








## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(3):503-512

doi: 10.26559/mersinsbd.1365448

# İlaç kullanmayan ve komorbiditesiz çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunda serum enflamatuar parametrelerinin değerlendirilmesi

 Pelin DAĞ<sup>1</sup>,  Gülen GÜLER AKSU<sup>2</sup>,  Lülüfer TAMER<sup>3</sup>,  Bahar TAŞDELEN<sup>4</sup>,  
 Asena Ayça ÖZDEMİR<sup>3</sup>,  Şenay BALCI<sup>4</sup>,  Fevziye TOROS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğt. Arş. Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağl. ve Hast. Bölümü, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD., Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Mersin, Türkiye

<sup>4</sup>Mersin Ü. Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü, Mersin, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Obsesif ve kompulsif bozukluğun etiyopatogenezinde inflammatuar süreçlerin olası rolüne ilişkin veriler giderek artmaktadır. Bu verilere dayanarak yaptığımız bu çalışmada, obsesif kompulsif bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde serum inflammatuar parametrelerini değerlendirmeyi, sonuçları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı ve bu parametreler ile bozukluğun şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** DSM-V tanı kriterlerine göre komorbid bozukluğu olmaksızın obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan çocuk ve ergenlerde beyaz kan hücresi sayısı, ferritin, c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, interlökin 1 (IL-1), interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-  $\alpha$ ) düzeyleri incelenmiş ve sonuçlar sağlıklı çocuk ve ergenlerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen tüm bireylere Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği uygulanmış ve saptanan inflammatuar parametre düzeyleri ile çalışma grubunun semptom şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Gruplar arasında sosyodemografik farklılık bulunmadı. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, IL-10 düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Semptom şiddeti ile herhangi bir parametre arasında ilişki bulunmadı. Ferritin seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermezken, demir eksikliğini gösteren düşük ferritin seviyelerinin tespit edilme oranı hasta grubunda daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, OKB hastalarının ferritin düzeyleri ile kompulsiyon skorları arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, OKB etyolojisinde olası inflamasyon durumunu saptamak için beyaz kan hücresi sayımı, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin kullanılabilirliğini desteklemektedir. Bu çalışma, serum sitokin seviyelerindeki değişikliklerin etiyolojik değerlendirme için önemli olabileceğini ortaya koyacak daha ileri çalışmalara duyulan ihtiyacı yinelemiştir. Öte yandan, literatürde OKB hastalarında demir eksikliğunun sağlıklı bireylere göre daha fazla görülebileceğini ve bu durumun OKB'nin şiddetini artırabileceğini gösteren ilk çalışmadır. Dolayısıyla, demir eksikliği OKB'nin semptom şiddetini etkileyebilir, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obsesif-kompulsif bozukluk, çocuk ve ergen, ferritin, prokalsitonin, inflamasyon

**Yazının geliş tarihi:** 24.09.2023

**Yazının kabul tarihi:** 19.10.2023

**Sorumlu yazar:** Pelin Dağ, Mersin Şehir Eğt. Arş. Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Mersin, Türkiye. Tel: 0531 9927833, E-posta: drpelindag@yahoo.com

**\*\*Not:** Bu çalışma 06.02.2019 tarihinde kabul edilen "Çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğunda serum inflammatuar parametrelerinin değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

