



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

KEKEMELİK OLGULARINDA PANS/PANDAS'IN YERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

**Dr. Merve DOĞAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Perihan ÇAM RAY**

ADANA-2023



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

KEKEMELİK OLGULARINDA PANS/PANDAS'IN YERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

**Dr. Merve DOĞAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Perihan ÇAM RAY**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları eğitimime başladığım günden bu yana ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, ihtisas sürecime her anlamda ışık tutan, tez sürecimde baştan sona benimle birlikte emek veren, tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, canım hocam, Dr. Öğr. Üyesi Perihan Çam RAY’a,

İhtisas sürecim boyunca, iyi bir hekim olmam için üstün mesleki bilgileri ve sonsuz anlayışları ile yoluma ışık tutan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, üzerimde büyük katkıları olan Prof. Dr. Ayşegül TAHİROĞLU, Prof. Dr. Gonca Gül ÇELİK ve Dr. Öğr. Üyesi Özge Metin hocalarıma,

Adli Olguları Değerlendirme Heyeti’nde engin bilgi ve deneyimlerini paylaşan, olgulara ve olaylara farklı bir bakış açısıyla bakabilme becerisi edinmemde büyük katkıları olan Prof. Dr. Necmi ÇEKİN ve Prof. Dr. Nurdan EVLİYAOĞLU hocalarıma, Psikiyatri ve Çocuk Nöroloji rotasyonlarım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, Prof. Dr. Lut TAMAM, Prof. Dr. Özlem HERGÜNER, Prof. Dr. Faruk İNCECİK, Doç. Dr. Gülen GÜL MERT, Doç. Dr. Mehmet Emin Demirkol, Doç. Dr. Soner Çakmak hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca en zor zamanları birlikte atlattığımız, canım arkadaşlarım Dr. N. İrem Sehlikoğlu ve Dr. Ece Osmanoglu’na, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm personellerimize,

Hayatım boyunca desteklerini her an üzerimde hissettiğim, benden daha çok bana güvenen, attığım her adımda bana sonsuz destek olan canım anneme ve babama, varlıklarıyla hayatıma anlam ve renk katan canım kardeşim Burak’a ve canım ablam Sema’ya çok teşekkür ederim.

Dr. Merve DOĞAN
Adana-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Kekemeliğin Tarihçesi	3
2. 2. Tanım.....	3
2. 3. Tanı ve Klinik Özellikler	5
2. 4. Kekemelik Türleri ve Özellikleri	6
2. 4. 1. Gelişimsel Kekemelik	6
2. 4. 2. Persistan Gelişimsel Kekemelik.....	6
2. 4. 3. Edinsel Kekemelik	6
2. 4. 3. 1. Nörojenik Kekemelik	6
2. 4. 3. 2. Psikojenik Kekemelik	7
2. 5. Ayırıcı Tanı.....	7
2. 5. 1. Duyusal Eksiklikler	7
2. 5. 2. Akıcılıktaki Normal Aksamalar	7
2. 5. 3. Okuma Bozukluğu ile Birlikte Olan Özgül Öğrenme Bozukluğu.....	7
2. 5. 4. Spazmodik Disfoni	8
2. 5. 5. Tourette Sendromu	8
2. 5. 6. İki Dillilik	8
2. 5. 7. Yetişkin Başlangıçlı Akıcılık Bozukluğu	8
2. 6. Epidemiyoloji.....	9
2. 7. Etiyopatogenez.....	10
2. 7. 1. Kekemelikte Multifaktöriyel Dinamik Yolak Teorisi	10
2. 7. 2. Genetik Faktörler.....	11
2. 7. 3. Perinatal Faktörler ve Doğum Travması	11
2. 7. 4. Beyin Hasarı ve İnme Gibi Travmatik Olaylar	12
2. 7. 5. Psikolojik Teoriler	12
2. 7. 6. Dopaminerjik Hipotez	13

2. 7. 7. İmmün Hipotez.....	13
2. 7. 7. 1. GAS Enfeksiyonları	14
2. 7. 7. 2. Streptokok Enfeksiyonları ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar	15
2. 7. 7. 3. Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom	15
2. 7. 7. 3. 1. PANS'ta Suçlanan Patojenler	17
2. 7. 7. 4. PANS/PANDAS'ın Değerlendirilmesi ve Tedavisi	18
2. 7. 7. 4. 1. Klinik Geçmiş	18
2. 7. 7. 4. 2. Mevcut Enfeksiyonların Değerlendirilmesi.....	18
2. 7. 7. 4. 3. PANS/PANDAS Epidemiyolojisi.....	19
2. 7. 7. 4. 4. PANS/PANDAS'ta Fenotipik Özellikler	19
2. 7. 7. 4. 5. PANS/PANDAS'a Eşlik Eden Psikiyatrik ve Somatik Belirtiler.....	20
2. 7. 7. 4. 6. PANDAS/PANS'ta Konuşma Belirtileri.....	21
2. 7. 7. 4. 7. PANS/PANDAS'ta Laboratuvar Bulguları	22
2. 7. 7. 4. 8. PANS/PANDAS'ta Etiyopatogenez	22
2. 7. 7. 4. 8. 1. Otoimmün Taklit Hipotezi ve Nörolojik Otoimmünite.....	23
2. 7. 7. 4. 9. PANS/PANDAS'ta Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü.....	24
2. 7. 7. 4. 10. PANS/PANDAS'ta Ayırıcı Tanı	25
2. 7. 7. 4. 11. PANS/PANDAS'ta Tedavi.....	25
2. 8. Kekemelikte Nörogörüntüleme Çalışmaları	28
2. 9. Kekemelikte Nörofizyolojik Bulgular	29
2. 10. Kekemeliğe Eşlik Eden Sorunlar ve Psikiyatrik Bozukluklar	30
2. 11. Kekemeliğin Tedavisi.....	31
2. 11. 1. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları	31
2. 11. 1. 1. Antipsikotik İlaçlar	31
2. 11. 1. 2. Antidepresanlar	32
2. 11. 1. 3. Diğer Farmakolojik ilaçlar	33
2. 11. 2. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları	33
2. 12. Gidiş ve Sonlanış	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3. 1. Araştırmanın Özellikleri ve Çalışma Örneklemi	36
3. 2. Veri Toplama Araçları.....	36
3. 2. 1. Psikometrik Değerlendirmeler ve Ölçüm Araçları.....	37
3. 2. 1. 1. Connors Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş/Uzun Formu	37
3. 2. 1. 2. Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği.....	38
3. 2. 1. 3. Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği.....	38
3. 2. 1. 4. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği	38
3. 2. 1. 5. Maudsley Obsesif Kompulsif Belirti Ölçeği Çocuk Formu	38
3. 2. 1. 6. Stroop Testi	39

3. 2. 2. İmmünolojik Bulguların Araştırılması	39
3. 2. 3. Laboratuvar İncelemeleri	40
3. 2. 4. İstatistiksel Analizler	40
4. BULGULAR.....	41
4. 1. Olguların Genel Demografik Verileri.....	41
4. 2. Olguların Perinatal Özelliklerine İlişkin Bulgular	43
4. 3. Olguların Geçmiş Tıbbi Öykülerine Ait Özellikler.....	46
4. 3. 1. Olgularda Tıbbi Hastalık Tanısı ve İmmünolojik Bulguların Değerlendirilmesi	46
4. 3. 2. Olguların Nöbet Öyküsü, Epilepsi Tanısı Alma ve EEG Sonucunun Değerlendirilmesi	50
4. 4. Olguların Ailede Ruhsal Hastalık Öykülerine İlişkin Bulguları.....	52
4. 5. Ailede İmmünolojik Bulguların Değerlendirilmesi	53
4. 6. Olguların Komorbid Psikiyatrik Tanıların Değerlendirilmesi.....	56
4. 7. Olguların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	59
4. 8. Gruplar Arasında Çocuklar ve Ebeveynler Tarafından Doldurulan Psikometrik Araçların Sonuçlarının Değerlendirilmesi	62
4. 9. Stroop Testi Sonucunun Değerlendirilmesi.....	64
4. 10. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	65
5. TARTIŞMA.....	67
5. 1. Cinsiyet ve Başlangıç yaşı.....	68
5. 2. Perinatal Faktörler	70
5. 3. Organik Hastalık Tanısı.....	70
5. 4. İmmünolojik Bulgular	71
5. 5. Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü	73
5. 6. Ailede İmmünolojik Bulgular	74
5. 6. Komorbidid Psikiyatrik Hastalıklar	75
5. 7. Laboratuvar Değerleri	78
5. 8. Lojistik Regresyon Analizi	80
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.
EKLER	103

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSM-5-TR Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2. ICD-11 Gelişimsel Konuşma Akıcılığı Bozukluğu Tanı Kriterleri	5
Tablo 3. Olguların genel ve PANDAS tanı alt gruplarına göre demografik verileri ..	42
Tablo 4. Olguların perinatal özellikleri	44
Tablo 5. Tanı alt grupların perinatal özelliklerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 5'in devamı	46
Tablo 6. Olgularda tıbbi hastalık tanısı ve immünolojik özelliklerinin analizleri	47
Tablo 7. Tanı alt grupları arasında tıbbi hastalık ve immünolojik bulguların değerlendirilmesi.....	50
Tablo 8. Grupların nöbet öyküsü, epilepsi tanısı ve EEG sonuçlarının karşılaştırılması	51
Tablo 9. Gruplar arasında ailede ruhsal hastalık öykülerinin karşılaştırılması	53
Tablo 10. Olguların ailesindeki immünolojik bulgular	54
Tablo 11. Tanı alt grupları arasında ailede immünolojik öykülerin karşılaştırılması ..	56
Tablo 12. Olgularda komorbid psikiyatrik tanılarının sıklığı.....	57
Tablo 13. Gruplar arasında komorbid psikiyatrik tanılarının dağılımı	59
Tablo 14. Olguların laboratuvar değerlerine ait ortalama serum değerleri	60
Tablo 15. Gruplar Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	61
Tablo 16. Genel Grupta Psikometrik Ölçek Sonuçlarının Analiz Sonuçları	62
Tablo 17. Gruplar arasında çocuklar ve ebeveynler tarafından doldurulan psikometrik araçların sonuçlarının değerlendirilmesi	63
Tablo 18. Olguların stroop testi sonuçları	64
Tablo 19. Grupların stroop testi sonuçlarının karşılaştırılması	65
Tablo 20. Olguların Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: PANS hiyerarşisi.. ..	17
--------------------------------	----



KISALTMA LİSTESİ

5HT:	5-Hidroksitriptamin
ANA:	Antinükleer antikor
Anti-TPO:	Tiroid peroksidaz antikor
ARA:	Akut Romatizmal Ateş
ASO:	Anti-Streptolizin O
BDT:	Bilişsel Davranışçı Terapi
BPB:	Bipolar Bozukluk
CRP:	C-reaktif protein
DB:	Davranım Bozukluğu
DEHB:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DSM:	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
GAS:	Grup A beta-hemolitik streptokok
GNPTAB:	N-asetilglukozamin-1-fosfat transferaz alfa ve beta subunit
GNTPTG:	N-asetilglukozamin-1-fosfat transferaz gama subunit
ICD:	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IG:	İmmünoglobulin
IL:	İnterlökin
IV:	İntravenöz
KOKGB:	Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
MDB:	Major Depresif Bozukluk
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
NAGPA:	N-asetilglukozamin-1-fosfodiester alfa-N-asetilglukozamin
NIMH:	Ulusal Sağlık Enstitüleri Araştırmacıları

NSAİİ: Nonsteroidal Antienflamatuvar ilaç

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

PANDAS: Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık

PANS: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom

rTMS: Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

SK: Sydenham Koresi

TGF- β 1: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta1

Th: Yardımcı T Lenfosit

TNF-a: Tümör Nekroz Faktör-alfa

TS: Tourette Sendromu

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

VMAT: Veziküler Monoamin Taşıyıcı

ÖZET

Kekemelik Olgularında PANS/PANDAS'ın Yeri ve Klinik Önemi

Amaç: PANS/PANDAS tanısı olan bireylerde önceki raporların çoğunda konuşma ilgi odağı değildir. Çalışmamızda PANS/PANDAS eş tanısı olan ve olmayan kekemelik tanılı olguların değerlendirilerek olası farklılıklarının araştırılması ve inflamasyon ile kekemelik ilişkisinin değerlendirmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde 2012-2022 tarihleri arasında kekemelik tanısı alan 2-17 yaş aralığındaki 79'i kız ve 298'i erkek olmak üzere toplam 377 olgu alındı. Olguların ve ailelerin immünolojik fonksiyonları değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda PANS/PANDAS alt grubundaki olgularda ve ailelerinde alerji, astım, otoimmün/romatolojik hastalık tanısı ile olgularda adenoid hipertrofisi, adeno/tonsillektomi öyküsünün, bir yılda geçirilen enfeksiyon sayısı, enfeksiyon geçirme ile kekemeliğin eş zamanlı alevlenmesinin ve komorbidite oranının daha sık olduğu görüldü.

Sonuç: Ailesinde obsesif kompulsif bozukluk ve/veya tik bozukluğu tanısı olan olguların olmayanlara göre PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 9 kat daha fazla olduğu, yılda 5 veya daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren olguların geçirmeyenlere göre PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu, alerji ve/veya astım öyküsü olan olguların olmayanlara göre PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu ve psikiyatrik komorbid tanısı olan olguların olmayanlara göre PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: inflamasyon, kekemelik, komorbidite, PANDAS, PANS

ABSTRACT

The Place and Clinical Importance of PANS/PANDAS in Stuttering Cases

Objective: Speech is not the focus of attention in most previous reports in individuals with PANS/PANDAS. In our study, we aimed to evaluate stuttering cases with and without PANS/PANDAS comorbidity, to investigate possible differences and to evaluate the relationship between inflammation and stuttering.

Methods: A total of 377 cases (79 girls and 298 boys) between the ages of 2-17 years, who were diagnosed with stuttering in Çukurova University Faculty of Medicine, Child and Adolescent Mental Health and Diseases clinic between 2012 and 2022 were included in our study. Immunological functions of the cases and their families were evaluated. IBM SPSS Statistics Version 20.0 programme was used for statistical analysis of the data.

Results: As a result, it was observed that the diagnosis of allergy, asthma, autoimmune/rheumatological disease was more frequent in the PANS/PANDAS subgroup and in their families, and adenoid hypertrophy, history of adeno/tonsillectomy, number of infections in a year, simultaneous exacerbation of stuttering with infection, and comorbidity rate were more frequent in the cases.

Conclusion: Patients with a family history of obsessive-compulsive disorder and/or tic disorder were approximately 9 times more likely to have PANS/PANDAS than those without, patients with 5 or more upper respiratory tract infections per year were approximately 3 times more likely to have PANS/PANDAS than those without, patients with a history of allergy and/or asthma were approximately 2 times more likely to have PANS/PANDAS than those without, and patients with psychiatric comorbid diagnoses were approximately 2 times more likely to have PANS/PANDAS than those without.

Keywords: comorbidity, inflammation, stuttering, PANDAS, PANS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kekemelik, duygusal, davranışsal ve bilişsel sonuçları olan genetik yatkınlık, motor yetenek, dil becerileri, biliş ve mizaç gibi çeşitli faktörlerin karmaşık ve dinamik iş birliğine bağlı olarak ortaya çıkan karmaşık, çok boyutlu nörogelişimsel bir iletişim bozukluğudur. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının 5. Baskısının Text Revizyonu'nda (DSM-5-TR) Nörogelişimsel Bozukluklar sınıfı içerisinde, İletişim Bozukluğu ana kategorisi altında, İletişim Bozuklukları tanı kategorisi içinde ayrı bir tanı olarak tanımlanmaktadır.¹

Kekemelik, esas olarak, motor, dil ve duygusal alanlar arasındaki dinamik etkileşimlerden güçlü bir şekilde etkilenen konuşma sensorimotor süreçlerinde bir bozulma olarak gelişir.² İlk araştırmacılar tipik olarak kekemelik için tek bir neden tanımlasalar da kekemeliğin başlangıcı, gelişimi ve sürdürülmesinin birbiriyle etkileşime giren çoklu faktörden kaynaklandığı anlaşılmıştır.^{2,3} Kekemelik üzerine nispeten genetik etkinin güçlü olduğu bilinse de⁴ kekemeliğin nörobiyolojik temelleri ile ilgili çok sayıda teori öne sürülmüştür.^{5,6} Kekemeliğin yapısal temeli ile ilgili olarak, anormal serebral lateralizasyon⁷, beyaz cevher bağlantılarında bozukluklar^{8,9} ve bazal ganglion bozuklukları¹⁰ gibi teoriler olası mekanizmalar olarak dikkat çekmektedir.

Yazında kekemelik, Grup A beta-hemolitik streptokok (GAS) enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiş ve penisilinin keşfi ve tedavide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte kekemelik ve romatizmal ateş yaygınlığındaki benzer değişiklikler dikkat çekmiştir.⁶ Hem kekemelik hem de romatizmal ateş görülme sıklığının, yaklaşık 1900'lerin başından 1960'ların başına kadarki dönemde belirgin bir düşüş göstermesi araştırmaların çıkış noktası olmuştur.⁶ Bu doğrultuda GAS enfeksiyonu, 1900'lerin ortalarında penisilin piyasaya sürülene kadar kekemeliğin temel nedenlerinden biri olarak öne sürülmüştür.⁶ Özellikle de GAS enfeksiyonlarını takiben gelişen nörolojik semptomlar ve Streptokok Enfeksiyonu ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS) nedeniyle, GAS'ların özelliklerine odaklanılmıştır.⁶ Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS) ise GAS enfeksiyona atfedilemeyen, ancak diğer metabolik veya inflamatuvar nedenlerle tetiklenmiş olabilecek Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) özelliklerinin akut başlangıçlı

tüm vakalarını ifade eder.^{11,12,13} Bu nedenle PANDAS teşhisi, PANS'ın bir alt kümesi olarak kabul edilir.¹¹ PANDAS gelişimine yol açan kesin patofizyoloji tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte; ana hipotez, streptokok proteinlerine karşı üretilen antikorların beyin proteinlerinde moleküler taklit yoluyla oluşturduğu nöronal otoimmün reaksiyonlardır.^{14,15,16} Otoimmün taklit hipotezinde, bir bağışıklık tepkisinden üretilen antikorların, bakteriyel ve konakçı antijenlerin taklidi nedeniyle konakçı dokularındaki moleküller ile reaksiyona girdiği belirtilir¹⁷ ve bu mekanizmanın romatizmal ateş ve nörolojik bozukluklar da dahil olmak üzere GAS enfeksiyonlarının tüm ikincil sekellerine yol açtığı öne sürülür.¹⁸

Yazında PANS ve PANDAS'lı çocuklarda konuşma akıcılığında bozukluk, vokal tikler, seçici mutizm ve bebeksi konuşma gibi diğer konuşma semptomları bildirilmiştir.^{6,12,19,20} PANS ve PANDAS tanısı olan bireylerde konuşma semptomları dikkat çekici olsa da önceki raporların çoğunda konuşma ilgi odağı değildir ve PANS ve PANDAS'ın konuşma üzerindeki olası etkisine ilişkin araştırmalar sayıca azdır. Çalışmamızda PANS/PANDAS eş tanısı olan ve olmayan kekemelik tanılı olguların, klinik, sosyodemografik, psikometrik ve otoimmün özelliklerinin değerlendirilerek olası farklılıklarının araştırılması ve inflamasyon ile kekemelik ilişkisinin değerlendirmesi amaçlanmaktadır. Araştırmamızın amaçları şu sorulara yanıt bulmaktır:

PANS/PANDAS eş tanısı olan ve olmayan kekemelik tanılı olguların klinik, demografik ve psikometrik değerlendirmeleri açısından aralarında farklılık var mıdır?

PANS/PANDAS ve kekemelik arasındaki olası ilişki nedir?

PANS/PANDAS eş tanısının ve otoimmün, inflamatuvar özelliklerin, kekemeliğin klinik özellikleri ile ilişkisi var mıdır?

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kekemeliğin Tarihçesi

Kekemelik tanısının eski Mısırlılar arasında M.Ö. 2000'li yıllardan bu yana var olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Eski Ahit'te Musa'nın acı çektiği ve bu acının sebebinin dilindeki bir tutukluktan kaynaklandığından söz edilmektedir. Aristoteles'in çağdaşı olan Demosthenes'in de kekeme olduğundan söz edilmektedir ve konuşma kusurunu kontrol etmenin bir yolu olarak ağızda çakıl taşlarıyla konuşma yöntemini popüler hale getirmiştir.²¹

Kekemelik DSM-3 ile birlikte DSM sınıflandırma sistemine girmiştir²² ve DSM-3 ve DSM-3-R'de bebeklik, çocukluk veya ergenlikte ortaya çıkan bozukluklar kategorisinde yer alır.^{22, 23} DSM-4 sınıflandırmasından itibaren ise iletişim bozukluğu ana başlığı altında yer almaya başlamıştır.²⁴ Kekemelik, DSM-5-TR'de Nörogelişimsel Bozukluklar sınıfı içerisinde, İletişim Bozukluğu ana kategorisi altında ayrı bir kategori olarak, çocukluk başlangıçlı konuşma akıcılığı bozukluğu adıyla ayrı bir tanı olarak kodlanmaktadır.¹ Erişkin yaşta başlayan kekemelik ise nörogelişimsel bir bozukluk olmayıp DSM-5-TR'de, erişkinlikte başlayan konuşma akıcılığı bozukluğu adıyla ayrı bir tanı olarak yer alır.¹

2. 2. Tanım

Konuşma akıcılığı, konuşma üretiminde süreklilik, hız ve çabayı ifade eder. Akıcılık bozukluğu ise, konuşma akışında atipik hız, ritim ve akıcılık bozukluklarıyla karakterize bir kesinti durumudur ve tüm konuşmacılarda zaman zaman akıcı olmayan dönemler görülebilir.²⁵

En yaygın akıcılık bozukluklarından biri olan kekemelik, DSM-5-TR'de Nörogelişimsel Bozukluklar ana kategorisi içinde İletişim Bozuklukları tanı kategorisi altında ayrı bir tanı olarak ses, hece ya da sözcük tekrarları, uzatmaları, duraklamaları ya da

sözcüklerin fiziksel gerginlikle söylenmesi ile karakterize olan konuşma akıcılığında ve zamanlamasındaki bozukluk olarak tanımlanmaktadır.¹

Uluslararası Hastalık Sınıflandırması -11'e (ICD-11) göre ise gelişimsel konuşma veya dil bozuklukları ana başlığı altında gelişimsel konuşma akıcılığı bozukluğu adıyla sınıflandırılmakta olup; seslerde, hecelerde, kelimelerde ve ifadelerde tekrarlar ve uzatmaların yanı sıra; blokaj ve kelimedden kaçınma veya yer değiştirmelerle karakterize, normal ritmik akışın ve konuşma hızının sık veya yaygın olarak bozulması olarak ifade edilmektedir.²⁶

ICD-11 ile birlikte ICD-10'da yer alan konuşma akıcılığındaki bozukluğun en az üç aylık süreyle devam etmesi şartı kaldırılmış ve konuşmadaki akıcılık bozukluğunun zamanla kalıcılık göstermesi gerektiği üzerinde durulmuştur.²⁶ DSM-5-TR'de ise tanı koymak için zaman şartı bulunmamaktadır.¹ DSM-5-TR ve ICD-11'e göre kekemelik için tanı kriterleri Tablo 1 ve 2'de yer almaktadır.^{1,26}

Tablo 1. DSM-5-TR Tanı Kriterleri (APA 2022) ¹

Çocuklukta Başlayan Konuşma Akıcılığı Bozukluğu (Kekemelik)
Tanı Kriterleri (F80.81)
A. Bireyin yaşına ve dil becerisine uygun olmayan, zaman içerisinde geçmeyen ve aşağıdakilerden birinin (ya da daha çoğunun) sık sık ve belirgin biçimde ortaya çıkmasıyla karakterize, konuşmanın normal akıcılığında ve zamanlamasındaki bozukluklar: 1. Ses ya da hece yinelemeleri. 2. Ünlü ve ünsüz ses uzatmaları. 3. Bölünmüş kelimeler (örn. Kelimenin içinde duraklamalar). 4. Sesli ya da sessiz bloklar (konuşma esnasında doldurulan ya da doldurulamayan ara vermeler). 5. Dolambaçlı konuşmalar (sorunlu kelimeleri kullanmamak için yerine başka kelimeler kullanma). 6. Kelimeleri büyük bir gerginlikle çıkartma. 7. Tek heceli tam kelime tekrarları (örn. "Bir-bir-bir-bir kuş geçti").
B. Bu bozukluk, konuşmayla ilgili anksiyeteye neden olur ya da etkin iletişimde, toplumsal hayatta, akademik ya da iş başarısında, tek tek ya da birden fazla alanda, kısıtlılıklara neden olur.
C. Semptomlar erken gelişimsel dönemde başlamıştır. (Not: Daha sonra başlayan vakalara (F98.5) erişkinlikte başlayan konuşma akıcılığı bozukluğu tanısı konur.)
D. Bu bozukluk konuşmayla ilgili motor ya da duysal eksiklik, nörolojik bir duruma (örn. inme, tümör, travma) eşlik eden konuşma akıcılığındaki bozukluk ya da başka bir sağlık durumuna bağlı değildir ve başka bir psikiyatrik bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Tablo 2. ICD-11 Gelişimsel Konuşma Akıcılığı Bozukluğu Tanı Kriterleri (WHO 2019)²⁶

Gelişimsel Konuşma Akıcılığı Bozukluğu
Seslerde, hecelerde, kelimelerde ve ifadelerde tekrarlar ve uzatmaların yanı sıra blokaj ve kelimedenden kaçınma veya yer değiştirmelerle karakterize normal ritmik akış ve konuşma hızının sık veya yaygın olarak bozulması ile karakterizedir. Konuşma güçlüğü zamanla kalıcı olur. Konuşma akıcılığı gelişme döneminde başlar ve konuşma akıcılığı yaşa göre beklenenin oldukça altındadır. Konuşma akıcılığı, sosyal iletişimde, kişisel, aile, sosyal, eğitimsel, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında önemli ölçüde bozulmaya neden olur. Konuşma akıcılığı, bir zihinsel gelişim bozukluğu, bir sinir sistemi hastalığı, bir duyuşsal bozukluk ya da yapısal bir anormallik ya da başka bir konuşma ya da ses bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

2. 3. Tanı ve Klinik Özellikler

Kekemeliğin temel özelliği, bireyin yaşına uygun olmayan normal konuşma akıcılığı ve zaman örüntüsünde bozulma olmasıdır. Kekemeliği olan bireylerde konuşma esnasında ses ve hece tekrarları, seslerin uzatılması, ünlemler, duyulabilir ya da sessiz duraksamalar, söylenmesi sorunlu sözcüklerden kaçınmak için başka sözcükler kullanma şeklinde dolaylı konuşma, sözcüklerin parçalanması, sözcüklerin fiziksel bir gerginlikle söylenmesi ve tek heceli sözcük yinmeleri gibi birincil belirtiler görülebilir.¹

Kekemeliğin daha ağır klinik formlarında ise çabalama veya müdahale davranışları gibi ikincil davranışlar kekemeliğe sıklıkla eşlik eder. Sıkıntılı nefes alma, anormal ses kalitesi, dudak büzme ve dil tıkırdaması bu ikincil davranışlar arasındadır. Konuşmanın akışının kesildiği süreçte veya öncesinde göz kırpması, yüz buruşturması, kafa sallama, dudak veya yüz titremeleri, nefes alma hareketleri, anormal vücut hareketleri gibi ilave davranışlar da gözlemlenebilmektedir.^{1,27} Kekeleyen bireyde soruna ilişkin korkulu bir beklenti gelişebilir ve bu beklenti sonunda konuşma hızını değiştirmek, belirli kelimelerden veya seslerden kaçınmak gibi dilsel mekanizmalarla veya telefon görüşmesi veya topluluk önünde konuşma gibi belirli konuşma durumlarından kaçınarak akıcılık bozukluklarından kaçınmaya çalışması görülebilir.¹

Ayrıca rahatsızlığın boyutu durumdan duruma göre değişir; örneğin okulda sunum yapmak, bir iş görüşmesi yapmak gibi özel bir baskı yaratan durum olduğunda rahatsızlık

daha da şiddetlenebilirken, sözlü okuma, şarkı söyleme, cansız nesnelerle ya da evcil hayvanlarla konuşma sırasında rahatsızlık ilginç bir şekilde görülmeyebilmektedir.¹

2. 4. Kekemelik Türleri ve Özellikleri

DSM-5-TR’de kekemelik türleri ayrılmamasına karşın Costa ve Kroll 3 kekemelik türünden bahsetmektedir.²⁸

2. 4. 1. Gelişimsel Kekemelik

Konuşmanın normal akıcılığında ve zaman örüntüsünde bir bozukluk olarak çocuklukta kademeli olarak başlayan kekemelik çeşiti olup²⁸ tipik olarak çocuğun daha önce akıcı konuştuğu bir dönemi takiben ortaya çıkar.²⁹

2. 4. 2. Persistan Gelişimsel Kekemelik

Spontan veya konuşma terapisi kaynaklı remisyona girmemiş gelişimsel kekemelik çeşiti olup karakteristik olarak yüz ve temporomandibular eklem kaslarında artan gerginliğin eşlik ettiği konuşma seslerinin uzaması, tekrarlanması ya da hava akışının engellenmesi şeklinde kendini gösterir.²⁹

2. 4. 3. Edinsel Kekemelik

Önceden akıcı konuşan bireylerde aniden ortaya çıkan kekemelik çeşitidir ve iki tipi vardır:²⁸

2. 4. 3. 1. Nörojenik Kekemelik

Edinilmiş beyin hasarı ile ilişkili olarak daha önce kekelemeyen bir kişide ortaya çıkan, edinsel kekemeliğin bir alt tipidir.³⁰ Nörolojik olayın kendisi genellikle bir kafa travması ya da beynin normal işleyişinde bozukluğa yol açan bir hastalıktır.³¹ Nörolojik bozukluğun bir sonucu olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de yetişkinlerde daha sık görülmektedir.³²

2. 4. 3. 2. Psikojenik Kekemelik

Genellikle psikolojik bir olay ya da duygusal bir travma sonrası yetişkinlerde görülen edinsel kekemeliğin bir alt tipidir.²⁸ Başlangıç seslerinin hızlı bir şekilde tekrarlanması görülür³³ ve genellikle akıcılık bozukluğuna karşı aldırılmazlık vardır.²⁸

2. 5. Ayırıcı Tanı

Kekemeliğin aşağıda yer alan durumlarla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

2. 5. 1. Duyusal Eksiklikler

Kekemelik, diğer konuşma bozuklukları, işitme bozukluğu ve diğer duysal eksiklikler ya da konuşma-motor yolak eksiklikleriyle ilişkili olabilir ve konuşma bozukluğu bu sorunlarla ilişkili olanlardan daha fazla olduğunda kekemelik tanısı konulabilir.¹

2. 5. 2. Akıcılıktaki Normal Aksamalar

Kekemeliğin küçük çocuklarda sıklıkla görülen normal akıcılık bozukluklarından ayırt edilmesi gerekmektedir.¹ Özellikle 18 ay ve 7 yaş arasında normal konuşma özellikleri görülen bazı çocuklarda üzülme, yorulma veya aceleyle getirilme durumlarında ortaya çıkan, genellikle artıp azalan bir seyir gösteren akıcılıkta aksama durumu, normal konuşma gelişiminin bir parçası olarak kabul edilir ve bu durumun çocuklar tarafından fark edilmediği ve çocukların bu durumundan rahatsız olmadığı düşünülür.³⁴ Kekemeliği normal sınırlardaki akıcı olmayan konuşmadan ayıran etmenler; kesintiye uğrayan konuşma örüntüsünün tipi ve sıklığı ile ilgili olup kekeleyen çocuklarda çoğunlukla kelimenin tamamı veya bir parçasını tekrar etme, duyulan veya duyulmayan ses uzatmaları, parçalanmış ve bölünmüş kelimeler görülürken, normal sınırlarda akıcı olmayan konuşması olan çocuklarda ise sıklıkla tam kelime veya cümlecik tekrarı görülmektedir.³⁵

2. 5. 3. Okuma Bozukluğu ile Birlikte Olan Özgöl Öğrenme Bozukluğu

Yüksek sesle okuduğunda akıcılık bozukluğu yaşayan çocuklara yanlışlıkla kekemelik tanısı konulabilir. Aynı zamanda kekeleyen çocukların daha yavaş okuma oranları olması

gerçek okuma becerilerini doğru bir şekilde yansıtmadığı için bu durum kekeme çocukların yanlışlıkla okuma bozukluğu olarak değerlendirmelerine de yol açabilir.¹

2. 5. 4. Spazmodik Disfoni

Spazmodik disfoni, konuşma esnasında ortaya çıkan, vokal kodların aralıklı ya da sürekli spazmının yarattığı ses duraklamaları, gergin ve boğuk ses kalitesinin izlendiği, nörojenik, santral kaynaklı fokal larengeal bir distoni çeşitidir ve bu disfoni çeşitinde kekemelik benzeri bir konuşma biçimi görülür. Kekemelikten konuşma sırasındaki anormal nefes alış ile ayrılır ve kekemelikten farklı olarak hastalar ciddi fiziksel sıkıntı yaşarlar ve konuşurken boğuluyormuş izlenimi verirler.^{36,37}

2. 5. 5. Tourette Sendromu

Kekemeliğin Tourette Sendromu'nda (TS) görülen tekrarlayıcı ses tiklerinden ayırt edilmesi gerekmektedir.¹ Bu sendromda görülen engelleme tikleri konuşma sırasında ortaya çıktığında, konuşmanın başlamasını engelleyerek veya konuşma akışını kesintiye uğratarak konuşma akıcılığını bozabilir.^{38,39,40} TS'li çocuklarda konuşmada vokal engelleme tikleri ve bloklar, uzatmalar ve tekrarlar gibi kekemelik benzeri akıcılık bozuklukları görülebilmesine rağmen, TS'da daha sık ve tipik olarak tereddütler, ünlemler ve kelime tekrarları gibi normal konuşma akıcılık bozuklukları görülmektedir.^{41,42,43}

2. 5. 6. İki Dillilik

Kekemeliğin yeni bir dil öğrenme çabasıdan kaynaklanan akıcılık bozukluklarından ayırt edilmesi gerekir. Kekemelikte tipik olarak her iki dilde de akıcılık bozukluğu görülür.¹

2. 5. 7. Yetişkin Başlangıçlı Akıcılık Bozukluğu

Akıcılık bozukluklarının başlangıcı ergenlik döneminde veya sonrasında ise, nörogelişimsel bir bozukluktan ziyade "yetişkin başlangıçlı akıcılık bozukluğu" tablosu söz konusudur. Erişkin başlangıçlı akıcılık bozuklukları belirli nörolojik hasarlarla, çeşitli tıbbi durumlar ve ruhsal bozukluklarla ilişkilidir.¹

2. 6. Epidemiyoloji

Kekemelik epidemiyolojisi üzerine farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda kekemelik vakalarının büyük çoğunluğunun çocukluk döneminde, özellikle de erken dönemde, hatta bazen 18 aylıktan önce ortaya çıktığı gösterilmektedir.^{44,45} Bununla birlikte, kekemeliğe ergenlik döneminde başlayan vakalar da mevcuttur.^{46,47} Illinois Üniversitesi Kekemelik Araştırma Programı'ndan elde edilen verilerde katılımcıların % 65'inde kekemeliğin 3 yaşından önce başladığı, 3,5 yaşına gelindiğinde bu oranın % 85'e yükseldiği ve vakaların sadece % 5'inin 4 yaşından sonra kekemeliğe başladığı bildirilmiştir.⁴⁸

