

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI SERVİS şEFLİĞİ

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA SERTRALİNİN BÖLGESEL BEYİN
KAN AKIMINA ETKİSİNİN SPECT YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ**

AYTEKİN şAHAN

Hv.Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Programı
İçin Öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıőtır

TEZ DANIşMANI

Servet EBRİNÇ

Doç. Tbp. Kd. Alb.

İSTANBUL

2007

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

“Obsesif kompulsif bozuklukta sertralinin bölgesel beyin kan akımına etkisinin SPECT yöntemi ile incelenmesi” konulu bu çalışma Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Kd. Alb. Servet EBRİNÇ

Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Mesut ÇETİN

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Aytekin ÖZŞAHİN

Üye : Doç. Hv. Tbp. Yb. Cengiz BAŞOĞLU

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Mehmet SARAÇOĞLU

ONAY:

Hv. Tbp. Yzb. Aytekin Şahan'ın 17.12.2007 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

“Obsesif kompulsif bozuklukta sertralinin bölgesel beyin kan akımına etkisinin SPECT yöntemi ile incelenmesi” konulu uzmanlık tezi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Servis Şefliği tarafından Temmuz 2005 yılında verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan başta değerli hocalarım Prof. Dr. Mesut ÇETİN, Doç. Dr. Servet EBRİNÇ, Doç. Dr. Cengiz BAŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ümit Başar SEMİZ, Yrd. Doç. Dr. Ayhan ALGÜL ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Alpay ATEŞ’e teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık öğrenciliği eğitimim boyunca yapmış olduğum nöroloji, dahiliye ve çocuk psikiyatrisi rotasyonlarında bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet SARAÇOĞLU, Prof. Dr. Oğuz TANRIDAĞ, Prof. Dr. Metin ÖZATA, Doç. Dr. Cihan TOP, Doç. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI, Doç. Dr. Selim NALBANT, Prof. Dr. Meral BERKEM ve Prof. Dr. Yankı YAZGAN’a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda olanaklarını ve bilgilerini esirgemeyen Nükleer Tıp Servis Şefi Prof. Dr. Yavuz NARİN, Yrd. Doç. Dr. Muammer URHAN, Uzm. Dr. Sait SAĞER’e, tez hastalarımın çekiminde büyük emeği geçen İsmet Kevser BUDAK’a, istatistikler konusunda destek veren Özlem KÖKSAL’a ve asistanlık süresince sıcak ve dostça bir çalışma ortamını paylaştığım doktor arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve yardımcı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Sınırsız desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve bu günlere ulaşmamda büyük sevgi ve özverileri olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Aytekin ŞAHAN

ÖZET

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKTA SERTRALİNİN BÖLGESEL BEYİN KAN AKIMINA ETKİSİNİN SPECT YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ

Amaç: Sertralin tedavisi sonrasında obsesif kompulsif bozukluk (OKB) fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen kortiko-subkortikal devre yapılarındaki bölgesel beyin kan akımı değişimleri ile klinik iyileşme arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya, GATA Haydarpaşa Psikiyatri Polikliniğine ayaktan başvuran ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 20 hasta dahil edildi. İki hasta tedavi süresince ek ilaç kullanılması gerektiği için çalışmadan çıkarıldı. Klinik değerlendirmede tedavi öncesi ve sonrası Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ve Genel Klinik İzlenim Ölçeği (CGI) kullanıldı. Tüm hastalarla 12 haftalık sertralin tedavisinden önce ve sonra *Teknisyum-99m-heksametil propilenemin oksim* (^{99m}Tc-HMPAO) SPECT yöntemi kullanılarak her iki hemisferde serebellum, inferior frontal 1, 2 ve 3, superior frontal 1 ve 2, anterior temporal, posterior temporal 1 ve 2, parietal, singulat 1 ve 2, oksipital, talamus ve kaudat nükleusta bölgesel beyin kan akımı (BBKA) incelemesi yapıldı. Tedaviye yanıt olarak tedavi sonrası Y-BOKÖ puanlarında tedavi öncesine göre %30 ve üzeri düşüşler tedaviye yanıt olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %50'si (n=9) tedaviye yanıt vermiştir. Yanıt veren hastalarda sağ kaudat ve sol superior frontal 2 bölgesinde tedavi sonrası BBKA değerlerinde anlamlı düzeyde azalmalar saptanmıştır. Tedaviye yanıt vermeyenlerde ise yanıt verenlere oranla tedavi öncesi sağ inferior frontal 3 bölgesi BBKA'nda anlamlı düzeyde, sağ talamus BBKA'nda ise anlamlılığa yakın düzeyde yükseklik saptanmıştır.

Sonuçlar: Bu bulgular, kaudat bölgesi BBKA değerlerinin azalmasının antiobsesyonel tedaviye yanıtın; sağ inferior frontal 3 bölgesinin tedavi öncesi

BBKA değerlerinin yükselmesinin ise tedaviye direncin birer önbelirteğleri olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tek Foton Emisyon Komputarize Tomografisi (SPECT), sertralin, kortiko-subkortikal devre yapıları, obsesif kompulsif bozukluk, tedaviye yanıt

ABSTRACT

ASSESSMENT OF EFFECT OF SERTRALINE ON REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW BY USING SPECT IMAGING METHOD IN OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

Objective: The aim of this study is to explore relationship between regional cerebral blood flow (rCBF) changes in cortico-subcortical circuit involved in pathogenesis of obsessive-compulsive disorder and clinical improvement following sertraline treatment.

Methods: Twenty patients who suffered from OCD according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) and referred to the outpatient clinic of GATA Haydarpasa Training Hospital Psychiatry Department were involved in this study. Two patients dropped out because of the need of additional treatment. The patients were clinically assessed by using Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and Clinical Global Impression Scale (CGI) before and after treatment. All patients rCBF was evaluated by SPECT scanning method using Technetium-99m-hexamethyl propylamine oxime ($^{99m}\text{Tc-HMPAO}$) in cerebellum, inferior frontal-1, 2 ve 3, superior frontal-1 and 2, anterior temporal, posterior temporal-1 and 2, parietal, cingulate-1 and 2, occipital, thalamus and caudate nucleus before and after sertraline treatment 12-week. Patients were defined as responders to sertraline treatment when the YBOCS total score showed a decrease of 30% after 12-week of treatment.

Results: Fifty percent (n=9) of the patients responded to the treatment. In responders, rCBF significantly decreased in the right caudate and left superior frontal-2 regions after treatment. In non-responders, pre-treatment rCBF was significantly higher in right inferior frontal-3 and almost significantly higher in right thalamus in non-responders compared with responders.

Conclusions: These results suggest that decreased rCBF in the caudate nucleus and increased rCBF in the right inferior frontal-3 region may have

predictive value for the response and resistance to the anti-obsessional treatment, respectively.

