



**Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik
Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalıklar:
Kulak Burun Boğaz Hekiminin Yeri**

**Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated
with Streptococcal Infections: Role of Otolaryngologist**

Emrah Kara¹, Süleyman Özdemir²

¹İskenderun Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Hatay, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, refers to a disorder in children that manifest symptoms of obsessive-compulsive disorder and/or tic disorders associated with acute exacerbations. Although autoimmune responses following infections with streptococcus have been hypothesized to be responsible, there are still controversies about the pathophysiology and treatment. In this article, the treatment methods of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and the role of otolaryngologist were discussed.

Key words: PANDAS, treatment, tonsillectomy, obsessive-compulsive disorder

ÖZET

Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar, akut alevlenmelerle seyreden ve etkilenen çocuklarda obsesif kompulsif bozukluklar ve/veya tiklerle seyreden bir hastalıktır. Streptokok enfeksiyonu sonrası oluşan otoimmün yanıtın hastalıktan sorumlu olduğu düşünülse de, patofizyoloji ve tedavi üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir. Bu makalede, streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisi ve tedavide kulak burun boğaz hekiminin yeri tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: PANDAS, tedavi, tonsillektomi, obsesif-kompulsif bozukluk



Giriş

Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar (PANDAS), A grubu β hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonları sonrasında ortaya çıkan nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Hastalığın AGBHS enfeksiyonları sırasında vücutta oluşan antikorların, bazal gangliyon antijenleri ile moleküler benzerlik göstermesi nedeniyle bu bölgeyi tutması sonucu oluştuğu düşünülüyor¹.

Etkilenen çocuklarda obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve/veya tik bozuklukları görülmektedir. OKB'de kişilerde obsesyonlar ve/veya kompulsiyonlar bulunur. Obsesyonlar subjektif olarak distrese neden olan tekrarlayan düşünceler veya görüntülerdir. Kompulsiyonlar ise distres duygusunu hafifletmek için tekrar tekrar yapılan hareketler veya mental düşüncelerdir. Hastalarda görülen diğer nöropsikiyatrik belirtiler arasında hiperaktivite, ayrılma anksiyetesi, gece korkuları, okul başarısında düşme, kişilik değişiklikleri, yatma zamanı tekrarlanan hareketler sayılabilir. PANDAS hakkındaki ilk bilimsel veriler 1978 yılında Kondo ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu tarihte yazar, boğaz enfeksiyonundan 10 gün sonra aniden tik bozukluğu başlayan 11 yaşında bir erkek çocuk tanımlamıştır. Hastanın steroid ile tedavi edildiği not edilmiştir². Hastalık 1998 yılında Swedo ve arkadaşları tarafından ilk 50 hastalık seri ile tanımlanmış ve tanı için gerekli 5 kriter ortaya konulmuştur¹. Bu kriterler;

1. OKB ve/veya tiklerin bulunması
2. Semptomların 3 yaş ile prepubertal dönemde ortaya çıkması
3. Semptomların periyodik olarak ve ani alevlenmeler şeklinde hızla gelişmesi
4. Semptomların başlangıcı ile AGBHS enfeksiyonları arasında ilişki olması
5. Alevlenmeler sırasında anormal nörolojik belirtiler bulunması (koreiform hareketler gibi) şeklinde sıralanabilir.

Bu makalede, PANDAS'lı hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve tedavi şemasında kulak burun boğaz hekiminin rolü tartışılacaktır.

A Grubu β Hemolitik Streptokok

Çocuk yaş gurubunda en sık farenjit sebebi olan bakteri AGBHS'dir. Streptokoklar kültürde zincirler veya çiftler halinde gram pozitif, katalaz negatif koklar şeklinde görülür. İnkübasyon süresi 1 ile 4 gün arasındadır. Enfeksiyon geçiren kişilerin hastalığı yaymadaki rolü tartışmalı

olmakla beraber çalışmalar nadiren etrafa yaydıklarını göstermektedir. Bulaşma genellikle havadan damlacık yolu ile olur. Mikroorganizmanın gücü ve insan direncine bağlı olarak enfeksiyonun bulaşma riski ortaya çıkar ancak ilk dönemlerinde daha bulaşıcıdır. AGBHS insan vücudunu etkileyen en az 20 çeşit ekstrasellüler madde salgılar³. En önemlileri oksijen labil bir hemolizin olan streptolizin O ve oksijen stabil bir hemolizin olan streptolizin S'dir..