Cinsiyetler arasında kekemelik sıklığına bakıldığı zaman; erkek olguların sayıca kız olgulardan fazla olduğu görülmektedir. Andrews ve Harris, erkeklerin kızlardan daha fazla kekeleyişini, erkek kız oranının 2,4:1 olduğunu ve bu oranın çocuklar büyüdükçe arttığını ve kızların erkeklerden daha erken yaşta kekemelikten kurtulduğunu belirtmektedir.⁴⁶ Erkeklerin kızlara göre baskınlığı, cinsiyet oranının yaşla birlikte arttığını bildiren Yairi ve Ambrose tarafından da doğrulanmıştır.⁴⁸ Ayrıca İkizlerde Erken Dönem Gelişim Çalışması verilerine göre iki ve üç yaşlarında kekeleyen her kıza karşılık yaklaşık 1,6 erkek olduğunun, dört ve yedi yaşlarında ise kekeleyen her kıza karşılık yaklaşık 1,8 erkek olduğunun bildirilmesi de bu bilgiyi desteklenmektedir.⁴⁹

Kekemelik insidansı üzerine yapılmış çalışmalar arasında şimdiye kadarki tek boylamsal çalışma, Mayıs ve Haziran 1947 tarihleri arasında doğan çocukları olan 1.142 ailede kekemelik üzerine gerçekleştirilen çalışmadır ve bu çalışmada 15 yaşına kadar olan kekemelik insidansı yaklaşık % 5 bulunmuştur.⁴⁶ Benzer şekilde, erken çocukluk kekemeliğinin görülme sıklığının araştırıldığı, Danimarka'da bir adada iki ardışık yıl boyunca doğan 1.040 çocuktan oluşan tüm popülasyonun dahil edildiği çalışma sonunda kekemelik insidansı % 5,19 bulunmuştur.⁵⁰ Craig ve ark. tarafından rastgele seçilen 4.689 aile ile yapılan çalışmada kekemelik insidansı 2-5 yaş grubunda % 2,8; 6-10 yaş grubunda % 3,4 bulunmuş, toplam 12.131 kişilik örnekleme 263 kişinin daha önce kekeleyiş olduğu görülmüş ve yaşam boyu kekemelik insidansı ise % 2,16 olarak bulunmuştur.⁵¹ Erken dil gelişiminin boylamsal gelişimini incelemek amacıyla Avustralya'da gerçekleştirilen başka bir çalışmada, 1619 çocuktan oluşan örnekleme 3 yaşına kadar kekemelik başlangıcı için kümülatif insidans % 8,5 olarak belirtilmiştir.⁵²

Kekemelik prevelansının araştırıldığı çalışmalarda birbirlerinden farklı sonuçlar elde edilmiştir; 1973 ve 1994 yılları arasında yayınlanan 9 çalışmanın ortalama değeri % 0,83 olarak,⁵³ Yunanistan'da öğretmenlerin anketlere verdikleri yanıtlar kullanarak 4-5 yaşlarındaki 1.113 çocukla yapılan çalışma sonucunda % 2,2 olarak,⁵⁴ Belçika'da öğretmenlere dağıtılan anketler kullanılarak yapılan 6-20 yaş arası 21.027 öğrenciyi kapsayan çalışmada ise okullarda genel prevelans % 0,58 olarak bulunmuştur.⁵⁵ Amerikan örnekleminde ise, 1997-2008 yılları arasında, 3-17 yaş arası 119.367 çocuğun ebeveynlerine veya yasal vasilerine kekemelik de dahil olduğu çeşitli durumlardan herhangi birine sahip olup olmadığının sorulduğu çalışma sonunda genel kekemelik prevelansı % 1,60 bulunmuştur.⁵⁶

2. 7. Etyopatogenez

Kekemelik etyopatogenezinin araştırıldığı ilk çalışmalarda kekemelik için tek bir neden tanımlansa da günümüzde kekemeliğin başlangıcı, gelişimi ve sürdürülmesinin birbiriyle etkileşime giren birkaç faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{2,3} Kekemelik etiyojisini aydınlatmaya yönelik yapılan çok sayıda araştırmanın sonucunda, kekemelik etiyojisinde biyolojik yatkınlık, çevresel etmenler, konuşmacının mizaç özelliklerini de içeren çoğul etmenlerin rol oynadığı gösterilmiştir.^{2,57,58}

2. 7. 1. Kekemelikte Multifaktöriyel Dinamik Yolak Teorisi

Kekemeliğin çok faktörlü, dinamik yollarını açıklamak amacıyla geliştirilen bu teori kekemelik görülen çocukluklarda meydana gelen olaylara vurgu yapmaktır. Bu teoriye göre; kekemelik yaşayan her çocuk, kekemelik tanısına giden dinamik bir yola sahiptir ve bu yol, çoğu çocuk için iyileşme ile sonuçlansa da bazı çocuklar için bu yol kalıcı olarak devam etmektedir.² Multifaktöriyel dinamik yolak teorisinde epigenetik faktörler üzerinde durulmakta ve epigenetik faktörlerin iç ve dış ortamlardan gelen ipuçlarına verilen tepkiyi etkilediği belirtilmektedir.⁵⁹ Kekemelikte genetik ve epigenetik faktörlerle ilgili monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmalarından elde edilen kanıtlar üzerinde durulur. Dizigotik ikizlerde kekemelik görülme sıklığı yaklaşık % 18 ve monozigotik ikizler için ise yaklaşık % 55'tir.^{60,61} İkiz çalışmalarının sonuçlarına göre, bir kişinin kronik kekemeliğe sahip olup olmayacağını

belirlemede kişinin DNA'sı önemli bir faktör olmakla birlikte özgül dil bozukluğu gelişiminin daha büyük bir kalıtım faktörüne sahip olduğu da açıktır.²

2. 7. 2. Genetik Faktörler

Kekemelik için genetik yatkınlığı destekleyen kanıtlar, çok sayıda bağımsız ikiz çalışmasından,^{60,61,62,63,64} evlat edinme çalışmalarından^{65,66} ve çok sayıda kekemelik vakasının olduğu geniş aile çalışmalarından⁶⁷ elde edilmiştir.

Kekemeliği olan olguların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir derlemede kekemeliği olan olgularda % 30-60 pozitif aile öyküsü bulunmuş, sağlıklı kontrollerde bu oran % 10'dan daha az saptanmıştır.⁵³ Genetik faktörlerin kekemelikte rol oynadığı açık olsa da hangi aktarım modelinin, kromozomların, genlerin veya cinsiyet faktörlerinin genel popülasyonda kekemelik oluşumunu etkilediğine dair kesin bulgular bulunamamıştır.⁴ Bununla birlikte, birkaç olası gen mutasyonu kekemelik ile ilişkilendirilmiştir.⁹ Özellikle GNPTAB, GNPTG ve NAGPA mutasyonlarının enzimleri hücrenin lizozomundaki hedef konumlarına yönlendiren sinyali bozduğu ve akraba olmayan ailesel kekemelik vakalarının % 10'undan daha azında bu üç genden birinde mutasyon olduğu bulunmuştur.⁶⁸ Ayrıca kekemeliğin kromozom 9, 10, 12, 13 ve 18 ile ilişkilendirildiği bir çalışma da bulunmaktadır.⁶⁹

2. 7. 3. Perinatal Faktörler ve Doğum Travması

Yazında perinatal faktörler ve doğum travmasının kekemelik ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Yenidoğan döneminde yoğun bakım gereksinimi olan çocukların 6,5 yaşında geldiklerinde konuşma ve dil becerilerinin araştırıldığı bir kohort çalışmasında, kekemelik 23-27 hafta arasında doğan erken doğmuş yenidoğan çocuklarda 32 haftadan sonra doğanlara göre daha yaygın bulunmuştur.⁷⁰ Gebelik yaşına göre normal doğum ağırlığına sahip preterm bebeklerin entelektüel gelişimlerinin araştırıldığı boylamsal bir çalışmanın sonuçları da bu durumu desteklemektedir ve bu çalışmanın sonunda, artikülasyon kusurları, kekemelik ve disgrammatizm preterm çocuklarda term çocuklara göre daha yaygın bulunmuştur.⁷¹

Reilly ve ark. tarafından çocuk, aile veya çevresel faktörlerin kekemelik üzerindeki etkisini belirlemek için bir doğum kohortu ile yapılan çalışmada, doğum ağırlığının

kekemeliğin anlamlı bir öngörücüsü olmadığı bulunmuş⁵² ve İngiliz doğum kohortu örneklemini ile yapılan başka bir çalışma doğum kilosunun kekemelik öngörücüsü olmadığını desteklemiştir.⁷² Buna karşın doğum ağırlığı ile bazı gelişimsel engeller arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir ebeveyn anket çalışmasında, 2999 gr'a kadar olan doğum ağırlıklarının kekemelikle ilişkili olma olasılığının 1,3 ila 3,0 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.⁷³ Ayrıca kekemelik risk faktörlerini araştırmak amacıyla 2003 yılında askere alınan 9.814 kişinin dahil edildiği çalışmada 408 kişi çocukluğunda kekeleyişini bildirilmiş ve bu kişilerin % 15'inde doğumla ilgili problemler olduğu belirtilmiştir.⁷⁴

2. 7. 4. Beyin Hasarı ve İnme Gibi Travmatik Olaylar

Yazında gelişimsel ya da yetişkin başlangıçlı kekemelik öyküsü olmayan ancak Vietnam Savaşı sırasında delici füze yaraları aldıktan sonra 10-15 yıl boyunca kekeleyen 10 vaka örneği olduğu görülmektedir.⁷⁵ Ailesinde kekemelik öyküsü olan ve olmayan kekeme bireylerle yapılan bir çalışmada, ailesinde kekemelik öyküsü olmayanların, ailesinde kekemelik öyküsü olanlara kıyasla daha fazla kafa travması veya doğum komplikasyonları yaşadığı belirtilmiştir.⁷⁶ Nörolojik yaralanma ya da Parkinson hastalığı gibi durumlara bağlı olarak yetişkinlikte ortaya çıkan ya da tekrarlayan kekemelik vakaları da kekemelik etiyolojisinde beyin hasarının önemli bir yeri olduğunu göstermektedir.^{75,77,78,79} Ayrıca Byrne ve ark. tarafından, ciddi hipoglisemik durumla sonuçlanan, şiddetli, kronik anoreksiya nervozalı genç bir olguda uzun süreli açlık döneminde başlayan ve yeniden beslenmeyle düzelen geçici edinilmiş kekemelik öyküsü bildirilmiş ve bu olguda kekemelik kronik açlığa bağlı beyin işlevinde bozulma ile ilişkilendirilmiştir.⁸⁰

2. 7. 5. Psikolojik Teoriler

Psikolojik teorilere göre kekemeliğin nedenleri Sigmund Freud'un psikanaliz kuramına göre açıklanmaktadır. Bu teorilere göre kekemelik duygusal ihtiyacın bir belirtisi olarak ortaya çıkar ve oral-anal erotik gereksinimlerin, bağımlılık gibi özel psişik ihtiyaçların karşılanması konusundaki çatışmalardan kaynaklanır.^{29,81,82}

2. 7. 6. Dopaminerjik Hipotez

Dopaminerjik sistemin temel işlevleri arasında bazal gangliyonların etkilenmesi ve otomatikleştirilmiş hareket dizilerinin öğrenilmesi ve yürütülmesi yer alır. Konuşma, karmaşık ve yüksek oranda otomatikleştirilmiş sıralı motor fonksiyonlardan biridir. Bazal gangliyonlar ve dopaminin konuşma fonksiyonunda rol oynadığı açık olmasına karşın konuşma üzerindeki rollerini kesin olarak belirlemek zordur.⁶

Dopamin sisteminin, kekemelik ile bazal ganglionlar arasındaki teorik bağlantılar ve farmakolojik etkiler nedeniyle kekemelik üzerinde rol oynadığı öne sürülmüştür.^{83,84,85} Kekemelik patofizyolojisinde dopamin fazlalığının rolünü destekleyen kanıtlar, haloperidol, risperidon, olanzapin, aripiprazol ve asenapin gibi dopamin bloke edici ilaçların kekemeliği azaltmasını içermektedir.⁸⁶ Ayrıca sağlıklı kontrollere kıyasla kekeleyen kişilerde aşırı striatal dopamin aktivitesi olduğunu ve beynin çeşitli bölgelerinde dopamin öncüsü olan floro-l-3,4-dihidroksi-fenilalanin alımının arttığını gösteren çalışma da dopaminin kekemelik üzerindeki rolünü destekler niteliktedir.⁸⁶ Bununla birlikte dopamin öncüsü olan levodopa,⁸⁷ striatumda hücre dışı dopamin seviyesini artıran metilfenidat,⁸⁸ presinaptik sinirlerden başta dopamin olmak üzere katekolaminlerin ve sinir ucu partiküllerinin salınımını artıran ve dopamin, katekolamin ve sinir ucu partiküllerinin presinaptik nöronlara geri alımını engelleyen amfetaminler gibi ilaçların⁸⁹ ve bazal ganglion yolaklarında dopamin arttırıcı etkisi olan fenitoinin⁹⁰ bazal ganglionda dopamin nörotransmisyonunu arttırarak kekemeliğe neden olabilmesi de bu varsayımı destekler niteliktedir.

2. 7. 7. İmmün Hipotez

Literatürde kekemelik, GAS enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiş ve kekemelik ve romatizmal ateş görülme sıklığının yaklaşık 1900'lerin başından 1960'ların başına kadarki aynı dönemde belirgin bir düşüş göstermesi araştırmaların başlamasına yol açmıştır. Bu doğrultuda GAS ile enfeksiyon, 1900'lerin ortalarında penisilin piyasaya sürülüp enfeksiyon hastalılarının tedavisinde kullanılana kadar kekemeliğin temel nedenlerinden biri olarak düşünülmüş, özellikle de GAS enfeksiyonlarını takiben gelişen nörolojik semptomlar ve PANDAS nedeniyle, GAS'ların özelliklerine odaklanılmıştır.⁶

Yazında, GAS ile kekemelik olası ilişkisine dair, nörolojik semptomlara sebep olan GAS bakterilerinin özellikleri, GAS enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğundan şüphelenilen kekemelik ile ilgili vaka raporları, tarihsel olarak romatizmal ateş insidansı ile kekemelik insidansı benzerlikleri ve penisilinin ortaya çıkmasıyla ilişkili olarak kekemeliğin insidansındaki değişiklikler üzerinde durulmaktadır.⁶

Yazında enfeksiyon hastalıkları ile kekemeliği ilişkilendiren başlıca yayınlar şu şekildedir; Berry tarafından 430 kekeme çocuk ve 462 eşleştirilmiş kontrol grubuyla gerçekleştirilen kohort çalışmasına göre; kekemelik başlamadan önce, kekeme grupta çeşitli enfeksiyonlar 5 yaşından önce önemli ölçüde daha sık görülmüştür.⁹¹ Lewin ve ark. tarafından bildirilen tekrarlayan GAS enfeksiyonları, GAS testleri pozitif olduğunda ortaya çıkan ve hem kekemelik hem de boğaz temizleme semptomları tonsillektomi ve adenoidektomiye takiben düzelen vaka raporu bildirilmiştir.⁹² Ayrıca Ray ve ark. tarafından hiperaktivite, temizlik yapma ve yüzeylere dokunmama gibi kompulsif davranışları olan, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), OKB ve TS teşhisi konulan, ileri tetkiklerde GAS antijeninin (serum anti-streptolizin O) sürekli yüksek seviyelerde bulunması nedeniyle PANDAS tanısı düşünülen ve bu tanının faringotonsillit ve ateş ataklarıyla birlikte nöropsikiyatrik semptomların şiddetinin arttığı gözlemlenmesiyle desteklendiği bir vaka bildirimi mevcuttur.⁹³

2. 7. 7. 1. GAS Enfeksiyonları

GAS enfeksiyonları tipik olarak streptococcus pyogenes türünün enfeksiyonu anlamına gelir. GAS enfeksiyonları, ölümcül olanlar da dahil olmak üzere hafiften ağıra kadar son derece geniş bir yelpazede farklı semptomlara yol açabilir. Kızıl ve romatizmal ateş, GAS enfeksiyonuna özgü hastalıklardır; GAS ile ilişkili diğer hastalıklar ise farenjit, tonsillit, deri ve diğer yumuşak doku enfeksiyonları gibi diğer bakteri türlerinden de kaynaklanabilen hastalıklardır.⁹⁴ GAS enfeksiyonunun neden olduğu semptomların çoğu, bakteriler tarafından üretilen çok sayıda hücre dışı molekülün ve otoimmün reaksiyonların sonucu gelişir.⁹⁴ Ayrıca streptococcus pyogenes'in önemli bir özelliği pro-enflamatuar sitokinlerin aşırı salınımı ile bağışıklık sisteminin büyük ölçüde spesifik olmayan aktivasyonunu tetikleme yeteneğine sahip bir peptit veya küçük protein ailesi üyesi olan süperantijen üretimidir.⁹⁵

2. 7. 7. 2. Streptokok Enfeksiyonları ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Ulusal Sağlık Enstitüleri araştırmacıları (NIMH) tarafından 1998 yılında, ani başlangıçlı ve epizodik seyirli OKB ve GAS enfeksiyonu tarafından tetiklenen tik bozuklukları olan 50 çocuktan oluşan bir grup tanımlanmıştır.⁹⁶ PANDAS olarak tanımlanan bu tabloda, diğer OKB olgularından farklı olarak belirtilerin dramatik bir şekilde aniden artış gösterdiği, 24-48 saatte en şiddetli düzeye ulaştığı, belirtilerin artıp azalan bir şekilde ataklarla gittiği belirtilmiştir.⁹⁶

PANDAS tanısı için NIMH' e göre aşağıda yer alan 5 kriterden tümü karşılanmalıdır:⁹⁶

- 1) OKB ve/veya tik bozukluğunun varlığı,
- 2) Prepubertal başlangıç,
- 3) Semptom şiddetinin epizodik seyri: Klinik seyir, semptomların aniden başlaması veya dramatik semptom alevlenmeleri ile karakterizedir,
- 4) GAS enfeksiyonu ile belirtilerin başlangıcı/alevlenmesi arasında zamansal bir ilişki olması,
- 5) Alevlenme sırasında nörolojik bakıda anormal bulguların (hiperaktivite, koreiform hareketler, tikler) varlığı.

Ayrıca, bu temel özelliklerin yanı sıra, orijinal seride tanımlanan ilk 50 vakada, duygusal değişkenlik (% 66), okul performansında bozulma (% 60), kişilik değişiklikleri (% 54), ayrılık anksiyetesi (% 46), kabuslar (% 18), yatma ritüelleri (% 50), el yazısında bozulma (% 36), muhalif davranışlar (% 32) ve motorik hiperaktivite (% 50) olduğu görülmüştür.⁹⁶

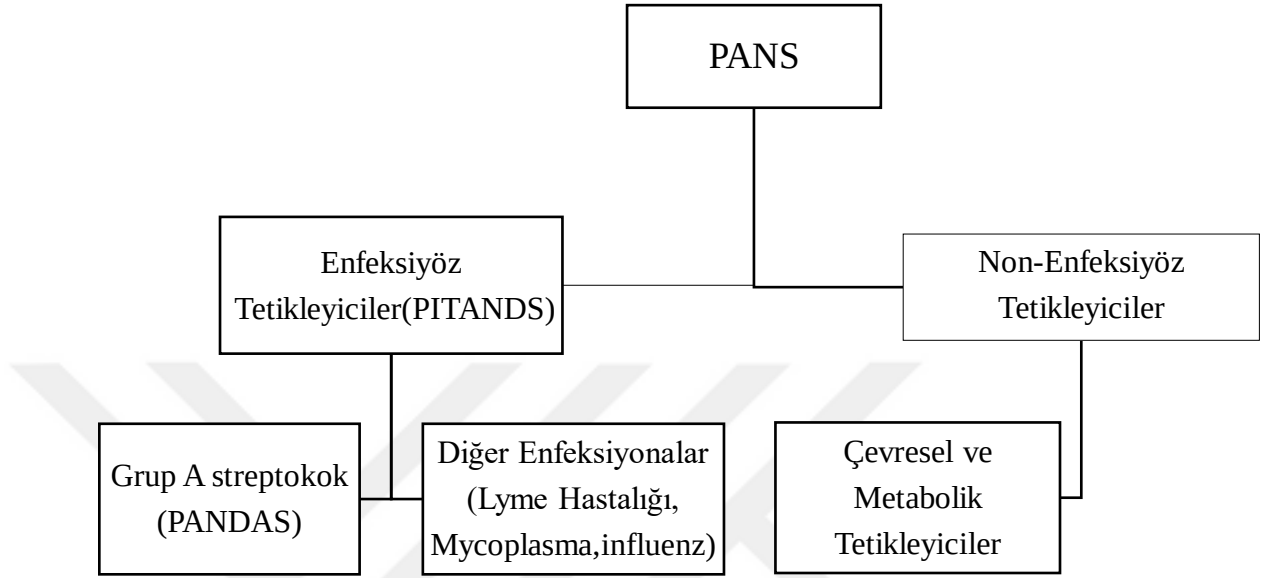
2. 7. 7. 3. Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom

2010 yılında streptokok enfeksiyonu ile klinik olarak kurulmuş bir bağlantı olmaksızın PANDAS semptomları gösteren hastaları kapsayacak şekilde daha geniş bir terim olarak Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS) tanısı önerilmiştir. Swedo ve ark. klinisyen değerlendirmeleri sonucu PANDAS tanısı alan yaklaşık 400 çocuk ve adolesan hastadan elde edilen bilgileri, hastalarının demografik özelliklerini, semptomlarının başlangıcındaki klinik prezentasyonlarını ve bu dönemde oluşan alevlenmeleri ve laboratuvar

raporlarını değerlendirmişler ve buna göre PANS için tanı ölçütleri geliştirmişlerdir.^{11,12,13,97,98,99}

PANS için NIMH'e göre aşağıda sıralanan 3 kriterin tümü karşılanmalıdır:¹¹

1. Ani, dramatik başlangıçlı OKB veya ciddi şekilde kısıtlı gıda alımı,
2. Aşağıdaki yedi kategoriden en az ikisinden ek nöropsikiyatrik semptomların (benzer şekilde şiddetli ve akut başlangıçlı) eşzamanlı varlığı:
 1. Anksiyete,
 2. Duygusal değişkenlik ve/veya depresyon,
 3. Sinirlilik, saldırganlık ve/veya şiddetli karşıt davranışlar,
 4. Davranışsal (gelişimsel) gerileme,
 5. Okul performansında bozulma (dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu benzeri semptomlar, hafıza eksiklikleri, bilişsel değişiklikler ile ilgili),
 6. Duyusal veya motor anormallikler,
 7. Uyku bozuklukları, enürezis veya idrar sıklığı dahil olmak üzere somatik belirtiler ve semptomlar.
3. Semptomların bilinen bir nörolojik veya tıbbi bozuklukla daha iyi açıklanamaması.



Şekil 1: PANS hiyerarşisi. Swedo ve ark. (2012) çalışmasından uyarlanmıştır (11).

2. 7. 7. 3. 1. PANS'ta Suçlanan Patojenler

S. pyogenes tiklerin başlaması veya yeniden ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu düşünülen tek patojen değildir.^{100,101,102} Yapılan bir çalışmada PANDAS hastaları arasındaki semptom alevlenmelerinin büyük bir yüzdesinin (% 87,5) GAS enfeksiyonlarına bağlanamayacağı, GAS ile ilişkili alevlenmelerin ancak % 7,5-% 25 oranında görüldüğü bulunmuştur.¹⁰³ Literatürde konak hücrelerin içinde yaşama ve çoğalma kapasitesine sahip hücre içi mikroorganizmalar gibi diğer patojenlerin PANDAS ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.¹⁰⁴ Enfeksiyonun tetiklediği nöropsikiyatrik belirtilerde en çok suçlanan enfeksiyöz ajanlar; *burrelia burgdorferi*, *mycoplasma pneumoni* ve viral ajanlardır.^{104,105,106,107}

2. 7. 7. 4. PANS/PANDAS'ın Değerlendirilmesi ve Tedavisi

2. 7. 7. 4. 1. Klinik Geçmiş

PANS/PANDAS tanısı için kesin bir test veya biyobelirteç olmadığından, tanıyı çocuğun tıbbi ve psikiyatrik öyküsü koydurur. Sık tekrarlayan enfeksiyon öyküsü, streptokok enfeksiyonlarına eşlik eden döküntü reaksiyonu, önceki ancak kısa süreli tik atakları, OKB veya kompulsif davranışlar PANS/PANDAS tablosu için ipucu olabilir. Anksiyete, OKB ve tiklerin 1-2 gün içinde çok dramatik ve şiddetli bir şekilde başlaması başka bir ipucudur.⁹⁹

2. 7. 7. 4. 2. Mevcut Enfeksiyonların Değerlendirilmesi

GAS farenjitinin teşhisi, duyarlılık açısından farklılık gösteren çeşitli yöntemlerle yapılabilir. Boğaz sürüntüsü kullanılarak toplanan GAS bakterilerinin kültürlenmesi ve tanımlanması en hassas olan yöntemdir. Streptokok antijeni için hızlı test kullanımı teşhis için kullanılabilecek diğer bir yöntemdir. Bu testin duyarlılığı % 70-90'dır.^{108,109} Bu nedenle negatif çıkması halinde 24-48 saatlik kültür yapılması önerilmektedir.⁹⁹ Enfeksiyon kanıtı farklı zaman noktalarında (tipik olarak semptomların ortaya çıktığı anda ve 4-8 hafta sonra) streptokok titrelerinin ölçülmesi yöntemiyle de elde edilebilir.⁹⁹ Ticari laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan antikorlar Anti-Streptolizin O (ASO) ve Deoksiribonükleaz B (anti-DNAse)'dir. ASO boğaz enfeksiyonlarına daha spesifik iken, anti-DNAse, streptokokal deri enfeksiyonlarına daha spesifiktir.⁹⁹ Sadece OKB/tik semptomların başlangıcından sonra yüksek streptokok titrelerinin varlığını göstermek tanı için yeterli değildir. OKB/tik semptomların başlangıcını takiben streptokok titrelerinde başlangıç seviyelerine kıyasla 0,2 log veya daha fazla bir artış, streptokok enfeksiyonu ile OKB/tik semptomları arasında ilişki kurulması için güçlü bir kanıt olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte düşük titre olması durumunda da PANDAS tanısı ekarte edilemez.⁹⁹

2. 7. 7. 4. 3. PANS/PANDAS Epidemiyolojisi

PANS/PANDAS'ın prevalansı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve gerçek prevalansı ilgili net bilgiler bulanmamasına karşın çocukluk çağı OKB ve tik bozukluklarının % 10'undan fazlasından sorumlu olabileceğini öne süren yayınlar mevcuttur.^{110,111,112,113}

PANS/PANDAS her iki cinsiyette görülebilmekle birlikte PANDAS tanı kriterlerini açıklayan ilk raporda, erkeklerde 2,6 kata kadar daha sık görüldüğü belirtilmektedir;⁹⁶ başka bir çalışmada benzer şekilde erkek kız oranı 2:1¹¹⁴ (Swedo ve ark. 2015) olarak bildirilmiştir. PANS kohortlarında bildirilen sonuçlar şu şekildedir, Stanford kohortunda katılımcıların % 77'si erkek iken,⁹⁷ İsveç kohortunda katılımcıların % 56'sı erkek olarak bildirilmiştir.¹¹⁵

PANS/PANDAS başlangıç yaşına bakıldığında zaman; Swedo tarafından tanımlanan ilk seride tik bozukluğu için ortalama başlangıç yaşı 6,3 yıl, OKB için ise 7,4 yıl olarak saptanmıştır.⁹⁶ Stanford ve İsveç PANS Kohort çalışma sonuçlarına göre başlangıç yaşları ise sırayla 9,6 ve 7,2 yıldır.^{97,115}

2. 7. 7. 4. 4. PANS/PANDAS'ta Fenotipik Özellikler

Klinik semptomlar başlamadan önce sağlıklı olan çocuklarda GAS enfeksiyonu ile zamansal ilişkili olarak OKB/tik semptomlarının ani başlangıcı ya da dramatik alevlenmesi görülmektedir. Daha önce yüksek işlevli ve uyumlu çocuklar, 24-72 saat içinde ciddi davranış değişiklikleri göstermeye başlar. Bu vakalarda, OKB/tik semptomları 6-8 hafta içinde önemli ölçüde azalabilir veya tamamen ortadan kalkabilir. Bazen semptomlar hiçbir zaman tekrar ortaya çıkmazken, bazen epizodlar arasında tamamen iyileşme veya zaman içinde ilerleyen bir kötüleşme ile seyreden epizodik alevlenmeler meydana gelebilir.^{110,116,117}

Calaprice ve ark.nın PANS tanısı konmuş 698 hastayı dahil ettiği çalışmada hastaların % 64'ünde semptomların olmadığı bir başlangıç noktasından ve % 24'ünde ise mevcut semptomlarda veya gelişimsel sorunlarda 3 gün içinde endişe verici bir artış şeklinde başlangıç olduğu görülmüşken, hastaların sadece % 8'i için kademeli bir başlangıç bildirilmiştir.¹⁹ Bu çalışmada bakım verenlerin hatırlayabildiği hastaların % 49'unda ilk epizodlar 12 haftadan fazla, geri kalanların % 44'ünde ise 2-12 hafta arasında sürmüştür.¹⁹

Murphy ve ark. tarafından yapılan önemli bir fenomenolojik bir çalışmada PANS tanısı konulan hastalarda küme-1, küme-2 ve küme-3 olarak üç farklı belirti kümesi belirtilmiştir:

Küme-1’de duygusal labilite, anksiyete belirtileri, uyku bozuklukları, okul performansında bozulma ve davranışsal gerileme gibi çekirdek karakteristik PANS semptomları yer alır. Hastaların % 93’ünde sekiz temel PANS belirtisinden dört ila beşi görülmektedir. Küme-2’de üriner sisteme ait semptomlar, DEHB, el yazısında bozulma, duyuşal bozukluklar ve basit tikler gibi streptokokla ilişkili semptomlar yer alır. Hastaların % 92’sinde bu kümede yer alan semptomlar görülmüştür. Küme-3’de yorgunluk, gastrointestinal problemler, gıda alımında azalma, midriyazis gibi sitokin güdümlü fizyolojik semptomlar yer alır. Hastaların % 51’inde bu kümede yer alan semptomlardan bir veya daha fazlası görülmüştür.¹¹⁸

Gagliano ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada PANS semptomları arasında yer alan obsesif kompulsif belirtiler, anksiyete, irritabilite, duygusal labilite/depresyon, duyuşal motor anormallikler, karşı gelme bozukluğuna ait belirtiler, davranışsal gerileme, okul performansında bozulma ve uyku bozuklukları gibi semptomların PANS için merkezi bir "elmas" niteliğinde olduğı belirtilmiştir.¹¹⁹

Davranışsal ve gelişimsel olarak, tipik OKB ile karşılaştırıldığında PANDAS; ayrılık anksiyetesi, kabuslar, kişilik değışiklikleri, öfke nöbetleri, psikotik semptomlar ve/veya muhalif davranışların daha yaygın ve şiddetli olmasıyla ilişkilendirilme eğilimindedir.⁹⁶ PANDAS’ta ayrıca el yazısı ve matematik becerilerinde gerileme ve DEHB benzeri semptomların ortaya çıkması da görülebilir. Buna ek olarak, PANDAS hastaları hayatlarında ilk kez yatak ıslatmaya başlayabilir ve SK’li hastalardakinden daha hafif olsa da koreiform hareketler veya diğerk nörolojik belirtiler geliştirebilirler.⁹⁶

PANS/PANDAS belirti sunumu cinsiyetten de etkilenmektedir; erkeklerin tiklerle, kızların ise kore benzeri hareketlerle başvurma olasılığı daha yüksektir.^{96,120}

2. 7. 7. 4. 5. PANS/PANDAS’a Eşlik Eden Psikiyatrik ve Somatik Belirtiler

PANS/PANDAS’a çeşitli psikiyatrik ve tıbbi hastalıklar sıklıkla eşlik etmektedir.^{19,118} Calaprice ve ark.larının çalışmasında erkeklerin % 60’ında ve kadınların % 40’ında en az bir gelişimsel tanı tespit edilmiştir. Bu çalışmada en sık bildirilen tanılar DEHB, yaygın anksiyete bozukluğu ve duyuşal entegrasyon bozukluğu olup ayrıca sinirlilik, aşırı endişe, öfke, öfke nöbetleri, üzüntü, el yazısında bozulma, uykusuzluk, uyku problemleri, sık kabus görme, yorgunluk da bildirilen semptomlar arasındadır.¹⁹ Hastaların üçte birinden fazlasında

psikotik veya manik semptomlar görülmüştür. Ayrıca otizm spektrum bozuklukları, DEHB, el yazısı bozukluğu ve konuşma bozukluğu dahil olmak üzere bazı gelişimsel tanılar erkeklerde kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yaygın bulunmuştur.^{19,115}

Kalp, akciğer, mide ve eklem anormallikleri, kulak, burun, boğaz enfeksiyonuna ait bulgular, damakta peteşi, dermatografi, livedo, şiddetli kuruluk, kızarıklık, döküntü ve egzama gibi deri anomalileri, nörolojik anormallikler, motor fonksiyonlarda bozukluklar, kore, koreiform hareketler başlangıçta veya başvuru sırasında görülebilen somatik belirtilerden bazılarıdır.¹¹⁵ Gromark ve ark.'nın PANS şüphesi bulunan 100 hastayı değerlendirdiği ve 45 hastaya PANS tanısı konulduğu çalışmada hastaların % 16'sında PANS ile ilişkili semptomların başlangıcıyla zamansal olarak ilişkili bir otoimmün veya enflamatuvar bozukluk başlangıcı vardır. Bu bozukluklar arasında otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı ve tip 1 diabetes mellitus bulunmaktadır.¹¹⁵ Calaprice ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların % 73'ünde sık ve/veya kronik enfeksiyon hastalığı, % 55'inde alerji, % 39'unda kronik sinüzit, % 37'sinde egzema ve % 27'sinde astım, % 25'inde bir immün yetmezlik tanısı mevcuttur ve hastaların % 6'sında beyaz kan hücresi sayısı düşük bulunmuştur.¹⁹ Ayrıca PANDAS'lı hastalarda anoreksiya ve yiyecek kısıtlaması gibi yeme bozuklukları görülebilmekte ve bazen hayati tehdit eden ciddi sağlık sorunları oluşabilmektedir.^{13,121} Sokol ve ark.'ları tarafından bu anormal yeme belirtileri PANDAS-anoreksiya nevroza olarak tanımlanmıştır.¹²¹