Key words: Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), sertraline, cortico-subcortical circuits, obsessive-compulsive disorder, treatment response

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
TABLolar	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. OKB'de Komorbidite	9
2.1.4. Klinik Özellikler	10
2.2. Etyoloji	14
2.2.1. Genetik	14
2.2.2. Kuramlar Açısından Obsesif Kompulsif Bozukluk	16
2.2.3. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Nörotransmitterlerin Rolü	23
2.2.4. Nöroendokrin İşlev Bozukluğu	27
2.2.5. Nöroimmün İşlev Bozukluğu	28
2.3. Sertralin	30
2.3.1. Farmakolojik Profil	31
2.3.2. Farmakokinetik Ve Dağılım	32
2.3.3. Etki Mekanizması	33
2.3.4. Endikasyonlar	34
2.3.5. Yan Etkiler Ve Toksikoloji	35

2.4. İşlevsel Beyin Görüntüleme Teknikleri	36
2.5. OKB’de Beyin Görüntüleme Çalışmaları	38
2.5.1 Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları	38
2.5.2. OKB’de İşlevsel Beyin Görüntüleme Çalışmaları	39
2.5.3. Beyin Görüntüleme Çalışmalarının Özeti	46
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	48
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	73
EKLER	I-II

SİMGELER ve KISALTMALAR

A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
ADVD	: Aşırı değer verilmiş düşünce
ASK	: Anterior singulat korteks
BABS	: Brown inanç değerlendirme ölçeği
BBKA	: Bölgesel beyin kan akımı
DAT	: Dopamin taşıyıcıları
DLPFK	: Dorsolateralprefrontal korteks
DSM-IV	: Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı
ECA	: Epidemiologic Catchment Area
fMRI	:İşlevsel manyetik rezonans incelemesi
GABA	:Gama-aminobutirik asit
5-HT	:5-Hidroksi triptamin (Serotonin)
ICD-10	:International Classification of Disease
MAO	:Monoamin oksidaz
MRI	:Manyetik rezonans incelemesi
MRS	:Manyetik rezonans spektroskopi
OFK	:Orbitofrontal korteks
OK	:Obsesif-kompulsif
OKB	:Obsesif-Kompulsif Bozukluk
OKKB	:Obsesif-kompulsif kişilik bozukluğu
PANDAS	:Streptokal enfeksiyonla ilişkili çocukluk çağı otoimmün nöropsikiyatrik bozukluğu
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT	:Tek Foton Emisyon Komputarize Tomografisi
SK	:Sydenham Koresi
SRI	:Serotonin geri alım inhibitörleri
SSRI	:Seçici serotonin geri alım inhibitorü
TCA	:Trisiklik antidepresan
TPH	:Triptofan hidroksilaz
TS	:Tourette sendromu

TY :Tedaviye yanıt
WHO :Dünya Sağlık Örgütü
Y-BOKÖ :Yale– Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1: Obsesyon ve kompulsyon semptom alt tipleri.....	11
Tablo 2.2: OKB’de SPECT çalışmaları.....	43
Tablo 3.1: Örneklemin sosyodemografik özellikleri.....	50
Tablo 3.2: Y-BOKÖ’nin semptom şiddetine göre derelendirilmesi.....	51
Tablo 4.1: Obsesyonların ve Kompulsyonların semptom içeriklerine göre dağılımı.....	56
Tablo 4.2: Tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerin sosyodemografik özellikleri ve OKB sürelerinin karşılaştırması.....	57
Tablo 4.3: Tedavi öncesi ve sonrası Klinik Değerlendirme Ölçek puanlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.4: Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.....	58
Tablo 4.5: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda Y-BOKÖ puanlarındaki değişimi.....	59
Tablo 4.6: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tüm beyin kan akımlarının karşılaştırması.....	59
Tablo 4.7: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi öncesi bölgesel beyin kan akımlarının karşılaştırması.....	60
Tablo 4.8: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi sonrası bölgesel beyin kan akımlarının karşılaştırması.....	61
Tablo 4.9: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası bölgesel beyin kan akımlarının farklarının karşılaştırması.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2,1: OKB'nin Bilişsel Kuramı.....	20
Şekil 2.2: Sertralinin Kimyasal Yapısı.....	30
Şekil 3.1: Bölgesel Beyin Kan Akımının Değerlendirildiği Beyin Bölgeleri..	53

1.GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişinin sosyal ve mesleki işlevselliği üzerinde ciddi olumsuz etkileri olan, kronik seyirli, obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Obsesyonlar, kişide anksiyete oluşturan inatçı, tekrarlayıcı ve rahatsız edici düşünce, imge veya dürtülerdir. Kompulsiyonlar ise bu rahatsız edici düşüncelerin oluşturduğu kaygıyı azaltmak ya da korkulan sonuçlardan korunmak veya kaçınmak için yapılan tekrarlayıcı davranış veya zihinsel eylemlerdir (39). Tahmin edilenden daha sık karşılaşılan bir rahatsızlık olması, hastalığın başlangıç yaşıyla tedaviye erişim süreci arasında geniş bir boşluğun bulunması ve hastalıkla birlikte görülen yaygın yeti yitimi gibi nedenlerle, etkin tedavilerin geliştirilip yaygınlaştırılması büyük önem taşımaktadır (29, 53).

Son yıllarda OKB'un tanınması ve tedavi edilmesi yönünde büyük gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, bu tedavilerin hangi mekanizmalarla etkinlik gösterdiği, bozukluğun etiyolojisi ve patofizyolojisi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. OKB'un görülebildiği nörolojik ve sistemik hastalıklar bu konuda bize yol gösterici olmaktadır. Birçok nörolojik hastalıkla OKB arasında bağlantı vardır; epilepsi, kafa travması, serebral enfarkt, beyin tümörleri, herpes simpleks ensefaliti, gelişimsel patolojiler, diabetes insipitus, multipl skleroz ve akut intermitan porfiri. Yine bazal gangliyon patolojisi ile birlikte olan hareket bozuklukları ve OKB arasında bağlantı kuvvetlidir; bunlar arasında Huntington hastalığı, Sydenham koresi, Parkinson hastalığı, Spazmodik tortikollis, Tourette Sendromu sayılabilir (82, 104). Dirençli OKB hastalarında orbitofrontal bölgeyi limbik, talamik, striatal bölgelerden ayıran cerrahi yöntemlerle hastaların semptomlarında dramatik düzeltilmeler sağlanabilmektedir (32). Bundan dolayı frontal lob, bazal gangliyonlar ve daha az olarak da limbik sistemdeki organik değişikliklerinin, OKB fizyopatolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (32).

Beyin görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler, pek çok psikiyatrik bozuklukta, beyinde yapısal ya da işlevsel düzeyde anormalliklerin bulunduğunu göstermektedir (60). Son 30 yılda, beyin görüntüleme

alanındaki büyük gelişmeler sayesinde, bilgisayarlı yöntemlerle beyin işlevlerinin ve anatomisinin yüksek çözünürlükte görüntülenmesi mümkün olmuştur. İşlevsel görüntüleme teknikleriyle psikiyatrik hastalıklara eşlik eden biyolojik değişiklikler, psikolojik kavramlardan bağımsız olarak incelenebilmektedir. Bu yöntemlerle, biyokimyasal çalışmalarda olduğu gibi, tek tek nörotransmitter sistemleri yerine, birden çok nörotransmitterin etkileşim içinde olduğu beyin bölgelerinin ve anatomik oluşumların faaliyetleri araştırılmakta ve böylece daha yüksek düzeydeki örgütlenmeler incelenebilmektedir.