AGBHS'lere bağlı akut tonsillofarenjit varlığında, klinik olarak boğaz ağrısı, ateş, halsizlik, baş ağrısı, yutma güçlüğü gibi bulgular görülebilmekte ek olarak karın ağrısı ve kusma gibi diğer sistemlere ait bulgular da eşlik edebilmektedir. Muayenede, orofarenks ve tonsillerde hiperemi, eritem, tonsillerde hipertrofi ve eksuda, yumuşak damakta peteşiler gibi bulgular ön plandadır. Ayrıca agrılı servikal lenfadenopati olur³. Otitis media, sinüzit veya peritonsiller abse gibi süpüratif komplikasyonlar ortaya çıkmazsa 3-5 gün içinde düzelir^{3,4}.

Tanı için boğaz kültürünün ekonomikliği tartışma konusu olmasına rağmen birçok merkez hala bu tetkiki AGBHS'nin uygun tedavisini belirlemede altın standart olarak kabul etmektedir³. Kültür alınırken enfeksiyonun odağına göre mutlaka tonsiller, tonsiller kriptler veya posterior farengeal duvar sürüntüsü yeterli şekilde yapılmalıdır. Hızlı antijen testlerinin bulunmasıyla ilk hekim ziyaretinde tedavi kararının verilerek hastanın tekrar görülmesi gereği ortadan kalkmıştır, ancak sensitivitesinin %70-85 arasında kalması nedeniyle kültür kadar etkili değildir.

AGBHS olgularının büyük bir bölümü tedavisiz olarak kendiliğinden geçse bile komplikasyonlar dikkate alındığında antibiyotik tedavisi endikasyonu vardır. Bu nedenle romatizmal ateş dahil süpüratif ve non süpüratif sekelleri önlenmesi ve klinik düzelmeyi hızlandırması nedeniyle antibiyotikler hastalığın tedavisinde tartışmasız olarak kullanılmalıdır. AGBHS çok sayıda antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen penisilin nerdeyse tüm vakalarda seçkin ilaç olmayı sürdürmektedir^{3,5,6}. Depo benzatin penisilin G, AGBHS tedavisinin primer tedavisi olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber en sık uygulama oral olarak 10 gün penisilin V verilmesidir³. Daha kısa süreli kullanımlar bakteriyolojik nüklelerle ilişkilidir ve non süpüratif komplikasyonlardan korunmada daha az etkilidir. Hafif seyir beklenen hastalarda makrolid seçilebilir⁷.

Antibiyoterapi ve takibe rağmen sonuç alamadığımız olgularda cerrahi seçenekler belirlemektedir. Çocuk veya erişkin olsun bu tip kronikleşen veya sık tekrarlayan olgularda bazı riskler ön plana çıkmaktadır. Bu riskler gerek hastalığın seyri esnasında olabilecek süpüratif

komplikeasyonlar, gerekse sık ilaç kullanımına bağlı olarak gündeme gelen sorunlar veya AGBHS enfeksiyonları sonrası yaşanabilen non süpüratif komplikeasyonlardır.

Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisinde, streptokokal antijenlere karşı gelişen antikorların, bazal gangliyon antijenleri ile çapraz reaksiyon göstererek kortiko-subkortikal aę disfonksiyonu meydana getirdiği düşünölmektedir¹. Enfeksiyon sonucu hastalarda antistreptolizin O ve antideoksiribonökleaz B gibi antikorlar oluşur. Oluşan bu antikorlar bazı hastalarda kalple (Romatizmal Ateş), böbrekle (Post streptokoksik glomerülo nefrit) ve beyinle (Sydenham Koresi ve PANDAS) çapraz reaksiyona girerek doku hasarına neden olur.