2. 7. 7. 4. 6. PANDAS/PANS'ta Konuşma Belirtileri

Çeşitli raporlar, PANS ve PANDAS'ın yüksek oranda konuşma bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.^{12,19,122} Calaprice ve ark.'nın çalışmasında bakım verenlerin % 37'si hastalık sırasında kekemelik de dahil herhangi bir konuşma bozukluğu bildirmiştir.¹⁹ PANS ve PANDAS'ın başlangıcını takiben akıcılık bozukluğu ve diğer konuşma semptomlarını araştıran bir çalışmada da PANS ve PANDAS ile konuşma akıcılığı bozukluğu arasındaki bağlantı desteklenmiştir. Bu çalışmaya göre en sık görülen akıcılık bozukluğu semptomları yüksek konuşma hızı, gereksiz sözel davranış, sözel bloklar ve ilişkili motor semptomlardır. Bozulmuş konuşma; sözel bloklar, seslerin uzatılması veya atipik bir tempoda konuşma olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada katılımcıların % 16'sı

hayatlarının bir döneminde kekelemiş, yedi katılımcı altı ay veya daha uzun süre kekelemeye devam etmiş, yedi katılımcı kekemeliğe 2-5 yaşları arasında başlamış, dört katılımcıda kekemelik PANS veya PANDAS semptomlarının başlamasından önceki veya sonraki 6 ay içinde ortaya çıkmış, bir katılımcı 4-8 yaşları arasında kekelemiştir ve bu katılımcıda enfeksiyon için tıbbi tedavi uygulandığında kekemelik tamamen düzelmiştir.²⁰

2. 7. 7. 4. 7. PANS/PANDAS'ta Laboratuvar Bulguları

Gromark ve ark.nın çalışmasına göre hemogramda anormallikler, yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı, yükselmiş C-reaktif protein (CRP), düşük ferritin, düşük D vitamini, tiroid stimüle edici hormon (TSH) anormallikleri, düşük tiroksin (T4), Tiroid peroksidaz antikorları (Anti-TPO) ve transglutaminaz antikorları, antinükleer antikor (ANA), histon antikorları, yükselmiş serum amiloid-A (SAA), kompleman aktivasyonu, düşük İmmünglobulin G, A ve M, Yükselmiş İnterlökin-1-b (IL-1-b), İnterlökin-6 (IL-6) ve İnterlökin-8 (IL-8), yüksek Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-a) PANS'ta görülebilen laboratuvar bulgularıdır. Bu çalışmada en yaygın laboratuvar bulgusu hemogram anormalliği ve hafif lökopenidir. Bu çalışmada Ferritin eksikliği ve D vitamini eksikliği de sıklıkla kaydedilmiştir.¹¹⁵

2. 7. 7. 4. 8. PANS/PANDAS'ta Etiyopatogenez

Sydenham koreine (SK) benzer şekilde moleküler benzerlik ve otoimmün aracılı nöronal haberleşmede bozulma gibi mekanizmalarla geliştiği düşünülse de PANDAS'ın patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır ancak temel olarak üç basamağı takip ederek geliştiği düşünülmektedir:

1. Anormal immün yanıt oluşumuna karşı genetik yatkınlık,
2. Nöronal aktivite ile ilişkili yapılara karşı antikor oluşumu,
3. İnflamasyon ile ilintili olarak kan-beyin bariyerinde bozulma sonucunda antikorların nöronal dokuya geçerek işlev sorunlarına yol açması.^{110,117,123}

2. 7. 7. 4. 8. 1. Otoimmün Taklit Hipotezi ve Nörolojik Otoimmünite

Tüm insanlarda vücut dokularına karşı reaktif olan antikorlar ve bağışıklık hücreleri üretir ve normal koşullarda hasara yol açmadan önce bu yapılar elimine edilir.¹⁸ Otoimmün taklit hipotezinde bir bağışıklık tepkisinden üretilen antikorların, bakteri ve konak antijenlerinin taklidi nedeniyle konakçı dokularındaki moleküllerle reaksiyona girdiği belirtilir^{17,124} ve PANDAS'ın ardındaki patofizyolojiyi açıklamak için önerilen en baskın teori de GAS'ı hedef almayı amaçlayan antikorların GAS yerine beyin proteinlerini hedef aldığı moleküler taklit hipotezidir.^{14,116}

Yapılan çalışmalarda akut PANDAS hastalarının serumlarında çapraz reaktif otoantikorlar bulunmasına karşın;^{110,124,125} bu otoantikorlar konvalesan örneklerde veya PANDAS dışı OKB veya tik bozukluğu olan hastalardan elde edilen örneklerde bulunamamıştır.¹²⁶

Yazında, SK ve PANDAS hastalarında GAS hücre duvarının bileşenlerine bağlandığı bilinen IG G'nin bazal ganglion, kaudat, putamen ve globus pallidusun iç segmentindeki nöronların bileşenleriyle çapraz reaksiyona girdiği,¹²⁴ lizogangliosid, tubulin ve dopamin reseptörleri dahil olmak üzere çoklu hedeflere bağlanan antinöronal IG-G antikorlarının SK ve PANDAS hastalarında kontrollere kıyasla yüksek olduğu^{124,125,127,128,129,130} ve PANDAS vakalarının serumunda dopamin D1 ve D2 reseptörlerine karşı antikorların bulunduğu bildirilmiştir.¹³¹ Ayrıca koreiform hareketlere sahip PANDAS'lı bireylerin, anti-D1R, anti-D2R^{106,129} ve anti-lizogangliosid-GM1¹²⁷ dahil olmak üzere SK'de tanımlananlara benzer anti-nöronal antikorlara sahip olduğunu gösteren raporlar da mevcuttur.^{125,128}

Bu çapraz reaktif otoantikorlar CaM kinaz II'yi aktive ederek nigrostriatal projeksiyon nöronlarından dopamin salınımını artırabilir.¹¹⁶ Dopamin ise lokal olarak düzenleyici T hücrelerinin baskılayıcı işlevlerini inhibe eden konsantrasyonlara ulaşarak T-helper (Th) 1 ve B lenfositlerinin aktivitesini¹¹⁶ ve istirahat halindeki normal insan T hücrelerinde TNF-a salgılanmasını¹³² artırabilir. TNF-a'daki olası bir artış kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak MSS otoimmün yanıtını kolaylaştırır ve bu durum yüksek dopamin seviyelerinin PANDAS gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.¹³³

Dilepan ve ark. intranazal bakteri enfeksiyonlarını açıklayarak SK ve PANDAS etiyopatogenezini açıklamayı amaçladıkları bir fare modeli tanımlamışlardır.¹³⁴ Farelerdeki

bu enfeksiyon yolu insanda meydana gelen mekanizmayı yakından taklit eder ve konak burun dokusunda TGF-beta 1 ve IL-6 sitokinlerinin salınımını indükler. Bu sitokinler *S. pyogenes*'e özgü Th17 hücrelerinin olgunlaşması ve lenfoid dokulara göç etmesi için gereklidir. Bu sitokinler aracılığıyla *S. pyogenes*'e özgü güçlü bir Th17 bağışıklık yanıtı indüklenir.^{135,136} *S. pyogenes*'e özgü Th17 hücrelerinin beyne girişi endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulması ve paraselüler geçirgenliğin artması sonucunda hem yapısal hem de işlevsel bariyer özelliklerinin bozulmasıyla ilişkilidir ve bu durum da dolaşımdaki serum IG G'lerin ve CD4+ T hücrelerinin beyne girmesine, ilgili nöronal hedeflerini tanımasına, mikrogliaları aktive ederek nöroinflamasyonu teşvik etmesine ve sinaptik bağlantı ve işlevinin değiştirilmesine olanak tanır.¹³⁴

Dilepan ve ark.larının fare modeline dayanarak, Cutforth ve ark.ları tekrarlayan üst solunum yolu GAS enfeksiyonlarının MSS epitoplarını taklit eden ve bunlarla çapraz reaksiyona giren antikörlerin salınımını indüklediğini ve Th17 yanıtını başlattığını öne sürdükleri başka bir fare modeli geliştirmişlerdir.¹⁸ Cutforth ve ark.larının fare modeline göre, Th17 hücreleri SK veya PANDAS atağı sırasında aktive mikrogli ve makrofajlar aracılığıyla kan-beyin bariyerinin yıkımını ve nöroinflamasyonu tetikleyici bir mekanizmayı aktive eder.¹⁸

2. 7. 7. 4. 9. PANS/PANDAS'ta Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü

GAS enfeksiyonları çocuklarda yaygın olmasına karşın, nöropsikiyatrik semptomların nadir görülmesi bazı çocuklarda streptokok enfeksiyonu sonrası anormal immün yanıt gelişimi sonucu PANDAS gelişimine genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir.^{137,138}

PANDAS'lı çocukların birinci derece akrabalarında OKB, tik bozuklukları ve akut romatizmal ateş (ARA) oranlarının arttığını bildiren bir rapor da çocukların nonpiyojenik poststreptokok sekellerine karşı belirli bir kırılganlığı miras almış olabileceğini düşündürmektedir.¹³⁹ Murhpy ve ark.na göre PANDAS tanı kriterlerini karşılayan OKB ve tik tanılı hastalarda maternal otoimmün hastalıklar daha sık görülmektedir.¹¹⁶ Gromark ve ark.nın çalışmasında katılımcıların tüm akrabalarının % 64'ünde en az bir psikiyatrik bozukluk görülmüş; bu bozukluklar arasında en yaygın olanlar depresyon (% 36), DEHB (% 20), OKB (% 16), anksiyete (% 16) ve tikler (% 13) olarak belirtilmiştir. Ayrıca otoimmün

hastalık veya inflamatuvar bozukluk öyküsü de yaygın bulunmuştur; kohorttaki bireylerin % 76'sının en az bir otoimmün hastalık ve/veya inflamatuvar bozukluğu olan bir akrabası olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵

Yazında ayrıca TNF-a gene-308G/A ve TNF-a gene-850 C/T polimorfizmleri ile PANDAS arasındaki ilişkiyi araştıran ve TNF-a gene-308G/A polimorfizm sıklığının PANDAS tanılı grupta erkek çocuk ve ergenlerde daha sık bulunduğunu belirten bir çalışma,¹⁴⁰ ARA ve diğer otoimmün bozukluklarda sık rastlanan Mannose Binding Lectin-2 gen polimorfizminin p54 kodununun PANDAS için risk oluşturduğunun bulunduğu başka bir çalışma¹⁴¹ ve immünolojik stresin çocukluk çağı başlangıçlı OKB etiyolojisinde bir risk faktörü olup olmadığının araştırıldığı ve Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) sınıf I ve sınıf II alellerinin OKB riskini artırdığının bulunduğu¹⁴² diğer bir çalışma mevcuttur.

2. 7. 7. 4. 10. PANS/PANDAS'ta Ayırıcı Tanı

PANS ve PANDAS'ın SK, TS, merkezi sinir sistemi vaskülit, otoimmün ensefalit ve nöropsikiyatrik lupus gibi psikiyatrik belirtileri içeren diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.^{17,106,127,128}

2. 7. 7. 4. 11. PANS/PANDAS'ta Tedavi

PANS/PANDAS'lı çocukların tedavisi üzerine yapılmış randomize kontrollü çalışmalar oldukça kısıtlı olduğundan bu popülasyonda kanıta dayalı tedavi algoritmaları oluşturulamamaktadır. Bu alanla ilgili araştırmacılar ve klinisyenler tarafından psikotrop tedaviler, davranışsal müdahaleler, antimikrobiyal tedaviler ve immünomodülatör tedavilerle ilgili konsensüs klavuzları yayımlanmıştır.¹⁴³

PANS/PANDAS semptomlarını doğrudan kontrol etmek veya en aza indirmek, klinik şiddeti azaltmak, çocuğun diğer önemli tedavilerden yarar görmesini artırmak tedavi hedefleri arasındadır. Ayrıca semptom çeşitliliği, semptomların periyosite göstermesi ve dalgalı seyretmesi nedeniyle PANS/PANDAS hastalarının tedavilerinin bireyselleştirilmesi esastır.⁹⁹

PANDAS müdahalesi, GAS enfeksiyonunu tedavi etmek için antimikrobiyal tedavi uygulanması, nöropsikiyatrik semptomları hafifletmek için psikoaktif ilaçlar ve davranışsal

terapi uygulanması ve bağışıklık sistemi işlev bozukluğunu gidermek için nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), steroidler veya immünomodülatör tedavi uygulanması şeklinde üç yönlü bir yaklaşım içerir.¹⁴³

PANS ve PANDAS Araştırma Konsorsiyumu güncel klavuzlarına göre akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendromun tedavisindeki genel ilkeler ise şunlardır: PANS 'dışlama teşhisi' olduğu için tanının doğrulanması için kapsamlı bir tanısal değerlendirme yapılmalıdır.¹² Daha çok sıkıntıya neden olan semptomların tedavisine öncelik verilmelidir. Psikiyatrik ilaç ve davranışsal müdahalelerle semptomatik rahatlama sağlanmalıdır.¹⁴⁴ Altta yatan enfeksiyonlar tedavi edilmeli ve profilaktik antibiyotik kullanımı düşünülmelidir.¹³ Nöroinflamasyon veya postenfeksiyöz otoimmüniteden kaynaklanan semptomlar, semptom şiddeti ve hastalık gidişine göre seçilen antiinflamatuvar veya immünomodülatör tedavilerle tedavi edilmelidir.¹⁴⁵ Tedavi rejiminin etkinliği sık aralıklarla değerlendirilmelidir.¹⁴³ Semptomlar giderildiğinde tedavi azaltılabilir veya kesilebilir ancak PANS semptomlarının tekrarlayan doğası göz önüne alındığında tedavinin tekrarlanması gerekebileceği göz önünde tutulmalıdır.¹⁴³

Hastalığın klinik şiddetine göre farklı tedavi stratejileri önerilmektedir.

Hafif PANS/PANDAS'lı çocukların klinik olarak belirgin semptomları olmasına karşın bu semptomlar belirli durumlarla veya ortamlarla sınırlıdır. Obsesif kompulsif semptomlar 1-2 saat sürebilir, gün içinde aralıklarla ortaya çıkabilir. Semptom şiddeti tolere edilebilir aralıkta olup evde ve okulda küçük aksamalara neden olabilirler ancak büyük bir sıkıntıya neden olmazlar veya genel işlevselliği etkilemezler.¹³

Hafif şiddet aralığındaki çocuklar için en uygun tedavi enfeksiyon ekarte edildikten sonra, psikolojik/psikiyatrik kılavuzlarda tanımlandığı gibi bilişsel davranışçı terapi ve diğer destekleyici tedavilerin kombinasyonudur.¹³

Amerikan Pediatri Akademisi, GAS farenjitini için ilk basamak tedavi olarak penisilin veya amoksisilini önermektedir.⁹⁹ Ancak OKB semptomlarının veya tiklerin alevlenmesini önlemede antibiyotiklerin rolü net olarak belirlenmemiştir.¹⁴⁶

PANS/PANDAS kendiliğinden semptom remisyonu sağlayabilen epizodik bir hastalık olduğu için çocukta belirgin bir sıkıntı ya da günlük aktivitelerde aksama yaşanmadığı durumlarda dikkatlice beklemek yeterli olabilir.¹³ Semptomlar 2 haftadan uzun sürerse

(özellikle semptomlar kötüleşiyorsa ve/veya fonksiyon bozuluyorsa, tolere edildiği ölçüde NSAİİ'ler faydalı olabilmektedir.^{147,148}

Hafif ila orta dereceli PANS için kısa süreli oral kortikosteroid kürleri başka bir seçenektir; özellikle semptomların başlangıcından sonraki 1-3 gün içinde verilirse dramatik faydalar elde edilebilmektedir.¹³

Orta-şiddetli PANS/PANDAS semptomları olan çocuklarda sıkıntı verici ve zayıflatıcı semptomlar görülmesine karşın semptomlar bunaltıcı veya güçsüzleştirici değildir.¹³ Obsesif kompulsif semptomlar uyanık oldukları saatlerin % 50-70'ini kaplarlar.¹³ Yiyecek veya sıvı alımları azalabilir, ancak tıbbi açıdan olumsuz bir durum söz konusu değildir. Ritüeller veya ayrılık kaygısı çocukların okula gitmesini engelleyebilir ancak sevdikleri biriyle birlikte evden ayrılabilir veya kısa süreliğine arkadaşlarının ziyaretine gidebilirler.¹³ Sık idrara çıkma, uyku bozuklukları, yazma güçlükleri, matematik ve okuma becerileri kaybı, işlem hızının azalması ve hafıza bozukluğu gibi okul performansında düşmeye yol açan bilişsel bozukluklar görülebilmektedir.¹³

İmmünomodülatör tedavi genellikle orta ila şiddetli bozukluğu olan PANS/PANDAS vakaları için önerilmektedir. Oral kortikosteroidler, özellikle semptomların başlamasından sonraki birkaç gün içinde verilirse yeterli olabilir. Daha ciddi veya kronik semptomlar varlığında uzun süreli kortikosteroid kürü veya kortikosteroid dozları endike olabilir. Yüksek doz IV metilprednizolon pulslarının semptom şiddetinde sağlam ve hızlı bir değişiklik ile sonuçlanma olasılığı daha yüksektir.¹⁴⁹ PANS ve PANDAS'ta daha uzun steroid kürleri nöropsikiyatrik semptomlarda daha uzun süreli iyileşme ile sonuçlanmıştır.¹⁵⁰

Son derece şiddetli PANS/PANDAS semptomları olan çocuklar, uyanık oldukları saatlerin % 90 ila % 100'ünü kaplayan obsesif kompulsif semptomlardan yakınırırlar ve ayrılık kaygısı, yaygın kaygı, depresyon ve duygusal değişkenlik nedeniyle derin sıkıntı yaşarlar.¹³ Genellikle kontaminasyon, boğulma, kusma gibi korkuları nedeniyle yiyecek ve sıvı alımı kısıtlı olan çocuklarda dehidrasyon, önemli kilo kaybı ve yaşamsal belirtilerde bozukluk gelişebilir.¹⁵¹ Bu aşırı vakalarda ciddi davranışsal gerilemeler, bilişsel işlev bozuklukları, hafıza bozukluğu, sosyal geri çekilme, aşırı sinirlilik, saldırganlık, duygusal değişkenlik, şiddet içeren imgeler, halüsinasyonlar ve/veya sanrılar, koreatik, distonik ve stereotipik gibi

hareket bozuklukları ve tikler görülebilir. Bazı çocuklar yürümeye veya desteksiz oturmada ciddi zorluk yaşarlar.¹³

Terapötik Plazma Değişimi, aşırı ve yaşamı tehdit eden PANS/PANDAS için birinci basamak tedavidir ve PANDAS'ta en kısa sürede en yüksek derecede semptom iyileşmesi sağladığı gösterilmiştir.^{149,152,153} Terapötik Plazma Değişimi uygulanamıyorsa, İntravenöz (IV) Metilprednizon püşeleri ve IVIG kombinasyonu makul bir alternatiftir.¹³

PANS/PANDAS'lı bazı çocuklar için klinik seyir, enfeksiyon sonrası geçici bir patolojik bağışıklık tepkisinin, tolerans kaybı ve kendi antijenlerine karşı devam eden T hücreleri ve/veya B hücreleri aktivitesi nedeniyle kronik bir otoimmün duruma dönüşecek şekilde evrimleştiğini göstermektedir.¹³ Bu tür vakalarda diğer beyin inflamatuvar bozukluklarına karşı kanıtlanmış etkinliği olan tekrarlanan yüksek doz IV prednizolon, daha uzun süreli oral kortikosteroid tedavisi, rituksimab, mikofenolat mofetil, siklofosfamid gibi daha agresif ve kalıcı immünomodülatör tedaviler gerekebilir.^{149,154,155}

2. 8. Kekemelikte Nörogörüntüleme Çalışmaları

Çalışmalar, kekeleyen çocuklarda hem yapısal hem de işlevsel nörolojik farklılıklar olduğunu göstermektedir. Akıcı konuşan akranlarına kıyasla kekeleyen çocukların beyinlerinde gri madde yapısında^{156,157,158,159,160} ve beyaz madde mikro yapısında^{8,158,161} farklılıklar olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Kekemeliği devam eden yetişkinlerde yapılan nörogörüntüleme çalışmaları da beyin mikro yapısında farklılıklar olduğunu göstermiştir.¹⁶²

Kekeme çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan morfometrik çalışmalarda en yaygın bulgu, sol hemisfer konuşma ağındaki farklılıklardır. Kortikal gri madde yapılarında, özellikle de pars opercularis, triangularis ve orbitaliste kekeme çocuklarda akıcı konuşan akranlarına kıyasla daha küçük hacim ve daha ince korteks bildirilmiştir.^{158,160,163} Sağ frontal lobda daha küçük gri madde hacmi ve daha ince korteks bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{158,160}

Subkortikal yapılara bakıldığı zaman, sol putamen ve sağ kaudat çekirdek kekemelik ile ilişkilendirilmiş ve kekemelik görülen çocuklarda bazal ganglionlarda daha küçük hacimler tespit edilmiştir.^{157,158,164}

Beyaz cevher mikroyapısal ölçümlerinde sol arkuat fasikül, sol superior longitudinal fasikül, bilateral kortikospinal yollar ve interhemisferik korpus kallozum lifleri boyunca akıcı akranlarına kıyasla kekeleyen çocuklarda farklılıklar olduğu gösterilmiştir.^{156,161}

Kekemelikten kurtulan ve kurtulmayan çocukların nörogelişimsel yörüngelerde karşılaştırılması sonucunda; kekemelikten kurtulan grubun yaşla birlikte normalleşmiş beyaz cevher büyümesi gösterdiği, devam eden grubun ise büyüme oranında azalma gösterdiği bulunmuştur.¹⁶¹ Doğumdan itibaren takip edilen 20'si kekemeliğini sürdüren ve 77'si kekemelikten kurtulan 2211 çocuğun dahil edildiği gruplar arasındaki beyin yapısı ve mikro yapı farklılıklarının çoklu doğrusal regresyon kullanılarak tespit edildiği kohort çalışmasında kekemeliği devam eden ergenlik öncesi çocukların, kekemelik öyküsü olmayanlara ve iyileşenlere kıyasla marjinal olarak daha düşük sol üst frontal gri madde hacmi olduğu, kekemelik öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında ise iyileşen ergenlik önceki grubun forseps majör, bilateral superior longitudinal fasikül, sol kortikospinal kanal ve sağ inferior longitudinal fasikülde daha yüksek ortalama difüzyiviteye sahip olduğu görülmüş.¹⁶⁵

2. 9. Kekemelikte Nörofizyolojik Bulgular

Kekemeliğe katkıda bulunduğu düşünülen nörofizyolojik faktörler aşağıdakileri içerir:

Gri ve beyaz madde farklılıkları; Kalıcı kekemeliği olan çocuklarda sol hemisferde azalmış beyaz madde bütünlüğü ile sol gri madde hacminde eksiklikler gösterilmiştir. Kekeleyen yetişkinlerin aksine, kekeleyen çocuklar sağ hemisferdeki beyaz madde yollarında artış göstermemiştir.⁸

Sinir ağı bağlantı farklılıkları; 3-9 yaş arası kekeleyen çocuklarda hareket kontrolünün zamanlamasını destekleyen alanlarda bağlantının azaldığı gösterilmiştir. Bu farklılıkların akıcılık için gereken konuşma planlamasını etkileyebildiği öne sürülmüştür.¹⁶⁶

Hemisferik fonksiyonların atipik lateralizasyonu; Kekeleyen okul öncesi çocuklarda, dil işleme indeksi olarak kullanılan olayla ilişkili beyin potansiyellerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, kekemeliğin başlangıcına yakın konuşma ve dil işlevlerinin atipik lateralizasyonunun varlığına işaret etmektedir.⁷

Beyaz madde bağlantıları; Kekemeliğe sahip ergenler ve genç yetişkinlerin, normal akıcı kontrollere kıyasla sağ hemisferde daha fazla beyaz madde bağlantısına sahip olduğu bulunmuştur.¹⁶⁷

Azalmış Kan Akışı; Duyulan kelimelerin işlenmesiyle ilişkili olan arka dil döngüsündeki beyin kan akışındaki anormalliğin daha şiddetli kekemelik ile ilişkili olduğu, Broca alanında bölgesel beyin kan akışının azaldığı ve kekemeliğin şiddeti ile kan akışı oranı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁸

2. 10. Kekemeliğe Eşlik Eden Sorunlar ve Psikiyatrik Bozukluklar

Kekemelik, DEHB, otizm spektrum bozukluğu, zihinsel gelişim bozukluğu, dil bozukluğu veya özgül öğrenme bozukluğu, nöbet bozuklukları, sosyal anksiyete bozukluğu, konuşma sesi bozukluğu ve diğer gelişimsel bozukluklarla birliktelik gösterebilmektedir.¹

Briley ve Ellis, kekemeliği olan çocukların yaklaşık % 52'sinde en az bir gelişimsel problem olduğunu ve kekemeliği olmayan çocuklarda bu oranın yaklaşık % 15 olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada kekemeliği olan çocuklarda yaklaşık % 29 oranında en az iki engelleyici gelişim problemi bildirilmiş, kekeme olmayan bireylerde ise bu oran % 6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada kekemeliği olan çocukların % 7,6'sında zihinsel gelişme problemi, % 32,9'unda öğrenme bozukluğu, % 25,6'sında DEHB, % 5,3'ünde epilepsi, % 8'inde ise otizm saptanmıştır.¹⁶⁹

Avcı ve arkadaşları tarafından kekemeliği olan 188 çocuğun dahil edildiği çalışmada olguların % 28'inde çeşitli korkular, aşırı heyecan, aşırı sinirlilik, kardeş kıskançlığı, obsesif belirtiler, tırnak yeme, tik bozukluğu, DEHB, enürezis nokturna gibi belirtilerin olduğunu ortaya konmuştur.⁵⁸

Özel-Özcan ve Dönmez'in 89 kekemelik tanılı çocukla gerçekleştirdikleri çalışmada katılımcıların % 51,7'sinde psikiyatrik eş tanı saptanmıştır. Belirlenen psikiyatrik eş tanıları sırasıyla % 30,3 DEHB, % 12,4 sosyal anksiyete bozukluğu ve % 4,5 özgül öğrenme bozukluğu şeklindedir.¹⁷⁰

Choo ve ark.'nın 2258 kekeme ve 117.725 kekeme olmayan çocukları inceleyerek yürütücü işlev, kekemelik ve komorbidite arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmanın sonunda, kekeme çocuklarda kekeme olmayan çocuklara kıyasla daha zayıf yürütücü işlev

fonksiyonu olduğu bulunmuş, ayrıca komorbid durumlara sahip olmak da daha zayıf yürütücü işlev fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Komorbiditesi olan ve olmayan kekeme olmayan çocuklar ve komorbiditesi olmayan kekeme çocuklar ile karşılaştırıldığında en zayıf yürütücü işlev fonksiyonu komorbiditesi olan kekeme çocuklarda görülmüştür.¹⁷¹

2. 11. Kekemeliğin Tedavisi

Kekemeliğin tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan çeşitli tedavi stratejileri yer almaktadır.

2. 11. 1. Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Şu anda kekemelik tedavisi için FDA tarafından onaylı bir ilaç bulunmamaktadır. Buna karşın yüksek dopamin seviyelerinin kekemelik ile ilişkili olduğu varsayıldığından, dopamin yolağı üzerinden etki eden ilaçlar kekemelik tedavisinde kullanılabilmektedir.¹⁷²

2. 11. 1. 1. Antipsikotik İlaçlar

İlk araştırmalar birinci nesil dopamin bloke edici bir antipsikotik olan haloperidolün konuşma alanlarındaki beyin aktivitesini artırarak akıcılığı geliştirdiğini göstermiştir¹⁷³ ancak haloperidolün tolere edilebilirliği düşüktür ve disfori, cinsel işlev bozukluğu, ekstrapiramidal semptomlar ve tardif diskinezi gibi yan etkileri nedeniyle uzun süreli uyumu zayıftır.¹⁷⁴

Dopamin bloke edici başka bir ilaç olan pimozid, olumlu klinik yanıtlar göstermiştir ancak ekstrapiramidal sistem yan etkileri, tardif diskinezi, disfori, prolaktin yükselmesi ve kardiyak iletim bozuklukları gibi tedaviyi sınırlayıcı yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.¹⁷⁵

Risperidonun genel kekemelik şiddetini önemli ölçüde azaltığını bildiren bir çalışma vardır.¹⁷⁶ Risperidon genellikle iyi tolere edilse de prolaktin hormonunun kan seviyelerini artırabilir ve cinsel işlev bozukluğu, galaktore, amenore ve disfori gibi potansiyel olarak endişe verici yan etkilere yol açabilir.¹⁷⁶

Olanzapinin kullanıldığı, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada olanzapin, kekemelik şiddetinin farklı derecelendirme sistemlerine göre semptomları iyileştirmede plasebodan

istatistiksel olarak üstün olduğu bulunmuştur.¹⁷⁷ Kekemeliğin belirti ve semptomlarını kontrol etmede olanzapin ile haloperidolün etkilerini karşılaştıran başka bir çalışmada, olanzapinin kekemeliğin şiddetini haloperidolden daha fazla azalttığı ve kekeleyen bireyler için önerilen ilk seçenek ilaç olabileceği öngörülmüştür.¹⁷⁸

Aripiprazol, dopamin D2 ve serotonin 5HT1a reseptörlerinin kısmi agonist olarak etki eden bir ilaçtır. Yetişkinler ve ergenler için kekemelikte güvenlik ve etkinliğini inceleyen yayınlanmış vaka raporları vardır¹⁷⁹ ancak akatizi, aripiprazolün kekemelikteki faydasını sınırlayabilen bir yan etkidir.¹⁸⁰

Ziprasidonun kekemelik tedavisi için etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğunu ve alternatif bir atipik antipsikotik olarak düşünülebileceğini gösteren 2018 tarihli bir vaka raporu bulunmaktadır.¹⁸¹

Yeni bir dopamin antagonisti ilaç olan asenapin ile kekemelik için yapılan sınırlı açık etiketli bir çalışmada, asenapinin akıcılığı arttığı gösterilmiştir.¹⁸²

Bir başka yeni dopamin antagonisti ilaç olan lurasidon ile kekemeliği olan hastalarda yapılan küçük bir açık etiketli çalışmada, Kekemeliğin Subjektif Taraması Ölçeği'nde ve Klinik Global İzlenim Ölçeği'nde iyileşme görülmüştür. Lurasidonun avantajları arasında daha az sedasyon ve daha düşük metabolik yan etki riski bulunmaktadır.¹⁸³

2. 11. 1. 2. Antidepresanlar

Anksiyete bozukluğu ve depresyonunun kekemelikle sıklıkla eşlik etmesi, serotonerjik ilaçların kekemelik semptomları için kullanılabileceği fikrini akla getirmiştir.^{184,185}

Klomipramin ve desipraminin karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında her iki trisiklik antidepresan ajanın akıcılıkta ve konuşma kaçınması davranışında minimum kısa vadeli iyileşmeler yaptığı bulunmuştur. Başka bir analizde klomipramin, kendi kendine bildirilen akıcılık ölçeklerinde desipraminden daha üstün iyileşme göstermiştir.^{186,187} Buna karşılık SSRI grubunda yer alan paroksetin ile yapılan bir çalışma, paroksetinin kekemelikte klinik yanıt göstermediği yönündedir.¹⁸⁸

2. 11. 1. 3. Diğer Farmakolojik ilaçlar

Klonidin, TS'nin belirti ve semptomlarını kontrol etmede etkili olduğu gösterilen bir alfa reseptör agonistidir. Bu nedenle klonidinin kekemelik için etkili olabileceği varsayılmıştır; ancak kekemeliğin objektif ölçümlerinin ve ebeveyn ve öğretmen derecelendirmelerinin kullanıldığı bir çalışmada klonidin ve plasebo arasında herhangi bir fark görülmemiştir.¹⁸⁹

Verapamil ve nimodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri de ayrı çalışmalarda kekemelikte sınırlı etkinlik göstermiştir.¹⁹⁰

Anksiyolitik etkileri nedeniyle benzodiazepinler ve barbitüratlar da araştırılan ajanlar arasındadır. Kısa vadede anksiyeteyi azalttıkları gösterilmiştir; ancak kekemelikte akıcılığı geliştirdikleri gösterilememiştir.^{191,192}

Ekopipam, dopamin D1 reseptör antagonisti bir ilaçtır. Ayrıca, diğer dopamin antagonistlerinin aksine, ekopipam başka herhangi bir durum için FDA onaylı olmayan bir araştırma ilacıdır. Ekopipam, açık etiketli tek vakalı deneysel bir tasarımda yetişkinlerde kekemelik için incelenmiştir. Sonuçlar Ekopipamın objektif ve subjektif ölçeklerde kekemelik semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini ve iyi tolere edilebildiğini ortaya koymuştur.¹⁹³

İncelenmekte olan bir diğer yeni ilaç kategorisi ise veziküler monoamin taşıyıcı 2 (VMAT2) inhibitörleridir. Valbenazin ve deutetrabenazin, dopamini merkezi sinir sistemi içinde salınmak üzere sinaptik veziküllere paketleyen bir taşıma proteini olan VMAT2'nin inhibisyonu yoluyla dopamin sentezini azaltır. VMAT2 inhibitörleri TS, Tardif Diskinezi ve Huntington Hastalığı ile ilişkili anormal hareketlerde etkinlik göstermiştir.¹⁷²

2. 11. 2. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları

Kekemelik için farmakolojik olmayan tedaviler, non-invaziv yaklaşımlardan invaziv yaklaşımlara kadar çeşitlilik göstermektedir. Son 20-30 yılda bekle ve gör tedavisinden uzaklaşmış ve erken müdahalenin önemi vurgulanmıştır.¹⁹⁴

Kekemelik için çeşitli konuşma ve davranış terapileri, kontrollü klinik çalışmalarda zaman içinde daha yüksek nüks oranları ve konuşma doğallığı üzerinde olumsuz etkiler ile sınırlı anlamlı farklılıklar göstermiştir.¹⁹⁵ Bu tedaviler arasında en köklü olanı, beynin farklı fizyolojik merkezlerini hedef olan konuşma terapisi'dir.¹⁷² Bilişsel davranışçı terapi (BDT), özellikle sosyal anksiyete veya diğer anksiyete bozukluklarının yüksek oranda birlikte

görülmesi nedeniyle kekemelik için yararlı olabilecek bir psikoterapötik müdahaledir. BDT'nin konuşmayı yeniden yapılandırma tedavisi ile birleştirildiği bir klinik çalışma, BDT'nin kekemelik sıklığı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını, ancak BDT'nin kaygı ve günlük konuşma durumlarından daha az kaçınma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁶

Trankraniyal doğru akım stimülasyonunun kekeme yetişkinlerde konuşma akıcılığını geliştirip geliştiremeyeceğini araştıran çalışmanın sonucunda, geçici akıcılık indükleyicileri ile konuşma üretimi sırasında sol inferior frontal kortekse anodal stimülasyon uygulanmasının sham stimülasyon ile eşleştirilmiş aynı davranışsal müdahaleye kıyasla, okuma görevlerinde müdahaleden 1 hafta sonra 6 hafta sonra da devam eden iyileşme olduğu gösterilmiş ve trankraniyal doğru akım stimülasyonunun daha uzun süreli akıcılık iyileşmeleri ile sonuçlanacağı öngörülmüştür.¹⁹⁷

Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) yöntemi, kafatasının dışına yönlendirilmiş büyük mıknatıslarla beynin elektriksel aktivitesini değiştiren nöromodülasyon şeklidir. TMS potansiyelleri, kekeleyen kişilerde intrakortikal motor ağlarda zamanlanmış nöral entegrasyonu yeniden yapılandırmak için kullanılmaktadır ve gelecekte klinik tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir.¹⁹⁸

Tedavi yöntemleri arasında maksimum invaziv olan yöntem ise derin beyin stimülasyonu yöntemi olup bu yöntemde beyne programlanmış elektrotlar yerleştirilir. Parkinson hastalığı ve esansiyel tremor tedavisi için FDA onaylıdır. Literatürde edinilmiş kekemelik için derin beyin stimülasyonu tedavisi uygulanan olgular vardır.^{199,200} Ayrıca kekemeliğin derin beyin stimülasyonu ile tedavisi için yapılmış bir patent başvurusu da bulunmaktadır.¹⁷²

2. 12. Gidiş ve Sonlanış

Kekemeliğin başlangıç yaşı, cinsiyet, kekemeliğin ne kadar süredir devam ettiği, dil becerisi ve non verbal beceriler, ailede kekemelik öyküsünün olup olmaması ve aile hikayesinde kalıcı kekemeliğin olup olmaması gibi durumlar kekemelik prognozunu etkileyen başlıca faktörlerdir.^{201,202}

Yazındaki bilgiler göz önüne alındığında 2-5 yaş arası başlayan gelişimsel kekemeliklerde düzelme oranları daha yüksekken, sonradan kazanılan ve özellikle ergenlik

dönemi ve sonrasında devam eden kekemeliklerde düzelme oranları düşüktür. Erkek hastalarda ve ailede kekemelik varlığında prognoz daha kötü olduğu bildirilmektedir. Komorbid hastalıklar, özellikle anksiyete bozuklukları prognozu olumsuz etkiler. Erken müdahale ve tedavinin prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu da bildirilmektedir.²⁰²

Andrews ve Harris'in 1.000 Aile Araştırması sonucuna göre katılımcıların % 80'i kekemelikten kurtulmuş ve sadece % 20'sinde kekemelik devam etmiştir.⁴⁶ Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar da bu bulguyu destekler niteliktedir; Yairi ve Ambrose'nun çalışmasında iyileşme oranları başlangıçtan 3-5 yıl sonra % 65-80'dir.⁴⁸ Victoria Erken Dil Gelişimi Çalışmasında ise 7 yaşına kadar iyileşme oranı % 65 olarak bulunmuştur.²⁰³

Andrews ve Harris, iyileşmenin ergenlik dönemine kadar herhangi bir yaşta olabileceğini göstermiştir.⁴⁶ Andrews ve ark. çeşitli çalışmalarda bildirilen iyileşme oranlarının bir meta analizini yapmış ve dört yaşında kekeleyenlerin % 75'inin, altı yaşında kekeleyenlerin % 50'sinin ve 10 yaşında kekeleyenlerin % 25'inin 16 yaşına geldiklerinde iyileştiğini tespit etmişlerdir.⁸¹ Kekemelik ergenlik döneminde de devam ederse, iyileşme şansı azalmaktadır.⁸¹ Bu durum, 12 yaşından sonra kekeleyen hiçbir çocuğun 16 yaşına kadar iyileşmediği 1.000 Aile Araştırması ile desteklenmektedir.^{46,53}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Araştırmanın Özellikleri ve Çalışma Örneklemini

Çalışmamız retrospektif ve çalışma başladıktan sonra başvuran olgular için kesitsel bir çalışma olarak planlandı ve Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 2012-2022 tarihleri arasında başvuran ve kekemelik tanısı alan 2-17 yaş aralığındaki olgular arasından dışlama ve dahil edilme kriterleri göz önünde tutularak 79 kız ve 298 erkek olmak üzere toplam 377 olgu alındı. Otizm Spektrum Bozukluğu, Mental Retardasyon, ağır nörolojik ve psikotik bozukluk tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların sosyodemografik verileri, klinik özellikleri, rutin kan tetkikleri, psikometrik değerlendirme araçları, PANS/PANDAS ve diğer psikiyatrik tanıları retrospektif olarak ve çalışma başladıktan sonra başvuran olgular kesitsel olarak değerlendirildi.