İşlevsel beyin görüntülenmesinde, günümüzde kullanılan tekniklerden *Pozitron Emisyon Komputerize Tomografisi* (PET), psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesinde büyük katkı sağlasa da diğer tekniklere göre pahalı olması ve dünyada yaygın olarak bulunmaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Tek Foton Emisyon Komputerize Tomografisi (SPECT) yöntemi, günümüzde tıbbi birimlerde yaygın olarak bulunan ve daha da ekonomik olan bir tekniktir. SPECT psikiyatrik hastalıklarda sıklıkla kullanılmakta, hastaların bölgesel beyin kan akımlarının (BBKA) tayininin yanısıra, ilaç tedavisinin etkileri ve hastalığın klinik seyrinin izlenmesinde faydalı olmaktadır.

Son yıllarda yapılmış olan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları sonucunda, OKB'da kortiko-striatal devrelerde bir disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (24). Beyin görüntüleme çalışmalarında OKB hastalarında frontal lob, singulat korteks, bazal gangliyon ve talamus bölgelerinde anormallikler tanımlanmıştır (122, 140).

Bu çalışmanın amacı; sertralin tedavisi sonrasında OKB fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen kortiko-subkortikal devre yapılarındaki BBKA değişimleri ile klinik iyileşme arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

OKB'a bağlı yakınmalar tıbbi literatürde 300 yıl öncesine dayanmaktadır (111). OKB yeni bir fenomen olmayıp paramedikal literatürde de bahis konusu edilmiştir. Ünlü İngiliz şair ve yazar Shakespear'ın Macbeth adlı eserindeki Macbeth karakteri bu duruma bir örnek teşkil etmektedir. Charles Darwin ve John Bunyan gibi ünlü kişilerde de bu hastalığın olduğundan söz edilmektedir (131).

Erken dönemde yapılan tanımlamalar Anglo-sakson literatüründe obsesyonların dini içeriklerine, Alman literatüründe düşüncelerin akıldışı içerikleriyle bağlantılı ve psikotik olarak da değerlendirilebilecek niteliğine gönderme yapılırken, Fransız literatüründe ise kuşku ve kendilik değerinin kaybı üzerinde durulmuştur. Zamanla obsesyonların, kişilerin dönemsel olarak sahip oldukları kültür ve bilgiden etkilendiği anlaşılmıştır.

Freud 1895 yılında, obsesyonların agresif veya cinsel dürtülerden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu dürtülerin, aşırı anksiyeteye neden olduğunu fakat represyon ve reaksiyon formasyon gibi ego savunma mekanizmaları tarafından bu anksiyetenin giderilmeye çalışıldığını ileri sürmüştür (55).

1960'lı yıllara kadar obsesyonel bozuklukların prognozu olumsuz olarak kabul edilmekteydi. Ayrıca bu dönemde uzun dönem hastane yatışları, destekleyici tedavi ve hatta psikoşirurjik girişimlerin gerekliliğinden de söz edilmiştir.

OKB, tekrarlayıcı davranışlara neden olan ve zorla araya girici (intruziv) belirgin sıkıntı yaratan düşünceler, imajlar veya duygularla belirli; erken başlangıçlı, kronik seyirli, mesleki ve sosyal işlevsellikte belirgin bozulmaya yol açan, yaygın bir nöropsikiyatrik bozukluktur. OKB'un tanımlanmasında son dönemde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hem

Mental Bozuklukların tanısai ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV) hem de *International Classification of Disease* (ICD–10) OKB’u hastalığın kendine has tipik belirtilerine dayanarak tanımlarlar (17).

DSM-IV ile birlikte hastalık epizodu sırasında kişinin obsesyonlarını ve/veya kompulsiyonlarını aşırı ya da anlamsız olarak değerlendirmedığı durumda “içgörüsü az olan” alt tip sınıflandırmaya girmiştir.

OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara 1980’de yayınlanan Mental Bozuklukların tanısai ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III) ile girmiştir (37). DSM-III-R’de (38) ise günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar, kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmış ve “obsesif kompulsif nevroz” terimleri ile adlandırılmıştır. Daha sonra da DSM-IV ve DSM-IV-TR’de “Obsesif Kompulsif Bozukluk” terimi kullanıma girmiştir.

ICD–10 kriterleri

OKB, Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) yayınladığı ICD–10 ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırmasında F–42 kodu ile yer almıştır (40). ICD–10 OKB’lu bir kişide obsesyonların, kompulsiyonların ya da her ikisinin de olması gerektiğini belirtir. Belirtiler en az iki haftadan beri ve günlerin çoğunda var olmalıdır. Obsesyonlar ve kompulsiyonlar şu özelliklerin tümünü taşırlar:

1- Hasta bunların kendi zihninin bir ürünü olduğunu ve dışardan yerleştirilmediğini kabul eder. Bu OKB’u şizofrenideki düşünce sokulmasından ayırır.

2- Obsesyonlar ve kompulsiyonlar tekrarlayıcı olmalıdır.

3- En azından bir obsesyonun aşırı veya anlamsız olduğunun hasta tarafından kabul edilmesi gerekir.

4- Hasta obsesyonların davetsiz şekilde zihnine girişine ve kompulsiyonları gerçekleştirmeye karşı direnmelidir. Ancak çok uzun süreden beri var olan obsesyonlara karşı çok az direnilebileceği unutulmamalıdır. Tanı için, en azından bir tane, başarısız şekilde de olsa direnilen obsesyon veya kompulsiyon gereklidir.

5- Obsesif düşünce veya kompulsif eylem anksiyeteden kurtulmayı sağlamalı ama haz vermemelidir.

6- Belirtiler sıkıntı vericidir ve hastanın bireysel veya sosyal işlevselliğini genellikle zaman kaybına uğratacak şekilde etkilemelidir (40).

Bu son madde ile ilgili olarak ICD-10, sıkıntı seviyesinin veya zaman kaybının miktarı için bir ölçü vermemektedir. Ayrıca ICD-10, obsesyonların ve kompulsiyonların şizofreninin veya duygudurum bozukluklarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabileceklerini ayırt etmemizi sağlayan bir ipucu taşımamaktadır. Dolayısıyla ICD-10 kriterlerinin, OKB'da bir miktar belirsizlik taşıdıkları düşünülebilir.

DSM-IV-TR ölçütleri

Obsesif-kompulsif bozuklukta, DSM-IV-TR ölçütleri, ICD-10 ölçütlerine göre hastalığa daha iyi bir tanımlama getirmektedir. DSM-IV-TR'ye göre obsesyonları, kompulsiyonları veya her ikisi birlikte olan hasta OKB olarak adlandırılır. Obsesyonlar tekrarlayıcı veya devamlıdır, davetsiz gelip, intruzif (zorla araya girici) bir nitelik taşırlar ve belirgin bunaltı ve sıkıntıya neden olurlar. Hasta obsesyonunu bastırmaya, ona önem vermemeye veya başka bir düşünce ya da eylemle yansızlaştırmaya (nötralize etmeye) uğraşır. Obsesyonel düşünce, dürtü ya da imge hastanın kendi zihninden kaynaklanır. Kompulsiyonlar, obsesyonlara yanıt olarak ortaya konan, kişinin gerçekleştirmek zorunda hissettiği, katı kurallar içerisinde yapılan tekrarlayıcı hareketler veya zihinsel eylemler olarak tanımlanır. Kompulsiyonların amacı sıkıntıyı azaltmak, önlemek veya korkulan bir olay veya durumun önünü almaktır. Ancak kompulsiyonlar kişi için ya açıkça aşırıdır ya da yansızlaştırmaya veya engellemeye çalıştıkları şeyle gerçekçi bir bağlantı içinde değildirler. Hastanın obsesyonlarının veya kompulsiyonlarının aşırı veya saçma olduğunun farkında olması gerekir. Obsesyonlar veya kompulsiyonlar belirgin sıkıntıya yol açmalı, günde bir saatten fazla zaman almalı veya hastanın işlevselliğini ciddi bir şekilde etkilemelidir. Böylelikle DSM-IV-TR, ICD-10'a göre tanı için biraz daha yüksek bir eşik belirlemektedir. DSM-IV-TR, ICD-10'a göre dışlama açısından da daha nettir. Obsesyonların veya kompulsiyonların içeriği