Patofizyolojiyi aydınlatmak için daha sonra pek çok yayın yapılmıştır. Peterson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, antistreptokokal antikor titreleri ile bazal gangliyon volümü arasında pozitif korelasyon görölmüřtür⁸. Diğer bir çalışmada, PANDAS'lı çocuklarda antinöral antikor seviyeleri yüksek bulunmuřtur⁹. Elia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akut alevlenme sırasında bazal gangliyon yapılarında manyetik rezonans ile saptanan enflamasyonun, immünomodölatör tedavi sonrası düzeldiği ve aynı zamanda semptomların ortadan kaybolduğu bildirilmiřtir¹⁰. 2010 yılında yapılmış hayvan çalışmasında deneysel olarak PANDAS oluşturulmuş fareden alınan antinöral antikorların başka bir fareye pasif transferi sonucu, transfer edilen farede motor stereotipi (amacı olmayan ve sürekli ortaya çıkan tekrarlayıcı basmakalıp davranışlar) ve anksiyete görölmüş, periventriküler immünglobülin depositleri bulunmuřtur¹¹. Buna rağmen bazı çalışmalarda, PANDAS hastalarında antinöral antikor seviyelerinde ya yükselme saptayamamış ya da bu yükselmenin PANDAS olmayan OKB olan çocuklardan ayırımı sağlayamamıştır^{12,13}. Otoantikor teorisini desteklemeyen ilginç bir makalede ise, PANDAS ve Sydenham koresi hastalarından alınan spesifik antinöral antikorların nöral hücre kültürlerindeki etkisi incelenmiş ve Sydenham koreli hastaların antikorları nöral hücrelere bağlanırken, PANDAS'lı hastaların antikorları baęlanmamıřtır¹⁴.

PANDAS'ın patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemli olabilecek diğer bir bulgu da, romatizmal ateşli hastalarda yüksek düzeylerde saptanmış olan ve B lenfositlerin yüzeyinde bulunan polimorfik bir proteine karşı gelişen bir monoklonal antikor olan D8/17B ile ilgili yapılan araştırmalardır. Yapılan bir çalışmada, bu antikor sağlıklı çocuklarda %17 oranında bulunmasına rağmen, Sydenham koreli çocuklarda %89, PANDAS'lı çocuklarda ise %85 olarak

saptanmıştır¹⁵. Ancak, romatizmal ateş veya Sydenham koresi olmayan, otizm de dahil olmak üzere diğer nöropsikiyatrik hastalığı olan çocuklarda da pozitifliği bildirilmiştir^{16,17}.

PANDAS'ın patofizyolojisi hakkındaki tartışmalar halen devam ediyor ancak en kabul göreni AGBHS enfeksiyonunun otoimmün reaksiyonu tetikleyerek antinöral antikorların gelişmesine neden olduğu ve bazal gangliyon fonksiyonlarını bozduğu şeklinde açıklanabilir. PANDAS hastalarında dolaşımda antinöral antikorlar saptanması, B hücreli lenfosit yüzey markerlarının artışı ve immünomodülatör tedaviler ile antibiyotiklere hızlı cevap vermesi bu teoriyi destekler niteliktedir²².