3. 2. Veri Toplama Araçları

Olguların sosyodemografik bilgileri kliniğimizde kullanılan sosyodemografik form (Ek-1) aracılığı retrospektif olarak ve çalışma başladıktan sonra başvuran olguların verileri ise kesitsel olarak elde edildi. Sosyodemografik formda olguların nörogelişimsel gelişim basamaklarına ait bilgiler (yürüme zamanı, cümle kurma zamanı, sfinkter kontrolünü sağlama zamanı), perinatal dönem özellikleri (prenatal problem öyküsü, küvezde bakım öyküsü, hipoksik doğum öyküsü, doğum zamanı, doğumdan sonraki ilk durum, doğum ağırlığı bilgileri), ailede ruhsal hastalık öyküsü, ailede ve olguda adenoid hipertrofisi, adenoidektomi, tonsillektomi, sistemik ve otoimmün/romatolojik hastalık, ARA, penisilin profilaksisi, nöbet öyküsü gibi bilgiler yer almaktadır.

3. 2. 1. Psikometrik Değerlendirmeler ve Ölçüm Araçları

Polikliniğimizde, psikiyatrik tanılar DSM-5 tanı kriterlerine göre konulmaktadır. PANS ve PANDAS tanıları için ise NIMH kriterleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda olguların PANS/PANDAS eş tanısı ve diğer psikiyatrik tanıları kaydedilmiş ve PANS/PANDAS eş tanısı olup olmamasına göre klinik, psikometrik ve demografik açıdan karşılaştırmalı analizleri yapılmıştır.

Polikliniğimize başvuran olgulara rutin olarak uygulanan ve hastaların herhangi bir ebeveyni tarafından doldurulan, DEHB ve ilişkili semptomları değerlendiren Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş/Uzun Formu (Ek-2) ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Ek-3) ölçekleri, polikliniğimize başvuran olgulara rutin olarak verilen olguların anksiyete semptomlarını değerlendirmek için Durumluk Kaygı Ölçeği ve Süreklilik Kaygı Ölçeği (Ek-4), depresif semptomlarını değerlendirmek için kullanılan Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (Ek-5), obsesif kompulsif semptomlarını değerlendirmek için Maudsley Obsesif Kompulsif Belirti Ölçeği Çocuk Formu (Ek-6) retrospektif olarak ve çalışma başladıktan sonra başvuran olguların ölçekleri kesitsel olarak değerlendirilmiştir. Aşağıda çalışmamızda kullanılan psikometrik ölçüm araçları ile ilgili bilgi verilmektedir.

3. 2. 1. 1. Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş/Uzun Formu

3-17 yaş arasındaki olguların ebeveynlerince doldurulan ve günümüzde çocukluk çağındaki davranış sorunlarının saptanmasında, şiddetinin belirlenmesinde ve tedavi izleminde kullanılabilen bir ölçektir.²⁰⁴ Seksen madde ve yedi alt ölçekten oluşan bu ölçekte ebeveynlerden çocuklarının son bir aydaki özelliklerini göz önünde tutarak ölçekteki maddelere yanıt vermeleri istenir. Her maddede hiçbir zaman/nadiren, bazen, çoğu kez/sık sık ve pek çok kez/çok sık seçenekleri olmak üzere toplam 4 seçenek bulunur. Yanıtlar hiçbir zaman/nadiren: 0 puan; bazen: 1 puan; çoğu kez/sık sık: 2 puan; pek çok kez/çok sık: 3 puan olarak puanlanır. Ölçekten alınan puan ne kadar yüksekse, bu durum bireyin alt ölçek ile tanımlanan soruna sahip olma olasılığının o kadar yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve ark. tarafından yapılmıştır.²⁰⁵

3. 2. 1. 2. Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

Yıkıcı davranış bozukluklarının taranması için DSM-IV tanı ölçütlerine dayalı olarak Turgay tarafından geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliği, hiperaktivite-dürtüsellik, karşıt olma karşı gelme ve davranım bozukluğu belirtilerini ve düzeylerini değerlendirilmektedir. Dikkat eksikliği belirtileri için 9 madde, hiperaktivite-dürtüsellik belirtileri için 9 madde, karşıt olma karşı gelme belirtileri için 8 madde, davranım bozukluğu belirtileri için 15 madde olmak üzere toplam 41 maddeden oluşur. Bu ölçek çocuğun anne-babası ve/veya öğretmenleri tarafından doldurulmaktadır.²⁰⁶ Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve ark. tarafından yapılmıştır.²⁰⁷

3. 2. 1. 3. Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği

Spielberger ve ark. tarafından geliştirilen bu ölçek durumluk ve sürekli kaygı düzeyini değerlendirmek için iki alt ölçekten oluşur.²⁰⁸ Her bir alt ölçekte 20'şer madde vardır. Durumluluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öner ve Le Compte tarafından yapılmıştır.²⁰⁹

3. 2. 1. 4. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği

Kovacs tarafından 1981 yılında geliştirilen, çocuklardaki depresyon düzeyini saptamak amacıyla kullanılan bir ölçektir.²¹⁰ 6–17 yaş arasındaki çocuklara uygulanabilen bu ölçek toplam 27 maddeden oluşur. 210 Türkiye'de geçerlik ve güvenilirlik çalışması Öy tarafından 1991 yılında yapılmıştır.²¹¹

3. 2. 1. 5. Maudsley Obsesif Kompulsif Belirti Ölçeği Çocuk Formu

Foa ve ark. tarafından çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif belirtileri belirlemek üzere geliştirilen bu ölçek 42 maddeden oluşur.²¹² Ölçekten alınan puanlar arttıkça OKB semptom şiddetinin de arttığı düşünülen bu ölçeğin Türkçeye uyarlanması Seçer tarafından yapılmıştır.²¹³

3. 2. 1. 6. Stroop Testi

Stroop tarafından, dikkat eksikliğinin belirlenmesi ve şiddetinin taranması amacıyla 1935 yılında geliştirilmiştir.²¹⁴ Testin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Karakaş ve ark. tarafından,²¹⁵ Türk çocukları için standardizasyon çalışması ise Kılıç ve ark. tarafından yapılmıştır. ²¹⁶ Polikliniğimize başvuran ve okuma yazma bilen her olguya dikkat fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla stroop testi uygulanmaktadır. Stroop testinde katılımcıların 5 ayrı görevi yerine getirmesi istenir (Ek-7). İlk görev renk isimlerinin siyah renkte basılı olduğu kart kullanılarak gerçekleştirilir. Katılımcılardan bu karttaki renk isimlerini okunması istenir. Katılımcıların bu görevi tamamlama süreleri, görevi gerçekleştirmede yaptıkları hata sayıları ve bu hataları düzeltme sayıları hesaplanır. İkinci görevde ise renk belirten sözcüğün kendi belirttiği renkten farklı bir renkle basıldığı kart kullanılarak gerçekleştirilir. Bu görevde de ilk bölümde olduğu gibi okuma görevi gerçekleştirilir ve ilk görevde olduğu gibi yine katılımcıların bu görevi tamamlama süreleri, görev süresince gerçekleştirdikleri hata sayıları ve bu hataları düzeltme sayıları olmak üzere toplam üç puan hesaplanır. Üçüncü görevde farklı renklerde basılmış dairelerin bulunduğu bir kart kullanılır ve bu dairelerin renklerinin söylenmesi istenir. Yine bu görevi tamamlama süresi, görev süresince gerçekleştirdikleri hata sayıları ve bu hataları düzeltme sayıları olmak üzere toplam üç puan hesaplanır. Dördüncü görevde farklı renklerle basılmış olan renk dışında kelimelerin yazılı olduğu bir kart kullanılır ve bu kelimelerin okunması değil, renklerinin söylenmesi istenir. Bu görevde de görevi tamamlama süresi, görev süresince gerçekleştirdikleri hata sayıları ve bu hataları düzeltme sayıları olmak üzere toplam üç puan hesaplanır. Beşinci görevde ise ikinci görevde kullanılan kart tekrar kullanılır ancak bu görevde ikinci görevden farklı olarak sözcüklerin okunması değil sözcüklerin renginin söylenmesi istenir. Görevi tamamlama süresi, görev süresince gerçekleştirdikleri hata sayıları ve bu hataları düzeltme sayılarındaki artış artış dikkat ile ilgili işlevlerde daha fazla bozulma olarak yorumlanır. ²¹⁴

3. 2. 2. İmmünolojik Bulguların Araştırılması

Olguların demografik bilgileri, enfeksiyon ve romatizmal/otoimmün hastalık öyküsü retrospektif olarak ve çalışma başladıktan sonra başvuran olguların verileri kesitsel olarak

değerlendirilmiştir. Olguların immünolojik fonksiyonunu değerlendirmek için; adenoid hipertrofisi, tonsillektomi, adenoidektomi, alerji, astım, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sıklığı, penisilin profilaksisi, ARA, otoimmün/romatolojik hastalık, enfeksiyon hastalıklarının ardından başlayan/alevlenen kekemelik öyküleri sorgulanmıştır. Aileler ile ilgili olarak ise adenoid hipertrofisi, tonsillektomi, adenoidektomi, penisilin profilaksisi, ARA, alerji, astım, otoimmün/romatolojik hastalık öyküleri sorgulanmıştır.

3. 2. 3. Laboratuvar İncelemeleri

Olguların B12, C-reaktif protein (CRP), D vitamini, ASO düzeyleri, hemogram, demir, demir bağlama kapasitesi (UIBC, TIBC), tiroid stimule edici hormon (TSH) ve ferritin düzeyleri retrospektif olarak ve çalışma başladıktan sonra başvuran olguların değerleri kesitsel olarak değerlendirilmiştir.

3. 2. 4. İstatistiksel Analizler

Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. PANS/PANDAS tanısı ile ilgili risk faktörlerini belirlemek, yaş ve cinsiyet değişkenleri için düzeltilmiş Odds Ratio'ları elde etmek için Lojistik Regresyon kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı.²¹⁷ Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran ve klinik değerlendirmeler sonucunda kekemelik tanısı alan, 2-17 yaş aralığında 79 (% 21) kız ve 298 (% 79) erkek olmak üzere toplam 377 olgu alındı. Kız olguların yaş ortalaması $7,33\pm3,66$, erkek olguların yaş ortalaması $7,33\pm3,54$ 'tü. Tüm olguların yaş ortalaması ise $7,33\pm3,56$ 'ydı.

4. 1. Olguların Genel Demografik Verileri

Çalışmaya alınan olguların cinsiyeti, başvuru yaşı, kekemelik başlangıç yaşı değerlendirildi. Olguların 79'u (% 21) kız iken, 298'i (% 79) erkekti. Olguların başvuru yaşı ortalaması $7,15\pm3,51$ yıl idi. Cinsiyetlere göre başvuru yaşları ortalaması ise şu şekildeydi; kız olgular için $7,20\pm3,52$ yıl ve erkek olgular için $7,33\pm3,54$ yıl idi. Kekemelik başlangıç yaşıyla ilgili bilgiye ulaşılan 351 olgunun kekemelik başlangıç yaşı ortalama $4,59\pm2,32$ yıl idi. Kız olgularda başlangıç yaşı ortalaması $4,56\pm2,34$ yıl iken, erkek olgularda ise ortalama $4,60\pm2,32$ yıl idi. Olgular kekemeliğin 5 yaşın altında ve üstünde başlamasına göre gruplandığı zaman, 209 olguda (% 59,5) 5 yaşın altında başlangıç görülürken, 142 olguda (% 40,5) 5 yaşın üzerinde başlangıç görüldü. Olguların nörogelişimsel gelişim basamaklarını değerlendirmek için yürümeye, cümle kurmaya, gece ve gündüz sfinkter kontrolünü sağlamaya başladıkları yaşları ay olarak değerlendirildi. Yürümeye başlama ortalama $13,73\pm4,69$ ay, cümle kurmaya başlama ortalama $21,83\pm9,2$ ay, sfinkter kontrolünü sağlama ortalama $28,0\pm9,56$ ay bulundu. Olguların demografik verileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Olguların genel ve PANDAS tanı alt gruplarına göre demografik verileri

	Genel Grup	Tanı Alt Grupları		P
		PANS/PANDAS	PANS/PANDAS olmayan	
Cinsiyet N(%)				
Kız	79(21)	14 (25,9)	65 (20,1)	0,332
Erkek	298(79)	40 (74,1)	258 (79,9)	
İlk belirti yaşı N(%)				
<5 yaş	209(59,5)	20 (45,5)	189 (61,6)	0,042
>5 yaş	142 (40,5)	24 (54,5)	118 (38,4)	
Başvuru yaşı (Ort±SD)	7,15±3,51	7,770±3,64	7,06±3,49	0,243
Kekemelik başlama yaşı (Ort±SD)	4,60±2,32	5,59±3,16	4,45±2,15	0,052
Gelişim Basamakları (Ort±SD)				
Yürüme (ay)	13,73±4,69	14,00±3,73	13,68±4,83	0,190
Konuşma (ay)	21,83±9,20	23,13±8,70	21,61±8,70	0,054
Sfinkter kontrolü (ay)	28,1±9,56	29,31±11,75	27,96±9,12	0,483

SD: Standart Sapma, **Ort:** Ortalama, **N:** Sayı, **PANS:** Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık

Çalışmaya alınan 54 (% 14,3) olgu PANS/PANDAS tanısı alırken, 323 (% 85,7) olgu PANS/PANDAS tanısı almadı. PANS/PANDAS tanısı alan olgular PANS/PANDAS alt grubu olarak adlandırılırken, PANS/PANDAS tanısı almayan olgular PANS/PANDAS olmayan alt grup olarak adlandırıldı. Gruplar cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda olguların 14'ü (% 25,9) kız iken, 40'ı (% 74,1) erkekti. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise olguların 65'i (% 20,1) kız iken, 258'i (% 79,9) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,332$). Gruplar arasında başvuru yaşı değerlendirildiğinde, PANS/PANDAS alt grubunda başvuru yaşı ortalama $7,70\pm3,64$ yaş iken, PANS/PANDAS olmayan alt grupta $7,06\pm3,49$ yaştı. Başvuru ortalama yaşı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,52$). Gruplar arasında kekemelik başlangıç yaşı değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda kekemelik başlangıç yaşı $5,59\pm3,16$ yaş iken, PANS/PANDAS olmayan alt grupta

kekemelik başlangıç yaşı $4,45 \pm 2,15$ yaşı. Gruplar arasında kekemelik başlama yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar kekemeliğin başlangıç yaşına göre 5 yaşı altında başlangıç gösterenler ve 5 yaşı üstünde başlangıç gösterenler olarak gruplandırılıp değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 20 (% 45,5) olguda kekemelik başlangıç yaşı 5 yaşı altında iken, 24 (% 54,5) olguda 5 yaşı üstündeydi. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 189 (% 61,6) olguda 5 yaşı altında başlangıç görülürken, 118 (% 38,4) olguda 5 yaşı üstünde başlangıç görüldü. PANS/PANDAS alt grubunda 5 yaşı üzerinde daha sık başlangıç görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,042$). Grupların nörogelişimsel gelişim basamaklarını karşılaştırmak için yürümeye, cümle kurmaya, gece ve gündüz sfinkter kontrolünü sağlamaya başladıkları yaşları ay olarak değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda yürümeye başlama ortalama $14,00 \pm 3,73$ ay, cümle kurmaya konuşmaya başlama ortalama $23,13 \pm 8,70$ ay, sfinkter kontrolünü sağlama ortalama $29,31 \pm 11,75$ aydı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise, yürümeye başlama ortalama $13,68 \pm 4,83$ ay, cümle kurmaya başlama ortalama $21,61 \pm 8,70$ ay, sfinkter kontrolünü sağlama ortalama $27,96 \pm 9,12$ aydı ve gruplar arasında nörogelişimsel gelişim basamakları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırayla; $p=0,190$, $p=0,054$, $p=0,483$ 'tü). Grupların demografik verileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

4. 2. Olguların Perinatal Özelliklerine İlişkin Bulgular

Olguların perinatal dönem özellikleri prenatal problem öyküsü, doğum zamanı, doğumdan sonraki ilk durum ve doğum ağırlığı bilgileri kullanılarak değerlendirildi. Prenatal dönem özelliklerine ait bilgiye ulaşılan 365 olgu vardı; Olguların 334'ünde (% 91,5) prenatal problem öyküsü yokken, 31'inde (% 8,5) prenatal problem öyküsü vardı. Olguların doğum zamanı prematür (37 haftadan önce doğanlar), matür (37. ve 42. hafta arasında doğanlar) ve postmatür (42.haftadan sonra doğanlar) tanımlamaları yapılarak dağılımları analiz edildi. 359 olgunun doğum zamanı bilgisine ulaşıldı; Olguların 32'sinde (% 8,9) prematüre doğum öyküsü görülürken, 327'sinde (% 91,1) matür doğum öyküsü görüldü. Olguların hiçbirinde postmatür doğum öyküsü yoktu. Doğumdan sonraki ilk durumlarını değerlendirmek için olguların küvezde bakım, hipoksik doğum

öyküsü, doğumdan sonra ağlamama gibi durumlar yaşayıp yaşamadığı sorgulandı. Doğumdan sonraki ilk durum öyküsüne ulaşılan 361 olgu vardı. Olguların 312'sinin (% 86,4) doğumdan sonraki ilk durum öyküsü normalken, olgulardan 49'unun (% 13,6) doğumdan sonraki ilk durum öyküsü sorunluydu. Doğum ağırlığına göre olgular 2,5 kg'nin altında doğanlar, 2,5 ila 4 kg arası doğanlar ve 4 kg'nin üstünde doğanlar olarak gruplandırılıp dağılımları analiz edildi. 320 olgunun doğum kilosu bilgisine ulaşıldı. 277 (% 86,6) olguda doğum ağırlığı 2,5 ila 4 kg, 20 (% 6,2) olguda 2,5 kg'nin altı, 23 (% 7,2) olguda 4 kg'nin üstündeydi. Olguların perinatal özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların perinatal özellikleri

Değişken	n	%
Prenatal problem		
yok	334	91,5
var	31	8,5
Doğum zamanı		
prematür	32	8,9
matür	327	91,1
postmatür	0	0
Doğumdan sonraki ilk durum		
normal	312	86,4
sorunlu	49	13,6
Doğum kilosu		
2,5-4 kg	277	86,6
<2,5 kg	20	6,2
>4 kg	23	7,2

PANS/PANDAS tanı alt grupları arasında olguların perinatal özellikleri değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 41(% 82) olguda prenatal problem öyküsü yokken, 9 (% 18) olguda prenatal problem öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 293 (% 93) olguda prenatal problem öyküsü yokken, 22 (% 7) olguda prenatal problem öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda prenatal problemlerin daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$). Gruplar arasında doğum kilosu dağılımları değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 37 (% 80,4) olguda matür

doğum öyküsü görülürken, 9 (% 19,6) olguda prematür doğum öyküsü görüldü. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 290 (% 92,7) olguda matür doğum öyküsü görülürken, 23 (%7,3) olguda prematür doğum öyküsü görüldü. Olguların hiçbirinde postmatür doğum öyküsü görülmedi. PANS/PANDAS alt grubunda prematür doğum öyküsünün daha olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$). Gruplar arasında doğumdan sonraki ilk durum dağılımları değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 41(% 82) olguda doğumdan sonraki ilk durum normalken, 9 (% 18) olguda doğumdan sonraki ilk durumda herhangi bir sorun vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 271 (%87,1) olguda doğumdan sonraki ilk durum normalken, 40 (% 12,9) olguda doğumdan sonraki ilk durumda herhangi bir sorun vardı. Gruplar arasında doğumdan sonraki ilk durum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P=0,325$). Gruplar arasında doğum kilosu dağılımı değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 35 (% 81,4) olguda doğum kilosu 2,5-4 kg arasında iken, 5 (% 11,6) olguda doğum kilosu 2,5 kg'ın altında, 3 (%7) olguda ise 4 kg'ın üstündeydi. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 242 (% 87,4) olguda doğum kilosu 2,5-4 kg arasında iken, 15 (% 5,4) 2,5 kg'ın altında, 20 (% 7,2) olguda ise 4 kg'ın üstündeydi. Doğum ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P=0,118$). Grupların perinatal özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Tanı alt grupların perinatal özelliklerinin karşılaştırılması

Perinatal Özellikler		Tanı Alt Grupları				
		PANS/PANDAS		PANS/PANDAS olmayan		p
		n	%	n	%	
Prenatal problem	yok	41	82,0	293	93,0	0,009
	var	9	18,0	22	7,0	
Doğum zamanı	prematür	9	19,6	23	7,3	0,007
	matür	37	80,4	290	92,7	
	postmatür	0	0	0	0	

Tablo 6'in devamı

Doğumdan sonraki ilk durum	normal	41	82,0	271	87,1	0,325
	Problem var	9	18,0	40	12,9	0,118
Doğum kilosu	2,5-4 kg	35	81,4	242	87,4	
	<2,5 kg	5	11,6	15	5,4	

n: Sayı, **PANS:** Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık

4. 3. Olguların Geçmiş Tıbbi Öykülerine Ait Özellikler

4. 3. 1. Olgularda Tıbbi Hastalık Tanısı ve İmmünolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Olguların tıbbi hastalık tanıları ve immünolojik bulguları değerlendirildi. İmmünolojik bulguları değerlendirmek için adenoid hipertrofisi, tonsillektomi, adenoidektomi, yılda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı, penisilin profilaksisi, kekemeliğin enfeksiyon geçirme ile eş zamanlı alevlenmesi, duyuşal hassasiyet, alerji ve astım öyküleri kullanıldı. Yeterli bilgisine ulaşılan 373 olgunun 89'unda (% 23,9) en az bir tane tıbbi hastalık tanısı varken, 284'ünde (% 76,1) tıbbi hastalık tanısı yoktu. Olgulardan 370'inin otoimmün/romatolojik hastalık tanısı öyküsüne ulaşıldı; 337 (% 91,1)'sinde otoimmün/romatolojik hastalık yokken, 33 (% 8,9)'ünde en az bir tane otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü vardı. Adenoid hipertrofisi öyküsüne ulaşılan 360 olgu vardı; 300 (% 83,3) olguda adenoid hipertrofisi öyküsü yokken, 60 (% 16,7) olguda adenoid hipertrofisi öyküsü vardı. Tonsillektomi öyküsüne ulaşılan 373 olgu vardı; 349 (% 93,6) olguda tonsillektomi öyküsü yokken, 24 (% 6,4) olguda tonsillektomi öyküsü vardı. Adenoidektomi öyküsüne ulaşılan 373 olgu vardı; 348 olguda (% 93,3) adenoidektomi öyküsü yokken, 25 (% 6,7) olguda adenoidektomi öyküsü vardı. Olguların 349'undan yılda kaç kere üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ile ilgili bilgi edinildi ve olgular bir yılda 5'ten az enfeksiyon geçirenler ve yılda 5 veya daha fazla enfeksiyon geçirenler olarak gruplandırılarak değerlendirildi. Olguların 230 (% 65,9)'unda yılda beşten az enfeksiyon geçirme

öyküsü görülürken, 119 (% 34,1)'unda yılda beş veya daha çok enfeksiyon geçirme öyküsü görüldü. Penisilin profilaksisi alıp almadığı bilgisine ulaşılan 369 olgu vardı; 359 (% 97,3) olguda penisilin profilaksisi öyküsü yokken, 10 (% 2,7) olguda penisilin profilaksisi öyküsü vardı. Olguların enfeksiyon geçirme ile eş zamanlı olarak kekemelik başlama öyküsü değerlendirildi; 106 olgunun bilgisine ulaşıldı. Olguların 64'ünde (% 60,4) enfeksiyon geçirme ile eş zamanlı kekemelik başlangıcı öyküsü bildirilmezken, 42'sinde (% 39,6) enfeksiyon geçirme ile eş zamanlı kekemelik başlangıcı öyküsü bildirildi. Olgular duyuşal hassasiyeti öyküsü olup olmadığı yönünden değerlendirildi; 151 olguda duyuşal hassasiyet öyküsü olup olmadığı bilgisine ulaşıldı; 69 (% 45,7) olguda duyuşal hassasiyeti öyküsü yokken, 81 (% 53,6) olguda duyuşal hassasiyeti öyküsü vardı. Olgular alerji ve/veya astım öyküsü açısından değerlendirildi ve 372 olgunun bilgisine ulaşıldı; 303 (% 81,5) olguda alerji ve/veya astım öyküsü yokken, 69 (% 18,5) olguda alerji ve/veya astım öyküsü vardı. Olgularda tıbbi hastalık tanısı ve immünolojik özelliklerinin analizleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Olgularda tıbbi hastalık tanısı ve immünolojik özelliklerinin analizleri

Değişkenler	Yok		Var	
	N	%	N	%
Tıbbi Hastalık Öyküsü	284	76,1	89	23,9
Otoimmün/romatolojik Hastalık Öyküsü	337	91,1	33	8,9
Adenoid Hıpertrofisi Öyküsü	300	83,3	60	16,7
Tonsillektomi öyküsü	349	93,6	24	6,4
Adenoidektomi Öyküsü	348	93,3	25	6,7
Yılda geçirilen ÜŞYE sayısı <5	230	65,9		
≥5	119	34,1		
Penisilin profilaksisi öyküsü	359	97,3	10	2,7
Enfeksiyon geçirme ile eş zamanlı alevlenme öyküsü	64	60,4	42	39,6
Duyuşal hassasiyet öyküsü	69	45,7	81	53,6
Alerji ve/veya astım öyküsü	303	81,5	69	18,5

N: Sayı, ÜŞYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

Gruplar arasında tıbbi hastalık tanısı ve immünolojik bulgular karşılaştırılıp değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 33 (% 64,7) olguda herhangi bir tıbbi hastalık tanısı yokken, 18 (% 35,3) olguda en az bir tane tıbbi hastalık vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 251 (% 78) olguda herhangi bir tıbbi hastalık yokken, 71 (% 22) olguda en az bir tane tıbbi tanısı vardı. PANS/PANDAS alt grubunda tıbbi hastalık sıklığının daha sık olması istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,039$). PANS/PANDAS alt grubunda 40 (% 83,3) olguda herhangi bir otoimmün/romatolojik hastalık yokken, 8 (% 16,7) olguda en az bir tane otoimmün/romatolojik hastalık vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 297 olguda (% 92,2) herhangi bir otoimmün/romatolojik hastalık yokken, 25 (% 7,8) olguda en az bir tane otoimmün/romatolojik hastalık vardı. PANS/PANDAS alt grubunda otoimmün/romatolojik hastalıkların daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). PANS/PANDAS alt grubunda 26 (% 68,4) olguda adenoid hipertrofisi öyküsü yokken, 12 (% 31,6) olguda adenoid hipertrofisi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 274 (% 85,1) olguda adenoid hipertrofisi öyküsü yokken, 48 (% 14,9) olguda adenoid hipertrofisi öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda adenoid hipertrofisinin daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$). PANS/PANDAS alt grubunda 41 (% 80,4) olguda tonsillektomi öyküsü yokken, 10 (% 19,6) olguda tonsillektomi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 308 (% 95,7) olguda tonsillektomi öyküsü yokken, 14 (% 4,3) olguda tonsillektomi öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda daha sık tonsillektomi öyküsü olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PANS/PANDAS alt grubunda 42 (% 82,4) olguda adenoidektomi öyküsü yokken, 9 (% 17,6) olguda adenoidektomi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 306 (% 95) olguda adenoidektomi öyküsü yokken, 16 (% 5) olguda adenoidektomi öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda daha sık adenoidektomi öyküsü olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PANS/PANDAS alt grubunda 22 (% 46,8) olguda yılda 5'ten az ÜSYE öyküsü görülürken, 25 (% 53,2) olguda yılda 5 veya daha fazla ÜSYE öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 208 (% 65,9) olguda yılda 5'ten az enfeksiyon öyküsü görülürken, 94 (%31,1) olguda yılda 5 veya daha fazla enfeksiyon öyküsü vardı.

Enfeksiyon sıklığı açısından gruplar arasındaki fark PANS/PANDAS alt grubu lehine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). PANS/PANDAS alt grubunda 41 (% 83,7) olguda penisilin profilaksisi öyküsü yokken, 8 (% 16,3) olguda penisilin profilaksisi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 359 (% 97,3) olguda penisilin profilaksisi öyküsü yokken, 10 (% 2,7) olguda penisilin profilaksisi öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda penisilin profilaksisi öyküsünün daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PANS/PANDAS alt grubunda 2 (% 8,7) olguda kekemelik başlangıcı ile eş zamanlı enfeksiyon geçirme öyküsü bildirilmezken, 21 (% 91,3) olguda kekemelik başlangıcı ile eş zamanlı enfeksiyon geçirme öyküsü bildirildi. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 62 (% 74,7) olguda kekemelik başlangıcı ile eş zamanlı enfeksiyon geçirme öyküsü bildirilmezken, 21 (% 25,3) olguda kekemelik başlangıcı ile eş zamanlı enfeksiyon geçirme öyküsü bildirilmedi. PANS/PANDAS alt grubunda görülen bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PANS/PANDAS alt grubunda 11 (% 32,4) olguda duyuşal hassasiyet öyküsü bildirilmezken, 22 (%64,7) olguda duyuşal hassasiyet öyküsü bildirildi. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 58 (% 49,6) olguda duyuşal hassasiyet öyküsü bildirilmezken, 59 (% 50,4) olguda duyuşal hassasiyet öyküsü bildirildi. PANS/PANDAS alt grubunda duyuşal hassasiyet öyküsünün daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,046$). PANS/PANDAS alt grubunda 34 (% 66,7) olguda alerji ve/veya astım öyküsü yokken, 17 (% 33,3) olguda alerji ve/veya astım öyküsü vardı. PANS/ PANDAS olmayan alt grupta ise 269 (% 83,8) olguda alerji ve/veya astım öyküsü yokken, 52 (%16,2) olguda alerji ve/veya astım öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda daha sık alerji ve/veya astım öyküsü görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). Gruplar arasında tıbbi hastalık ve immünolojik bulguların değerlendirilmesi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tanı alt grupları arasında tıbbi hastalık ve immünolojik bulguların değerlendirilmesi

Değişkenler	Tanı Alt Grupları				
	PANS/PANDAS		PANS/PANDAS olmayan		p
	n	%	n	%	
Organik Hastalık Öyküsü					
yok	33	64,7	251	78	0,039
var	18	35,3	71	22	
Otoimmün/romatolojik Hastalık Öyküsü					
yok	40	83,3	297	92,2	0,044
var	8	16,7	25	7,8	
Adenoid Hipertrofisi Öyküsü					
yok	26	68,4	274	85,1	0,009
var	12	31,6	48	14,9	
Tonsillektomi öyküsü					
yok	41	80,4	308	95,7	<0,000
var	10	19,6	14	4,3	
Adenoidektomi Öyküsü					
yok	42	82,4	306	95	<0,001
var	9	17,6	16	5	
Yılda USYE sayısı					
<5	26	68,4	208	68,9	0,003
≥5	25	53,2	94	31,1	
Penisilin profilaksisi					
yok	41	83,7	359	97,3	<0,001
var	8	16,3	94	2,7	
Enfeksiyon geçirme ile eş zamanlı alevlenme					
yok	2	8,7	62	74,7	<0,001
var	21	91,3	21	25,3	
Duyusal hassasiyet					
yok	11	32,4	58	49,6	0,046
var	22	64,7	59	50,4	
Alerji ve/veya astım öyküsü					
yok	34	66,7	269	83,8	0,003
var	17	33,3	52	16,2	

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, **n:** sayı, **PANS:** Pediyatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile ilişkili Pediyatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık

4. 3. 2. Olguların Nöbet Öyküsü, Epilepsi Tanısı Alma ve EEG Sonucunun Değerlendirilmesi

Olgular nöbet öyküsü, epilepsi tanısı alma, EEG sonucu açısından değerlendirildi; 367 olgunun nöbet öyküsü olup olmadığı bilgisine ulaşıldı; 344 (% 93,7) olguda nöbet öyküsü yokken, 23 (% 6,3) olguda nöbet öyküsü vardı. Epilepsi tanısı olup olmadığı bilgisine ulaşılan 372 olgu vardı; 359 (% 96,5) olguda epilepsi tanısı yokken, 13 (% 3,5)

olguda epilepsi tanısı vardı. EEG sonucuna ulaşılan 49 olgu vardı; 33 (% 67,3) olgunun EEG sonucu normalken, 16 (% 32,7) olguda EEG sonucu normal değildi. Olgularda nöbet öyküsü, epilepsi tanısı ve EEG sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 8’de gösterilmiştir.