tamamen başka bir birinci eksen bozukluğu ile sınırlıysa OKB tanısı konmaz. Örneğin duygudurum bozukluğu süresince gözlenen bir obsesyon varsa OKB tanısı konmaz (17).

DSM-IV-TR de (39) ise aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3), (4) ile tanımlanır:

1. Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.

2. Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.

3. Kişi, bu düşüncelerine, dürtülerine ya da düşlemlerine önem vermemeye, bunları baskılamaya çalışır veya başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirmeye çalışır.

4. Kişi, obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

Kompulsiyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örn. el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemlerdir (örneğin dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).

2. Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında kimi zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder. (Not: Bu çocuklar için geçerli değildir).

C. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (günde bir saatten daha uzun zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini, olağan toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozar.

D. Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. bir Yeme Bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; Trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; Vücut Dismorfik Bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir Madde Kullanım Bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; Hipokondriazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma, bir Parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da Majör Depresif Bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geniş getirircesine düşünme).

E. Bu bozukluk bir maddenin (örneğin; kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Varsa Belirtiniz

İçgörüsü az olan: O sıradaki epizodda kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmiyorsa.

2.1.2. Epidemiyoloji

OKB'un 80'li yıllardan önce nadir olarak görüldüğü ve tedaviye dirençli olduğu öne sürülmüştür. Modern araştırma ve çalışmalar ise OKB'un görülme sıklığının daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır. OKB'un yaşam boyu görülme sıklığı oranı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Kuzey ve Orta Avrupa'da yapılan çalışmalar yaşam boyu görülme sıklığının %2,6 ve %3,2 arasında değiştiğini göstermektedir (34). Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde yapılan geniş epidemiyolojik araştırmalarda (*Epidemiologic Catchment Area* = ECA araştırmaları, 1985) yüksek prevalans oranları saptanmıştır. Bu çalışmalarda bir aylık prevalans %1,3; yaşam boyu prevalans %1,9-2,5 olarak bulunmuştur. Ergenlerle yapılmış epidemiyolojik

bir çalışmada (50) da yaşam boyu OKB prevalansı %1,9 olarak saptanmıştır. Valleni-Basile ve ark.'nın (155) alışmasında ise ergenlerde OKB prevalansı % 0,7, subklinik OKB prevalansı ise %19 olarak bildirilmiştir.

Elde edilen bulgular OKB'un fobiler, madde kullanımı ve major depresif bozukluktan sonra en sık rastlanan psikiyatrik bozukluk olduğunu ortaya koymuştur (118). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması'nda OKB'un 1 yıl içerisindeki yaygınlığı %0,5 olarak saptanmıştır (88). Doğan ve arkadaşlarının Sivas İl Merkezi'nde yaptıkları bir çalışmada ise OKB'un bir aylık yaygınlığı %2,6, yaşam boyu yaygınlığı ise %3,7 olarak bulunmuştur (114).

OKB gelişimi açısından, 18–24 yaş en riskli yaş grubu olarak gözükmektedir. Hastaların %65'inden fazlasında 25 yaşından önce hastalık gelişirken, %5'inden daha azında 40 yaşından sonra başlangıç göstermektedir (123). Hastalığın erken yaşlarda başlaması, hastalık başlamadan önce kişinin düşük sosyal işlevselliğe sahip olması, hastalığın ilk 2 yıllık gözlem süresince kronik gidiş göstermesi kötü prognoz belirteçleridir (142). Diğer kötü prognoz faktörleri ise erkek olmak, hastalık süresinin uzun olması, major depresyonun eşlik ediyor olması, komorbid psikiyatrik hastalık öyküsü olması ve hastalığın kronik seyirli olmasıdır (146).

OKB sosyal ilişkilerde önemli olumsuz etkiler oluşturur ve sıklıkla aile ve evlilik uyumsuzluklarına, doyumsuzluklara, ayrılık ve boşanmalara neden olabilmektedir (90). Birçok alışmada OKB hastalarında genel popülasyona göre daha düşük evlilik oranları görüldüğü bildirilmiştir.(90).

lke ekonomisinde OKB'un maddi yükünü araştıran bir veri elimizde yoktur. Amerika Birleşik Devletleri ekonomisi üzerinde doğrudan maliyetinin yaklaşık 2,1 milyar dolar, dolaylı maliyetinin de (retkenlik kayıpları, vb.) 6,2 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca tüm ruhsal rahatsızlıklar için toplam maliyetin yaklaşık %6'sını OKB'un oluşturduğu bildirilmiştir (41).

2.1.3. OKB’da Komorbidite

Ruhsal hastalıklar nadiren tek başınadır. Yaşam boyu prevalans çalışmalarında hastaların %15’inden daha azının pür OKB tanısını aldığı anlaşılmaktadır (31). Klinik çalışmalarda, OKB hastalarının %50–75’inin en az bir ek hastalık tanısı aldıkları saptanmıştır (9).

Major depresif bozukluk ya da distiminin OKB’da eş tanı olarak varlığı, %30–50 gibi çok yüksek oranlardadır (30). Depresif belirtiler, sıklıkla OKB’a ikincil olarak ortaya çıkar. Depresyonun varlığı, hastalığın alevlenmesine katkıda bulunur. Böylelikle duygudurumundaki olası düzelme obsesif–kompulsif semptomlar üzerinde olumlu bir etki yaratabilmektedir (30). Şiddetli depresif belirtiler tedaviye düşük yanıtla ilişkiliyken, hafif–orta dereceli depresif belirtilerin tedavinin kazanımlarını temel olarak etkilemediği saptanmıştır (2).

Temel tanısı OKB olan birçok hastaya, anksiyete belirtileri ya da anksiyete bozuklukları eşlik edebilir. Bunların içinde sosyal anksiyete bozukluğu, en yüksek oranda birliktelik gösteren anksiyete bozukluğu olup (%36–42), onu özgül fobi takip etmektedir (%20–30). Panik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğuyla ilgili çalışmalar birbirleriyle tutarsız olarak, OKB’a eşlik eden panik bozukluk (%12–54) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%12–41) oranını geniş bir aralıkta göstermektedirler (31).