## Evaluataion of serum inflammatory parameters in drug naive comorbidity free childhood obsessive compulsive disorder

### Abstract

**Aim:** There is growing data on the possible role of inflammatory processes in the etiopathogenesis of obsessive and compulsive disorder (OCD). In this study based on these data, we aimed to evaluate serum inflammatory parameters in children and adolescents with the OCD, compare results with healthy controls, and evaluate the relationship between these parameters and the severity of the disorder. **Method:** The number of white blood cell counts, ferritin, c-reactive protein (CRP), procalcitonin, interleukin 1(IL-1), interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), interleukin 10 (IL-10) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-  $\alpha$ ) levels were studied in children and adolescents with the OCD without comorbid disorder and the results were compared with the results from the healthy children and adolescents. Also, the relationship between levels of inflammatory parameters and the symptom severity of OCD was evaluated. **Results:** No sociodemographic differences were found between groups. While no significant difference was found between the groups in terms of other parameters, IL-10 levels were significantly higher in the patient group. No relation was found between symptom severity and any parameters. While ferritin levels did not show any difference between the groups, the rate of detection of low ferritin levels that show iron deficiency was higher in the patient group and this difference was statistically significant. Furthermore, a negative correlation was found between ferritin levels and compulsion scores of OCD patients. **Conclusion:** The results of this study do not support the availability of white blood cell count, CRP, and procalcitonin levels to detect possible inflammation status in the etiopathogenesis of OCD. This study reiterated the need for further studies to evaluate changes in serum cytokine levels may be important for the etiological evaluation. On the other hand, it is the first study in the literature showing that iron deficiency may be seen more in OCD patients than healthy individuals and this may increase the severity of OCD. Thus, iron deficiency may effect the symptom severity of OCD, further studies are needed on this area.

**Keywords:** Obsessive-compulsive disorder, child and adolescent, ferritin, procalcitonin, inflammation

### Giriş

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), akademik ve sosyal yeti yitimine neden olan yaygın bir psikiyatrik bozukluktur.<sup>1</sup> Obsesyonlar rahatsız edici, tekrarlayıcı, yönlendirici ve genellikle inatçı düşünceler olarak tanımlanmaktadır. Kompulsiyonlar ise obsesyonların neden olduğu kaygı ve gerginliği azaltmaya yönelik tekrarlayıcı zihinsel ve/veya fiziksel eylemler olarak tanımlanmaktadır. OKB'nin yaygınlığı kültürel faktörlerden bağımsızdır ve yaşam boyu yaygınlığının genel popülasyonda %2-3 olduğu tahmin edilmektedir.<sup>2</sup>

Bozukluğun etiolojisi kesin olmamakla birlikte, bağışıklık mekanizmalarındaki değişikliklere dair kanıtlar giderek artmaktadır.<sup>3</sup> Sydenham

Koresi olan çocuklarda daha fazla OKB bulunması ve OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla anti-bazal ganglion antikoru bulunması, OKB etiolojisinde immün değişikliklerin olası rolünü desteklemektedir.<sup>4</sup> Yine, streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık (PANDAS), streptokok enfeksiyonunu takiben ani OKB ve/veya tik başlangıcı ile karakterize bir çocukluk çağı hastalığıdır. Viral enfeksiyonları takiben OKB ve tik bozukluklarının tanımlanması, çocukluk çağı başlangıçlı OKB vakalarında streptokok dışı enfeksiyonun rolünü destekleyebilir.<sup>5</sup> Bu nedenle, inflamasyona karşı sistemik yanıtın değerlendirilmesinin OKB'nin tanı ve

tedavisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Sitokinler inflamasyonda, hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan polipeptitlerdir.<sup>6</sup> Bazı sitokinler hem mikroglia hem de periferik hücreler tarafından üretilir ve inflamasyona verilen yanıtta rol alır, bazı sitokinler ise periferik olarak üretilir ve merkezi sinir sistemindeki reseptörleri aracılığıyla etkinlik gösterebilir.<sup>7</sup> Böylece, merkezi sinir sistemi monoamin dengesindeki değişiklikler bozulmaya neden olabilir.<sup>8</sup>

Prokalsitonin sistemik enflamatuvar durumun bir belirteçidir ve sağlıklı bireylerde 1 ng/mL'nin altında olması beklenir.<sup>9</sup> Prokalsitonin düzeyleri bazı psikiyatrik bozukluklar için değerlendirilmiş olsa da hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>10</sup> Bu sonuçlar, özellikle akut alevlenme sırasında OKB için prokalsitonin düzeylerinin araştırılmasının önemine işaret edebilir.

Bu çalışmanın amacı, DSM-V kriterlerine göre OKB tanısı konan ve ilaç kullanmayan çocuk ve ergenlerde inflamasyon belirteçlerini değerlendirmektir. Bu amaçla, ilaç naif komorbiditesi olmayan OKB hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Beyaz kan hücresi sayısı, ferritin, c-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, interlökin 1 (IL-1), interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interlökin 10 (IL-10), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeyleri değerlendirildi ve sonuçlar sağlıklı çocuk ve ergenlerle karşılaştırıldı. Sitokin düzeyleri ile OKB semptom şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın hipotezi, OKB'li çocuk ve ergenlerde serum inflamasyon belirteçlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olacağı şeklinde kurulmuştur.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 01.11.2017-01.11.2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya başlamadan önce

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2017/503 sayılı karar ile onay alınmıştır.