Gruplar nöbet öyküsü, epilepsi tanısı alma, EEG sonucu açısından karşılaştırılıp değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 44 (% 97,8) olguda nöbet öyküsü yokken, 1 (% 2,2) olguda nöbet öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 300 (% 93,2) olguda nöbet öyküsü yokken, 22 (% 6,8) olguda nöbet öyküsü vardı. Nöbet öyküsü açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,232$). PANS/PANDAS alt grubunda 47 (% 94) olguda epilepsi tanısı yokken, 3 (% 6) olguda epilepsi tanısı vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 312 (% 96,9) olguda nöbet öyküsü yokken, 10 (% 3,1) olguda nöbet öyküsü vardı. Nöbet öyküsü açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,300$). PANS/PANDAS alt grubunda 2 (% 33,3) olguda EEG sonucu normalken, 4 (% 66,7) olguda EEG’de anomali vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 31 olguda (% 72,1) EEG sonucu normalken, 12 (% 27,9) olguda EEG’de anomali vardı. EEG sonucu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058$). Grupların nöbet öyküsü, epilepsi tanısı ve EEG sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 9. Grupların nöbet öyküsü, epilepsi tanısı ve EEG sonuçlarının karşılaştırılması

		Tanı Alt Grupları						
		Genel Grup		PANS/PANDAS		PANS/PANDAS olmayan		p
		n	%	n	%	n	%	
Nöbet öyküsü	yok	344	93,7	44	97,8	300	93,2	0,232
	var	23	6,3	1	2,2	22	6,8	
Epilepsi	yok	359	96,5	47	94	312	96,9	0,300
	var	13	3,5	3	6	10	3,1	
EEG sonucu	normal	33	67,3	2	33,3	31	72,1	0,058
	bozuk	16	32,7	4	66,7	12	27,9	

EEG: Elektroensefalografi, **PANS:** Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, **n:** Sayı, **%:** yüzde

4. 4. Olguların Ailede Ruhsal Hastalık Öykülerine İlişkin Bulguları

Olguların annede ruhsal hastalık öyküsü, babada ruhsal hastalık öyküsü, ailede tik bozukluğu ve/veya OKB tanılı yakını olma öyküsü bakımından frekans analizleri yapıldı. Annede ruhsal hastalık öyküsüne ulaşılan 369 olgu vardı; 343 (% 93) olguda annede ruhsal hastalık öyküsü görülmezken, 26 (% 7) olguda annede ruhsal hastalık öyküsü görüldü. Babada ruhsal hastalık öyküsüne ulaşılan 367 olgu vardı; 353 (% 96,2) olguda babada ruhsal hastalık öyküsü görülmezken, 14 (% 3,8) olguda babada ruhsal hastalık öyküsü görüldü. Anne ve babaların ruhsal hastalık öyküsüne ek olarak olgularının OKB ve/veya tik bozukluğu tanısı olan herhangi bir akrabaları olup olmadığı ele alındı; 373 olgunun OKB veya tik bozukluğu tanısı olan akrabası olup olmadığı öyküsüne ulaşıldı. Olguların 360'ında (% 96,5) ailede OKB ve/veya tik bozukluğu öyküsü yokken, olguların 13'ünde (% 3,3) ailede OKB ve/veya tik bozukluğu öyküsü vardı. Olguların ailede ruhsal hastalık öykülerine ilişkin bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Olguların ailelerinde ruhsal hastalık öyküleri tanı alt grupları arasında karşılaştırıldığında, PANS/PANDAS alt grubunda 43 (% 89,6) olguda annede ruhsal hastalık öyküsü yokken, 5 (% 10,4) olguda annede ruhsal hastalık öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 300 (% 93,5) olguda annede ruhsal hastalık öyküsü yokken, 21 (% 6,5) olguda annede ruhsal hastalık öyküsü vardı. Gruplar arasında annede ruhsal hastalık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,328$). PANS/PANDAS alt grubunda 46 (% 97,9) olguda babada ruhsal hastalık öyküsü yokken, 1 (% 2,1) olguda babada ruhsal hastalık öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 307 (% 95,9) olguda babada ruhsal hastalık öyküsü yokken, 13 (% 4,1) olguda babada ruhsal hastalık öyküsü vardı. Gruplar arasında babada ruhsal hastalık öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,518$). PANS/PANDAS alt grubunda 44 (% 86,3) olguda ailede OKB ve/veya tik bozukluğu öyküsü yokken, 7 (% 13,7) olguda ailede OKB ve/veya tik bozukluğu öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 316 (% 98,1) olguda ailede OKB ve/veya tik bozukluğu öyküsü yokken, 6 (% 1,9) olguda ailede OKB ve/veya tik bozukluğu öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda ailede OKB ve/veya tik bozukluğu olan akrabaların

daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Grupların ailede ruhsal hastalık öykülerine ilişkin bulguları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Gruplar arasında ailede ruhsal hastalık öykülerinin karşılaştırılması

Değişken	Genel Grup N(%)	Tanı Alt Grupları		P
		PANS/PANDAS N(%)	PANS/PANDAS N(%)	
Annede ruhsal hastalık				
Var	26(7)	5(10,4)	21(6,5)	0,328
Yok	343(93)	43 (89,6)	300(93,5)	
Babada ruhsal hastalık				
Var	14(3,8)	1(2,1)	13(4,1)	0,518
Yok	353(96,2)	46 (97,9)	307(95,9)	
Ailede OKB ve/veya TB				
Var	13(3,5)	7(13,7)	6(1,9)	<0,001
Yok	360(96,5)	44 (86,3)	316(98,1)	<0,001

PANS: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, **OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, **TB:** Tik Bozukluğu, N; Sayı

4. 5. Ailede İmmünolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Olguların ailelerindeki immünojik fonksiyonları değerlendirmek için aile adenoid hipertrofisi, tonsillektomi, adenoidektomi, alerji, astım, otoimmün/romatolojik hastalık, ARA ve penisilin profilaksisi öyküleri değerlendirdi. 353 olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü olup olmadığı bilgisine ulaşıldı; 308 (% 87) olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü yokken, 45 (% 12,7) olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü vardı. 362 olgunun ailesinde tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü olup olmadığı bilgisine ulaşıldı. 307 (% 84,8) olguda ailede tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü yokken, 55 (% 15,2) olguda ailede tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü vardı. 360 olgunun ailesinde alerji ve/veya astım öyküsü olup olmadığı bilgisine

ulaşıldı. 302 (% 83,9) olguda ailede alerji ve/veya astım öyküsü yokken, 58 (% 16,1) olguda ailede alerji ve/veya astım öyküsü vardı. 362 olguda ailede otoimmün/romatolojik hastalık olup olmadığı bilgisine ulaşıldı. 339 (% 93,6) olguda ailede otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü yokken, 23 (% 6,4) olguda ailede otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü vardı. 360 olgunun ailesinde ARA öyküsü olup olmadığı bilgisine ulaşıldı; 351 (% 97,5) olguda ailede ARA öyküsü yokken, 9 (% 2,5) olguda ailede ARA öyküsü vardı. 359 olgunun ailesinde penisilin profilaksisi öyküsü olup olmadığı bilgisine ulaşıldı. 351 (% 97,8) olguda ailede penisilin profilaksisi öyküsü yokken, 8 (% 2,2) olguda ailede penisilin profilaksisi öyküsü vardı. Olguların ailelerinde immünolojik fonksiyonlarına ilişkin bulgular Tablo 10'da gösterilmiştir:

Tablo 11. Olguların ailesindeki immünolojik bulgular

Değişken	Immünolojik Bulgular			
	Var		Yok	
	n	%	n	%
Adenoid hipertrofisi öyküsü	45	12,7	308	87,3
Tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü	55	15,2	307	84,8
Alerji ve/veya astım öyküsü	58	16,1	302	83,9
Otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü	23	6,4	339	93,6
Akut Romatizmal Ateş öyküsü	9	2,5	351	97,5
Penisilin profilaksisi öyküsü	8	2,2	351	97,8

Gruplar adenoid hipertrofisi, tonsillektomi, adenoidektomi, alerji, astım, otoimmün/romatolojik hastalık, ARA ve penisilin profilaksisi öyküleri açısından değerlendirildi. PANS/PANDAS alt grubunda 29 (% 80,6) olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü yokken, 7 (% 19,4) olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 279 (% 88) olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü yokken, 45 (% 12,7) olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü vardı. Gruplar arasında ailede adenoid hipertrofisi öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.204$). PANS/PANDAS alt grubunda 35 (% 77,8) olguda ailede tonsillektomi

ve/veya adenoidektomi öyküsü yokken, 10 (% 22,2) olguda ailede tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 272 (% 85,8) olguda ailede tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü yokken, 45 (% 14,2) olguda ailede tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü vardı. Gruplar arasında ailede tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,160$). PANS/PANDAS alt grubunda 31 (%72,1) olguda ailede alerji ve/veya astım öyküsü yokken, 12 (%27,9) olguda ailede alerji ve/veya astım öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 302 (% 83,9) olguda ailede alerji ve/veya astım öyküsü yokken, 58 (% 16,1) olguda ailede alerji ve/veya astım öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda ailede astım ve/veya astım öyküsünün daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$). PANS/PANDAS alt grubunda 41 (% 85,4) olguda ailede herhangi bir otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü yokken, 7 (%14,6) olguda ailede herhangi bir otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 298 olguda (% 94,9) ailede herhangi bir otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü yokken, 16 (% 5,1) olguda ailede en az bir tane otoimmün/romatolojik hastalık öyküsü vardı. PANS/PANDAS alt grubunda ailede otoimmün/romatolojik hastalıkların daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). PANS/PANDAS alt grubunda 40 (% 90,9) olguda ailede ARA öyküsü yokken, 4 (% 9,1) olguda ailede ARA öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 311 (% 98,4) olguda ailede ARA öyküsü yokken, 5 (% 1,6) olguda ailede ARA öyküsü vardı. ARA öyküsünün PANS/PANDAS alt grubunda daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). PANS/PANDAS alt grubunda 39 (% 90,7) olguda ailede penisilin profilaksisi öyküsü yokken, 4 (% 9,3) olguda ailede penisilin profilaksisi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise 312 (% 98,7) olguda ailede penisilin profilaksisi öyküsü yokken, 4 (% 1,3) olguda ailede penisilin profilaksisi öyküsü vardı. Penisilin profilaksisi öyküsünün PANS/PANDAS grubunda daha sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Grupların ailelerinde immünolojik fonksiyonlarına ilişkin bulgular Tablo 11’de gösterilmiştir:

Tablo 12. Tanı alt grupları arasında ailede immünolojik öykülerin karşılaştırılması

	PANS/PANDAS				PANS/PANDAS olmayan				p
	Var		Yok		Var		Yok		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Adenoid hipertrofisi	7	19,4	29	80,6	38	12	279	88	0,204
Tonsillektomi ve/veya adenoidektomi	10	22,2	35	77,8	45	14,2	272	85,8	0,160
Alerji ve/veya astım	12	27,9	31	72,1	58	16,1	302	83,9	0,025
Otoimmün/romatolojik hastalık	7	14,6	41	85,4	16	5,1	298	94,9	0,012
ARA öyküsü	4	9,1	40	90,9	5	1,6	311	98,4	0,003
Penisilin profilaksisi	4	9,3	39	90,7	4	1,3	312	98,7	0,001

PANS: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, **ARA:** Akut Romatizmal Ateş, **n:** Sayı

4. 6. Olguların Komorbid Psikiyatrik Tanıların Değerlendirilmesi

Olgular komorbid psikiyatrik tanı açısından değerlendirildi. Bilgilerine ulaşılan 376 olgunun 186'sinde (% 49,5) komorbid psikiyatrik tanı yokken, 190'ında (% 50,5) en az bir tane komorbid psikiyatrik tanı vardı. Olgularda görülen komorbid psikiyatrik tanımlar TS ve diğer tik bozuklukları, OKB ve OKB spektrum bozuklukları (OKB dışı), DEHB, anksiyete bozuklukları, dışa atım bozuklukları (enüresis veya enkopresis), konuşma sesi bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB), davranım bozukluğu (DB), major depresif bozukluk (MDB), bipolar bozukluk (BPB) şeklindeydi. Bununla birlikte OKB tanı kriterlerini karşılamayan ancak obsesif kompulsif belirtileri olan olgular da mevcuttu. Olgularda en sık komorbid psikiyatrik tanı DEHB idi ve bilgilerine ulaşılan 376 olgunun 114'üne (% 30,2) eşlik ediyordu. 51 (% 13,5) hastaya eşlik eden konuşma bozukluğu ve 43 (% 11,4) hastaya eşlik eden anksiyete bozukluğu diğer sık komorbid psikiyatrik tanımlar arasındaydı.

Gruplar arasında komorbidite dağılımı değerlendirildiğinde; PANS/PANDAS alt grubunda olguların 8'inde (% 14,8) komorbid psikiyatrik tanı yokken, 46'sında (% 85,2)

en az bir tane komorbid psikiyatrik tanı olduğu görüldü. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise olguların 179'unda (% 55,4) komorbid psikiyatrik tanı yokken, 144'ünde (% 44,6) en az bir tane komorbid psikiyatrik tanı olduğu görüldü. PANS/PANDAS alt grubunda komorbiditenin daha sık eşlik etmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Olguların genelinde ve gruplar arasında komorbidite dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Olgularda komorbid psikiyatrik tanılarının sıklığı

Değişken	Genel Grup			
	Tanı var		Tanı yok	
	n	%	n	%
Eş Tanı	186	49,5	190	50,5
DEHB	114	30,3	262	69,7
Konuşma sesi bozukluğu	51	13,6	325	86,4
Anksiyete bozukluğu	43	11,4	333	88,6
Tık bozukluğu	33	8,8	343	91,2
OKB	19	5,1	357	94,9
Dışa atım bozuklukları	16	4,3	359	95,7
KOKGB ve DB	15	4,0	361	96
Tourette sendromu	8	2,1	368	97,9
OKB Spekturm (OKB dışı)	8	2,1	368	97,9
MDB veya BPB	6	1,6	370	98,4

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, **OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, **KOKGB:** Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, **DB:** Davranım Bozukluğu, **MDB:** Major Depresif Bozukluk, **BPB:** Bipolar Bozukluk

Gruplar arasında komorbid psikiyatrik tanı dağılımı değerlendirildi. TS tanısı alan 8 olgu vardı ve bunların tamamı PANS/PANDAS alt grubundaydı. Sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). OKB tanı alan 19 olgu vardı; PANS/PANDAS alt grubundaki olguların % 27,8'i OKB tanısı alırken PANS/PANDAS olmayan alt gruptakilerin % 1,2'si OKB tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,001$). TS dışında tık bozukluğu tanısı alan 33 olgu vardı; PANS/PANDAS alt grubundaki olguların % 46,3'ü TS dışında tık bozukluğu tanısı alırken, PANS/PANDAS olmayan alt grupta olguların % 2,5'i TS dışında tık

bozukluğu tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). DEHB tanısı alan 114 olgu vardı; PANS/PANDAS alt grubundaki olguların % 59,3'ü DEHB tanısı alırken PANS/PANDAS olmayan alt gruptaki olguların % 25,4'ü DEHB tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Anksiyete bozuklukları tanısı alan 43 olgu vardı. PANS/PANDAS alt grubundaki olguların % 22,2'si anksiyete bozuklukları tanısı alırken, PANS/PANDAS olmayan alt gruptaki olguların % 9,6'si anksiyete bozuklukları tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı. Dışa atım bozuklukları (enüresis veya enkopresis) tanısı alan 16 olgu vardı. PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 7,4'ü enüresis ve/veya enkopresis tanısı alırken, PANS/PANDAS olmayan alt gruptaki olguların % 3,7'si enüresis ve/veya enkopresis tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki baskınlık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Konuşma sesi bozukluğu tanısı alan 43 olgu vardı. PANS/PANDAS alt grubundaki olguların % 48,1'i konuşma sesi bozukluğu tanısı alırken, PANS/PANDAS olmayan alt gruptaki olguların % 7,7'si konuşma sesi bozukluğu tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı. KOKGB veya DB tanısı alan 15 olgu vardı. PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 57,4'ünde KOKGB veya DB tanısı varken, PANS/PANDAS olmayan alt grupta olguların % 3,4'ünde KOKGB veya DB tanısı vardı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlı değildi. MDB veya BPB tanısı alan 6 olgu vardı. PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 5,6'sı MDB veya BPB tanısı alırken, PANS/PANDAS olmayan alt grupta olguların % 0,9'u MDB veya BPB tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı. OKB spektrum bozukluğu (OKB dışı) tanısı alan 8 olgu vardı. PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 9,3'ü OKB spektrum bozukluğu (OKB dışı) tanısı alırken, PANS/PANDAS olmayan alt grupta olguların % 0,9'u OKB spektrum bozukluğu (OKB dışı) tanısı aldı. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı. OKB tanı kriterlerini karşılamayan ancak obsesif-kompulsif belirtisi olan 34 olgu vardı. PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 16,7'de OKB tanı kriterlerini karşılamamasına rağmen obsesif-kompulsif belirti görülürken, PANS/PANDAS

olmayan alt grupta bu oran % 7,7'ydi. PANS/PANDAS alt grubundaki bu baskınlık istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasında komorbid psikiyatrik tanılarının dağılımı Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Gruplar arasında komorbid psikiyatrik tanılarının dağılımı

	PANS/PANDAS				PANS/PANDAS olmayan				
	Var		Yok		Yok		Var		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Komorbidite	46	85,2	8	14,8	178	55,3	144	44,7	<0,001
TS	8	14,8	46	85,2	323	100	0	0	<0,001
OKB	15	27,8	39	72,2	319	98,8	4	1,2	<0,001
TB (TS dışı)	25	46,3	29	53,7	315	97,5	8	2,5	<0,001
DEHB	32	59,3	22	40,7	241	74,6	82	25,4	<0,001
Anksiyete bozukluğu	12	22,2	42	77,8	292	90,4	31	9,6	0,007
Dışa atım	4	7,4	50	92,6	310	96,3	12	3,7	0,215
Konuşma sesi boz.	26	48,1	28	51,9	298	92,3	25	7,7	<0,001
KOKGB veya DB	4	7,4	50	92,6	312	96,6	11	3,4	0,164
MDB veya BPB	3	5,6	51	94,4	320	99,1	3	0,9	0,012
OKB Spektrumu (OKB dışı)	5	9,3	49	90,7	320	99,1	3	0,9	<0,001
OKS	9	16,7	45	83,3	298	92,3	25	7,7	0,034

PANS: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, **TS:**Tourette sendromu, **OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, **TB:** Tik Bozukluğu, **DEHB:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, **boz:** bozukluğu, **KOKGB:** Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, **DB:** Davranım Bozukluğu, **MDB:** Major Depresif Bozukluk, **BPB:** Bipolar Bozukluk, **OKS:** Obsesif Kompulsif Semptom

4. 7. Olguların Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Olguların serum B12, CRP, D vitamini, Antistreptolizin-O (ASO) düzeyleri, hemogram, demir, demir bağlama kapasitesi, tiroid stimule edici hormon (TSH) ve ferritin ölçümleri değerlendirildi.

Olguların laboratuvar değerlerine ait ortalama serum değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Olguların laboratuvar değerlerine ait ortalama serum değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Olguların laboratuvar değerlerine ait ortalama serum değerleri

Değişken	Min	max	Ortalama±SD
B12 (pg/ml)	80,0	1040,0	272,28±124,2
CRP (mg/l)	1,03	85,1025	1,77±8,36
25-OH Vit. D3 (ng/ml)	33,10	108,00	22,62±11,25
İlk ASO (IU/ml)	25,0	1700,0	171,24±240,14
En yüksek ASO (IU/ml)	25,0	1700,0	188,80±247,76
WBC (10 ³ /µl)	3,7	28,2	8,64±7,70
NEU (%)	0,0	81,2	47,79±11,93
LYM (%)	12,3	100	40,45±11,55
MON (%)	0,0	18,4	7,61±2,18
EOZ (%)	0,0	31,1	3,43±2,90
BAZ (%)	0,0	5,0	0,56±0,48
RBC (10 ⁶ /µl)	0,09	12,8	4,80±0,73
HB (g/dl)	9,23	16,8	12,78±1,12
HCT (%)	23,9	49,1	37,64±3,37
MCV (fl)	26	94	78,18±7,08
RDW (%)	10	21,2	13,74±1,40
MPV (fl)	5,77	13,1	8,75±1,35
PLT (10 ³ /µl)	16	915	331,36±78,02
DEMİR (µg/dl)	9	169	66,38±32,68
UIBC (µg/dl)	169	495	308,87±62,46
TIBC (µg/dl)	249	521	376,89±54,25
TSH (mIU/l)	0,48	11,03	2,32±3,08
Ferritin (ng/ml)	2	336	21,73±21,60

Min: Minimum, **Max:** Maksimum, **SD:** Standart Sapma, **CRP:** C-Reaktif Protein, **25-OH Vit. D3:** 25-hidroksi vitamin D₃, **ASO:** Anti-Streptolizin O, **WBC:** Beyaz Küre, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **MON:** Monosit, **EOZ:** Eozinofil, **BAZ:** Bazofil, **RBC:** Eritrosit, **Hb:** Hemogloblin, **HCT:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi, **RDW:** Eritrosit Dağılım Genişliği, **MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi, **PLT:** Platelet, **UIBC:** Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, **TIBC:** Total Demir Bağlama Kapasitesi, **TSH:** Tiroit Stimulan Hormon

Laboratuvar değerleri gruplar arasında karşılaştırılıp değerlendirildi. Olguların ilk başvurularında ölçülen ASO değeri ve kontrol başvurularında ölçülen en yüksek ASO değeri ortalaması PANS/PANDAS alt grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer serum değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında laboratuvar değerlerine ait ortalama serum değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 16. Gruplar Arasında Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırması

		Tanı Alt Grupları		
		PANS/PANDAS	PANS/PANDAS olmayan	p
	N	Ortalama ±SD	Ortalama ±SD	
B12 (pg/ml)	341	298,9±126,7	268,1±123,5	0,062
CRP (mg/l)	127	0,54±0,87	2,19±9,57	0,563
25-OH Vit. D3 (ng/ml)	287	20,6±9,61	23,01±10,32	0,236
İlk ASO (IU/ml)	353	302±328	148±213	<0,001
En yüksek ASO (IU/ml)	353	359±322	158±219	<0,001
WBC (10 ³ /µl)	356	8,32±2,31	9,02±6,28	0,451
NEU (%)	356	49,01±12,3	47,57±11,86	0,378
LYM (%)	356	38,97±12,38	40,71±11,39	0,150
MON (%)	356	7,69±2,65	7,59±2,09	0,860
EOZ (%)	355	3,38±2,55	3,44±2,96	0,995
BAZ (%)	355	0,61±0,56	0,56±0,46	0,404
RBC (10 ⁶ /µl)	355	4,80±0,34	4,80±0,78	0,804
HB (g/dl)	356	12,74±1,16	13,12±5,93	0,790
HCT (%)	356	37,86±3,14	37,60±3,41	0,492
MCV (fl)	356	79,21±4,78	78,0±7,41	0,152
RDW (%)	356	13,69±1,11	13,75±1,44	0,746
MPV (fl)	356	351,5±109,3	327,7±70,6	0,324
PLT (10 ³ /µl)	355	8,80±1,56	8,75±1,31	0,745
DEMİR (µg/dl)	166	71,21±33,27	65,22±32,55	0,396
UIBC (µg/dl)	158	314,10±72,01	307,70±60,36	0,706
TIBC (µg/dl)	146	380,82±62,18	375,92±52,36	0,581
TSH (mIU/l)	340	2,21±1,09	2,34±3,03	0,721
Ferritin (ng/ml)	352	22,34±14,20	21,63±22,66	0,365

SD: Standart Sapma, **PANS:** Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, **CRP:** C-Reaktif Protein, **25-OH Vit. D3:** 25-Hidroksi Vitamin D₃, **ASO:** Anti-Streptolizin O, **WBC:** Beyaz Küre, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **MON:** Monosit, **EOZ:** Eozinofil, **BAZ:** Bazofil, **RBC:** Eritrosit, **Hb:** Hemoglobin, **HCT:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama Eritrosit Hacmi, **RDW:** Eritrosit Dağılım Genişliği, **MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi, **PLT:** Platelet, **UIBC:** Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, **TIBC:** Total Demir Bağlama Kapasitesi, **TSH:** Tiroit Stimülan Hormon

4. 8. Gruplar Arasında Çocuklar ve Ebeveynler Tarafından Doldurulan Psikometrik Araçların Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Olguların ebeveynleri tarafından doldurulan Conners Ana-baba Dereceleme Ölçeği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği, öğretmenleri tarafından doldurulan Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ve olguların kendileri tarafından doldurulan Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği, Maudsley OKB Belirti Ölçeği, Durumluk ve Süreklilik Kaygı Ölçeği sonuçları değerlendirildi. Olgulara ait psikometrik araçların sonuçları Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 17. Genel Grupta Psikometrik Ölçek Sonuçlarının Analiz Sonuçları

Ölçekler	n	Ortalama±SD
Durumluk Kaygı Ölçeği	139	35,89±9,20
Süreklilik Kaygı Ölçeği	121	32,37±7,34
Çocuklar için Depresyon Ölçeği	117	11,10±8,11
Maudsley OKB Belirti Ölçeği	137	16,29±6,40
Conners Ana-baba Dereceleme Ölçeği	247	70,87±42,66
Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği	157	44,09±28,95
Turgay Aile DEHB Ölçeği		
DE kategorisi	229	8,25±6,55
HA kategorisi	229	7,33±6,25
KOKG kategorisi	227	7,34±5,89
DB kategorisi	227	1,38±2,30
Toplam puan	227	24,10±17,33
Turgay Öğretmen DEHB Ölçeği	146	7,53±6,82
DE kategorisi	146	5,35±6,51
HA kategorisi	143	4,20±4,64
KOKG kategorisi	143	1,21±3,61
DB kategorisi	143	18,14±6,67

N: Sayı, SD: Standart Sapma, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, DE: Dikkat Eksikliği, HA: Hiperaktivite, KOKG: Karşıt Olma Karşı Gelme, DB: Davranım Bozukluğu

Ölçek puanları gruplar arasında karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında psikometrik araçların sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Gruplar arasında çocuklar ve ebeveynler tarafından doldurulan psikometrik araçların sonuçlarının değerlendirilmesi

	PANS/PANDAS		PANS/PANDAS olmayan		p
	n	Ort ±SD	n	Ort ±SD	
Durumluk Kaygı Ölçeği	20	34,85±10,05	119	36,06 ±9,08	0,446
Süreklilik Kaygı Ölçeği	19	33,31±9,18	102	32,19 ±6,98	0,781
Çocuklar için Depresyon Ölçeği	18	13,44±9,84	99	10,67±7,74	0,268
Maudsley OKB Belirti Ölçeği	19	16,36±6,66	118	16,28±6,39	0,935
Conners Dereceleme Ölçeği					
Anne-baba Dereceleme Ölçeği	31	82,42±50,23	216	70,87±42,66	0,197
Öğretmen Dereceleme Ölçeği	25	46,00±32,73	132	43,73±28,30	0,796
Turgay Aile DEHB Ölçeği					
DE kategorisi	23	9,69±7,70	206	8,08±6,41	0,371
HA kategorisi	23	9,43±7,12	206	7,09±6,13	0,117
KOKG kategorisi	23	9,52±6,79	204	7,09±5,74	0,108
DB kategorisi	23	1,52±2,33	204	1,37±2,30	0,445
Toplam puan	23	29,34±20,23	204	23,51±16,93	0,182
Turgay Öğretmen DEHB Ölçeği					
DE kategorisi	22	7,81±7,03	124	7,48±6,81	0,921
HA kategorisi	22	6,13±7,86	124	5,21±6,27	0,883
KOKG kategorisi	22	6,22±6,21	121	3,84±4,22	0,099
DB kategorisi	22	3,36±8,20	121	0,82±0,15	0,198
Toplam puan	22	22,72±23,61	121	17,31±15,05	0,666

N: Sayı, SD: Standart Sapma, **PANS**: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS**: Streptokok Enfeksiyonu ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, **OKB**: Obsesif Kompulsif Bozukluk, **DEHB**: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, **DE**: Dikkat Eksikliği, **HA**: Hiperaktivite, **KOKG**: Karşıt Olma Karşı Gelme, **DB**: Davranım Bozukluğu

4. 9. Stroop Testi Sonucunun Değerlendirilmesi

Olguların dikkat fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla stroop testi kullanıldı. Stroop testi sonucuna ulaşılan 109 olgu vardı. Olgulara ait stroop testi sonuçları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 19. Olguların stroop testi sonuçları

	n	Ortalama±SD
Okuma süresi (saniye)		
Birinci kart	109	15,61±7,78
İkinci kart	109	16,13±5,75
Üçüncü kart	109	23,89±23,78
Dördüncü kart	109	33,22±13,94
Beşinci kart	109	44,35±17,59
Toplam okuma süresi	109	130,58±49,06
Hata sayısı		
Birinci kart	109	0,12±0,94
İkinci kart	109	0,03±0,38
Üçüncü kart	109	0,11±0,51
Dördüncü kart	109	0,26±0,86
Beşinci kart	109	1,38±2,76
Toplam hata sayısı	108	1,86±3,70
Düzeltilme sayısı		
Birinci kart	108	0,05±0,33
İkinci kart	108	0,05±0,26
Üçüncü kart	109	0,39±0,74
Dördüncü kart	109	0,93±1,34
Beşinci kart	109	1,66±1,84
Toplam düzeltme sayısı	109	3,10±3,19
Toplam hata ve düzeltme sayısı	108	4,98±5,00

SD: Standart Sapma

Gruplar arasındaki stroop testi sonuçları karşılaştırıldı. Gruplar arasında stroop testi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 20. Grupların stroop testi sonuçlarının karşılaştırılması

	PANS/PANDAS (N:30)	PANS/PANDAS olmayan(N:79)	P
Okuma süresi (saniye)	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Birinci kart	13,76±4,89	16,31±8,60	0,066
İkinci kart	14,26±4,37	16,85±6,06	0,061
Üçüncü kart	21,06±9,71	24,98±27,28	0,173
Dördüncü kart	30,33±13,37	34,33±14,07	0,181
Beşinci kart	43,16±19,64	44,80±16,86	0,413
Toplam okuma süresi	122,36±42,35	133,74±51,28	0,254
Hata sayısı			
Birinci kart	0	0,08±0,51	<0,001
İkinci kart	0	0,05±0,44	<0,001
Üçüncü kart	0,17±0,53	0,08±0,51	<0,001
Dördüncü kart	0,4±1,19	0,21±0,70	<0,001
Beşinci kart	0,4±0,73	1,76±3,13	0,576
Toplam hata sayısı	0,97±1,65	2,22±4,19	0,866
Düzeltilme sayısı			
Birinci kart	0,1±0,55	0,03±0,19	0,003
İkinci kart	0	0,07±0,31	<0,001
Üçüncü kart	0,5±0,73	0,35±0,75	0,001
Dördüncü kart	0,8±1,27	0,98±1,37	0,861
Beşinci kart	1,8±2,12	1,61±1,74	0,482
Toplam düzeltme sayısı	3,2±3,3	3,06±3,15	0,907
Toplam hata ve düzeltme sayısı	4,17±4,23	5,29±5,26	0,346

SD: Standart Sapma, **PANS:** Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, **PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık

4. 10. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

PANS/PANDAS tanısı ile ilgili risk faktörlerini belirlemek için Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Ailesinde OKB ve/veya tik bozukluğu tanısı olan olguların

olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 9 kat daha fazla olduğu, yılda 5 veya daha çok ÜS YE geçiren olguların geçirmeyenlere göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu, alerji ve/veya astım öyküsü olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu ve psikiyatrik komorbid tanısı olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu görüldü. Olguların Lojistik Regresyon analizi sonuçları Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Olguların Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	B	SH	OR	%95 GA	P
Ailede OKB ve/veya TB	2,297	0,752	9,948	2,278-43,44	0,002
ÜS YE sıklığı	1,045	0,424	2,843	1,239-6,522	0,014
Allerji ve/veya astım tanısı	0,867	0,437	2,379	1,010-5,608	0,048
Komorbidite durumu	1,218	0,453	3,381	1,392-8,214	0,007

SH: Standart Hata, **OR:** Odds Ratio, **GA:** Güven aralığı, **OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, **TB:** Tik Bozukluğu, **ÜS YE:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyon

5. TARTIŞMA

PANS/PANDAS eş tanısı olan ve olmayan 2-17 yaş arası kekemelik tanılı 79'u (%21) kız ve 298'i (%79) erkek olmak üzere toplam 377 olgunun klinik, demografik ve psikometrik değerlendirmelerini retrospektif ve çalışma başladıktan sonra çalışmaya katılan olgularda kesitsel olarak gerçekleştirdiğimiz, PANS/PANDAS ile kekemelik arasındaki olası ilişkiyi araştırdığımız çalışmanın sonucunda hem genel grupta hem PANS/PANDAS alt grubunda komorbid psikiyatrik tanının daha sık olduğu, tüm grupta komorbid psikiyatrik hastalık görülme sıklığı yüksek olmasına karşın PANS/PANDAS alt grubunda komorbidite oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu, ayrıca PANS/PANDAS alt grubundaki olgularda ve ailelerinde alerji, astım, otoimmün/romatolojik hastalık tanısı ile olgularda adenoid hipertrofisi, adeno/tonsillektomi öyküsünün, bir yılda geçirilen enfeksiyon sayısı ve enfeksiyon geçirme ile kekemeliğin eş zamanlı alevlenmesinin daha sık olduğu görüldü.

Literatürde PANS ve PANDAS'ın konuşma bozukluğu ile ilişkili olabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.^{12,19,122} Calaprice ve ark.nın çalışmasında bakım verenlerin %37'si hastalık sırasında kekemelik dahil herhangi bir konuşma bozukluğu bildirmiştir.¹⁹ PANS ve PANDAS'ın başlangıcını takiben akıcılık bozukluğu ve diğer konuşma semptomlarını araştıran bir çalışmada da PANS ve PANDAS ile konuşma akıcılığı bozukluğu arasındaki bağlantı desteklenmiştir.²⁰ Prosell ve ark.nın bu çalışmasında en sık görülen akıcılık bozukluğu semptomları yüksek konuşma hızı, gereksiz sözel davranışlar, sözel bloklar ve ilişkili motor semptomlardır.²⁰ Bu çalışmada katılımcıların %16'sı hayatlarının bir döneminde kekelemiştir; Dört katılımcıda kekemelik PANS veya PANDAS semptomlarının başlamasından önceki veya sonraki 6 ay içinde ortaya çıkmıştır. Bir katılımcı 4-8 yaşları arasında kekelemiştir ve enfeksiyon için tedavi uygulandığında bu katılımcıda kekemelik tamamen ortadan kalkmıştır.²⁰ PANS ve PANDAS tanılı çocuklarla yapılan çalışmalarda vokal tikler, seçici mutizm ve bebeksi konuşma gibi kekemelik dışı konuşma semptomları da görülmekte olmasına rağmen ancak önceki raporların çoğunda konuşma ilgi

odağı değildir ve PANS ve PANDAS'ın konuşma üzerindeki olası etkisine ilişkin araştırmalar az sayıdadır. Kekemeliğin olası nedeninin PANS/PANDAS olması durumunda uygulanacak tedavi stratejileri değişmektedir. Bu nedenle PANS/PANDAS ve kekemelik arasında ilişki olup olmadığının aydınlatılması önem taşımaktadır. Kekemeliğin PANS/PANDAS ilişkisiyle ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olması göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın literatüre katkıda bulunacağını umuyoruz.