Obsesif–kompulsif (OK) spektrum bozuklukları; somatoform bozukluklar (vücut dismorfik bozukluğu, hipokondriazis), yeme bozuklukları (anoreksiya ve bulimia), dürtü kontrol bozuklukları (trikotilomani, patolojik kumar, kleptomani), parafililer ve parafilik olmayan cinsel bağımlılıklar (cinsel kompulsiyonlar) ve hareket bozukluklarını (tikler, Tourette sendromu (TS)) içerir. Çalışmalarda OKB’lu hastalara, OK spektrum bozuklukları içinde somatoform bozuklukların en sık eşlik ettiği gözlenmiştir. OKB’lu hastaların %15–37’sinde vücut dismorfik bozuklukla bir birliktelik saptanmıştır. Hipokondriazisin de OKB ile yaşam boyu komorbidite oranı yaklaşık %13–15 civarındadır. Ayrıca kontrollere göre göreceli olarak OKB örnekleminde yeme bozuklukları daha sık olarak bulunur. Özellikle OKB’lu çocuk ve ergenlerde, TS’nu da içeren tik

bozuklukları göreceli olarak yüksek oranda bulunur, TS'lu ergenlerin %30–40'ında obsesif ve kompulsif semptom deneyimleri mevcuttur (30)

Çalışmalarda, OKB'da bir eksen II bozukluk komorbiditesi oranının %8,7–87,5 gibi geniş bir aralıkta sunulması, eksen II bozukluklarının ölçümünde kullanılan metodolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. OKB'da en sık gözlenen kişilik bozukluklarının, bağımlı ve kaçınan kişilik bozuklukları olduğu, beklenenin aksine obsesif–kompulsif kişilik bozukluğunun (OKKB), OKB'a çok daha az eşlik ettiği saptanmıştır (30). Yine de OKB'lu klinik örneklemde OKKB özelliklerini yüksek düzeyde bulan çalışmalar mevcuttur (117). OKKB özellikleri, şüphe, kontrol gibi bazı obsesif–kompulsif semptom alt tipleriyle diğer semptomlara göre daha yakın ilişkili olabilmektedir. OKKB'nun mükemmeliyetçilik gibi bazı karakteristikleri de diğer özelliklerine göre OKB ile daha fazla örtüşebilmektedir (56). OKB'a eşlik eden şizotipal kişilik özelliklerinin de tedaviye düşük yanıtla birlikteliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (108).

Erken dönem çalışmalarında araştırmacılar, obsesyonel düşünce ve şizofrenide görülen düşünce bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak, OKB'lu hastaların küçük bir bölümü (%15–20) psikozun bazı semptomlarını gösterir, bu grup özellikle iç görüşü az ve obsesyonlarına direnci olmayan hasta topluluğudur. OKB'lu hastaların çok az bir kısmında, obsesyonel düşüncelerin sanrı ölçütlerini karşıladığı görülür. Ancak OKB'lu hastaların, hastalıklarının şizofreniye ilerleme oranı diğer anksiyete bozukluklarından yüksek değildir (30).

2.1.4. Klinik Özellikler

Obsesyon ve kompulsiyonların belirli ortak özellikleri vardır: kişinin bilincine ısrarlı ve inatçı bir şekilde bir düşünce ya da impuls girmektedir. Anksiyete ile karışık bir korku duygusu esas belirtilere eşlik eder ve sıklıkla hastanın başlangıçtaki düşünce ya da impulsa karşılık olarak önlemler almasına yol açar. Obsesyon veya kompulsiyonlar egoya yabancıdır; yani psikolojik bir varlık olan insanın yaşantısına yabancı bir durum olarak algılanırlar. Obsesyon ya da kompulsiyonlar ne kadar canlı ve dayanılmaz

olursa olsun, kişi bu durumun saçma ve gerçek dışı olduğunun farkındadır. Obsesyon ve kompulsiyonları olan kişi çoğu kez bunlar karşısında güçlü bir direnme arzusu duyar. Ancak tüm hastaların %80 kadarı kompulsiyonların gerçek dışı olduğuna inanmasına rağmen, bazen obsesyon ve kompulsiyonlarına aşırı değer vermektedirler. Hastaların büyük çoğunluğunun (%75–91) hem obsesyonları hem de kompulsiyonları vardır (91).

OKB’da semptom temsili, çok daha çeşitli, bireysel niteliklere özgü ve kişinin yaşadığı hayat deneyimleriyle ilintilidir. Yine de zaman ve kültürlerin ötesinde obsesif-kompulsif semptom alt tiplerinin sayısı sınırlandırılabilir (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1: Obsesyon ve kompulsiyon semptom alt tipleri (30, 123).

PREVALANS	OBSESYON	KOMPULSİYON
EN SIK	Kirlenme, bulaş korkusu	Yıkama, temizleme ihtiyaı
	Patolojik kuşku	Kontrol
	Simetri ya da kesinlik ihtiyaı	Sayma
	Bedensel	Düzenleme
	şiddet	Sorma/itiraf etme ihtiyaı
	Cinsel	İstifleme
	Dinsel	
EN AZ		

OKB’da en sık görülen semptom; kontaminasyon obsesyonu, ikinci sıklıkta görülen ise patolojik kuşku obsesyonudur. (120). Diğer sık görülen obsesyonlar ise somatik obsesyonlar ve simetri obsesyonlarıdır.

Bulaşma obsesyonunda yıkama ve kontamine olduğu varsayılan nesneden kompulsif bir kaçınma izler. Korkulan nesneden kaçınılması çoğu

zaman güçtür (örneğin feçes, idrar, toz, mikrop). Bulaşma obsesyonları olan hastalar bulaşın sıklıkla nesneden nesneye ya da insandan insana en küçük bir temasla geçtiğine inanmaktadır.

En sık görülen kompulsiyon ise kontrol etmedir ve bunu yıkama, sayma, onaylanma ihtiyacı, simetri ve düzenleme kompulsiyonları izler. Çocuklarda ise en sık görülen semptom, erişkinlere benzer şekilde temizlik kompulsiyonudur. Tekrarlayıcı ritüelistik davranışlar ikinci sıklıkta gözlenmektedir. Tek başına obsesyona (%4.5) ve tek başına kompulsiyona (%2) klinikte nadir rastlanılmaktadır. Sadece obsesyonu olduğu düşünülen hastaların tanımlanmamış mental kompulsiyonları olabileceği söylenmektedir (51). Özellikle 6–8 yaş arası çocuklarda, tek başına kompulsiyon olabileceği bildirilmektedir (147). Hastaların %41'inde birden fazla kompulsiyon, %59'unda birden fazla obsesyon vardır.

Klinik örneklemede en az sıklıkla görülen dinsel içerikli obsedan düşüncelerdir. Bu grup obsesyona sahip bireyler sıklıkla, günah, dini kural gibi temalara ilişkin düşünce ve davranışlardan dolayı kendilerini sorgulama eğilimindedirler.

Küçük bir alt grup da belirgin kompulsiyonları olmadan obsesif ruminasyonlara sahip olan hasta topluluğudur. Son yıllarda bu grubun OKB'lu hasta popülasyonu arasında tahmin edilenden daha yüksek oranda (%20) olduğu ileri sürülmüştür (54). Buna karşın bazı çalışmalarda yalın obsesyona sahip çoğu hastanın beraberinde zihinsel kompulsiyonlar sergiledikleri saptanmış ve OKB hastalarının yalnızca %2,1'inin kompulsiyonsuz yalın bir obsesyona sahip olduğu bildirilmiştir ki bu görüş DSM–IV'de de kabul görmüştür (51).