5-18 yaş arası tüm katılımcılarla aynı klinisyen tarafından K-SADS-PL-DSM-5-T ile görüşme yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; ilk kez DSM-5 tanı ölçütlerine göre OKB tanısı almış olmak, gönüllülerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu almak, 5-18 yaş arasında olmak (5 ve 18 yaş dahil), herhangi bir ilaç kullanmamak, nörolojik, genetik veya kronik tıbbi hastalığı veya kanseri olmamak, obez olmamak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmamaktır. Psikiyatrik rahatsızlığı olmamak, çalışmaya katılmayı reddetmek, 5 yaş altı veya 18 yaş üstü olmak, herhangi bir ilaç kullanmak, tıbbi bir hastalığı olmak, obez olmak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmak dışlama kriterleriydi. Böylece kriterlere uyan 23 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için dahil edilme kriterleri; herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak, gönüllülerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu almak, 5-18 yaş arasında olmak (5 ve 18 yaş dahil), herhangi bir ilaç kullanmamak, nörolojik, genetik veya kronik bir tıbbi hastalığı veya kanseri olmamak, obez olmamak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmamaktır. Psikiyatrik bir rahatsızlığı olmak, çalışmaya katılmayı reddetmek, 5 yaş altı veya 18 yaş üstü olmak, herhangi bir ilaç kullanmak, tıbbi bir hastalığı olmak, obez olmak, başvuru sırasında herhangi bir bulaşıcı hastalığı olmak dışlama kriterleriydi. Herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 22 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan çocuklardan ve ailelerinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Gönüllüler ve ebeveynleri ile yüz yüze görüşme tekniği ile görüşülmüştür. Araştırmacılar tarafından geliştirilen bilgi formu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, doğum zamanı, çocuğun emzirme dönemi, ebeveynin sağlık durumu, semptomların başlama zamanı, semptomların süresi, semptomların genel niteliği, boy, kilo gibi klinik özellikler kaydedilmiştir. Psikiyatrik görüşmenin ardından tüm katılımcılara Yale-

Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği de uygulanmıştır. Ölçekler her gönüllüye aynı klinisyen tarafından uygulanmış ve kan örnekleri aynı gün toplanmıştır.

Ferritin, CRP ve prokalsitonin düzeyleri ve tam kan sayımı 1 saat içinde çalışıldı. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  analizleri için örnekler analiz gününe kadar -80°C dondurucuda saklanmıştır. Tüm katılımcılardan örnekler toplandıktan sonra merkezin laboratuvarında IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- $\alpha$  çalışılmıştır.

#### İstatistiksel Analiz

IL-4 değerleri açısından OKB grubu ile kontrol grubu arasındaki en küçük anlamlı farkın 1,09 birim olması durumunda, %5 Tip I hata ve %80 güç ile her bir grup için en az 19, toplamda 38 bireyin çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır<sup>4</sup>. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımlarını sağlayan değişkenler Avg  $\pm$  SD olarak özetlenirken, varsayımı sağlamayan değişkenler medyan [min.-maks.] olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Normal dağılım varsayımı durumunda Student's *t*-testi, iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney *U* testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında dağılım hipotezi sağlandığında ANOVA ve Bonferroni testleri post hoc olarak, Kruskal Wallis ve Dunn testleri post hoc olarak kullanılmıştır. İki sürekli yapı değişkeni arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, CRP, ferritin, prokalsitonin, kan sayımı kitleri için finansal destek Mersin Üniversitesi 2018-1-

TP3-2876 Bilimsel Araştırmaları Destekleme Projesi tarafından sağlanmıştır.