5. 1. Cinsiyet ve Başlangıç yaşı

Kekemelik üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Andrews ve Harris'in çalışmasında cinsiyetler arası genel oran erkekler lehine 2,4;1,⁴⁶ Yairi ve Ambrose tarafından erkekler lehine 1,6;1,⁴⁸ Dworzynski ve ark. tarafından ise erkekler lehine 1,8;1⁴⁹ olarak belirtilmiştir. Literatürde yer alan kekemeliğin erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğü bilgisiyle^{46,48,49} uyumu olarak; çalışmamızda da erkek olgular sayıca kızlardan daha fazlaydı; Çalışmaya alınan 377 kekemelik olgusunun 79'u kız ve 298'i erkekti.

Kekemelik başlangıç yaşı ile ilgili 20. yüzyıl boyunca farklı ülkelerde yapılan çalışmalar, kekemelik vakalarının büyük çoğunluğunun çocukluk döneminde, özellikle de erken dönemde, hatta bazen 18 aylıktan bile önce ortaya çıktığını açıkça göstermektedir.^{44,45} Bununla birlikte, kekemeliğe ergenlik döneminde başlayan vakalar da mevcuttur.^{218,219,220} Birleşik Krallık,^{50,221,222} ABD⁴⁸ ve Avustralya'da⁵² okul öncesi çağıdaki çocuklarla yapılan beş çalışma, kekemeliğin başlama yaşı hakkında ve altıncı bir çalışma, okul çocuklarında bazı başlangıç yaşları hakkında bilgi vermektedir.²²³ Bu çalışmalarda kekemelik için ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 33 ay bulunmuştur.⁵³ Illinois Üniversitesi Kekemelik Araştırma Programı'ndan elde edilen veriler, çocuk katılımcıların % 65'inde kekemeliğin 3 yaşından önce başladığını; bu oranın 3,5 yaşına gelindiğinde % 85'e yükseldiğini ortaya koymuş ve vakaların sadece %5'inin 4 yaşından sonra kekemeliğe başladığı bildirilmiştir.⁴⁸ Bizim çalışmamızda kekemelik şikayeti nedeniyle polikliniğe başvuru yaşı ortalama 7,15±3,5, kekemelik başlangıç yaşı ise ortalama 4,6±2,32 yaşı. Çalışmamızda kekemelik başlangıç yaşının ortalama değeri, kekemeliğin erken çocukluk döneminde başladığı literatür bilgisiyle^{48,223} uyumluydu ancak 18 ay ile kıyaslandığında çalışmamızda daha yüksek başlangıç yaşı bulunuyordu. Bunun nedeninin erken dönemde kekemeliğe başlayan ve

kendiliğinden düzelen bu sebeple polikliniğine başvurmayan olgular olabileceğini düşünöldü.

Çalışmamıza dahil edilen olgular PANS/PANDAS grubu ve PANS/PANDAS olmayan grup olarak iki gruba ayrılıp gruplar arasında fark olup olmadığı değeriendirildi. Grupların kekemelik başlangıç yaşı ortalamaları değeriendirildiğinde; PANS/PANDAS alt grubunda başlangıç yaşı ortalama $5,59 \pm 3,16$, PANS/PANDAS olmayan grupta ise $4,45 \pm 2,15$ yaşı. PANS/PANDAS grubunda PANS/PANDAS olmayan grubuna göre daha yüksek başlangıç yaşı görölüyordu ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,052$). PANS/PANDAS alt grubu ve PANS/PANDAS olmayan alt grup arasında başlangıç yaşları açısından anlamlı bir fark görölmemesine karşın, gruplar başlangıç yaşlarına göre 5 yaş altı başlangıç ve 5 yaş üstü başlangıç olarak tekrar kategorize edildiğinde PANS/PANDAS alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde 5 yaşıin üstünde daha sık başlangıç göröldü ($p=0,042$). PANS/PANDAS başlangıç yaşı le ilgili verilere baktığımızda; Swedo tarafından tanımlanan ilk seride tik bozukluğu için ortalama başlangıç yaşı 6,3 yıl, OKB için ise 7,4 yıl olarak saptanmıştır.⁹⁶ Stanford ve İsveç PANS Kohort çalışma sonuçlarına göre başlangıç yaşları ise sırayla 9,6 ve 7,2 yıldır.^{97,115} PANS/PANDAS'ın prepubertal başlangıç göstermesi göz önünde tutulduğunda PANS/PANDAS olgularında kekemeliğın daha geç başlangıç göstermesi beklenen bir bulgudur. Ayrıca bu bulgunun kekemelik başlangıç yaşı 5 yaş üzerinde olan bir olgu ile karşılaşıldığında, kekemeliğın PANS/PANDAS'a eşlik eden bir konuşma belirtisi olabileceğini düşündürmesi açısından değeri olduğı görüşündeyiz.

PANS/PANDAS her iki cinsiyette göröllebilmekle birlikte Swedo tarafından PANDAS tanı kriterlerini açıklayan ilk raporda, erkeklerde 2,6 kata kadar daha sık göröldüğü belirtilmektedir;⁹⁶ başka bir çalışmada benzer şekilde erkek kız oranı 2:1¹¹⁴ olarak bildirilmiştir. PANS kohortlarında bildirilen değerielerde de erkek baskınlığı belirgindir. Stanford kohortunda katılımcıların % 77'si erkek olarak bildirilmiş iken,⁹⁷ İsveç kohortunda katılımcıların % 56'sı erkek olarak bildirilmiştir.¹¹⁵ Çalışmamızda da PANS/PANDAS tanısı olan olgularda erkek cinsiyet baskınlığı belirgindi; Çalışmamızda PANS/PANDAS tanısı almış 54 olgunun % 25,9'u kız olgular iken, % 74,1'i erkek olgulardı.

5. 2. Perinatal Faktörler

Literatürde kekemelik etiyojisinde prematür doğumun⁷¹ ve perinatal problemlerin⁷⁴ kekemelik riskini artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda olguların % 8,5'inde prenatal problem öyküsü, % 8,9'unda prematür doğum öyküsü, % 13,6'sında doğumdan sonra herhangi bir sorun öyküsü mevcuttu. Ayrıca olgularımızın % 13,4'ünde düşük veya yüksek kilosu öyküsü vardı. Çalışmamızda gruplar arasında perinatal dönem özellikleri değerlendirildiğinde ise, prenatal problemler ve prematür doğum öyküsünün PANS/PANDAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p değeri sırasıyla; 0,009, 0,007). Literatürdeki kekemelik etiyojisinde prematür doğumun⁷¹ ve perinatal problemlerin⁷⁴ kekemelik riskini artırdığına yönelik çalışmalarda odak noktası olguların PANS/PANDAS olup olmadığı değildir ve literatürde PANS ve PANDAS olgularında perinatal dönem özelliklerine odaklanılmamıştır. Bununla birlikte PANDAS'a kekemeliğin eşlik ettiği, prematür doğum öyküsü olan olgular da mevcuttur^{92,93} ancak prematüritenin ve prenatal problemlerin PANS/PANDAS patogeneziindeki yeri net olarak aydınlatılmıştır değildir.

5. 3. Organik Hastalık Tanısı

Çalışmamızda bilgisine ulaşılan 373 olgunun 89'unda (% 23,9) en az bir tane organik hastalık tanısı vardı. Alt gruplar arasında ise, literatürde PANS/PANDAS olgularında kardiyak sorunlar, eklem anomalileri, nörolojik anormallikler gibi çeşitli sistemik problemler görülebildiği bilgisiyle¹¹⁵ uyumlu olarak PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 35,3'ünde herhangi bir organik hastalık tanısı vardı. PANS/PANDAS alt grubunda daha sık organik hastalık tanısı olmasına karşın alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubuna organik hastalık eşlik etme oranı düşük olmamasına karşın, olgularımız kekemelik tanısını kaybettikten sonra poliklinik takibimizden çıktıkları için ilerleyen dönemlerde herhangi bir organik hastalık tanısı almış olsalar dahi bizim bu durumdan haberdar olamayacağımız göz önünde tutulursa olgularımıza organik hastalık eşlik etme oranının daha sık olması beklenmektedir.

5. 4. İmmünolojik Bulgular

Çalışmamızda bilgisine ulaşılan 370 hastanın 33'ünde (% 8,9) en az bir tane otoimmün/inflamatuvar hastalık tanısı vardı. Alt gruplar arasında ise organik hastalık sıklığının anlamlı olmamasının aksine, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar istatistiksel olarak anlamlı şekilde PANS/PANDAS alt grubunda daha sıklı. Gromark ve ark.nın PANS şüphesi bulunan 100 hastayı değerlendirdiği ve 45 hastaya PANS tansı konulduğu çalışmada hastaların % 16'sında PANS ile ilişkili semptomların başlangıcıyla zamansal olarak ilişkili otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı ve tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün veya enflamatuvar bozukluk başlangıcı olduğu¹¹⁵ ve Calaprice ve ark.nın çalışmasında ise hastaların % 55'inde alerji, % 37'sinde egzema ve % 27'sinde astım, % 25'inde bir immün yetmezlik tanısı olduğu bilgiyle¹⁹ uyumlu olarak çalışmamızda da PANS/PANDAS alt grubunda olgularımızın % 16,7'sine otoimmün/inflamatuvar hastalık eşlik ediyordu. Olgularımızın kekemelik tanısını kaybettikten sonra poliklinik kontrollerine gelmemesinden dolayı, ilerleyen dönemlerde herhangi bir otoimmün/inflamatuvar hastalık tanısı almış olsalar dahi (organik hastalık tanısında olduğu gibi) bizim bu durumdan haberdar olamayacağımız göz önünde tutulursa olgularımıza otoimmün/inflamatuvar hastalık eşlik etme oranının daha sık olması beklenmektedir.

Gruplar adenoid hipertrofisi, tonsillektomi ve adenoidektomi öyküsü açısından karşılaştırıldı; PANS/PANDAS alt grubunda adenoid hipertrofisi, tonsillektomi ve adenoidektomi öyküsü istatistiksel olarak anlamlı olarak PANS/PANDAS olmayan alt gruptan daha sıklı. Adenoid ve tonsil hipertrofinin başlıca sebebinin kronik üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu ve tedavi için önerilen başlıca yöntemin tonsillo/adenoidektomi olduğu²²⁴ göz önüne alındığında, bulgumuz PANS/PANDAS alt grubunda enfeksiyon sıklığının arttığını ve tedavi yöntemi olarak tonsillo/adenoidektomi kullanılabildiğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda olguların yılda kaç kere enfeksiyon geçirdiği değerlendirilmiş ve olgular yılda 5'ten az enfeksiyon geçirenler ve yılda 5 veya daha çok enfeksiyon geçirenler olarak gruplanmıştır. İstatistiksel olarak belirgin anlamlı şekilde ($p<0,001$) PANS/PANDAS grubunda yılda 5 veya daha çok enfeksiyon geçirme öyküsü olduğu görülmüştür. Literatürde yer alan Berry'nin 430 kekeme çocukla gerçekleştirdiği çalışmada, kontrol grubuna kıyasla kekeme grupta çeşitli enfeksiyon hastalıklarının 5

yaşından önce daha sık görülmesi,⁹¹ Calaprice ve ark.nın çalışmasında hastaların % 73'ünde sık ve/veya kronik enfeksiyon yakınması eşlik etmesi, % 39'unda kronik sinüzit öyküsü olması¹⁹ bizim çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubundaki olguların daha sık enfeksiyon geçirdiği bulgusunu desteklemektedir. Hasta öyküsünden kolayca elde edilebilen adenoid hipertroifisi, tonsillektomi, adenoidektomi öyküsü, yılda geçirilen enfeksiyon sayısı gibi faktörlerin PANS/PANDAS alt grubunu PANS/PANDAS olmayan alt gruptan belirgin olarak ayırması oldukça önemli bir bulgudur.

Gruplar penisilin profilaksisi ve ARA öyküsü bakımından karşılaştırıldı. PANS/PANDAS alt grubunda penisilin profilaksisi ve ARA öyküsü daha sıktı. PANS/PANDAS alt grubunda penisilin profilaksisi öyküsünün PANS/PANDAS olmayan gruba göre daha sık olması, GAS enfeksiyonunun bir sekeli olan ARA gelişimini önlemek için penisilin profilaksisi uygulanması²²⁵ göz önüne alındığında beklenen bir bulgudur. Penisilin profilaksisi uygulanan olgularımıza da GAS enfeksiyonu sonrası ARA gelişimini önlemek amacıyla penisilin profilaksisi uygulanmıştı.

PANS/PANDAS'ın bir enfeksiyon hastalığını takiben geliştiğini göz önüne alıp olgularımız kekemeliğe başlamadan önce herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirip geçirmediği açısından değerlendirildi. Bulgular oldukça dikkat çekiciydi. Çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 91,3'ü kekemeliğe başlamadan önce bir enfeksiyon hastalığı geçirdiğini bildirdi. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise bu oran sadece % 25,3'tü. PANS/PANDAS alt grubu lehine olan belirgin fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Literatürde yer alan Lewin ve ark. tarafından bildirilen GAS enfeksiyonunu takiben başlayan kekemelik olgusu ve Ray ve ark. tarafından bildirilen GAS enfeksiyonunu takiben kekemelik dahil nöropsikiyatrik semptomlarının arttığını bildirilen olgu bulgumuzu desteklemektedir.^{92,92}

PANS olgularında çeşitli duyuşsal anomaliler görülebilmekte ve PANS tanı kriterleri arasında duyuşsal anomaliler yer almaktadır.¹¹ Gromark ve ark.nın çalışmasında hastaların % 50'sinde dokunma, kıyafet, ses ve ışığa karşı aşırı duyarlılık gibi duyuşsal anormallikler tanımlanmıştır.¹¹⁵ 2013 PANS Konsensüs bildirisinde ise hiperakuzi, fotofobi, bozulmuş tat ve koku duyusu, görme değişiklikleri gibi duyuşsal amplifikasyon ve entegrasyon sorunları olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁶ Johnson ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir cohort

çalışmasında da hastalarda çeşitli duyuşsal anomaliler olduğu bildirilmiştir.²²⁵ Çalışmamızda olgularımızın duyuşsal hassasiyet yaşıyıp yaşamadığını sorguladık; PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 64,7'sine duyuşsal hassasiyet eşlik ediyordu, PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise bu oran % 50,4'tü. Çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda duyuşsal hassasiyetin PANS/PANDAS olmayan alt gruba göre daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Bulgumuzun PANS/PANDAS alt grubunu PANS/PANDAS olmayan alt gruptan ayırmada oldukça önemli olduğunu düşünüyöruz.

Choo ve ark.nın kekelilik tanısı olan 2258 çocukla kekeliliğe eşlik eden komorbid durumlar üzerine yaptığı çalışmada, kekeliliğe en sık eşlik eden tanılardan biri astımdır.¹⁷¹ Çalışmamızda 372 olgunun alerji öyküsü ve astım tanısı bilgisine ulaşıldı ve olguların % 18,5'inde alerji ve/veya astım tanısı olduğu görüldü. Çalışmamızda alt gruplar karşılaştırıldığında ise; Calaprice ve ark.nın çalışmasında PANS tanısı alan olguların % 55'inde alerji, % 27'sinde astım tanısı olduđu¹⁹ bilgisini destekler şekilde çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda alerji ve/veya astım görölme oranı % 33,3'tü. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise bu oran sadece % 16,2'ydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Alerji, immünolojik mekanizmalar tarafından indüklenen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.²²⁷ Astım ise hava yollarının inflamatuvar bir hastalığıdır.²²⁸ Bu nedenle PANS/PANDAS olgularında inflamatuvar hastalıkların sıklığının arttığını desteklemesi açısından bulgumuz oldukça önemlidir.

5. 5. Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü

Çalışmamızda olguların % 7'sinde annede ruhsal hastalık, % 3,8'inde babada ruhsal hastalık tanısı vardı. Herhangi bir akrabalarında OKB ve/veya tik bozukluğu tanısı ise olguların % 3,5'inde görölüyordu. Literatürde PANDAS'lı çocukların birinci derece akrabalarında OKB ve tik bozuklukları oranlarının arttığını bildiren bir yayın mevcuttur.¹³⁹ Bu durum Gramark ve ark.nın çalışması ile de desteklenmiştir.¹¹⁵ Gromark ve ark.nın çalışmasında katılımcıların tüm akrabalarının % 64'ünde en az bir psikiyatrik bozukluk görölümüştür; bu bozukluklar arasında en yaygın olanlar depresyon (% 36), dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (% 20), OKB (% 16), anksiyete (% 16), tik bozukluklarıdır (% 13)'dir.¹¹⁵ Çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda yer alan olgularda annede ruhsal hastalık öyküsü % 10,4,

babada ruhsal hastalık öyküsü % 2,1, herhangi bir akrabasında OKB ve/veya tik bozukluğu tanısı ise % 13,7 oranında görülmüyordu. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise bu oranlar sırayla; yüzde 6,5; 4,1 ve 1,9'du. PANS/PANDAS alt grubunda ailede OKB veya tik bozukluğu öyküsünün daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,0001$) ancak anne ve babada ruhsal hastalık sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

5. 6. Ailede İmmünolojik Bulgular

Olguların ailelerindeki immünojik fonksiyonları değerlendirmek için aile adenoid hipertrofisi, tonsillektomi, adenoidektomi, alerji, astım, otoimmün hastalık, ARA ve penisilin profilaksisi öykülerini değerlendirdik. Çalışmamızda olguların % 12,7'sinde olguda ailede adenoid hipertrofisi öyküsü, % 15,2'sinde tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü % 16,1'sinde alerji ve/veya astım öyküsü, % 6,4'ünde otoimmün hastalık öyküsü % 2'sinde ailede ARA öyküsü %2,2'sinde penisilin profilaksisi öyküsü vardı. Literatürde Gromark ve ark. tarafında yapılan kohort çalışmasında kohorttaki bireylerin % 76'sının en az bir otoimmün hastalık ve/veya inflamatuvar bozukluğu olan bir akrabasının olduğu,¹¹⁵ Murphy ve ark.na göre ise PANDAS tanı kriterlerini karşılayan hastalarda maternal otoimmün hastalıkların yaygın olarak görüldüğü,¹¹⁶ Johnson ve ark. tarafından PANS tanısı konulmuş 41 hastanın % 48'inin birinci derece akrabalarında otoimmün veya inflamatuvar hastalık öyküsü olduğu²²⁶ ve Lougee ve ark.na göre PANS/PANDAS tanılı bireylerin ailelerinde akut romatizmal ateş oranlarının arttığını bildirildiği¹³⁹ ve Gagliana ve ark. tarafından yapılan çalışmada PANS tanılı olguların % 80'inde ailede otoimmün hastalık öyküsü olduğu¹¹⁹ yer almaktadır. Literatürde yer alan bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 19,4'ünde ailede adenoid hipertrofisi öyküsü, % 22,2'sinde tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü, % 27,9'unda alerji ve/veya astım öyküsü, % 14,6'sında herhangi bir otoimmün hastalık öyküsü, % 9,1'inde ARA öyküsü, % 9,3'ünde penisilin profilaksisi öyküsü vardı. PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise; olguların % 12'sinde ailede adenoid hipertrofisi öyküsü, % 14,2'sinde tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü, % 16,1'inde alerji ve/veya astım öyküsü, % 5,1'inde herhangi bir otoimmün hastalık öyküsü, % 1,6'sında ARA öyküsü, % 1,3'ünde penisilin profilaksisi öyküsü vardı. Gruplar arasında adenoid hipertrofisi, tonsillektomi ve/veya adenoidektomi

öyküleri açısından anlamlı fark bulunmazken (p değerleri sırasıyla; 0,204, 0,160, 0,025), ailede alerji ve/veya astım öyküsü, otoimmün hastalık öyküsü, ARA öyküsü, penisilin profilaksisi öyküsü PANS/PANDAS alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıkı (p değerleri sırasıyla; 0,025, 0,012, 0,003, 0,001).

5. 6. Komorbidid Psikiyatrik Hastalıklar

Kekeme çocuklarda görülen komorbid psikiyatrik tanılarla ilgili yapılan çalışmalardan birinde Briley ve Ellis, kekemeliği olan çocukların yaklaşık % 52'sinde en az bir gelişimsel problem olduğunu ve kekemeliği olmayan çocuklarda bu oranın sadece % 15 olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada kekemeliği olan çocukların yaklaşık % 29'unda en az iki tane gelişim problemi bildirilmiş, buna karşın kekeme olmayan bireylerde ise bu oran sadece % 6 olarak belirtilmiştir.¹⁶⁹ Briley ve Elis'in bu çalışmasında kekemeliği olan çocukların % 32,9'unda öğrenme bozukluğu, % 25,6'sında DEHB, % 7,6'sında zihinsel problem, % 5,3'ünde epilepsi, % 8'inde ise otizm olduğu saptanmıştır.¹⁶⁹ Gunn ve arkadaşlarının 37 ergen bireyle yaptıkları çalışmada, katılımcıların % 38'nde en az bir tane psikiyatrik tanı olduğu belirlenmiş ve % 71 oranında eşlik eden anksiyete bozukluğu en sık eş tanı olarak belirtilmiştir.²²⁹ Arndt ve Healey'in kekemelik tanılı okul çağı çocuklarında kekemeliğe eşlik eden bozuklukları araştırdıkları çalışmada doğrulanmış akıcılık bozukluğu olan 262 çocuktan % 42'sine en az bir bozukluk eşlik ettiği ve çocukların toplam %24'ünde öğrenme güçlüğü, % 14'ünde okuma güçlüğü, % 12'sinde duygusal bozukluk, % 3'ünde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olduğu belirtilmiştir.²³⁰ Avcı ve arkadaşlarının kekemeliği olan 188 çocukla yaptıkları çalışmada olguların % 28'inde çeşitli korkular, aşırı heyecan, aşırı sinirlilik, kardeş kıskançlığı, obsesif belirtiler, tırnak yeme, tik bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, enürezis nokturna gibi belirtilerin olduğu ortaya konmuştur.⁵⁸ Özel-Özcan ve Dönmez'in 89 kekemelik tanılı çocukla gerçekleştirdikleri çalışmada ise katılımcıların % 51,7'sinde psikiyatrik eş tanı saptanmıştır. Belirlenen psikiyatrik eş tanılar sırasıyla % 30,3 dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, % 12,4 sosyal anksiyete bozukluğu ve % 4,5 özgül öğrenme bozukluğu şeklindedir.¹⁷⁰ Choo ve ark.'nın 2258 kekeme ve 117.725 kekeme olmayan çocukları inceleyerek yürütücü işlev, kekemelik ve komorbidite arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmanın sonunda, kekeme çocuklarda kekeme olmayan

çocuklara kıyasla daha zayıf yürütücü işlev fonksiyonu olduğu bulunmuş, ayrıca komorbid durumlara sahip olmak da daha zayıf yürütücü işlev fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Komorbiditesi olan kekeme çocuklar, komorbiditesi olan ve olmayan kekeme olmayan çocuklar ve komorbiditesi olmayan kekeme çocuklar ile karşılaştırıldığında en zayıf yürütücü işlev fonksiyonu göstermiştir. Kekeme çocukların çoğunluğunda (% 60,3) kekemeliğe ek olarak en az bir komorbid durum tespit edilmiş, kekeleyen erkek çocuklarda, kekeleyen kız çocuklara kıyasla daha fazla komorbid durum görülmüştür. Bu çalışmaya göre DEHB ve astım, en sık bildirilen iki komorbid durumdur.¹⁷¹ Mevcut çalışmalarda kekemeliğe çeşitli psikiyatrik bozuklukların sıklıkla eşlik ettiği ve bu oranın % 50'lere kadar çıktığı bilgisiyle uyumlu olarak,^{58,169,170,229} çalışmamızda olguların % 49,6'sında en az bir tane psikiyatrik eş tanı mevcuttu. Olgularımızda en sık psikiyatrik eş tanı DEHB'ydi ve DEHB olguların % 30,2'sine eşlik ediyordu. Diğer görülen eş tanıları sırayla şu şekildeydi: konuşma sesi bozukluğu (% 13,5), anksiyete bozukluğu (% 11,4), Tourette sendromu dışı tik bozukluğu (% 8,8), OKB (% 5), dışa atım bozuklukları (% 4,3), KOKGB ve DB (% 4), Tourette sendromu (% 2,1), OKB Spektrum bozukluğu (OKB dışı) (% 2,1), MDB ve BPB (% 1,6). Ayrıca OKB tanı kriterlerini karşılamayan ancak obsesif kompulsif belirtisi olan 34 olgu vardı. Gruplar arasında komorbiditelerin sıklığı karşılaştırıldığında, çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda olguların % 85,2'sine komorbid psikiyatrik tanı eşlik ederken, PANS/PANDAS olmayan alt grupta olguların % 44,6'sına komorbid psikiyatrik tanı eşlik ediyordu ve PANS/PANDAS alt grubu lehine olan bu belirgin baskınlık istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (p=0,001). PANS/PANDAS alt grubunda komorbid psikiyatrik tanıların sıklıkla eşlik etmesi literatürde yer alan bilgilerle benzer doğrultudadır.

Literatürde PANS/PANDAS olgularına sıklıkla komorbid psikiyatrik tanıların eşlik ettiği ve bu tanıları arasında en yaygın olarak DEHB, Yaygın Anksiyete Bozukluğu ve duyuşsal entegrasyon bozukluğu olduğu bildirilmektedir.^{19,115} PANS/PANDAS olgularında sinirlilik, aşırı endişe, öfke/öfke nöbetleri, üzüntü, el yazısında bozulma, uykusuzluk, uyku problemleri, sık kabus görme, yorgunluk, psikotik veya manik belirtiler bildirilen semptomlar arasındadır.^{19,115} Murphy ve ark. tarafından yapılan fenomenolojik bir çalışmada PANS tanısı konulan hastalarda küme-1, küme-2 ve küme-3 olarak üç farklı belirti kümesi belirtilmiştir: Küme-1'de duyuşsal labilite, anksiyete belirtileri, uyku bozuklukları, okul

performansında bozulma ve davranışsal gerileme gibi çekirdek karakteristik PANS semptomları yer alır. Hastaların % 93'ünde sekiz temel PANS belirtisinden dört ila beşi görülmektedir. Küme-2'de üriner sisteme ait semptomlar, DEHB, el yazısında bozulma, duyuşal bozukluklar ve basit tikler gibi streptokokla ilişkili semptomlar yer alır. Hastaların % 92'sinde bu kümede yer alan semptomlar görülmüştür. Küme-3'de yorgunluk, gastrointestinal problemler, gıda alımında azalma, midriyazis gibi sitokin güdümlü fizyolojik semptomlar yer alır. Hastaların % 51'inde bu kümede yer alan semptomlardan bir veya daha fazlası görülmüştür.¹¹⁸ Gagliano ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada PANS semptomları arasında yer alan obsesif kompulsif belirtiler, anksiyete, irritabilite, duyuşal labilite/depresyon, duyuşal motor anormallikler, karşı gelme bozukluğuna ait belirtiler, davranışsal gerileme, okul performansında bozulma ve uyku bozuklukları gibi semptomlar PANS için merkezi bir "elmas" niteliğindedir.¹¹⁹ Çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda psikiyatrik tanılar sıklığına baktığımız zaman; PANS/PANDAS alt grubunda olguların geneliyle benzer şekilde en sık eş tanı DEHB ve ikinci en sık eş tanı konuşma bozukluğu idi. Olguların genelinden farklı olarak PANS/PANDAS alt grubunda üçüncü en sık eş tanı tik bozukluğu idi. Tik bozukluğunu OKB takip etmekteydi. Calaprice ve ark.nın çalışmasında da¹⁹ bizim bulgumuza benzer şekilde PANDAS'a eşlik eden tanılar arasında en yaygın olanlardan biri DEHB'ydı. Olgularımızda görülen psikiyatrik eş tanılarının hepsi (DEHB, konuşma sesi bozukluğu, anksiyete bozukluğu, tik bozukluğu, OKB, dışa atım bozuklukları, KOKGB ve DB, Tourette sendromu, OKB dışı OKB ve ilişkili diğer bozukluklar, MDB ve BPB) PANS/PANDAS alt grubunda PANS/PANDAS olmayan alt gruba göre daha sık görölüyordu. Tourette sendromu tanısı alan 8 olgunun tamamı PANS/PANDAS alt grubundaydı ve sonuç istatistiksel olarak belirgin anlamlıydı ($p<0,001$). PANS/PANDAS alt grubuna OKB % 27,8 oranında eşlik ediyorken, PANS/PANDAS olmayan alt gruba sadece %1,2 oranında eşlik ediyordu. PANS/PANDAS alt grubu lehine olan bu belirgin yükseklik istatistiksel olarak da belirgin anlamlıydı ($p<0,001$). OKB ile benzer şekilde Tourette sendromu dışı tik bozukluğu da PANS/PANDAS alt grubuna daha sık eşlik ediyordu.; PANS/PANDAS alt grubuna % 46,3 oranında eşlik ederken, PANS/PANDAS olmayan alt gruba ise sadece %2,5 oranında eşlik ediyordu;

PANS/PANDAS alt grubu lehine olan baskınlık istatistik olarak da belirgin anlamlıydı ($p<0,001$).

PANDAS tanı kriterleri arasında ‘OKB ve/veya tik bozukluğunun varlığı’⁹⁶ yer aldığı için gruplar arasında Tourette sendromu, OKB ve tik bozukluğu komorbiditesi açısından belirgin anlamlı fark çıkması beklenen bir bulgudur. Ancak DEHB ve konuşma sesi bozukluğunun PANS/PANDAS alt grubunda istatistiksel olarak daha sık görülmesi dikkat çekicidir. Bu nedenle kekemelik tanısına bu tanılarının eşlik etmesi durumunda olguların PANS/PANDAS tanısı açısından da değerlendirilmesinin gerektiği görüşündeyiz. Ayrıca çalışmamızda dikkat çeken başka bir bulgu, obsesif kompulsif belirtisi olan ancak OKB tanı kriterlerini karşılamayan olguların olmasıydı. Obsesif kompulsif belirtisi olan olgular da istatistiksel olarak anlamlı şekilde PANS/PANDAS grubunda daha sıkı ($P=0,034$).

5. 7. Laboratuvar Değerleri

Çalışmamızda olguların A grubu Beta Hemolitik Streptokok enfeksiyonu (GAS) geçirip geçirmediğini taramak amacıyla serum Antistreptolizin O (ASO) düzeylerini kaydettik ve gruplar arasındaki sonuçları karşılaştırdık. ASO, GAS enfeksiyonundan 4-6 hafta sonra yükselmekte ve geçirilmiş GAS enfeksiyonunu gösterdiği için PANDAS tanısı koymada destekleyici bir laboratuvar bulgusu olarak kabul edilmektedir.⁹⁹ ASO değeri için referans aralığımız 0-200 IU/ml’ydi. PANS/PANDAS alt grubunda ilk başvurularında ölçülen ASO değeri ortalaması ve kontrol başvurularında ölçülen en yüksek ASO değeri ortalaması referans aralığının üstündeydi (İlk başvuruda için ort. 302 ± 328 , kontrollerdeki en yüksek ort. 359 ± 322). PANS/PANDAS olmayan alt grupta ise ortalama değerler referans aralığı içerisindeydi (İlk başvuruda için ort. 148 ± 213 , kontrollerdeki en yüksek ort. 158 ± 219). Çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubunda ilk başvurularında ölçülen ASO değeri ortalaması ve kontrol başvurularında ölçülen en yüksek ASO değeri ortalamasının PANS/PANDAS olmayan alt gruba göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla $<0,001$ ve $<0,001$).

Pediyatrik yaş grubunda düşük B12 ve D vitamini seviyelerinin mental sağlık üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Çocuklarda B12 vitamininin mental sağlık üzerine etkisinin araştırıldığı bir meta analizde B12 seviyeleri ile OSB ve DEHB tanılı çocuklarda kontrol

grubuna göre daha düşük bulunmuş, daha yüksek B12 seviyeleri daha düşük depresyon riski ve davranış sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir ve B12 vitamini eksikliğinin çocuklarda ve ergenlerde bazı ruh sağlığı bozukluklarının geri döndürülebilir bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür.²³¹ Pediatrik popülasyonda serum B12 değerinin 200 pg/ml'nin altında olması eksiklik, 200-300 pg/ml arasında olması ise yetersizlik için sınır değer olarak kabul edilmektedir.²³²

DEHB olan çocuklar ve ergenler ile sağlıklı kontroller arasındaki serum 25(OH)Vit-D düzeylerindeki farklılıkların değerlendirildiği, toplam 11.324 çocuğun ve sekiz çalışmanın dahil edildiği meta-analizde sekiz çalışmanın tamamında, DEHB tanısı konan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük serum 25(OH)D konsantrasyonları bildirmiştir.²³³ D vitamini seviyesi ile OSB arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir meta analiz çalışmasında ise, OSB'li çocuk ve ergenlerin D vitamini konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük olduğu belirtilmiştir.²³⁴ Düşük ve yüksek serum 25-hidroksivitamin D düzeylerine sahip katılımcılarda depresif semptomların karşılaştırıldığı bir çalışmada düşük serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri depresif semptomlarla ilişkili bulunmuştur.²³⁵ Ek psikiyatrik hastalığı olmayan erişkin katılımcılarla Symptom Check List-90 (SCL-90) kullanılarak yapılan, D vitamini düzeyi ile ruhsal belirtiler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada kişiler arası duyarlılık ve anksiyete puanları D vitamini seviyesi düşük olan bireylerde daha yüksek bulunmuş, obsesif kompulsif belirtiler ve fobik anksiyete skorları ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir.²³⁶ Ayrıca çocuklarda D vitamini eksikliğinin romatoid artrit, multipl skleroz ve tip 1 diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği ve D vitamini takviyesi kullanımının romatoid artrit, multipl skleroz ve tip 1 diyabetes mellitus görülme sıklığını azaltabileceğini gösteren klinik çalışmalar da mevcuttur.²³⁷ Çocuk ergenlerde D vitamini seviyelerini tanımlamak için önerilen değerler şu şekildedir; 25(OH)Vit-D ≤ 20 ng/ml: D vitamini eksikliği, 25(OH)Vit-D 20-30 ng/ml: D vitamini yetersizliği, 25(OH)Vit-D ≥ 30 ng/ml: D vitamini yeterliliği, 25(OH)Vit-D >150-200 ng/ml: D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir.²³⁸ Olgularımızın genelinde hem B12 hem de D vitamini yetersizliği görülmüyordu. Çalışmamıza dahil edilen olguların ortalama serum B12 seviyeleri $272,28 \pm 124,2$ ' idi. Çalışmamıza dahil edilen olguların ortalama serum 25-OH-D3 seviyeleri ise $22,62 \pm 11,25$ ' di.