Obsesyonlardan sanrıya uzanan yelpazede, içgörü, OKB'un tanımlanmasında ve tedavisinde önemlidir. Eisen ve Rasmussen (1993), 475 OKB hastasının %6'sında içgörü kaybı bildirmişlerdir. Eisen ve ark.(45), içgörüye yönelik, 7 maddeden oluşan, yarı yapılandırılmış Brown inanç değerlendirme ölçeği (*Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS)*)'ni geliştirmişlerdir. Tedavi almayan OKB hastalarının % 30'unda, içgörü kaybı

mevcutken, bu hastaların hiçbirinin sanrısız düşünce içeriğinin bulunmadığı bildirilmiştir. İçgörü obsesyonun sonucunun tehdit edici bir yöne gittiği durumlarda azken, tehditkâr olmayan sonuçlarda yüksektir (91). OKB hastalarının çok küçük bir bölümünün sahip oldukları obsesyonların mantıklı ve oluşabilecek tehdidin olasılığı konusunda değişmez, katı inançları vardır. Bu kişiler obsedan düşüncelerini “aşırı değer vererek” değerlendirebilir daha da ötesi hastaların bu düşüncelere bağlılığı sanrı düzeyine ulaşabilir. Sanrılar deneyimler ya da algıların sıklıkla yanlış yorumlanmasını içeren yanlış inanışlardır. Aşırı değer verilmiş düşünce (ADVD) ile sanrı arasındaki temel farklılık DSM-IV’de de vurgulandığı gibi kişinin inanca gösterdiği bağlılık derecesidir. Sanrı inanca aykırı açık delillerin bulunmasına rağmen inanca olan katı bağlılığın sürekliliğidir. Obsesyonel korkularının doğruluğuna sıkıca inanmış (aşırı değer verilmiş düşünce) ve ötesi bu düşüncelerin sanrı özelliği kazandığı atipik hasta grubunun tedaviye yanıt oranları düşüktür. Sabit inanç, dini ve saldırganlık içerikli obsesyon tiplerinde daha açık görülebilir (52).

OKB nadir olarak kendiliğinden iyileşme gösteren, kronik seyirli bir hastalıktır. OKB başlangıcının tipik bir modeli yoktur. Hastaların büyük kısmı derece derece bir başlangıç deneyiminden bahsederken bir kısım hasta sıklıkla belirli bir yaşam olayına yanıt olarak akut bir başlangıç gösterir. Hastaların 1/6’sının hastalığın başlangıcından önce sevilen bir kişinin kaybı, ağır ekonomik zorluklar ve ciddi tıbbi rahatsızlıklar gibi önemli bir yaşam olayı yaşadıkları belirtilmektedir. OKB’un doğal seyrine ilişkin kesin sonuçlara varmak zordur, yine de hastaların çoğunluğunun hastalık başlangıçlarının erken olduğu, ancak ergenlik ya da erken erişkinlikte sinsi olarak başlayan semptomların stres oluşturan yaşam olaylarının devreye girmesiyle belirginleştiği, göreceli olarak durağan hayat akışının olduğu dönemlerde dindiği söylenebilir. Semptomlardaki bu artan–azalan seyir belirtilerin ciddi seviyeye ulaşip hastanın tedavi arayışlarına kalkıştığı döneme dek yıllar boyunca sürebilir (30).

OKB’un erişkinlerde seyri ise üç şekilde olmaktadır; 1) kronik seyir 2) tam remisyonlarla giden fazik seyir 3) sosyal fonksiyonları bozmayan kısmi

remisyonlarla giden epizodik seyir. Çoğu erişkin OKB hastasının kronik seyirli olduğu, hastaların %5-10'unda işlevselliğin ilerleyici olarak azaldığı bildirilmektedir. Altmışaltı OKB hastasının ileriye dönük olarak izlendiği bir çalışmada, 2 yılın sonunda hastaların %57'sinde halen OKB tanısını karşılayan semptomların var olduğu bildirilmiştir. Hastaların % 47'sinde kısmi remisyon bildirilse de remisyona girme kriterleri katılaştırıldığında, örneğin birbirini izleyen 8 hafta boyunca hiç obsesyon olmaması kriteri eklendiğinde, bu remisyon yüzdesi %12'ye düşmüştür (46).

2.2. ETYOLOJİ

OKB alanındaki çalışmaların çokluğuna rağmen, etyopatogenez konusunda kesin bir fikir birliğine varılabilmiş değildir.

2.2.1. Genetik

OKB'u olan bireyler arasında yapılan genetik çalışmalar, etiyolojide ve belirtilerin ortaya çıkışında hem genetik hem de çevresel etmenlerin rol oynadığını göstermektedir. OKB'u olan çocukların birinci derece akrabalarında %20–25 oranında OKB olduğu, kontrol yakınlarına göre 5 kat fazla bulunduğu ve obsesyonların kompulsiyonlara göre daha fazla geçiş gösterdiği bildirilmiştir (35).

OKB ile ilgili az sayıda ikiz çalışmaları kalıtsal içeriğe dikkat çekmektedir. Monozigotik konkordans oranları %53 ile %87 ve dizogotik konkordans oranları %22 ile %47 arasındadır (115). İliz deneklerinin olduğu başka bir çalışmada, OKB ve subklinik OKB için yüksek konkordans oranları (143), belirtilerin özel doğası ve terapötik ajanlara cevabın dizogitik ilizlere göre monozigotik ilizlerde daha benzer olduğu bulunmuştur (87). Ayrıca monozigotik ilizler dizogotik ilizlere göre daha yüksek obsesif kompulsif spektrum bozuklukları konkordansına sahiptir (87) ve kalıtım %26 ve 33 arasında hesaplanmıştır (87).

OKB'un heterojen doğasına bakılarak, çok genli kalıtım olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte dağılım (segregasyon) analizi, dominant

mendeliyan kalıtım gösteren major bir genin patofizyolojide işe karıştığına dair ipuçları vermektedir (110). Faktör analizine göre OKB fenotiplerinin belirlendiği başka bir çalışmada, simetri ve düzenleme kompulsiyonlarının bulunduğu faktörde tek bir major genin işe karıştığına dair bulgular bildirilmiştir (94). Sonraki aşamada bağlantı (linkage) analizi ile genler belirlenmeye çalışıldığında ise varlığı tartışılan gen ortaya konulamamış ve OKB’da pek çok genin rol oynadığı kabul edilmiştir (98).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) için hedef bölge olan, Kromozom 17 üzerindeki SLC6A4-serotonin taşıyıcısı promotor bölgesinde (5-HTTLPR), 5HT_{2A} reseptör geni promotor bölgesinde (1438 G/A, T102C, C516T), 5-HT_{2B}, 5HT_{1Dβ}, (G816C varyantı), 5HT_{1B} (G861C) polimorfizminin OKB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmalar henüz başlangıç düzeyindedir (35, 160).

OKB hastalarında dopamin taşıyıcıları (DAT), D₂-D₃-D₄ reseptör genleri polimorfizmi araştırılmış ve yalnızca DRD4 varyantı ile OKB arasında bir ilişki bulunduğu, bunun da çok erken aşamada rolü olabileceği öne sürülmüştür (35).