#### Bulgular

Grupların yaş ortalaması benzerdi (OKB:  $12.45 \pm 3.06$ , kontrol grubu:  $11.91 \pm 3.30$ ,  $p=0.572$ ). OKB grubundaki erkeklerin oranı %21.7 ( $n = 5$ ), kızların oranı %78.3 ( $n = 18$ ) idi. Kontrol grubundaki erkeklerin oranı %22.7 ( $n = 5$ ), kızların oranı ise %77.3'tür ( $n = 17$ ). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.609$ ). Gruplar arasında doğum süresi, ortalama emzirme süresi, ebeveynlerin psikiyatrik ve tıbbi sağlık durumları açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

OKB grubunda YBOCS toplam puanı  $21.39 \pm 6.31$  idi. Ortalama kompulsiyon puanı  $10.30 \pm 3.64$ ; ortalama obsesyon puanı  $11.08 \pm 4.23$  idi. OKB grubunda 21 hastada (%91.3) kirlenme, 16 hastada (%69.6) zarar verme ve 16 hastada (%69.6) dini obsesyonlar (%21.3) vardı. Bu obsesyonlar çalışma grubunda en sık görülen obsesyonlar olmuştur. En yaygın kompulsiyonlar ise kontrol etme ( $n: 20$ , %87.0), yıkama/temizleme ( $n: 17$ , %73.9) ve tekrarlayan ritüel davranışlar ( $n: 15$ , %65.2) olarak ortaya çıkmıştır.

Beyaz kan hücreleri, ferritin, c-reaktif protein, prokalsitonin, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  düzeyleri gruplar arasında benzerdi. Hasta ve sağlıklı gruplar arasında IL-10 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p = 0.031$ ) (Tablo 1).

Ferritin düzeyleri ile toplam kompulsiyon skorları arasında orta düzeyde ve negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $r = -0.447$ ,  $p = 0.032$ ). Diğer inflamatuvar parametreler ile YBOCS kompulsiyon skorları arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 2).

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n=22			Hasta Grup n=23			p
	Median	Percentiles		Median	Percentiles		
		25	75		25	75	
Procalcitonin	.08	.01	.17	.06	.03	.19	0.973
CRP	.38	.29	.94	.78	.20	2.12	0.467
WBC	6.84	5.36	8.20	6.68	5.90	8.66	0.489
Ferritin	17.60	13.00	26.85	23.10	7.40	31.00	0.964
IL1	1.45	1.39	1.52	1.42	1.40	1.53	0.892
IL10	13.79	12.80	14.62	15.28	13.65	17.65	<b>0.031</b>
IL2	23.12	22.56	24.61	23.39	21.88	24.24	0.910
IL6	.390	.33	.54	.38	.30	.77	0.683
IL8	8.08	7.58	9.23	8.43	7.57	17.07	0.340
TNF $\alpha$	9.79	7.64	12.83	10.37	8.49	12.07	0.803

**Tablo 2.** OKB hastalarında enflamatuvar parametreler ile Obsesyon, Kompulsiyon ve Toplam YBOCS skorları arasındaki korelasyon analizi

		YBOCS (Comp)	YBOCS (obs)	YBOCS (total)
Procalcitonin	r	-.067	.081	-.042
	p	.762	.713	.850
CRP	r	.209	.062	.099
	p	.338	.779	.653
WBC	r	.092	.039	.041
	p	.675	.859	.852
Ferritin	r	-.447	-.121	-.344
	p	<b>.032</b>	.584	.108
IL1	r	.191	.023	.138
	p	.382	.916	.529

**Tablo 2'nin devamı...** OKB hastalarında inflamatuvar parametreler ile Obsesyon, Kompulsiyon ve Toplam YBOCS skorları arasındaki korelasyon analizi

		YBOCS (Comp)	YBOCS (obs)	YBOCS (total)
IL10	r	-.011	.066	.097
	p	.961	.763	.661
IL2	r	.291	.060	.267
	p	.179	.786	.219
IL6	r	-.097	-.100	-.098
	p	.659	.650	.657
IL8	r	.075	.059	.102
	p	.735	.790	.642
TNF- α	r	.112	-.256	-.126
	p	.612	.238	.567

r: Korelasyon katsayısı

YBOCS (comp): Yale Brown Obsesif Kompulsif Semptom Ölçek Kompulsiyon Skoru

YBOCS (obs): Yale Brown Obsesif Kompulsif Semptom Ölçek Obsesyon Skoru

YBOCS (total): Yale Brown Obsesif Kompulsif Semptom Ölçek Toplam Skoru

OKB grubunda 9 hasta ve kontrol grubunda 2 hasta 12 ng/ml'den düşük ferritin seviyesine sahipti. Ortalama ferritin seviyeleri gruplar arasında benzer olmakla

birlikte, 12 ng/ml'den düşük ferritin değerlerine sahip hasta oranı hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti (p = 0.019) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Çalışma gruplarında düşük ferritin tespit oranlar