Laboratuvar sonuçları gruplar arasında değerlendirildiğinde çalışmamızda genel gruba benzer şekilde PANS/PANDAS alt grubunda B12 yetersizliği, D vitamini yetersizliği görülmekteydi, diğer laboratuvar sonuçları ise normal referans aralığındaydı. Gromark ve ark.nın çalışmasında PANDAS olgularında CBC anormallikleri, yükselmiş ESR, yükselmiş CRP, düşük ferritin, düşük D vitamini, TSH anormallikleri olduğu¹¹⁵ ve Çelik ve ark.nın çalışmasında PANDAS tanılı olgularda kontrol grubuna kıyasla D vitamini eksikliğinin daha sık olduğu²³⁰ bildirilmiştir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda da Gromark ve ark.nın¹¹⁵ ve Çelik ve ark.nın²³⁰ çalışmalarıyla uyumlu olarak düşük D vitamini seviyeleri görülmüş, ancak değerlendirilen diğer laboratuvar bulgularının ortalama değerleri normal sınırlarda bulunmuştur.

5. 8. Lojistik Regresyon Analizi

PANS/PANDAS tanısı ile ilgili risk faktörlerini belirlemek için Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Ailesinde OKB ve/veya tik bozukluğu tanısı olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 9 kat daha fazla olduğu, yılda 5 veya daha çok ÜSYE geçiren olguların geçirmeyenlere göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu, alerji ve/veya astım öyküsü olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu ve psikiyatrik komorbid tanısı olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu görüldü.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda PANS/PANDAS alt grubu ve PANS/PANDAS olmayan alt grup arasında başlangıç yaşları açısından anlamlı bir fark görülmemesine karşın, gruplar başlangıç yaşlarına göre 5 yaş altı başlangıç ve 5 yaş üstü başlangıç olarak kategorize edildiğinde PANS/PANDAS alt grubunda 5 yaşın üstünde daha sık başlangıç görüldü ($p=0,042$).
2. Kekemeliğe % 49, 5 oranında en az bir tane komorbid psikiyatrik hastalık eşlik ediyordu.
3. Tüm grupta komorbid psikiyatrik hastalık görülme sıklığı yüksek olmasına karşın PANS/PANDAS alt grubunda komorbidite oranı belirgin olarak daha yüksekti.
4. PANS/PANDAS alt grubundaki olgularda ve ailelerinde otoimmün/romatolojik hastalık tanısı daha sıklı.
5. PANS/PANDAS alt grubundaki olgularda adenoid hipertrofisi, adeno/tonsillektomi öyküsü, bir yılda geçirilen enfeksiyon sayısı ve enfeksiyon hastalığı geçirme ile eş zamanlı kekemeliğin şiddetlenmesi daha sıklı.
6. Ailesinde OKB ve/veya tik bozukluğu tanısı olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 9 kat daha fazla olduğu, yılda 5 veya daha çok ÜSYE geçiren olguların geçirmeyenlere göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu, alerji ve/veya astım öyküsü olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu ve psikiyatrik komorbid tanısı olan olguların olmayanlara göre, PANS/PANDAS olma riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu görüldü.
7. Olgularımızın genelinde hem B12 ve hem de D vitamini yetersizliği görülyordu. Pediatrik yaş grubunun bu vitaminlerin eksikliği ve yetersizliği açısından taranmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **American Psychiatric Association (APA).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Ed. Text Revision (DSM-5 TR). Washington: American Psychiatric Association, **2022**.
2. **Smith A, Weber C.** How stuttering develops: The multifactorial dynamic pathways theory. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, **2017**;60(9):2483–2505.
3. **Smith A, Kelly E.** Stuttering: A dynamic, multifactorial model. In Curlee R, Siegel G. Eds. Nature and treatment of stuttering New directions. 2nd Ed., Needham Heights, MA: Massachusetts, **1997**:204-217.
4. **Kraft SJ, Yairi E.** Genetic bases of stuttering: the state of the art, 2011. *Folia Phoniatr Logop*, **2012**;64(1):34-47.
5. **Bowers A, Bowers LM, Hudock D, Ramsdell-Hudock HL.** Phonological working memory in developmental stuttering: potential insights from the neurobiology of language and cognition. *Journal of fluency disorders*, **2018**;58:94-117.
6. **Alm PA.** Streptococcal Infection as a Major Historical Cause of Stuttering: Data, Mechanisms, and Current Importance. *Front Hum Neurosci*, **2020**;9:14:569519.
7. **Weber-Fox C, Wray AH, Arnold H.** Early childhood stuttering and electrophysiological indices of language processing. *Journal of Fluency Disorders*, **2013**;38(2):206–221.
8. **Chang SE, Zhu DC, Choo AL, Angstadt M.** White matter neuroanatomical differences in young children who stutter. *Brain*, **2015**;138(3):694-711.
9. **Frigerio-Domingues CE, Drayna D.** Genetic contributions to stuttering: The current evidence. *Molecular Genetics Genomic Medicine*, **2017**;5(2):95–102.
10. **Lu C, Peng D, Chen C, Ning N, Ding G, Li K, Yang Y, Lin C.** Altered effective connectivity and anomalous anatomy in the basal ganglia-thalamocortical circuit of stuttering speakers. *Cortex*, **2010**;46(1):49–67.
11. **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**;2:113.

12. **Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE.** Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **2015**;25(1):3–13.
13. **Frankovich J, Swedo S, Murphy T, Dale RC, Agalliu D, Williams K, Daines M, Mady 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, Sher 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: 574-593.
14. **Cunningham MW.** Post-Streptococcal Autoimmune Sequelae: Rheumatic Fever and Beyond. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations (Internet)
Erişim: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333434/>) **2016**. Erişim Tarihi:17.10.2023
15. **Siloşi CA, Siloşi I, Padureanu V, Bogdan M, Mogoanta SŞ, Ciurea ME, Cojocaru M, Boldeanu L, Avramescu CS, Boldeanu MV, Popa DG.** Sepsis and identification of reliable biomarkers for postoperative period prognosis. *Rom J Morphol Embryol*, **2018**;59:77-91.
16. **Cunningham PM, Shimasaki CD, Swedo SE, Kirvan C.** Diagnostic method for pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococci infection (PANDAS).
Erişim:(<https://patents.google.com/patent/US10228376B2/en>) **2019**. Erişim Tarihi: 17.10.2023
17. **Platt MP, Agalliu D, Cutforth T.** Hello from the other side: how autoantibodies circumvent the blood-brain barrier in autoimmune encephalitis. *Front. Immunol*, **2017**;8:442.
18. **Cutforth T, DeMille MM, Agalliu I, Agalliu D.** CNS autoimmune disease after Streptococcus pyogenes infections: animal models, cellular mechanisms and genetic factors. *Future Neurol*, **2016**;11:63–76.
19. **Calaprice D, Tona J, Parker-Athill EC, Murphy TK.** A survey of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome characteristics and course. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **2017**;27(7):607–618.
20. **Prosella U, Normana H, Sandd A, McAllister A.** Infection and speech: Disfluency and other speech symptoms in Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome. *Journal of Communication Disorders*, **2022**;99:106250.
21. **Brosch S, Pirsig W.** Stuttering in history and culture. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **2001**;59(2):81-87.

22. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 3. Ed. (DSM-3). Washington: American Psychiatric Association, **1980**.
23. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 3. Ed. Revised (DSM-3 R). Washington: American Psychiatric Association, **1987**.
24. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4. Ed. (DSM-4). Washington: American Psychiatric Association, **1994**.
25. **American Speech-Language-Hearing Association.** Rockville.
Erişim:(<https://www.asha.org/policy/rp1993-00208/>) **1993**. Erişim Tarihi: 17.10.2023
26. **World Health Organization.** İnternational Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th Ed.).
Erişim: (<https://icd.who.int/en>) **2019**. Erişim tarihi: 17.10.2023
27. **Yairi E, Seery CH.** Stuttering: Foundations and Clinical Applications. *Journal of Fluency Disorders*, **2011**;36(1):51–53
28. **Costa D, Kroll R.** Stuttering: an update for physicians. *CMAJ*, **2000**;162:1849-1855.
29. **Bloodstein O, Ratner N.** *A handbook on Stuttering*. 6th. Ed., New York, NY: Thomson Delmar Learning, **2008**.
30. **Van Borsel J.** Acquired stuttering: A note on terminology. *J Neurolinguistics*, **2014**;27(1): 41-49.
31. **De Nil LF, Jokel R, Rochon E.** *Etiology, symptomatology, and treatment of neurogenic stuttering*. In Conture EG, Curlee RF. Eds. *Stuttering and Related Disorders of Fluency*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc, **2007**.
32. **Theys C, Van Wieringen A, Tuyls L, De Nil LF.** Acquired stuttering in a 16-year-old boy. *J Neurolinguistics*, **2009**;22(5): 427-435.
33. **Mahr G, Leith W.** Psychogenic stuttering of adult onset. *J Speech Hear Res*, **1992**;35(2):283-286.
34. **Perez HR, Stoeckle JH.** Stuttering: Clinical and research update. *Can Fam Physician*, **2016**;62(6):479-84.
35. **Johnson CJ, Beitchman JH.** *İletişim Bozuklukları*. 8.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2007**:3130-3159.

36. **Hicks PL.** *Opportunities in Speech-Language Pathology Careers*. 1st Ed., New York: McGraw-Hill, **2006**.
37. **İbilioglu AO.** *Kekemelik. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*, **2011**;3(4):704-727.
38. **Ganos C, Müller-Vahl K, Bhatia KP.** Blocking phenomena in Gilles de la Tourette syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice*, **2015**;2(4):438–439.
39. **Jakubovski E, Müller-Vahl K.** Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-based medicines improve severe vocal blocking tics in two patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **2017**;18(8):1739.
40. **Kaczyńska J, Janik P.** Blocking tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Frontiers in Neurology*, **2021**;12: 686785.
41. **Van Borsel J, Vanryckeghem M.** Dysfluency and phonic tics in Tourette syndrome: A case report. *Journal of Communication Disorders*, **2000**;33(3):227–239.
42. **Van Borsel J, Goethals L, Vanryckeghem M.** Disfluency in Tourette syndrome: Observational study in three cases. *Folia Phoniatica et Logopaedica*, **2004**;56(6):358–366.
43. **De Nil LF, Sasisekaran J, Van Lieshout PHHM, Sandor P.** Speech disfluencies in individuals with Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, **2005**;58(1):97–102.
44. **Darley F.** *The relationship of parental attitudes and adjustments to the development of stuttering*. In: Johnson W, Leutenegger R. Eds. *Stuttering in children and adults*. Minneapolis: University of Minnesota Press, **1955**.
45. **Yairi E.** The onset of stuttering in two- and three-year-old children: A preliminary report. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, **1983**;48:171–177.
46. **Andrews G, Harris M.** *The syndrome of stuttering Clinics in developmental medicine*. 1st Ed. London: William Heineman Medical Books Ltd.;**1964**.
47. **Preus A.** *Identifying subgroups of stutterers*. 1st Ed., Oslo: University of Oslo;**1981**.
48. **Yairi E, Ambrose N.** *Early Childhood Stuttering*. 1st Ed. Austin, TX: Pro-Ed;**2005**.

49. **Dworzynski K, Remington A, Rijdsdijk F, Howell P, Plomin R.** Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins. *Am J Speech Lang Pathol*, **2007**;16(2):169–178.
50. **Mansson H.** Childhood stuttering: Incidence and development. *Journal of Fluency Disorders*, **2000**;25:47–57.
51. **Craig A, Hancock K, Tran Y, Craig M, Peters K.** Epidemiology of stuttering in the community across the entire life span. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, **2002**;45:1097–1105.
52. **Reilly S, Onslow M, Packman A, Wake M, Bavin E, Prior M, Eadie P, Cini E, Bolzonello C, Ukoumunne OC.** Predicting stuttering onset by age of 3: A prospective, community cohort study. *Pediatrics*, **2009**;123:270–277.
53. **Yairi E, Ambrose N.** Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *J Fluency Disord*, **2013**;38:66–87.
54. **Okalidou A, Kampanaros M.** Teacher perceptions of communication impairment at screening stage in preschool children living in Patras, Greece. *International Journal of Language and Communication Disorders*, **2001**;36:489–502.
55. **Van Borsel J, Moeyaert E, Rosseel M, Van Loo E, Van Renterghem L.** Prevalence of stuttering in regular and special school population in Belgium based on teacher perception. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, **2006**;58:289–302.
56. **Boyle C, Boulet S, Schieve L, Cohen R, Blumberg S, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan M.** Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children 1997–2008. *Pediatrics*, **2011**;34:385–395.
57. **Shapiro DA.** *Stuttering Intervention: A Collaborative Journey To Fluency Freedom*. 1st Ed., Austin, Texas: Pro-Ed., **1999**.
58. **Avcı A, Uğuz Ş, Toros F.** Çocuklarda kekemelik: Karşılaştırmalı bir izleme çalışması. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, **2002** 5:16-21.
59. **Petronis A.** Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, **2010**;465, 721–727.
60. **Howie PM.** Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. *J Speech Hear Res*, **1981**;24(3):317–321.

61. **Felsenfeld S, Kirk KM, Zhu G, Statham DJ, Neale MC, Martin NG.** A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behav Genet*, **2000**;30(5):359–366.
62. **Andrews G, Morris-Yates A, Howie P, Martin NG.** Genetic-factors in stuttering confirmed. *Arch Gen Psychiatry*, **1991**;48(11):1034–1035.
63. **Ooki S.** Genetic and environmental influences on stuttering and tics in Japanese twin children. *Twin Res Hum Genet*, **2005**;8(1):69–75.
64. **Dworzynski K, Remington A, Rijdsdijk F, Howell P, Plomin R.** Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins. *Am J Speech Lang Pathol*, **2007**;16(2):169–178.
65. **Felsenfeld S, Plomin R.** Epidemiological and offspring analyses of developmental speech disorders using data from the Colorado Adoption Project. *J Speech Lang Hear Res*, **1997**;40(4):778–791.
66. **Bloodstein O.** Stuttering in families of adopted stutterers. *J Speech Hear Disord*, **2006**;26:395–396.
67. **MacFarlane WB, Hanson M, Walton W.** Stuttering in five generations of a single family. *J Fluency Disord*, **1991**;16:117–123.
68. **Drayna D, Kang C.** Genetic approaches to understanding the causes of stuttering. *J Neurodev Disord*, **2011**;3(4):374–80.
69. **Domingues CE, Olivera CM, Olivera BV, Juste FS, Andrade CRF, Giacheti CM, Moretti-Ferreira D, Drayna D.** A genetic linkage study in Brazil identifies a new locus for persistent developmental stuttering on chromosome 10. *Genet Mol Res*, **2014**;13:2094–101.
70. **Jennische M, Sedin G.** Speech and language skills in children who required neonatal intensive care: evaluation at 6.5 y of age based on interviews with parents. *Acta Paediatr*, **1999**;88:975–982.
71. **Largo RH, Molinari L, Kundu S, Lipp A, Duc G.** Intellectual outcome, speech and school performance in high risk preterm children with birth weight appropriate for gestational age. *Eur J Pediatr*, **1990**; 49:845–850.
72. **McAllister J, Collier J, Shepstone L.** The impact of adolescent stuttering and other speech problems on psychological well-being in adulthood: evidence from a birth cohort study. *Int J Lang Commun Disord*, **2013**;48(4):458–68.
73. **Boulet S, Schieve L, Boyle C.** Birth weight and health and developmental outcomes in US children, 1997–2005. *Maternal and Child Health Journal*, **2011**;15(7):836–844.

74. **Ajdacic-Gross V, Vetter S, Müller M, Kawohl W, Frey F, Lupi G, Blechschmidt A, Born C, Latal B, Rössler W.** Risk factors for stuttering: A secondary analysis of a large data base. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **2010**;260(4):279-286.
75. **Ludlow C, Rosenberg J, Salazar A, Grafman J, Smutok M.** Site of penetrating brain lesions causing chronic acquired stuttering. *Annals of Neurology*, **1987**;22(1):60–66.
76. **Poulos MG, Webster WG.** Family history as a basis for subgrouping people who stutter. *J Speech Hear Res*, **1991**;34(1):5-10.
77. **Grant AC, Biousse V, Cook AA, Newman NJ.** Stroke-associated stuttering. *Archives of Neurology*, **1999**;56(5):624–627.
78. **Sechi GP, Cocco GA, D'Onofrio M, Deriu MG, Rosati G.** Disfluent speech with partial epilepsy: Beneficial effects of levetiracetam. *Epilepsy and Behavior*, **2006**;9(3):521–523.
79. **De Nil LF, Theys C, Jokel R.** *Stroke-related acquired neurogenic stuttering. Aphasia Rehabilitation: Clinical Challenges*. Burlington: Jones & Bartlett Learning, **2018**:173–202.
80. **Byrne A, Byrne MK, Zibin TO.** Transient neurogenic stuttering. *International Journal of Eating Disorders*, **1993**;14(4):511–514.
81. **Andrews G, Craig A, Feyer A, Hoddinott S, Hoiwe P, Neilson M.** (1983) Stuttering: A review of research findings and theories circa 1982. *J Speech Hear Disord*, **1983**;48(3): 226-246.
82. **Silverman FH.** *Stuttering and other fluency disorders*. 3rd Ed., Long Grove, IL: Waveland Press, **2003**.
83. **Maguire GA, Riley GD, Franklin DL, Wu T, Ortiz L, Plon L, Johnson TM, Gottschalk LA.** The dopamine hypothesis of stuttering and its treatment implications. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, **2000**;3(1):12:18.
84. **Alm PA.** Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *J. Commun. Disord*, **2004**;37(4):325–369.
85. **Chang S, Guenther FH.** Involvement of the Cortico-Basal Ganglia-Thalamocortical Loop in Developmental Stuttering. *Front Psychol*, **2020**;28:10:3088.
86. **Wu JC, Maguire G, Riley G, Lee A, Keator D, Tang C, Fallon J, Najafi A.** Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport*, **1997**;8(3):767–770.

87. **Anderson JM, Hughes JD, Gonzalez Rothi LJ, Crucian GP, Heilman KM.** Developmental stuttering and Parkinson's disease: the effects of levodopa treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **1999**;66(6):776–778.
88. **Burd L., Kerbeshian J.** Stuttering and stimulants. *J. Clin. Psychopharmacol*, **1991**;11(1):72–73.
89. **Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR.** New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2007**;47:681–698.
90. **Garcia-Ramos R, Moreno Ramos T, Villarejo Galende A, Porta Etessam J.** Phenytoin-induced acute orofacial dyskinesia. *Neurologia*, **2013**;28(3):193–194.
91. **Berry MF.** A study of the medical history of stuttering children. *Speech Monogr*, **1938**; 5:97–114.
92. **Lewin AB, Storch EA, Murphy TK.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with *Streptococcus* in identical siblings. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*, **2011**;21:177–182.
93. **Ray PC, Tas DA, Celik GC, Yolga TA, Avci A, Erken E.** Periodic fever and hyperimmunoglobulin D syndrome in a boy with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with group A β -Hemolytic streptococcus. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*, **2013**;23:302–304.
94. **Ferretti J, Köhler W.** History of streptococcal research. Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations (Internet). Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center.
Erişim: (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333430/pdf/Bookshelf_NBK333430.pdf) **2017**.
Erişim Tarihi: 17.10.2023
95. **Proft T, Fraser JD.** Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. Streptococcus Pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations(Internet). Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center.
Erişim: (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333435/pdf/Bookshelf_NBK333435.pdf) **2016**.
Erişim Tarihi: 17.10.2023
96. **Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, **1998**;155:264–271.
97. **Frankovich J, Thienemann M, Rana S, Chang K.** Five youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome of differing etiologies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2015**;25(1):31–37.

98. **Cunningham MW.** Post-Streptococcal Autoimmune Sequelae: Rheumatic Fever and Beyond. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations (Internet). Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center. Erişim: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333434/>) **2016**. Erişim Tarihi:18.10.2023
99. **Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, Kappahan C, Frankovich J, Geller D, Bernstein G, Chang K, Elia J, Swedo S.** Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2017**;27:566–573.
100. **Riedel M, Straube A, Schwatz MJ, Wilske B, Müller N.** Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet*, **1998**;351(9100):418–419
101. **Müller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M.** Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Research*, **2004**;129(2):119–125.
102. **Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, Riedel M, Müller N.** Association between intracellular infectious agents and Tourette's syndrome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **2010**;260(4):359–363.
103. **Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL.** Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*, **2008**;121(6):1188–1197.
104. **Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis MP, Kallenberg CG, Minderaa RB.** Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: A prospective longitudinal study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **2005**;15(2):285–292.
105. **Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL.** Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics*, **2008**;121(6):1188–1197.
106. **Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, Klein J, Moses AE, Somnier FE, Leckman JF, Swedo SE, Cunningham MW, Joel D.** Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: A novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, **2012**;37:2076–2087.
107. **Cutforth T, DeMille MM, Agalliu I, Agalliu D.** CNS autoimmune disease after Streptococcus pyogenes infections: Animal models, cellular mechanisms and genetic factors. *Future Neurol*, **2016**;11:63–76.
108. **Gurol Y, Akan H, Izbırak G, Tekkanat ZT, Gunduz TS, Hayran O, Yilmaz G.** The sensitivity and the specificity of rapid antigen test in streptococcal upper respiratory tract infections. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **2010**;74(6):591–593.

109. **Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, Bidet P, Benani M, Koskas M, Bingen E, Cohen R.** Effect of clinical spectrum, inoculum size and physician characteristics on sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococcal pharyngitis. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*, **2013**;32(6):787–793.
110. **Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL.** The Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS) Subgroup: Separating Fact from Fiction. *Pediatrics*, **2004**;113:907- 911.
111. **Pichichero ME.** PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococci. UpToDate 2023.
Erişim:(<https://www.uptodate.com/contents/pandas-pediatric-autoimmune-neuropsychiatric-disorder-associated-with-group-a-streptococci/>) 2023 Erişim tarihi: 19.10.2023
112. **National Institutes of Health, National Center for Advancing Translational Sciences, GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center).** Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus infections. Erişim:(<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7312/pediatric-autoimmuneneuropsychiatric-disordersassociatedwithstreptococcusinfections/>) Erişim Tarihi: 12.10.2022
113. **Pabst C, Subasic K.** CE: PANDAS: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection. *Am J Nurs*, **2020**;120(8):32-37.
114. **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.
115. **Gromark C, Robert AH, Wickström R, Horne A, Silverberg-Morse M, Serlachius E, Mataix-Cols D.** Establishing a Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Clinic: Baseline Clinical Features of the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome Cohort at Karolinska Institutet. *J Child And Adolesc Psychopharmacol*, **2019**;29(8):625-633.
116. **Murphy TK, Kurlan R, Leckman J.** The Immunobiology Of Tourette’s Disorder, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcus, And Related Disorders: A Way Forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2010**; 20(4):317-331.
117. **Williams KA, Swedo SE.** Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham’s chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res*, **2015**;18:1617:144-54.
118. **Murphy TK, Patel PD, McGuire JF, Kennel A, Mutch PJ, Athill EP, Hans CE, Lewin AB, Storch EA, Toufexis MD, Dadlani GH, Rodriguez.** Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2015**;25(1):14–25.

119. **Gagliona A, Galati C, Ingrassia M, Ciuffo M, Alquino MA, Tnca MG, Carucci S, Zuddas AI Grossi E.** Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: A Data Mining Approach to a Very Specific Constellation of Clinical Variables. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2020**;30(8):495-511.
120. **Carapetis JR, Currie BJ.** Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* **1999**;80(4):353–358.
121. **Sokol MS.** Infection-triggered anorexia nervosa in children: Clinical description of four cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2000**;10(2):133–145.
122. **Maguire GA, Viele SN, Agarwal S, Handler E, Franklin D.** Stuttering onset associated with streptococcal infection: a case suggesting stuttering as PANDAS. *Ann. Clin. Psychiatry*, **2010**;22(4):283–284.
123. **Pupillo J.** PANDAS/PANS treatments, awareness evolve, but some experts skeptical. AAP News Am Acad Pediatr.
Erişim:(<https://pandasnetwork.org/resources/archive/news/pandas-pans-treatments-awareness-evolve-but-some-experts-skeptical/>) 2017. Erişim Tarihi: 17.10.2023
124. **Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D and Cunningham MW.** Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity*, **2006**;39:21-29.
125. **Kirvan CA, Kirvan CJ, Swedo SE, Cunningham MW.** Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J Immunol*, **2007**;178: 7412–7421
126. **Singer HS, Gause C, Morris C, Lopez P.** Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics*, **2008**;121:1198–1205.
127. **Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW.** Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med*, **2003**;9(7):914–920.
128. **Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW.** Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *Journal of Neuroimmunology*, **2006**;179(1-2):173–179.
129. **Cox CJ, Sharma M, Leckman JF, Zuccolo J, Zuccolo A, Kovoov A, Swedo SE, Cunningham MW.** Brain Human Monoclonal Autoantibody from Sydenham Chorea Targets Dopaminergic Neurons in Transgenic Mice and Signals Dopamine D2 Receptor: Implications in Human Disease. *The Journal of Immunology*, **2013**;191: 5524–5541.

130. **Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Stoner J, Chang K, Cunningham MW.** Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2015**;25(1):76–85.
131. **Cunningham M, Perry H. Autoimmunity and behavior.** Sydenham's Chorea and related disorders. *Journal of Neuroimmunology*, **2008**;203(2):204-204.
132. **Besser MJ, Ganor Y, Levite M.** Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNF α or both. *J Neuroimmunol*, **2005**;169:161–171.
133. **Kawikova I, Grady BP, Tobiasova Z, Zhang Y, Vojdani A, Katsoyich L, Richmand BJ, Park TW, Bothwell ALM, Leckman JF.** Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: Preliminary report. *Biol Psychiatry*, **2010**;67:679–683.
134. **Dileepan T, Smith ED, Knowland D, Hsu M, Platt M, Bittner-Eddy P, Cohen B, Southern P, Latimer E, Harley E, Agalliu D, Cleary PP.** Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest*, **2016**;126:303–317.
135. **Pepper M, Linehan JL, Pagán AJ, Zell T, Dileepan T, Cleary P, Jenkins MK.** Different routes of bacterial infection induce long-lived TH1 memory cells and short-lived TH17 cells. *Nature Immunology*, **2010**;11(1):83–89.
136. **Dileepan T, Linehan JL, Moon JJ, Pepper M, Jenkins MK.** Robust antigen specific Th17 T cell response to group A Streptococcus is dependent on IL-6 and intranasal route of infection. *PLoS Pathogens*, **2011**;7(9):1002252.
137. **Moretti G, Pasquini M, Mandarelli G, Tarsitani L, Biondi M.** What Every Psychiatrist Should Know about PANDAS: A Review. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, **2008**.
138. **Mirza HC.** PANDAS Hypothesis. *Türk Mikrobiyoloji cemiy derg*, **2016**;45(3):109-116.
139. **Lougee L, Perlmutter SJ, Nicolson R, Garvey MA, & Swedo SE.** Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **2000**;39(9):1120–1126.
140. **Luleyap HU, Onatoglu D, Yılmaz 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.

141. **Çelik GG, Taş DA, Tahiroğlu AY, Erken E, Perhan Ç, Avcı A, Seydaoğlu G.** PANDAS ve OKB Hastalarında Ailesel Kollojen Doku Hastalığı ve Serum Otoantikör Düzeyleri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, **2012**;19:25-33.
142. **Lüleyap HÜ, Karacaoğlu G, Tahiroğlu A, Yaman A, Pazarcı P.** Determination of the relationship between major histocompatibility complex alleles and childhood onset obsessive-compulsive disorder. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **2022**;52(2):456-462.
143. **Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK.** Overview of treatment of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2017**;27(7):562-565.
144. **Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS, Murphy TK.** Clinical Management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part III-Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2017**;27(7):594-606.
145. **Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman AT, Taubert KA.** Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Practice Guideline*, **2009**;24;199(11):1541-1551.
146. **Wilbur C, Bitnun A, Kronenberg S, Laxer RM, Levy DM, Logan WJ, Shouldice M, Yeh EA.** PANDAS/PANS in childhood: Controversies and evidence. *Paediatr Child Health*, **2019**; 24(2):85–91.
147. **Brown K, Farmer C, Freeman GM, Spartz E, Farhadian B, Thienemann M, Frankovich J.** Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: An observational study of patients followed by an academic community-based PANS clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2017**;27(7):619-628.
148. **Spartz E, Freeman GM, Brown KD, Farhadian B, Thienemann M, Frankovich J.** Course of neuropsychiatric symptoms after introduction or removal of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A pediatric observational study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2017**;27(7):652-659.
149. **Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R.** Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, **2011**;10(1):63–74.
150. **Brown K, Farmer C, Farhadian B, Hernandez J, Thienemann M, Frankovich J.** Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome response to oral corticosteroid bursts: An observational study of patients in an academic community-based PANS clinic. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2017**;27(7):629–639.

151. **Toufexis MD, Hommer R, Gerardi DM, Grant P, Rothschild L, 'D'Souza P, Williams K, Leckman J, Swedo SE, Murphy TK.** Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **2015**;25:48–56.
152. **Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE.** Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive- compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, **1999**;354(9185):1153–1158.
153. **Neuwelt CM.** The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial*, **2003**;7:173–182.
154. **Hahn BH, Singh RR, Wong WK, Tsao BP, Bulpitt K, Ebling FM.** Treatment with a consensus peptide based on amino acid sequences in autoantibodies prevents T cell activation by autoantigens and delays disease onset in murine lupus. *Arthritis Rheum*, **2001**;44(4):432–441.
155. **Dale RC, Gorman MP, Lim M.** Autoimmune encephalitis in children: Clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol*, **2017**; 30(3):334–344.
156. **Chang SE, Erickson KI, Ambrose NG, Hasegawa-Johnson MA, Ludlow CL.** Brain anatomy differences in childhood stuttering. *Neuroimage*, **2008**; 39(3):1333-1344.
157. **Foundas AL, Mock JR, Cindass Jr R, Corey DM.** Atypical caudate anatomy in children who stutter. *Percept Mot Skills*, **2013**;116 (2):528-543.
158. **Beal DS, Gracco VL, Brettschneider J, Kroll RM, De Nil LF.** A voxel-based morphometry (VBM) analysis of regional grey and white matter volume abnormalities within the speech production network of children who stutter. *Cortex*, **2013**;49(8):2151-2161
159. **Garnett EO, Chow HM, Chang SE.** Neuroanatomical correlates of childhood stuttering: MRI indices of white and gray matter development that differentiate persistence versus recovery. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, **2019**;62(8):2986–2998.
160. **Koenraads SPC, El Marroun H, Muetzel RL, Chang SE, Vernooij MW, Baatenburg de Jong RJ, Van der Schroeff MP.** Stuttering and gray matter morphometry: A population-based neuroimaging study in young children. *Brain Lang*, **2019**;194:121-131.
161. **Chow HM, Chang SE.** White matter developmental trajectories associated with persistence and recovery of childhood stuttering. *Hum Brain Mapp*, **2017**;38:3345-3359.
162. **Etchell AC, Civier O, Ballard KJ, Sowman PF.** A systematic literature review of neuroimaging research on developmental stuttering between 1995 and 2016. *J Fluency Disord*, **2018**;55:6-45.

163. **Garnett O, Chow HM, Nieto-Castanon A, Tourville JA, Guenther FH, Chang SE.** Anomalous morphology in left hemisphere motor and premotor cortex of children who stutter. *Brain*, **2018**;141(9):2670-2684.
164. **Grahn JA.** Neural mechanisms of rhythm perception: current findings and future perspectives. *Top Cogn Sci*, **2012**;4(4):585-606.
165. **Koenraads SPC, Schroeff MPVD, Ingen GV, Lamballais S, Tiemeier H, Jong RJBD, White T, Franken MC, Muetzel RL.** Structural brain differences in pre-adolescents who persist in and recover from stuttering. *Neuroimage Clin*, **2020**;27:102334.
166. **Chang SE, Zhu DC.** Neural network connectivity differences in children who stutter. *Brain*, **2013**;136(12):3709–3726.
167. **Watkins KE, Smith SM, Davis S, Howell P.** Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain*, **2008**;131:50–59.
168. **Desai J, Huo Y, Wang Z, Bansal R, Williams SC, Lythgoe D, Zelaya FO, Peterson BS.** Reduced perfusion in Broca's area in developmental stuttering. *Human Brain Mapping*, **2016**;38(4):1865-1874.
169. **Briley PM, Ellis Jr C.** The Coexistence of Disabling Conditions in Children Who Stutter: Evidence from the National Health Interview Survey. *J Speech Lang Hear Res*, **2018**;61: 2895-2905.
170. **Özel-Özcan Ö, Dönmez YE.** Okul çağı çocuklarında gelişimsel kekemelik ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar. *Anadolu Psikiyatri Derg*, **2020**;21(5):523-530.
171. **Choo AL, Smith SA, Li H.** Associations between stuttering, comorbid conditions and executive function in children: a population-based study. *BSM Psychol*, **2020**;31;8(1):113.
172. **Maguire GA, Nguyen DL, Simonsin KC, Kurz TL.** The Pharmacologic Treatment of Stuttering and Its Neuropharmacologic Basis. *Front Neurosci*, **2020**;14:158.
173. **Wood F, Stump D, McKeehan A, Sheldon S, Proctor J.** Patterns of regional cerebral blood flow during attempted reading aloud by stutterers both on and off haloperidol medication: evidence for inadequate left frontal activation during stuttering. *Brain Lang*, **1980**;9:141–144.
174. **Rosenberger PB, Wheelden JA, Kalotkin M.** The effect of haloperidol on stuttering. *Am. J. Psychiatry*, **1976**;133(3):331–334.
175. **Bloch M, Stager S, Braun A, Calis KA, Turcasso NM, Grothe DR, Rubinow DR.** Pimozide-induced depression in men who stutter. *J Clin Psychiatry*, **1997**;58(10):433–436.

176. **Maguire GA, Riley GD, Franklin DL, Gottschalk LA.** Risperidone for the treatment of stuttering. *J Clin Psychopharmacol*, **2000**;20(4):479–482.
177. **Maguire GA, Riley GD, Franklin DL, Maguire ME, Nguyen CT, Brojeni PH.** Olanzapine in the treatment of developmental stuttering: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Clin. Psychiatry*, **2004**;16(2):63–67.
178. **Shaygannejad V, Khatoonabadi SA, Shafiei B, Ghasemi M, Fatehi F, Meamar R, Dehghani L.** Olanzapine versus haloperidol: which can control stuttering better? *Int J Prev Med*, **2013**;4(2):270–273.
179. **Hoang JL, Patel S, Maguire GA.** Case report of aripiprazole in the treatment of adolescent stuttering. *Ann. Clin. Psychiatry*, **2016**;28(1):64–65.
180. **Tran NL, Maguire GA, Franklin DL, Riley GD.** Case report of aripiprazole for persistent developmental stuttering. *J. Clin. Psychopharmacol*, **2008**;28(4):470–472.
181. **Munjaj S, Schultheis G, Ferrando S.** Ziprasidone for the Treatment of Stuttering. *J. Clin. Psychopharmacol*, **2018**;38(4):404–405.
182. **Maguire GA, Franklin DL, Kirsten J.** Asenapine for the treatment of stuttering: an analysis of three cases. *Am. J. Psychiatry*, **2011**;168(6):651–652.
183. **Charoensook J, Maguire GA.** A case series on the effectiveness of lurasidone in patients with stuttering. *Ann. Clin. Psychiatry*, **2017**;29(3):191–194.
184. **Stein MB, Baird A, Walker JR.** Social phobia in adults with stuttering. *Am J psychiatry*, **1997**;153(2):278-280.
185. **Abwender DA, Trinidad KS, Jones KR, Como PG, Hymes E, Kurlan R.** Features resembling Tourette's Syndrome in developmental stutterers. *Brain Langs*, **1998**;62(3):455-464.
186. **Gordon CT, Cotelingham GM, Stager S, Ludlow CL, Hamburger SD, Rapoport JL.** A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of developmental stuttering. *J Clin Psychiatry*, **1995**;56(6):238-242.
187. **Stager SV, Ludlow CL, Gordon CT, Cotelingham M, Rapoport JL.** Fluency changes in persons who stutter following a double blind trial of clomipramine and desipramine. *J Speech Hear Res*, **1995**;38(3):516-525.