Triptofan hidroksilaz (TPH) 5-Hidroksi triptamin (5-HT) sentezinde hız kısıtlayıcı basamağında yer alır ve bundan dolayı önemli aday gen olabilir. TPH iki farklı formda bulunmuştur: TPH1 sadece periferde saptanmıştır (esas olarak kanda ve duodenumda) ve beyinde saptanmamıştır. TPH2 ise sadece beyinde tanımlanmıştır. En yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve TPH’nin iki varyantına odaklanan araştırmalar (rs1800532) genin erken başlangıçlı OKB etiyolojisinde önemli olabileceğini göstermektedir (109).

Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte katekol-o-metil transferaz (COMT) geni varyasyonlarının OKB’a yatkınlığa neden olabileceği bildirilmiştir. Kadın OKB hastalarında monoamin oksidaz (MAO) geni EkoRV polimorfizmi belirlenmiş ve erkek hastalara göre daha düşük MAO aktivitesi olduğu belirlenmiştir; ancak bulgular tutarlı bir şekilde tekrarlanmamıştır (35, 160).

Opioid antagonisti olan naloksonun OKB belirtilerini alevlendirmesi, opioid agonisti tramadolun ise bazı hastalarda tedavi edici etkisinin olması

dikkatleri opioid reseptörlere yöneltmiştir. Ancak genetik ve moleküler çalışmalar henüz inandırıcı bir ilişki gösterememiştir (35).

Streptokal enfeksiyonla ilişkili çocukluk çağıının otoimmün nöropsikiyatrik bozukluğu (PANDAS)'nda obsesif kompulsif belirtilerin varlığı immün yanıtla ilgili genlerin incelenmesine neden olmuştur. Miyelin oligodentrosit glikoprotein (MOG) bu genlerden biridir ve MOG4'ün 459-bp alleli ile OKB arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (35). OKB'da talamo-kortikostriatal döngüdeki bozulmanın glutamat ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle incelenen glutamat reseptörü iyonotropik NMDA 2B geni (GRIN2B) incelenmiş ve 5072 T/G varyantı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35).

2.2.2. Kuramlar Açısından Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.2.2.1. Psikanalitik Kuram Açısından Obsesif-Kompulsif Bozukluk:

Psikanalitik okul diğer nevrotik rahatsızlıklarını açıklamada kullandığı modeli obsesif kompulsif bozukluk için de geçerli kılmıştır. Bu teori OKB'da merkezi rolü ego üzerine kurgulamış, egonun temel olarak gerileme (regresyon) yoluyla kişinin saplandığı nesne ya da doyum biçimine geri döndüğünü ifade etmiştir. Bu hastalarda ödipal döneme ait dürtü ve isteklerin yarattığı ciddi çatışma durumlarında, bu istekler kısmen veya tamamen terk edilir ve bir önceki psikoseksüel gelişim basamağı olan anal dönemin istek ve ihtiyaçlarına geri dönülmektedir.

Anal dönemin belirgin özelliklerinden birisi, “iki-değerlilik (ambivalans)”’dir. Bu özelliği nedeniyle de her eyleminde sevgi ve nefret arasında karşıtlığı yaşar. Bu durum kendisini belirgin olarak, eyleme geçme aşamasında kararsızlık biçiminde gösterir.

Freud başlıca anal karakter özellikleri olarak; düzenlilik, tutumluluk ve inatçılığı tanımlamıştır (84). Freud'a göre, anal karakter özellikleri obsesyonel nörozda belirginleşir. Abraham, anal karakter özelliklerinin çerçevesini genişletmiştir. Abraham, ayrıca, libidonun anal yapılanmasının hem obsesyonel nörozun hem de anal kişiliğin altında yattığını; bu iki bozukluğu ayıranın, anal kişilikte bastırmanın başarısızlığı ve bastırılanın geri

dönüşünün olmaması olduğunu belirtmiştir (1). OKB gelişiminde tuvalet eğitiminin önemli rolü olduğu inancı da zaman içinde sorgulanmaya ve kabul görmemeye başlamıştır (85).

Ego kontrolü, diğer nevrotik bozukluklarda olduğu gibi kısmen yetersiz hale gelmiştir. Ego işlevlerini, kendi yargısı ile çelişen daha güçlü bir oluşumun -süperegonun- denetiminde yürütmeye çalışır. Belli edimleri yapmak, düşünmek veya bırakmak zorundadır. Aksi takdirde kendini büyük bir tehdit ile karşı karşıya bulur. Bu tehdit, kuramın anksiyeteyi açıklamak için kullandığı bir temel açıklamayı oluşturmaktadır (48).

Obsesyonel düşünceler dürtü türevleridir. Kimi zaman dürtü niteliklerini korumuşlar kimi zaman da bu niteliklerini yitirmiş ve yalnızca düşünülməsi zorunlu düşünceler haline gelmişlerdir. Bu yapıda değiştirilmiş dürtü türevleri temel dürtüye ait enerjinin açığa çıkması için yeterli olmamakta, kişi bu durumun yarattığı kaygıyı nötralize etmek için düşüncenin tersi eylemi gerçekleştirmeye zorlanmaktadır.

Psikanalitik teori saldırgan ve cinsel dürtülerle başa çıkmada kullanılan üç temel savunma düzeneğini işlerliğe sokmaktadır: yalıtma (izolasyon), yap-boz (undoing) ve karşıt tepki oluşturma (reaksiyon formasyon). Yalıtma yoluyla dürtünün duygusal bileşiminden ayrılması ve salt düşünce içeriği ile bilinç düzeyinde tutulması söz konusudur. Yap-boz yoluyla kompulsif nitelik taşıyan eylemin bir ikincisi yoluyla iptal edilmesi ve bu tür eylemler yoluyla kişinin egoyu tehdit eden, korkutucu obsesif düşüncelerden kurtulması ve böylece bu dürtünün gerçekleşmesi ile süperego tarafından cezalandırılacak olan egonun bu dürtüleri yok sayabilmesi söz konusu olur (57).

Kullanılan diğer önemli bir savunma düzeneği de karşıt tepki oluşturmaktır. Dürtülerin tehdidi altında ego, sanki bunlar süregelenmişçesine her an tehlikeye karşı hazırlıklı olunan bir tutum geliştirir. Bu tutum genellikle dürtüsel içeriğin tam tersi yönünde oluşabilir. Bu şekilde ortadan kalkan tutumun zarar veren ya da moral açıdan kabul edilmeyen içeriği bilinçdışında tutulmaktayken, bilinç alanında bu dürtüsel içeriğin tersi yer alır. Kirlilik dürtülerine karşın bilinçdışı alanda bu dürtüler varlıklarını sürdürürken bilinç düzeyinde kişinin aşırı temiz olmaya yönelmesi, kirlenme obsesyonları ile

sonucunda gelişen temizlenmeye yönelik kompulsif eylemler gelişebilmektedir (154).

Klein, obsesyonları içsel iyi nesnenin tahribi arzusuna karşı kullanılan savunmalar olarak görür. Çocuk sevdiği nesneyi tahrip ettiğinde korkmakta ve onu geri dönüşümsüz onarımı mümkün olmayan şekilde tahrip etmemek için kontrol etmektedir. Klein'a göre obsesif semptomatoloji bir tamir gayretidir (89).