	Kontrol Grubu n(%)	Hasta Grup n(%)	p
Ferritin<12	2 (%9.09)	9 (%39.13)	<b>0.019</b>
Ferritin>12	20 (%90.91)	14 (%60.87)	
Toplam	22	23	

## Tartışma

OKB etiyojisi bilinmeyen bir ruhsal bozukluktur, ancak son yıllarda immün mekanizmalarda değişiklikler olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Çocuk ve ergenlerde komorbiditesi olmayan OKB olgularında sitokin ve diğer inflamatuvar parametrelerle ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Bazı çalışmalar OKB'nin olası immün etiyojisini desteklemekte ancak negatif bulgular sunmaktadır. Olumsuz sonuçlar bildiren çalışmalar OKB etiyojisinde olası otoimmün değişiklikleri dışlayamaz. Ayrıca, bazı yazarlar bu sitokinlerin sadece bozukluğun başlangıcında ve geçici olarak üretilebileceğini fark etmiştir.<sup>11</sup>

OKB'nin çocukluk çağında erkek hastalarda kız hastalara göre daha sık görüldüğü birçok kez gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda örneklem grubu çoğunlukla kadın hastalardan oluşmaktaydı. Bunun nedeni, bu çalışmanın bir toplum taraması veya prevalans çalışması olmaması olabilir. Öte yandan, erkek hastalarda komorbidite görülme olasılığı daha yüksektir. Çalışma gruplarımızın eş tanı almamış hastalardan oluşması, bu çalışma gruplarının çoğunlukla kızlardan oluşmasının bir başka nedeni olabilir.<sup>12</sup>

Genel literatürle tutarlı olarak bizim çalışmamızda da en yaygın obsesyonlar kirlilik, zarar verme ve din ile ilgiliydi. En sık görülen kompulsyonlar ise yıkama/temizleme, kontrol etme ve tekrarlayan törensel davranışlardır.<sup>13</sup>

Bu çalışmada, beyaz kan hücresi sayısının ilaç kullanmayan, komorbiditesi olmayan OKB hastaları ile sağlıklı kontrollere benzer olduğu bulunmuştur. Psikiyatrik hastalıklarda beyaz kan hücrelerinin sayısı ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Beyaz kan hücresi sayısı ölçümünün faydalı bir parametre olduğu açıktır. Hemen her merkezde yapılabilir, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Ancak toplam beyaz kan hücresi sayısı psikiyatrik hastalıklar için yararlı görünmemektedir. Öte yandan, psikiyatrik bozukluklarda beyaz hücre alt tiplerini değerlendiren çalışmalarda umut verici bulgular, daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.<sup>14,15</sup>

Ferritinin normal referans aralığı yaşa ve cinsiyete göre değişir, ancak 12 ng/ml'nin altındaki değerlerin demir eksikliğine işaret ettiği kabul edilir. Ayrıca, ferritin bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar durumlarda çok yüksek değerlere ulaşabilir.<sup>16</sup> Birçok çalışma düşük serum ferritin düzeylerinin mevcut psikiyatrik bozukluğu şiddetlendirdiğini öne sürse de OKB hastalarında ferritin düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>17</sup>