PANDAS'ın tek bir klinik antite olup olmadığı da netlik kazanmamıştır. Patofizyolojisinin, etkilenen organın ve klinik bulguların Sydenham koresine çok benzemesi nedeniyle, PANDAS'ın Sydenham koresinin bir alt grubu olabileceği düşünülebilir. Hastalık tanımlandığından bu yana geçen 15 yıldan fazla süredir birçok yazar tarafından araştırılmıştır. Swedo ve arkadaşları tarafından tanımlanan tanı kriterleri, birçok yazar tarafından eleştirilmiş ve bu kriterlerin diğer çocukluk çağı OKB ve tik bozukluklarından ayırımı yapmada yetersiz kaldığı savunulmuştur. AGBHS insidansının çocukluk çağında yüksek olması nedeniyle PANDAS ile ilişkisi, pekala rastlantısal olabilir. Ayrıca otoimmün yanıt teorisi yerine AGBHS ve/veya viral enfeksiyonlara karşı gelişen stres de, bu bulgulara neden olabilir. Singer'ın yaptığı çalışmada 12 PANDAS hastasının akut alevlenme öncesinde, sırasında ve sonrasında kan örnekleri alınmış ve klinik bulgular ile otoimmün markerlar arasında korelasyon bulunamamıştır²³. Benzer şekilde 15 PANDAS hastasında antibazal gangliyon antikorları aranmış ancak kontrol hastaları ile arasında istatistiksel fark bulunamamıştır²⁴.

Semptomatoloji

Çocukluk çağı OKB ve tik görülme insidansı sırasıyla %2-3 ve % 1-4 arasında değişmektedir¹⁸⁻²⁰. Bunların sıklıkla bir arada görüldüğü bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda PANDAS hastalarında en sık rastlanan obsesyonlar; kontaminasyon, kendine veya başkasına zarar verme, simetri, cinsel ve dini düşünceler şeklinde iken, en sık görülen kompulsiyonlar; el yıkama, kontrol etme, dokunma, sayı sayma, tekrar etme şeklindedir²¹.

Tik bozuklukları, tekrarlayıcı, ani ve amaçsız hareketler ya da sesler olarak tarif edilmektedir. Tikler basit tek hareket veya ses şeklinde görülebilirken, kompleks ve amaçlı gibi görünen

hareketler şeklinde de görülebilir. Bunlar içinde en sık; göz kırpmaya, omuz silkme, yüz kıvrım, dokunma, boğaz temizleme ve burun çekme görülür²¹.

Akut alevlenmeler sırasında görülen diğer psikiyatrik semptomlar arasında; yeni başlayan idrar kaçırma, ayrılma anksiyetesi, hiperaktivite, kişilik değişiklikleri, iritabilite, el yazısının kötüleşmesi ve matematik becerilerinin gerilemesi sayılabilir²¹. PANDAS hastalarındaki bu klinik bulguların AGBHS enfeksiyon ile ilişkili olarak akut alevlenmeler şeklinde görüldüğü bildirilmektedir. Hastalar enfeksiyonsuz dönemde ya asemptomatiktir ya da semptomları minimal düzeydedir.

Tedavi

Çocukluk çağı tik bozukluklarının tedavisinde en sık kullanılan ajanlar arasında α adrenerjik agonistler (klonidin, guanfazin) ve dopamin reseptör antagonistleri (pimozid, haloperidol) yer almaktadır²⁵. OKB tedavisi için ilk seçenek ise selektif serotonin reuptake inhibitörleridir²⁶. Selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin bu tedavi edici etkisi yanında antiinflamatuar etkisi de mevcuttur ve bu etkiyi interferon- γ üretimini baskılayarak oluşturduğu bildirilmiştir²⁷.

Nöropsikiyatrik bulgular olsun olmasın, antibiyotikler AGBHS enfeksiyonu tedavisinde endikedir. Murphy ve arkadaşlarının 12 yeni tanı PANDAS hastası üzerinde yaptığı çalışmada, 10 günlük antibiyotik tedavisinin OKB semptomlarında 5-21 içinde iyileşme sağladığını göstermiştir²⁸. Proflaktik antibiyotik kullanımı ise enfeksiyon sıklığını azaltarak akut alevlenmelerin önlenmesi için denenmiştir. 37 çocuğun dahil olduğu 8 ay süren placebo kontrollü çalışmada, Penisilin V'nin semptomları baskılamadığı ve enfeksiyon sıklığını azaltmadığı bildirilmiştir²⁹. Bir diğer çalışmada ise PANDAS'lı çocuklara 12 süreyle Penisilin V veya azitromisin, proflaksi amacıyla verilmiş ve bir önceki yıl geçirilen enfeksiyon ve akut alevlenme sıklığı proflaksi sonrası karşılaştırılmış ve enfeksiyon sıklığının %96, nöropsikiyatrik bulguların %61 oranında azaldığı bildirilmiştir³⁰. Ancak hasta sayısının yetersizliği, placebo kontrolünün olmaması ve önceki yıla ait verilerin retrospektif yöntem ile elde edilmesi çalışmanın gücünü düşüren etkenler olarak not edilmiştir.

