşyürek E, Karaokur R, Karabucak B, Karakök B, Karaer Y, Artık A.** [Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turk Psikiyatri Derg* **2019**; 30(1): 42-50.
156. **Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, Cicchetti D, Leckman JF.** Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale: reliability and validity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* **1997**; 36(6): 844-852.
157. **Karamustafahoğlu O.** Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Bursa Savaş Ofset, **1993**.
158. **Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ.** The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* **1989**; 28(4): 566-573.
- 159.S **Zaimoğlu AR, O Sabuncuoğlu.** Yale Genel Tik Ağrılığını Derecelendirme Ölçeğinin Güvenirlik Çalışması. in 5. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi. 1995. Ankara.

160. **Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN.** Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of abnormal child psychology* **1998**; 26279-291.
161. **Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E, Ak A, Özaydın L.** Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş/Uzun: Türk Çocukları için Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* **2011**; 14(3):
162. **Köroğlu E.** Amerikan psikiyatri birliği: psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş 4. Baskı (*Dsm-Iv-Tr*). (Köroğlu. E, Çev.). Ankara: Hekimler **2001**
163. **Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN.** The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of abnormal child psychology* **1998**; 26257-268.
164. **Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E, Ak A, Özaydın L.** Conners' parent rating scale long form-revised: factor structure, reliability and validity studies. *Turk J Child Adolesc Ment Health* **2011**; 18(1): 45-58.
165. **IBM Corp.** IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. **2011**
166. **Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR.** PFAPA SYNDROME. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **1989**; 8(9): 658.
167. **Hofer M.** Why and How Should We Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? *Pediatric Drugs* **2020**; 22(3): 243-250.
168. **Türkmen AV, Uzuner S, Taskin N.** PFAPA Sendromu ve Hereditör Periyodik Ates Sendromları/PFAPA Syndrome and Hereditary Periodic Fever Syndromes. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi* **2012**; 6(1): 24.
169. **Oades RD.** An exploration of the associations of pregnancy and perinatal features with cytokines and tryptophan/kynurenine metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders* **2011**; 3(4): 301-318.
170. **Mitchell RHB, Goldstein BI.** Inflammation in Children and Adolescents With Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* **2014**; 53(3): 274-296.
171. **Vigo G, Zulian F.** Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmunity Reviews* **2012**; 12(1): 52-55.
172. **Blom EH, Lekander M, Ingvar M, Åsberg M, Mobarrez F, Serlachius E.** Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs. *J Affect Disord* **2012**; 136(3): 716-723.
173. **Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL.** A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry* **2010**; 67(5): 446-457.
174. **Gabbay V, Coffey BJ, Guttman LE, Gottlieb L, Katz Y, Babb JS, Hamamoto MM, Gonzalez CJ.** A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2009**; 33(6): 967-971.
175. **Leckman JF, Katsoyich L, Kawikova I, Lin H, Zhang H, Krönig H, Morshed S, Parveen S, Grantz H, Lombroso PJ.** Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome. *Biological psychiatry* **2005**; 57(6): 667-673.

176. **Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM.** Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *The Journal of Immunology* **1997**; 159(6): 2994-2999.
177. **Sivri RÇ.** Pediatrik obsesif kompulsif bozukluk hastalarında sitokin ve kemokin düzeyleri.(Uzmanlık Tezi), Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya, **2016**.
178. **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**; 19(8): pyw027.
179. **Bayraktar E, Kala Y.** Obsesif-Kompulsif bozukluğun etyopatogenezinde yeni bir boyut: PANDAS. *Bull Clin Psychopharmacol* **2000**; 10144-152.
180. **Luleyap HU, Onatoglu D, Yilmaz MB, Alptekin D, Tahiroglu AY, Cetiner S, Pazarbasi A, Unal I, Avci A, Comertpay G.** 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.
181. **Petitto JM, Repetto MJ, Hartemink DA.** Brain-immune interactions in neuropsychiatry: highlights of the basic science and relevance to pathogenic factors and epiphenomena. *CNS Spectr* **2001**; 6(5): 383-8, 391.
182. **Oades RD, Myint A-M, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ.** Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct* **2010**; 632-32.
183. **Korkmaz C, Cansu DU, Cansu GB.** Familial Mediterranean fever: the molecular pathways from stress exposure to attacks. *Rheumatology* **2020**; 59(12): 3611-3621.
184. **Kraszewska-Glomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L.** The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. *Mediators Inflamm* **2015**; 2015563876-563876.
185. **Sönmez A, Sönmez HE, Çakan M, Yavuz M, Keskindemirci G, Aktay Ayaz N.** The evaluation of anxiety, depression and quality of life scores of children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* **2020**; 40(5): 757-763.
186. **Tejesvi MV, Uhari M, Tapiainen T, Pirttilä AM, Suokas M, Lantto U, Koivunen P, Renko M.** Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* **2016**; 35(6): 963-970.
187. **Sini P, Dang TBC, Fais M, Galioto M, Padedda BM, Lugliè A, Iaccarino C, Crosio C.** Cyanobacteria, Cyanotoxins, and Neurodegenerative Diseases: Dangerous Liaisons. *Int J Mol Sci* **2021**; 22(16): 8726.
188. **Førsvoll J, Øymar K.** The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review. *BMC Ear Nose Throat Disord* **2018**; 183-3.
189. **Makay B, Emiroğlu N, Ünsal E.** Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology* **2009**; 29(4): 375-379.
190. **Levinsky Y, Butbul Aviel Y, Ahmad SA, Broide M, Gendler Y, Dagan N, Gafner M, Gavra H, Kagan S, Kedar K, Natour HM, Tal R, Veres T, Amarilyo G, Harel L.** PFAPA flares observed

during COVID outbreak: can emotional stress trigger PFAPA attacks? A multicenter cohort study.
Pediatr Rheumatol Online J **2022**; 20(1): 46-46.