Literatürde, Tourette Sendromlu (TS) çocukların ferritin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda TS'li hastaların ferritin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup> TS'li çocuklarda düşük ferritin düzeylerinin tik şiddeti ve tedaviye yanıt derecesi ile ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin OKB komorbiditesi için tespit edilemediği belirtilmiştir. Yine 2013 yılında yapılan bir çalışmada çocukluk çağında demir eksikliği tanısı alan çocuklarda birçok psikiyatrik bozukluk görülme olasılığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ancak OKB için bu riskin saptanmadığı belirtilmiştir.<sup>19</sup> Bu çalışmada ferritin düzeyleri bir akut faz reaktanı olarak değerlendirilmiş olsa da çalışmanın bulguları ferritin düzeylerinin OKB hastalarında inflamasyonun bir göstergesi olarak yararlı olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, demir eksikliğine işaret eden düşük ferritin düzeylerine sahip olma oranı hasta grubunda daha yüksektir. Ayrıca, bu çalışmanın sonuçlarına göre, demir eksikliğinin şiddeti OKB'nin kompulsyon şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Benzer bulgular çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarını inceleyen birçok çalışmada da tekrarlanmıştır. Çalışmamızın sonuçları bu bulgunun OKB hastaları için de geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre demir eksikliği halen dünyada en sık görülen beslenme yetersizliğidir.<sup>20</sup> Genel literatür göz önüne alındığında, OKB'nin altta yatan etiyojisinden demir eksikliğini sorumlu tutan indirgemeci yaklaşımdan ziyade, demir

eksikliğinin çocukluk çağında OKB dahil birçok psikiyatrik bozukluğun klinik şiddetini artırabileceği vurgulanmalıdır. Oldukça yaygın ve kolay tedavi edilebilir bir hastalık olan demir eksikliği, OKB gibi kronik, dirençli psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda genel popülasyona göre daha sık görülmekte ve semptom şiddetini artırabilmektedir. Bu çalışmanın en çarpıcı bulgularından biri olarak görülebilir. Psikiyatrik yakınmalarla başvuran çocuklarda serum ferritin düzeylerinin değerlendirilmesi, klinik belirtileri şiddetlendirebilecek ve tedavi yanıtını etkileyebilecek demir eksikliği anemisinin kaçınmak için önemli bir yaklaşımdır. Psikiyatrik bozukluklarda demir eksikliği tedavisinin tedaviye yanıtı artırdığını gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, OKB hastalarında demir eksikliği tedavisinin olası etkisini araştıran çalışmalar tasarlanmalıdır.

Son yıllarda, psikiyatrik bozuklukların olası immün mekanizmalarına ilişkin kanıtların artması nedeniyle, psikiyatrik bozukluklarda serum CRP düzeyleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. OKB hastalarında serum CRP düzeylerini değerlendiren çok az sayıda çalışma vardır. Luo ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, OKB ve/veya TS'li çocuk hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>21</sup> Dolayısıyla mevcut sonuçlar ışığında OKB ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkiden söz etmek mümkün değildir.

Bu çalışma, prokalsitonini ilaç kullanmayan OKB'li çocuk ve ergenlerde bir inflamasyon belirteci olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda OKB hastalarının serum prokalsitonin düzeyleri sağlıklı kontrollerle benzer bulunmuş ve hiçbir OKB hastasında prokalsitonin düzeylerinde yükselme gözlenmemiştir. Prokalsitonin düzeylerinin psikiyatrik hastalıklardaki yeri oldukça yeni bir araştırma alanıdır ve bu konuda daha fazla bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır. Kanıtlanmış nöroimmünolojik arka planı olan psikiyatrik bozukluklara sahip hasta gruplarında prokalsitonin düzeylerini

değerlendiren çalışmalar bu konuda daha yol gösterici olabilir.

Çalışmalar IL-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu bildirmektedir.<sup>22</sup> IL-2, IL-6 ve IL-8 proinflamatuvar sitokinlerdir ve bazı çalışmalar OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek veya düşük seviyeler bildirmiştir.<sup>23</sup> Çalışmamızda IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 düzeyleri OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

IL-10 en güçlü anti-enflamatuvar sitokindir.<sup>24</sup> OKB'de serum IL-10 düzeylerini araştıran çalışmaların çoğunda sağlıklı kontrollerle anlamlı bir fark bildirilmemiştir.<sup>23,25</sup> Sadece bir çalışmada, serum IL-10 düzeylerinin ilaç kullanmayan, komorbiditesi olmayan OKB'li yetişkin hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Bizim çalışmamızda IL-10 düzeyleri OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