Hastalığın otoimmün temelde geliştiği düşüncesi, dolaşımdaki otoantikörlerin eradikasyonu ile semptomlarda iyileşme sağlanabileceği hipotezini ortaya atmıştır. Bu amaçla immünomodülatör tedaviler denenmiştir. Plasma exchange ve intravenöz immünglobülin

uygulanması araştırılan yöntemler olmuştur. 29 hastanın dahil olduğu ve OKB ve tik bozukluklarının tedavisi için plazma exchange ya da intravenöz immünglobülin uygulanan bir çalışmada, semptomların kontrol altına alındığı rapor edilmiştir³¹. Türkiye'de yayınlanan bir makalede ise 4 hastanın plazma exchange ile tedavi edildiği bildirilmiştir³².

OKB tedavisi için kullanılan bir diğer yöntem ise bilişsel-davranışçı terapilerdir. Bilişsel-davranışçı terapiler, yaşam problemleri için öğrenme kuramlarını uygulayarak, bireylerin günlük yaşamlarında karşılaştıkları güçlüklerin üstesinden gelmelerine yardım etmeyi amaçlar. Bu terapi teknikleri bireyin baş etme becerilerini genişleterek kişisel gelişimine ve hastalıkla ilgili yaşantılara uyum göstermesine yardım edebilir. Storch ve arkadaşları, 7 PANDAS hastasına 3 hafta boyunca bilişsel-davranışçı terapi uygulamış ve 6 hastada olumlu bulgular elde etmiştir³³. Uzun dönem takiplerde ise bu 6 hastanın 3'ünde klinik iyileşme devam etmiştir.

PANDAS'ın streptokokal boğaz enfeksiyonları ile ilişkisi nedeniyle tedavide kulak burun boğaz hekimlerinin de etkin rol oynayabileceği, özellikle rekürren tonsillit geçiren ya da geçirilen streptokok enfeksiyonu sonrası nöropsikiyatrik bulgular gelişen hastalarda, kaynağın eradikasyonu amacıyla tonsillektominin etkin bir tedavi olabileceği düşünülmüştür. 2001 yılında ilk olarak Orvidas ve arkadaşları tarafından antibiyotik tedavisine rağmen düzelmeyen 2 PANDAS hastasına tonsillektomi uygulanmış ve 11 aylık takip sonrası OKB ve tik bozukluğu saptanmamıştır³⁴. Benzer şekilde Heubi ve arkadaşları, 9 ve 10 yaşında kardeş olan 2 PANDAS hastasına tonsillektomi uygulamış ve OKB ve tiklerin düzeldiğini rapor etmiştir³⁵. İspanya'da 2008 yılında uyku apneli bir PANDAS hastasına tonsillektomi uygulanmış ve operasyon sonrası hem apnelerin hem de oküler tiklerin düzeldiği bildirilmiştir³⁶. Fusco ve arkadaşları, 3 yıldır PANDAS tanısı ile izlenen ve rekürren tonsillit nedeniyle sık alevlenmeler ile seyreden 11 yaşındaki çocuğa uygulanan tonsillektomi sonrası semptomların kontrol altına alındığını bildirmiştir³⁷. Yakın zamanda yayınlanan bir makalede, rekürren tonsillit nedeniyle semptomları kontrol altına alınamayan, antibiyotik ve SSRI tedavisinden yarar görmeyen hastaya tonsillektomi uygulanmış, anksiyete ve tiklerin düzeldiği rapor edilmiştir³⁸. Ancak 2013 yılında yapılan çalışmada, OKB ve/veya tikleri olan 112 hasta (PANDAS ve PANDAS olmayan) daha önce tonsillektomi ve/veya adenoidektomi geçirip geçirmediğine göre 2 gruba ayrılmıştır. Sonuçta cerrahinin ne semptom ciddiyetini ne de antikor titrelerini etkilemediği ve cerrahi grubunun tonsillektomi ve/veya adenoidektomiden fayda görmediğini belirtmiştir. Bu çalışma, PANDAS hastalarına spesifik olmaması rağmen sonuçlar kısmında cerrahinin PANDAS