188. **Stager SV, Calis K, Grothe D, Bloch M, Berensen NM, Smith PJ, Braun A.** Treatment with medications affecting dopaminergic and serotonergic mechanisms: effects on fluency and anxiety in persons who stutter. *J. Fluency Disord*, **2005**;30(4):319–335.
189. **Althaus M, Vink HJ, Minderaa RB, Brouwer SM, Oosterhoff MD.** Lack of effect of clonidine on stuttering in children. *Am. J. Psychiatry*, **1995**;152(7):1087–1089.
190. **Brady JP, McAllister TW, Price TR.** Verapamil in stuttering. *Biol. Psychiatry*, **1990**;27(6):680–681.
191. **Novak A.** Results of the treatment of severe forms of stuttering in adults. *Folia Phoniatr*, **1975**;27(4):278–282.
192. **Brady JP.** The pharmacology of stuttering: a critical review. *Am. J. Psychiatry*, **1991**;148(10):1309–1316.
193. **Maguire GA, LaSalle L, Hoffmeyer D, Nelson M, Lochhead JD, Davis K, Burris A, Yaruss JS.** Ecopipam as a pharmacologic treatment of stuttering. *Ann. Clin. Psychiatry*, **2019**;3(3):164–168.
194. **Blomgren M.** Behavioral treatments for children and adults who stutter: a review. *Psychol Res Behav Manag*, **2013**;6:9–19.
195. **Novelli A.** *Speech Naturalness Before and Following Treatment in Adults Who Stutter in Speech Pathology and Audiology*. Kalamazoo, MI: Western Michigan University; **2018**.
196. **Menzies RG, O'Brian S, Onslow M, Packman A, Clare TS, Block S.** An experimental clinical trial of a cognitive-behavior therapy package for chronic stuttering. *J. Speech Lang. Hear. Res.*, **2008**;51(6):1451–1464.
197. **Chesters J, Möttönen R, Watkins KE.** Transcranial direct current stimulation over left inferior frontal cortex improves speech fluency in adults who stutter. *Brain*, **2018**;141(4):1161–1171.
198. **Busan P, Del Ben G, Russo LR, Bernardini S, Ntarelli G, Arcara G, Manganotti P, Battaglini PP.** Stuttering as a matter of delay in neural activation: a combined TMS/EEG study. *Clin Neurophysiol*, **2019**;130(1):61–76.
199. **Maguire GA, Ngo J, Fonsworth PKIII, Doan J, Birch JA, Fineman I.** Alleviation of developmental stuttering following deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus. *Am. J. Psychiatry*, **2012**;169(7):759–760.

200. **Lochhead JD, Nelson MA, Lake K, Flick R, Maguire GA.** Deep brain stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder with implications for improvements in stuttering. *Ann. Clin. Psychiatry*, **2016**;28(1): 68–69.
201. **Yairi E, Ambrose NG, Paden EP, Throneburg RN.** Predictive factors of persistence and recovery: Pathways of childhood stuttering. *Journal of Communication Disorders*, **1996**;29(1):51–77.
202. **Singer CM, Hessling A, Kelly EM, Singer L, Jones RM.** Clinical Characteristics Associated With Stuttering Persistence: A Meta-Analysis. *J Speech Lang Res*, **2020**;63(9):2995-3018.
203. **Kefalianos E, Onslow M, Packman A, Vogel A, Pezic A, Mensah F, Conway L, Bavin E, Block S, Reilly S.** The History of Stuttering by 7 Years of Age: Follow-Up of a Prospective Community Cohort. *J Speech Lang Hear Res*, **2017**;60(10):2828-2839.
204. **Conners CK, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN.** The Revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* **1998**;26(4):257-268.
205. **Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E, Ak A, Özaydın L.** Conners Anababa Dereceleme Ölçeği Yenilenmiş Uzun Formu: Faktör Yapısı, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, **2011**;18(1):45-58.
206. **Turgay, A.** Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Yayınlanmış Ölçek). Toronto, Kanada: Integrative Therapy Institute, **1995**.
207. **Ercan ES, Amado S, Somer O, Çıkoğlu S.** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozuklukları İçin Bir Test Bataryası Geliştirme Çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, **2001**;8(3):132-144.
208. **Spielberger CD.** Manual for the state-trait anxiety inventory (STAI). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, **1983**.
209. **Öner N, Le Compte A.** Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı.İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayını, **1983**.
210. **Kovacs M.** Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiat*, **1981**;46(5-6):305-315.
211. **Öy B.** Çocuklar için Depresyon Ölçeği: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **1991**;1(34):132-136.
212. **Foa E, Coles M, Huppert J, Pasupuleti R, Franklin M, March J.** Development and validation of a child version of the obsessive compulsive inventory. *Behavioral Therapy*, **2010**;41(1):121-132.

213. **Seçer İ.** Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği Çocuk Formunun Türkçeye uyarlanması: Güvenirlik ve Geçerlilik Çalışması. *Eğitim ve Bilim*, **2014**;176:355-367.
214. **Stroop JR.** Studies of interference in serial verbal reactions. *J Experimental Psychol*, **1935**;18:643-662.
215. **Karakas S, Erdogan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Yüceyurt S.** Stroop testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışması, güvenirlik ve geçerlilik. *Klinik Psikiyatri*, **1999**;2:75-88.
216. **Kılıç BG, Koçkar A, Irak M, Şener Ş, Karakaş S.** The standardization study of the stroop test TBAG form in children between 6-11 years of age. *Çocuk Genç Ruh Sağlığı Derg*, **2002**;9:86- 99.
217. **SPSS Inc.** SPSS for Windows. Version 25.0, Chicago: SPSS Inc.,2017.
218. **Meltzer H.** Personality differences between stuttering and nonstuttering children as indicated by the Rorschach Test. *Journal of Psychology*, **1934**;17:39–59.
219. **Daskalov D.** Kvoprosu ob osnovnikh printsipakh I metodakh preduprezhdenia lechenia zaikania. *Zhurnal Nevropatologii Psikiatrii*, **1962**;62:1047–1052.
220. **Preus A.** Identifying subgroups of stutterers. 1st Ed., Oslo: University of Oslo; **1981**.
221. **Buck S, Lees R, Cook F.** The influence of family history of stuttering on the onset of stuttering in young children. *Folia Phoniatica et Logopaedica*, **2002**;54:117–124.
222. **Mansson H.** Stammens kompleksitet og diversitet. *Dansk Audiologopædi*, **2005**;41:13–33.
223. **Howell P, Davis S, Williams R.** Late childhood stuttering. *Journal of Speech, Language Hearing Research*, **2008**;51:669–684.
224. **Niedzielski A, Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, Kasprzyk A, Boguslawska J.** Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance. *BMJ Paediatr Open*, **2023**;7(1):001710.
225. **Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Beneden CV.** Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, **2012**;55(10):1279–1282.

226. **Johnson M, Fernell E, Preda I, Wallin L, Fath A, Gilberg, Gilberg C.** Paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome in children and adolescents: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, **2019**;3(3):175–180.
227. **Doyen V, Casset A, Divaret-Chauveay A, Khayath N, Peiffer G, Bonniaud P, Dalphin J-C, De Blay F.** Diagnosis of allergy in asthma. *Rev Mal Respir*, **2020**;37(3):242-256.
228. **Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC.** Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*, **2020**;66:123-128.
229. **Gunn A, Menzies RG, O'Brian S, Onslow M, Packman A, Lowe R, Iverach L, Heard R, Block S.** Axis I anxiety and mental health disorders among stuttering adolescents. *J Fluency Disord*, **2014**; 40:58-68.
230. **Arndt J, Healey EC.** Concomitant disorders in school-age children who stutter. *Lang Speech Hear Serv Sch*, **2001**;32:68-78.
231. **Tan Y, Zhou L, Gu K, Xie C, Wang Y, Cha L, Wu Y, Wang J, Song X, Chen X., Hu H, Yang Q.** Correlation between Vitamin B12 and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, **2023**;30;21(4):617-633.
232. **Lanzkowsky P.** *Iron-deficiency anemia*. In: Lanzkowsky P. Eds. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th Ed., Philadelphia: Elsevier; **2016**: 69-83.
233. **Kotsi E, Kotsi E, Perrea DN.** Vitamin D levels in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Atten Defic Hyperact Disord*, **2019**;11(3):221-232.
234. **Wang Z, Ding R, Wang J.** The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis, *Nutrients*, **2020**;13(1):86
235. **Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R.** Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D:nested case control study and randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, **2012**;201(5):360-368.
236. **Yıldırım Baş F, Gürdal O, Çankaya BA, Türkyön F, Yavuz Karaosman H.** D Vitamin Düzeyi ile Ruhsal Belirtiler İlişkisinin SCL-90 Belirti Tarama Listesi Analizi ile Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2019**; 1:40-43.
237. **Holick M.** Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, **2007**;357:266-281

238. **Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, Hollis BW, Agan AA, Randolph A.** Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*, **2012**;130:421-428.
239. **Çelik G, Taş D, Tahiroğlu A, Avcı A, Yüksel B, Çam P.** Vitamin D Deficiency in Obsessive-Compulsive Disorder Patients with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections: A Case Control Study. *Noro Psikiyatr Ars*, **2016**;53(1):33-37.



EKLER

EK-1. Sosyodemografik Form

ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih: Kiminle geldi: Görüşmeyi yapan: Gönderen 1. Kendileri 2. Eğitim kuruluğu 3. Psikiyatrist 4. Özel doktor 5. Adli makam 6. Konsültasyon Yaş: Kardeş sayısı: Kaçıncı çocuk: Kendi cinsinden kardeş: Eğitimi: Annenin eğitimi: Annenin işi: Annenin yaşı: Annede bedensel hastalık: Annede ruhsal hastalık: Babanın eğitimi: Babanın işi: Babanın yaşı: Babada bedensel hastalık: Babada ruhsal hastalık: Alkol kullanımı Sıklığı: Aile durumu 1. Anne-baba birlikte 2. Boşanmış 3. Parçalanmış Ailede ruhsal hastalık:	Anne-baba arasında akrabalık 1. Var 2. Yok Aile yapısı 1. Çekirdek Aile 2. Geniş aile 3. Anne ile 4. Baba ile 5. Diğer (.....) Oturduğu Yer 1. Kentsel 2. Kırsal Aylık Gelir: Gebeliğin seyri: Doğum Komplikasyonu: Doğum Haftası 1. Prematürite 2. Miad Doğum Kilosu: Doğumdan sonraki ilk durum: 1. Normal 2. Morarma 3. Ağlama 4. Küvezde bakım Anne sütü (.....ay) Yürüme ayı (desteksiz) Konuşma ayı (Cümle ile) Tuvalet eğitimi (gece-gündüz) Bakan kişi: 1. Anne 2. Baba 3. Anneanne-babanne 4. Bakıcı 5. Diğer Anneden ayrılık (6 hafta): Düzenli ilaç kullanımı 1. Var (.....) 2. Yok	Geçirdiği Önemli hastalık: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Organik hastalık</th> <th>Çocuk</th> <th>Aile</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tonsillektomi</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adenoidektomi</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allerji</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Otoimmün Hastalık</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ARA</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Penisilin Profilaksisi</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kafa travması</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Epilepsi/FK</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> Menarş Yaşı: Sünnet yaşı: Çocuđunuzu döver misiniz? 1. Evet 2. Hayır Ne sıklıkla Kim tarafından Ebeveyn dayak yer mi? 1. Evet 2. Hayır Ne sıklıkla: Kim tarafından: Uyku sorunu: İştah sorunu: Katkılı Gıda Tüketimi: Bir yılda ÜSYE sayısı: Not ortalama: Ders başarısı: Bu yıl: Geçen yıl: Okumayı ne zaman söktüğü: Akran İlişkileri: Günlük TV Kullanım saati: Günlük internet/bilgisayar kullanım saati:	Organik hastalık	Çocuk	Aile	Tonsillektomi			Adenoidektomi			Allerji			Otoimmün Hastalık			ARA			Penisilin Profilaksisi			Kafa travması			Epilepsi/FK		
Organik hastalık	Çocuk	Aile																											
Tonsillektomi																													
Adenoidektomi																													
Allerji																													
Otoimmün Hastalık																													
ARA																													
Penisilin Profilaksisi																													
Kafa travması																													
Epilepsi/FK																													

EK-2. Conners Ana-baba Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş/Uzun Formu

YENİLENMİŞ CONNERS EBEVEYN DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (3-17 YAŞ)

Çocuğun adı _____			Cinsiyeti: K E (daire içine alınır)	
Doğum tarihi _____	Yaşı: _____	Sınıfı: _____		
Ay Gün Yıl				
Anne ya da Babanın Adı: _____			Bugünün Tarihi : _____	
			Ay Gün Yıl	

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize "Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü" sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0'ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3 ü işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1'i ya da 2'yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri cevaplayınız.

	HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık sık)
1 Öfkeli ve sinigandır.	0	1	2	3
2 Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker	0	1	2	3
3 Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
4 Uyküklü, kolayca korkar	0	1	2	3
5 Her şey yerli yerinde olmazdır	0	1	2	3
6 Hiç arkadaş yoktur .	0	1	2	3
7 Karını ağzır.	0	1	2	3
8 Kavgı eder.	0	1	2	3
9 Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmada zorlanır.	0	1	2	3
10 Görevlerde ya da oyun etkinliklerinde dikkatini sürdürmede güçlük çeker.	0	1	2	3
11 Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
12 Ödevlerini tamamlamayı başaramaz	0	1	2	3
13 Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur	0	1	2	3
14 İnsanlardan korkar	0	1	2	3
15 Bir şeyleri tekrar tekrar kontrol eder.	0	1	2	3
16 Çabuk arkadaş kaybeder	0	1	2	3
17 Ağrılar ve sızılar olur .	0	1	2	3
18 Huzursundur ya da aşırı hareketlidir.	0	1	2	3
19 Sınıfı dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
20 Kendisine söylenen dinlemiyor görünür.	0	1	2	3
21 Hiddetlenir.	0	1	2	3
22 Ödevlerini yaparken vakıdan denetlenmesi gerekir	0	1	2	3
23 Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da turnar.	0	1	2	3
24 Yeni durumlardan korkar.	0	1	2	3
25 Temizlik konusunda titizdir.	0	1	2	3
26 Nasıl arkadaş edineceğini bilemez .	0	1	2	3
27 Okula gitmeden önce ağrıları, sızıları ya da karın ağrıları olur.	0	1	2	3
28 Kolay heyecanlanır, düşünmeden hareket eder.	0	1	2	3
29 Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (kay: gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil)	0	1	2	3

- Bu proje, M.E.B. Eğitim Araştırma ve Geliştirme Dairesi tarafından desteklenmektedir.
- Copyright 1997, 2000 by Psychological Assessment Resource, Inc.
- Tükçe çeviri ve uyarlama çalışması (*) Prof. Dr. Sema Kaner, Doç. Dr. Elvan Karacan, Yrd. Doç. Dr. Şener Büyüktürk, Aylin Ak ve Latife Özyıldırım tarafından Psychological Assessment Resource, Inc. izni ile yapılmaktadır.
- *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Özel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi

Ek-2'nin devamı

30	Görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker.	0	1	2	3
31	Sınırlıdır.	0	1	2	3
32	Kıpar kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
33	Yalnız kalmaktan korkar.	0	1	2	3
34	Her şey, her zaman aynı şekilde yapılmalıdır.	0	1	2	3
35	Akıdaşlarının evlerine çok sık davet edilmez.	0	1	2	3
36	Baş ağrır.	0	1	2	3
37	Başladığı işi bitiremez.	0	1	2	3
38	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
39	Çok konuşur.	0	1	2	3
40	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
41	Ayrıntılara dikkatini veremez ya da okul çalışmalarında iş ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
42	Sıra beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıramı kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
43	Pek çok korkulan vardır.	0	1	2	3
44	Mutlaka gerçekleştirdiği kalıpsal davranış biçimleri vardır	0	1	2	3
45	Dikkatinin dağılması ya da dikkatinin süresi sorun yarır.	0	1	2	3
46	Hiç bir şeyi yokken hastalıktan yakını.	0	1	2	3
47	Öfke patlamaları vardır.	0	1	2	3
48	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır	0	1	2	3
49	Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına bulaşır).	0	1	2	3
50	Günlük etkinliklerde unutkanlıktır.	0	1	2	3
51	Matematiği kavrayamaz	0	1	2	3
52	Yemekte lokmalar arasında koşuştur durur.	0	1	2	3
53	Karanlıktan, hayvanlardan ya da böceklerden korkar.	0	1	2	3
54	Kendisi için çok yüksek beklentiler koyar.	0	1	2	3
55	Elleri ayakları hiç durmaz ya da onardığı yerde kıpar kıpırdır.	0	1	2	3
56	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
57	Alıngandır ya da başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
58	Ozensiz bir el yaması vardır.	0	1	2	3
59	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
60	Utangaçtır, çekimlidir.	0	1	2	3
61	Kendi hataları ya da yanlış davranışları nedeniyle başkalarını suçlar	0	1	2	3
62	Yerinde duramaz.	0	1	2	3
63	Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir	0	1	2	3
64	Bir başkası ona ait şeyleri yeniden düzenlerse bundan rahatsız olur.	0	1	2	3
65	Anne babasına ya da diğer yetişkinlere yapışır	0	1	2	3
66	Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
67	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
68	İstekleri hemen karşılanmalıdır-kolayca sinirlenir.	0	1	2	3
69	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir	0	1	2	3
70	Kıncıdır ya da öğ almak ister.	0	1	2	3
71	Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin okul ödevleri, kalem, kitaplar, araç gereçler ya da oyuncaklar)	0	1	2	3
72	Başkalarıyla kıyaslandığında kendini küçük görür.	0	1	2	3
73	Çoğu zaman yorgun ya da bitkin görünür	0	1	2	3
74	İmlası zayıftır.	0	1	2	3
75	Sık sık ve kolayca ağlar.	0	1	2	3
76	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
77	Ruh hali ani ve çarpıcı bir şekilde değişir	0	1	2	3
78	Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3
79	Dışsal uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
80	Sorunun tamamlanmasına beklemeden cevabı yapıştırır	0	1	2	3

EK-3. Yıkıcı Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

Sorunlar	Hiç yok	Biraz	Oldukça fazla	Çok fazla
1. Çoğu zaman ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
2. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da yaptığı etkinliklerde dikkatsizdir.	0	1	2	3
3. Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.	0	1	2	3
4. Çoğu zaman emirlere uyamaz ve okul ödevlerin, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (kendisinden isteneni anlamamaya bağlı değildir.)	0	1	2	3
5. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte ve planlamakta zorluk çeker	0	1	2	3
6. Çoğu zamanla sürekli kafa çalıştırmayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmeyi ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.	0	1	2	3
7. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin; oyuncaklar, okul ödevleri, kalem, kitaplar ya da araç-gereçler.)	0	1	2	3
8. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.	0	1	2	3
9. Günlük etkinliklerde çoğu zaman unuttur.	0	1	2	3
10. Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.	0	1	2	3
11. Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar ya da dolaşır.	0	1	2	3
12. Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tımanır (ergenlerde sadece kendisinin algıladığı huzursuzluk duyguları olabilir.)	0	1	2	3
13. Çoğu zaman, sakince bir biçimde, boş zamanları geçirme ya da oyun oynama zorluğu vardır.	0	1	2	3
14. Çoğu zaman hareket halindedir ya da motor tarafından idare ediliyormuş gibi davranır.	0	1	2	3
15. Çoğu zaman çok konuşur.	0	1	2	3
16. Çoğu zaman sorulan soruları tamamlamadan önce cevabı yapıştırır.	0	1	2	3
17. Çoğu zaman sırasını bekleme güclüğü vardır.	0	1	2	3
18. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örneğin; başkalarının oyunlarına ya da konuşmalarına burnunu sokar)	0	1	2	3
19. Sık sık öfkelenir.	0	1	2	3
20. Sık sık büyükleriyle tartışmaya girer.	0	1	2	3
21. Büyüklerinin isteklerine ya da kurallarına uymaya çoğu zaman etkin bir biçimde karşı gelir ya da bunları reddeder.	0	1	2	3
22. Çoğu zaman isteyerek başkalarına kızdıran şeyler yapar.	0	1	2	3
23. Kendi yaramazlıkları için çoğu zaman başkalarını suçlar	0	1	2	3
24. Çoğu zaman alıngandır, çabuk darılır ya da başkalarını kolayca kızdırır.	0	1	2	3
25. Çoğu zaman içerler, kızgın ve güceniktir.	0	1	2	3
26. Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.	0	1	2	3
27. Çoğu zaman başkalarına kabadayılık eder, gözdağı verir ya da gözünü korkutur.	0	1	2	3
28. Çoğu zaman kavga dövüş başlatır.	0	1	2	3
29. Başkalarının ciddi bir biçimde fiziksel olarak yaralanmasına neden olacak bir silah kullanmıştır.	0	1	2	3
30. İnsanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.	0	1	2	3
31. Hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.	0	1	2	3
32. Başkalarının gözü önünde çıplamıştır.	0	1	2	3
33. Birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır.	0	1	2	3
34. Ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır.	0	1	2	3
35. İsteyerek başkalarının malına mülküne zarar vermiştir (yangın çıkarma dışında.)	0	1	2	3
36. Bir başkasının evine, binasına ya da arabasına zorla girmiştir.	0	1	2	3
37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da yükümlülüklerinden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler (yani başkalarını atlatır.)	0	1	2	3
38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır.	0	1	2	3
39. 13 yaşından önce başlayarak, ailenin yasaklarına karşı çoğu zaman geceyi dışarda geçirmiştir.	0	1	2	3
40. Anne-babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez gece evden kaçmıştır. (ya da uzun bir süre geri dönmemişse bir kez.)	0	1	2	3
41. 13 yaşından önce başlayarak, çoğu zaman okuldan kaçmıştır.	0	1	2	3

EK-4. Durumluk Kaygı Ölçeği ve Süreklilik Kaygı Ölçeği

Kızların ve erkeklerin kendilerini anlattıkları bazı cümleler aşağıda verilmiştir. Her cümleyi okuyun ve hangisinin sizin için doğru olduğuna karar verin. 'Hemen hemen hiç' m 'Bazen' mi yoksa sık sık mı? Daha sonra sizi en doğru anlatan ifadenin önündeki parantezler arasına (X) işareti koyun, genellikle nasıl hissettiğinizi anlatan ifadeyi seçmeyi unutmayın.			
1. Yanlış yapacağım diye endişelenirim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
2. Ağlayacak gibi olurum.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
3. Kendimi mutsuz hissederim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
4. Karar vermede güçlük çekerim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
5. Sorunlarımla yüz yüze gelmek bana zor gelir.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
6. Çok fazla endişelenirim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
7. Evde sınırlarım bozulur.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
8. Sıkıntılıyım.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
9. Utangacıım.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
10. Aklımda, engelleyemediğim önemsiz düşünceler geçer ve beni rahatsız eder.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
11. Okul beni endişelendirir.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
12. Ne yapacağıma karar vermekte güçlük çekerim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
14. Kalbimin hızlı hızlı çarptığını fark ederim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
15. Annem-babam için endişelenirim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
16. Ellerim titrer.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
17. Kötü bir şeyler olacak diye endişelenirim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
18. Geceleri uykuya dalmakta güçlük çekerim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
19. Karnımda bir rahatsızlık hissederim.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık
20. Başkalarının benim hakkında ne düşündükleri beni rahatsız eder.	☐ hemen hemen hiç	☐ bazen	☐ sık sık

Ek-4'ün devamı

1. Kendimi	() çok sakin hissediyorum	() sakin hissediyorum	() sakin hissetmiyorum
2. Kendimi	() çok öfkeli hissediyorum	() öfkeli hissediyorum	() öfkeli hissetmiyorum
3. Kendimi	() çok huzurlu hissediyorum	() huzurlu hissediyorum	() huzurlu hissetmiyorum
4. Kendimi	() çok sinirli hissediyorum	() sinirli hissediyorum	() sinirli hissetmiyorum
5. Kendimi	() çok huzursuz hissediyorum	() huzursuz hissediyorum	() huzursuz hissetmiyorum
6. Kendimi	() çok dinlenmiş hissediyorum	() dinlenmiş hissediyorum	() dinlenmiş hissetmiyorum
7. Kendimi	() çok ürkmüş hissediyorum	() ürkmüş hissediyorum	() ürkmüş hissetmiyorum
8. Kendimi	() çok rahatlamış hissediyorum	() rahatlamış hissediyorum	() rahatlamış hissetmiyorum
9. Kendimi	() çok endişeli hissediyorum	() endişeli hissediyorum	() endişeli hissetmiyorum
10. Kendimi	() çok hoşnut hissediyorum	() hoşnut hissediyorum	() hoşnut hissetmiyorum
11. Kendimi	() çok korkmuş hissediyorum	() korkmuş hissediyorum	() korkmuş hissetmiyorum
12. Kendimi	() çok mutlu hissediyorum	() mutlu hissediyorum	() mutlu hissetmiyorum
13. Kendimden	() çok eminim	() eminim	() emin değilim
14. Kendimi	() çok iyi hissediyorum	() iyi hissediyorum	() iyi hissetmiyorum
15. Kendimi	() çok başım derte hissediyorum	() başım derte hissediyorum	() başım derte hissetmiyorum
16. Bir şeylerin beni	() çok rahatsız ettiğini hissediyorum	() rahatsız ettiğini hissediyorum	() rahatsız ettiğini hissetmiyorum
17. Kendimi	() çok keyifli hissediyorum	() keyifli hissediyorum	() keyifli hissetmiyorum
18. Kendimi	() çok dehşete kapılmış hissediyorum	() dehşete kapılmış hissediyorum	() dehşete kapılmış hissetmiyorum
19. Kendimi	() her şeyi çok karmakarışık hissediyorum	() her şeyi karmakarışık hissediyorum	() hiçbir şeyi karmakarışık hissetmiyorum
20. Kendimi	() çok neşeli hissediyorum	() neşeli hissediyorum	() neşeli hissetmiyorum

Ek-5. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılmıştır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için, bugün dahil son iki hafta içinde size en uygun olan cümlelerin yanındaki numarayı daire içine alınız.		
1. Kendimi arada sırada üzgün hissediyorum.	2. Kendimi sık sık üzgün hissediyorum.	3. Kendimi her zaman üzgün hissediyorum.
1. İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.	2. İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.	3. İşlerim yolunda gitmeyecek.
1. İşlerimin çoğunu doğru yaparım.	2. İşlerimin çoğunu yanlış yaparım.	3. Her şeyi yanlış yaparım.
1. Birçok şeyden hoşlanırım.	2. Bazı şeyden hoşlanırım.	3. Hiçbir şeyden hoşlanmaz.
1. Her zaman kötü bir çocuğum	2. Çoğu zaman kötü bir çocuğum	3. Arada sırada kötü bir çocuğum
1. Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünürüm.	2. Sık sık başıma kötü bir şeylerin geleceğinden endişelenirim.	3. Başıma çok kötü şeyler geleceğinden eminim.
1. Kendimden nefret ederim.	2. Kendimi beğenmem.	3. Kendimi beğenirim.
1. Bütün kötü şeyler benim hatam.	2. Kötü şeylerin bazıları benim hatam.	3. Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.
1. Kendimi öldürmeyi düşünmem.	2. Kendimi öldürmeyi düşündüm ama yapmam.	3. Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.
1. Her gün içimden ağlamak gelir.	2. Birçok günler içimden ağlamak gelir.	3. Arada sırada içimden ağlamak gelir.
1. Her şey her gün beni sıkır.	2. Her şey sık sık beni sıkır.	3. Her şey arada sırada beni sıkır.
1. İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.	2. Çoğu zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanmam.	3. Hiçbir zaman insanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
1. Herhangi bir şey hakkında karar veremem.	2. Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir.	3. Herhangi bir şey hakkında kolayca karar verilir.
1. Güzel/yakışıklı sayılırım.	2. Güzel/yakışıklı olmayan yanlarım var.	3. Çirkinim.
1. Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.	2. Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.	3. Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.
1. Her gece uyumakta zorluk çekerim.	2. Birkaç gece uyumakta zorluk çekerim.	3. Oldukça iyi uyurum.
1. Arada sırada kendimi yorgun hissediyorum.	2. Birkaç gün kendimi yorgun hissediyorum.	3. Her zaman kendimi yorgun hissederim.
1. Hemen her gün canım yemek yemek istemez.	2. Çoğu gün canım yemek yemek istemez.	3. İştahım oldukça iyidir.
1. Ağrı ve sızılardan endişe etmem.	2. Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.	3. Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
1. Kendimi yalnız hissetmem.	2. Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.	3. Her zaman zaman kendimi yalnız hissederim.
1. Okuldan hiç hoşlanmam.	2. Arada sırada okuldan hoşlanmam.	3. Çoğu zaman okuldan hiç hoşlanırım.
1. Birçok arkadaşım var.	2. Birçok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterdim.	3. Hiç arkadaşım yok.
1. Okul başarımla iyi.	2. Okul başarımla eskisi gibi iyi değil.	3. Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.
1. Kimse beni sevmez.	2. Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim.	3. Beni seven insanların olduğundan eminim.
1. Bana söyleneni genellikle yaparım.	2. Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.	3. Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.
1. İnsanlarla iyi geçinirim.	2. İnsanlarla sık sık kavga ederim.	3. İnsanlarla her zaman kavga ederim.

Ek-6. Maudsley Obsesif Kompulsif Belirti Ölçeği Çocuk Formu

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyunuz. Size uygunsa "DOĞRU" ya da uygun değilse "YANLIŞ" ı daire içine alınız. Lütfen soruların hepsini cevaplandırınız.		
1. Bana bir hastalık bulaşır korkusuyla herkesin kullandığı telefonları kullanmaktan kaçınıyorum.	Doğru	Yanlış
2. Sık sık hoşuma gitmeyen şeyler düşünür, onları zihnimden uzaklaştırmakta güçlük çekerim.	Doğru	Yanlış
3. Dürüstlüğe herkesten çok önem veririm.	Doğru	Yanlış
4. İşleri zamanında bitiremediğim için çoğu kez geç kalırım.	Doğru	Yanlış
5. Bir hayvana dokununca hastalık bulaşır diye kaygılanırım.	Doğru	Yanlış
6. Sık sık havagazını, su musluklarını ve kapıları birkaç kez kontrol ederim.	Doğru	Yanlış
7. Değişmez kurallarım vardır.	Doğru	Yanlış
8. Aklıma takılan kötü düşünceler hemen hemen her gün beni rahatsız eder.	Doğru	Yanlış
9. Kaza ile başkasına çarptığımda rahatsız olurum.	Doğru	Yanlış
10. Her gün yaptığım basit işlerden bile emin olamam.	Doğru	Yanlış
11. Çocukken annem de babam da beni fazla sıkmazlardı.	Doğru	Yanlış
12. Bazı şeyleri tekrar tekrar yaptığım için işimden geri kaldığım olur.	Doğru	Yanlış
13. Çok fazla sabun kullanırım.	Doğru	Yanlış
14. Bana göre bazı sayılar son derece uğuruzdur.	Doğru	Yanlış
15. Mektupları postalamadan önce onları tekrar tekrar kontrol ederim.	Doğru	Yanlış
16. Sabahları giyinmek için uzun zaman harcarım.	Doğru	Yanlış
17. Temizliğe aşırı düşkünüm.	Doğru	Yanlış
18. Ayrıntılara gereğinden fazla dikkat ederim.	Doğru	Yanlış
19. Pis tuvaletlere giremem.	Doğru	Yanlış
20. Esas sorunum bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmemdir.	Doğru	Yanlış
21. Mikrop kapmak hastalanmaktan korkar ve kaygılanırım.	Doğru	Yanlış
22. Bazı şeyleri birden fazla kontrol ederim.	Doğru	Yanlış
23. Günlük işlerimi belirli bir programa göre yaparım.	Doğru	Yanlış
24. Paraya dokunduktan sonra ellerimi kirli hissedirim.	Doğru	Yanlış
25. Aldığım bir işi yaparken iki kere yaptığımı sayarım. Sayarım.	Doğru	Yanlış
26. Sabahları elimi yüzümü yıkamak çok zamanımı alır.	Doğru	Yanlış
27. Çok miktarda mikrop öldürücü ilaç kullanırım.	Doğru	Yanlış
28. Her gün bazı şeyleri tekrar kontrol etmek bana zaman kaybettirir.	Doğru	Yanlış
29. Geceleri Giyeceklerimi katlayıp asmak zamanımı alır.	Doğru	Yanlış
30. Dikkatlice yaptığım bir işin bile doğru olup olmadığından emin olamam.	Doğru	Yanlış
31. Kendimi toparlayamadığım günler, haftalar hatta aylarca hiçbir şeye el sürmediğim olur.	Doğru	Yanlış
32. En büyük mücadelemi kendimle yaparım.	Doğru	Yanlış
33. Çoğu zaman büyük bir hata ya da kötülük yaptığım duygusuna kapılırım.	Doğru	Yanlış
34. Sık sık kendime bir şeyleri dert edinirim.	Doğru	Yanlış
35. Önemsiz ufak tefek işlerde bile karar verip işe girişmeden önce durup düşünürüm.	Doğru	Yanlış
36. Reklamlardaki ampuller gibi önemsiz şeyleri sayma alışkanlığım vardır.	Doğru	Yanlış
37. Bazen önemsiz düşünceler aklıma takılır ve beni günlerce rahatsız eder.	Doğru	Yanlış

Ek-7 Stroop Testi T-Bag Formu

STROOP TESTİ TBAG FORMU
KAYIT FORMU

Adı Soyadı:
Doğum Tarihi:
Yaşı:
Cinsiyeti:
Eğitim Düzeyi:

Uygulayıcının
Adı soyadı:
Uygulama Tarihi:
Uygulama Yeri:

Bölüm 1. Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma

M	S	K	Y
Y	M	S	K
Y	K	M	S
K	Y	S	M
S	K	Y	M
K	M	S	Y

Bölüm 2. Renkli Basılmış Basılmış Renk İsmi Okuma

M	S	K	Y
Y	M	S	K
Y	K	M	S
K	Y	S	M
S	K	Y	M
K	M	S	Y

Bölüm 3. Şekil Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

Bölüm 4. Renk ismi Olmayan Kelime Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM 1			
BÖLÜM 2			
BÖLÜM 3			
BÖLÜM 4			
BÖLÜM 5			

Bölüm 5. Renk İsmi olan Kelime Rengi Söyleme

Y	M	S	K
S	K	Y	M
M	Y	S	K
M	S	K	Y
K	Y	M	S
S	Y	M	K