TNF- $\alpha$  ve OKB arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>26</sup> Yayınlanan bir meta-analizde, TNF- $\alpha$  düzeyleri ile OKB semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış ve bu durum komorbid hastalıklara ve ilaç tedavisine bağlanmıştır<sup>8</sup>. PANDAS gibi OKB ile birlikte görülen bazı psikiyatrik sendromlarda TNF- $\alpha$  düzeyleri yüksek bulunabilse de bir çalışmada komorbiditesi olmayan çocukluk çağı OKB'sinde TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna benzer bulunmuştur.<sup>27</sup>

Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar birçok faktörle ilişkili olabilir. Serum sitokin seviyeleri gün boyunca sabit kalmaz, IL-6 gün içinde bifazik salgılanma paternleri gösterir ve serum sitokin seviyeleri strese etkilenir.<sup>28,29</sup> Klinik örneklem gruplarıyla yapılan çalışmalarda bu faktörlerin düzenlenmesi zor görünmektedir. Mevcut enflamatuvar durum her zaman benzer psikiyatrik semptomlar üretmez. OKB, enflamatuvar süreçlerle en yakından ilişkili psikiyatrik bozukluklardan biridir. Bu çalışmada, hasta grubunda anti-enflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyinin yüksek olması, enflamatuvar süreçler ile OKB



arasındaki ilişkiyi anlamak için daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, enflamatuvar süreçler tarafından tetiklenebilen bir OKB alt grubu olabilir. Ayrıca, çalışmalarda ele alınan örneklem gruplarının yaş aralığı ve kronik bir hastalığın evresi de bulgulardaki farklılıklarla ilişkili olabilir. Birçok çalışma, yetişkin OKB hastalarında bağışıklık sisteminin aktivasyonunu rapor etmektedir. Aynı zamanda, pediatrik OKB hastalarında yüksek immün belirteçlerin varlığı, hastalık sırasında OKB ve immün mekanizmalar arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunu düşündürülebilir.

OKB gruplarında inflamasyon belirteçlerinin ve bunların hastalıkla doğrudan ilişkisinin belirlenmesi, hastalığın tedavisinde yeni gelişmelerin önünü açabilir.

Örneklem sayısının küçük olması, pratik nedenlerden dolayı örneklemelerin farklı zamanlarda yapılması ve kesitsel bir çalışma olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır ve bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Yine de örneklem grubunun ilaç naif ve komorbiditesi olmayan hastalardan oluşması bu çalışmanın değerini artırmaktadır.

## Sonuç

OKB'de inflamasyonun rolü ve olası biyobelirteçler ve bunların nasıl kullanılacağına ilişkin literatür oldukça sınırlıdır ve genişletilmelidir. Bu konuda tasarlanacak çalışmalar dikkatle tasarlanmalı ve elde edilen bulgular titizlikle yorumlanmalıdır. Psikiyatrik bozukluklarda bağışıklık mekanizmalarının rolünün aydınlatılması, hastalığın tedavisinde tercih edilen yöntemlerin geliştirilmesine ışık tutacaktır. Bu gelişmeler OKB gibi tedaviye dirençli bozukluklar için daha da önemlidir.

**Yazar Katkıları:** Planlama ve Literatür Tarama: PD, FT, GGA, Verilerin Toplanması: PD, Biyokimyasal Analiz: LT, ŞB, İstatistiksel Analiz: BT, AAÖ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Mali Destek:** Yazıya mali destek Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafınca sağlanmıştır. Proje destek kodu 2017/503 olarak verilmiştir.

## Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Press. Washington DC, 2013.
2. Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. Vol 173(Suppl 35), Aug 1998, 2-6.
3. Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, et al. A cytokine study of adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*. Volume 53, Issue 6, August 2012, Pages 797-804
4. Rao NP, Venkatasubramanian G, Ravi V, et al. Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. Volume 229, Issue 3, 30 October 2015, Pages 949-952
5. Swedo ES. From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatrics & Therapeutics*. 2012; 02(02). <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000113>
6. Rothwell NJ, Strijbos PJLM. Cytokines in neurodegeneration and repair. *International Journal of Developmental Neuroscience*. Volume 13, Issues 3-4, June-July 1995, Pages 179-185
7. Brough D, Tyrrell PJ, Allan SM. Regulation of interleukin-1 in acute brain injury. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Oct;32(10):617-22. doi: 10.1016/j.tips.2011.06.002. Epub 2011 Jul 23.
8. Gray SM, Bloch MH. Systematic Review of Proinflammatory Cytokines in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Jun; 14(3): 220-228.
9. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011 Sep 22;9:107. doi: 10.1186/1741-7015-9-107.
10. de Campos SM, Barbosa IG, Ribeiro-Santos R, et al. Procalcitonin levels in schizophrenic patients and patients with sepsis. *Schizophr Res*. 2015 Oct;168(1-2):575-6. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.010. Epub 2015 Jul 18.
11. Brynska A, Wolanczyk T. Epidemiology and Phenomenology Obsessive-Compulsive Disorder In Non-Referrad Young Adolescents: A Polish Perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14(6):319-27.

12. Diler RS, Avcı A. Çocuk ve Ergenlerde Obsesif Kompulsif Bozukluklar. Adana. Çukurova Üniversitesi Basımevi,1999.
13. Rapoport JL, Swedo S. Obsessive-compulsive disorder. Child and Adolescent Psychiatry içinde, M Rutter ve E Taylor (ed) Blackwell Publishing, Massachusetts, 2003: p:571-92.
14. Atmaca M., Kilic F., Koseoglu F., Ustundag B. (2011). Neutrophils are decreased in obsessive-compulsive disorder: Preliminary investigation. *Psychiatry Investigation*. 8(4), 362-365. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.4.362>
15. Özyurt G, Binici NG. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? *Psychiatry Res*. 2018 Dec 25;272:311-315. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.131.
16. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, & Torti SV. Serum Ferritin: Past, Present and Future (2011). *NIH Public Access*. 1800(8), 760-769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>.Serum
17. Hergüner S, Keleşoğlu F., Tanırlı C, & Çöpür M (2012). Ferritin and iron levels in children with autistic disorder. *European Journal of Pediatrics*. 171(1), 143-146. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1506-6>
18. Ghosh D, Burkman E (2017). Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome. *Child's Nervous System*. 33(8), 1373-1378. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3424-z>
19. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. (2013). Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: A nationwide population-based study. *BMC Psychiatry*. 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-161>
20. World Health Organization, Dept. of Nutrition for Health and Development: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001
21. Luo F, Leckman JF, Katsovich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, et al. (2004). Obsessive-compulsive disorder: Relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 113(6), 578-585.
22. Çolak Sivri R, Bilgiç A, Kılınc İ. Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Aug;27(8):977-984. doi: 10.1007/s00787-017-1099-3. Epub 2018 Jan 4.
23. Erbay LG, Kavuran NA, Taşkapan Ç, İnce LU, Yoloğlu S, Temelli HG, & Ünal S (2018). Serum IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  levels in drugfree, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder patients. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2018;19(2), 157-162. <https://doi.org/10.5455/apd.274680>
24. Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, & Hamad ARA (2016). Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015 July ; 74(1): 27-34. doi:10.1016/j.cyto.2014.10.031.
25. Şimşek Ş, Yüksel T, Çim A, Kaya S. Serum Cytokine Profiles of Children with Obsessive-Compulsive Disorder Shows the Evidence of Autoimmunity. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Aug 12;19(8):1-6
26. Luleyap HU, Onatoglu D, Yilmaz MB, Alptekin D, Tahiroglu AY, Cetiner S, et al. Association between pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections disease and tumor necrosis factor- $\alpha$  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.
27. Marconi D, Limpido L, Bersani I, Giordano A, Bersani G. PANDAS: a possible model for adult OCD pathogenesis. *Riv Psichiatr*. 2009;44(5):285-98.
28. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and Its Circadian Secretion in Humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12:131-140. [PubMed: 15905620]
29. Cassatella BMA., Meda L, Bonora S, Ceska M, & Constantin G. (1993). Interleukin 10 (IL-10) Inhibits the Release of Proinflammatory Cytokines from Human Polymorphonuclear Leukocytes. Evidence for an Autocrine Role of Tumor Necrosis Factor and IL-10 in Mediating the Production of IL-8 Triggered by Lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 178(December), 2207-2211