hastalarında etkisiz olduğunu belirtmiştir. Ayrıca tonsillektomi olmadan sadece adenoidektomi geçiren hastalarında cerrahi grubunda değerlendirilmesi sonuçların güvenilirliğini olumsuz etkilemektedir³⁹.

Sonuç

PANDAS patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmesi, etkin tedavi protokollerinin geliştirilmesinin önünde büyük engel teşkil etmektedir. Hastalığın boğaz enfeksiyonları sonucu gelişmesi hem medikal hem de cerrahi tedavi açısından kulak burun boğaz hekimini yakından ilgilendirmektedir. Orofarengeal enfeksiyon hastalarının ülkemizde yoğunlukla kulak burun boğaz hekimine başvurduğu göz önüne alındığında, rekürren tonsillit nedeniyle kulak burun boğaz kliniğine başvuran ve nöropsikiyatrik belirtiler gösteren hastalar dikkatle değerlendirilmeli, şüphe halinde çocuk psikiyatrisi görüşü alınarak hastaların tedavisi birlikte planlanmalıdır. Bu koordinasyon, çoğu deneysel olan PANDAS tedavi yöntemlerinin etkinliğini göstermek için yapılması gereken çok merkezli, daha fazla hasta sayısı içeren kontrollü çalışmaları mümkün kılacaktır. Şu an için, bu tip çalışmaların yokluğunda ve yeterli bilimsel veri olmadan uygulanacak tonsillektomi için ebeveynlerle iyi iletişim kurulmalı ve beklentilerin daha gerçekçi olması sağlanmalıdır.

Plasma exchange ve intravenöz immünglobülin tedavisinin akut alevlenme dönemindeki etkileri umut vericidir. Ancak bu tedavilerin oldukça pahalı olması nedeniyle ancak diğer tedavi yöntemlerinin etkili olmadığı hastalarda kullanılması uygun olacaktır. Bu ajanların rutin kullanılması, sınırlı imkanların israfı ve hayati hastalıkların tedavisi için ulaşılabilirliğinin zorlaşması nedeniyle mümkün görünmemektedir. Hastalığın patofizyolojik sürecinin aydınlatılması için prospektif, uzun süreli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sürecin aydınlatılması, çoğu tümdengelim yöntemiyle verilen tedavi protokollerinin daha bilimsel zemine oturtulmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155:264–71.
2. Kondo K, Kabasawa T. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Ann Neurol*. 1978;4:387.

3. Darrow DH: Infectious and inflammatory illness of the oral cavity and pharynx. In *Textbook Pediatric Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery* (Eds. CSouza, J Stankiewicz, PK Pellitteri):61-86. San Diego, Singular Pub, 1999.
4. Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In *Pediatric Otolaryngology 4th edition* (Ed CW Cummings). Philadelphia, Elsevier, 2005.
5. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA*. 1985;253:1271-74.
6. Marshall T. A review of tonsillectomy for recurrent throat infection. *Br J Gen Pract*. 1998;48:1331-5.
7. Mouton Y, Senneville E. Broad-versus narrow-spectrum antibiotic use - the role in vitro testing and its correlation with clinical efficacy. *Postgrad Med J*. 1992;68: 68-72.
8. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:364-72.
9. Dale RC, Heyman I, Giovannoni G, Church AW: Incidence of antibrain antibodies in children with obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;187:314-9.
10. Elia J, Dell ML, Friedman DF, Zimmerman RA, Balamuth N, Ahmed AA et al. PANDAS with catatonia: A case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:1145-50.
11. Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G et al. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry*. 2010;15:712-26.
12. Gause C, Morris C, Vernekar S, Pardo-Villamizar C, Grados MA, Singer HS. Antineuronal antibodies in OCD: comparisons in children with OCD-only, OCD+chronic tics and OCD+PANDAS. *J Neuroimmunol*. 2009;214:118-24.
13. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. Serum auto antibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci*. 2009;276:45-8.
14. Brilot F, Merheb V, Ding A, Murphy T, Dale RC. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. *Neurology*. 2011;76:1508-13.
15. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry*. 1997;154:110-2.

16. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC Jr, Ayoub EM, Dalal M et al. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry*. 1997;154:402-7.
17. Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, DeCaria CM et al. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry*. 1999;156:317-20.
18. Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8:445-60.
19. Mason A, Banerjee S, Eapen V, Zeitlin H, Robertson MM. The prevalence of Tourette syndrome in a main stream school population. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:292-6.
20. Fallon T Jr, Schwab-Stone M. Methodology of epidemiological studies of tic disorders and comorbid psychopathology. *Adv Neurol*. 1992;58:43-53.
21. Bernstein GA, Victor AM, Pipal AJ, Williams KA. Comparison of clinical characteristics of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections and childhood obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20:333-40.
22. Singer HS. PANDAS and immunomodulatory therapy. *Lancet*. 1999;354:1137-8.
23. Singer HS, Gause C, Morris C, Lopez P; Tourette Syndrome Study Group. Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics*. 2008;121:1198-205.
24. Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH. Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov Disord*. 2004;19:406-15.
25. Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, Meyer L, Wachtel C, Anam S et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and at a specialty clinic. *Pediatrics*. 2008;122:273-8.
26. Grados M, Scahill L, Riddle MA. Pharmacotherapy in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 1999;8:617-34.
27. Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Seki Y, Ohkuri T et al. Inhibitory effects of SSRIs on IFN- γ induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:1306-16.
28. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:356-61.
29. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1564-71.
30. Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2005;57:788-92.

31. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354:1153–8.
32. Beşiroğlu L, Ağargün MY, Ozbebit O, Sözen M, Dilek I, Güleç M. Therapeutic response to plasmapheresis in four cases with obsessive-compulsive disorder and tic disorder triggered by streptococcal infections. *Turk Psikiyatri Derg*. 2007;18:270-6.
33. Storch EA, Murphy TK, Geffken GR, Mann G, Adkins J, Merlo LJ et al. Cognitive-behavioral therapy for PANDAS-related obsessive-compulsive disorder: findings from a preliminary wait list controlled open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:1171–8.
34. Orvidas LJ, Slattery MJ. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of otolaryngologist. *Laryngoscope*. 2001;111:1515–9.
35. Heubi C, Shott SR. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections—an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:837–40.
36. Batuecas Calerio A, Sanchez Gonzalez F, Santa Cruz Ruiz S, Santos Gorjon P, Blanco Perez P. PANDAS Syndrome: a new tonsillectomy indication? *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59:362–3.
37. Fusco FR, Pompa A, Bernardi G, Ottaviani F, Giampà C, Laurenti D et al. A case of PANDAS treated with tetrabenazine and tonsillectomy. *J Child Neurol*. 2010;25:614-5.
38. Alexander AA, Patel NJ, Southammakosane CA, Mortensen MM. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:872-3.
39. Murphy TK, Lewin AB, Parker-Athill EC, Storch EA, Mutch PJ. Tonsillectomies and adenoidectomies do not prevent the onset of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:834-8.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Emrah Kara
Süleymaniye mah. 3. sok.
Yüksel Apt K:3 D:3
İskenderun, Hatay, Turkey
e-mail:dremrahkara@gmail.com