Mallinger ve Salzman, obsesiflerin yaşamlarının her alanında kontrol ihtiyacının hâkim olduğunu vurgulamışlardır. Mallinger hastalığın belirtilerinin kontrol çabası yetersiz kaldığında ortaya çıktığını ve bu obsesif kontrol çabasının altında güçsüzlük korkularının yattığını savunmuştur (101).

Salzman, OKB'un dinamiğinde öfkeden ziyade utanç, onur kaybı, zayıflık ve yetersizlik duygularının ortaya çıkışını önleme çabasının olduğunu öne sürmüştür (132).

Leib, OKB hastalarının analizinde anne-çocuk ilişkisinin incelenmesinin çok önemli olduğunu ve bu hastaların çoğunda despot ve aşırı koruyucu olarak içselleştirilmiş anne tasarımları ile kurulan ilişkinin hastalığın gelişiminde rol oynadığını tespit etmiştir (95).

2.2.2.2. Bilişsel Davranışçı Model

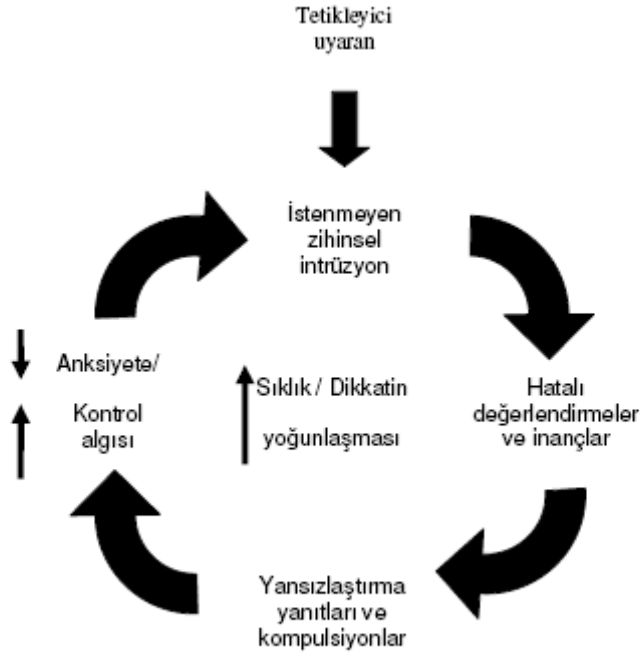
Mowrer'ın fobik korkunun oluşumunu açıklayan "iki evre kuramı" obsesif kompulsif bozukluğu açıklamak için kullanılmıştır (12). Bu kuram uyarınca nötral nesne ya da uyaranlar, ilk evrede anksiyete ile birlikte eşleştirilir ve koşullu bir uyaran oluşur. İkinci evrede ise bu koşulu sağlayan uyarı ya da nesne kişide anksiyete oluşturur ve obsesyonel düşünce şeklindeki bu anksiyete uyandıran düşünce, anksiyete yanıtlarını ortadan kaldırmak için zorlantılı davranışlar meydana getirir. Bu kuram uyarınca obsesyonlar öğrenilmiş edimlerdir, kompulsiyonlar ise anksiyeteyi nötralize etmek için öğrenilmiş ve pekiştirilmiş davranış bütünüdür (131).

Bu model obsesyonları koşullanmış uyarı olarak kabul eder. Anksiyete ile koşullanan uyaranlar alıştırmaya (habitüasyon) karşı direnç oluştururlar.

Kompulsif davranışlar sonrasında anksiyetede azalma gözlemlendiği için bu davranış örüntüsü pekişir ve uzun bir dönem içerisinde obsesyonları oluşturan uyarıların var olduğu durum ya da koşullardan kaçınmalar yolu ile agorofobide olduğu gibi anksiyeteden kaçınma gözlenir. Bu model uyarınca kompulsiyonların anksiyeteyi azaltması obsesyonların sürmesine neden olur ve obsesyonel düşüncelere maruz kalmayı (exposure) engelleyerek alıştırmayı (habitüasyon) engeller ve bu takıntılı-zorlantılı davranış örüntüsünün sürmesine yol açar. Obsesyonel düşünceler bir yeniden değerlendirmeyi (reappraisal) olanaksızlaştırarak korkuların gerçek dışılığının farkındalığını engeller.

OKB'da davranışsal modelin ortaya koyduğu bu hipotez araştırma bulguları tarafından tam olarak doğrulanamamıştır. Kontrol kompulsiyonu olan hastaların psikoterapist varlığında anksiyetelerinin azaldığı gözlenmiş, ancak kontaminasyon obsesyonu ve yıkama kompulsiyonu olan hastalarda bu durum gözlenmemiştir (124).

Şekil 2.1'de OKB'un bilişsel-davranışçı kuramının genel bir iskeleti görülmektedir. Bu modellerin hepsinde, Rachman ve de Silva (118) tarafından ilk olarak tanımlanan "normal istenmeyen intruzif düşünce, imge ve dürtüler", obsesyonların patogenezinde başlangıç noktasını oluşturur. Bilişsel model istenmeden gelen ve anksiyeteye neden olan obsesyonel düşünceleri normal bir fenomen olarak değerlendirmiştir (118). Bu düşünceler aslında emosyonel bir birlikteliğe sahip değildirler ve bilişsel bir değerlendirme sonrasında emosyonel olarak eşleştirilirler. Bireysel deneyimler olumlu, olumsuz ya da nötral bir emosyon ile eşleşebilirler.



Şekil 2,1:OKB'un bilişsel kuramı (30).

2.2.2.3. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Nöroanatomik Modeli

İlk nörolojik temelli OKB tanımı, Constantin von Economo'nun ciddi influenza enfeksiyonları sonrası bazal gangliyonlarda yapısal hasar oluşan hastalardaki, postensefalitik Parkinson hastalığı üzerine olan tezinden kaynaklanmaktadır. Von Economo, bu hastalarda kompulsif doğadaki motor tikler ve ritüel benzeri davranışlardan bahsetmiştir. Bu olgular tıpkı OKB hastaları gibi, istemedikleri davranışları yerine getirmekte ve kontrol kaybı yaşamaktadırlar (144). Öyleyse bu hastalıklardaki patoloji ile OKB patolojisi arasında ortak noktalar olabilir. Tourette sendromu (TS) patofizyolojisi striatumdaki nöronların uygunsuz aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu tür bir aktivasyon globus pallidustaki özgün nöronların disinhibisyonuna neden olur. Bu globus pallidustaki anormal inhibisyon talamik nöronların ve sonra da kortikal hedeflerin kontrol dışı aktivasyonuna neden olur. TS ve OKB'da kortikostriatotalamokortikal döngünün inhibitör kontrolünde zayıflama sonucu, tekrarlayıcı belirtiler ortaya çıkmaktadır (97).

TS dahil olmak üzere, motor ve vokal tikler sıklıkla OKB ile ilişkili bulunmaktadır. OKB'da kompulsiyonlar, obsesif düşüncelerle ilişkilendirilmediğinde ve ritüeller dokunma veya tıkırtı şeklinde basit olduğunda tike benzerken; karmaşık motor tikler sıklıkla kompulsif ritüelleri düşündürülebilir. OKB'u olan çocukların yaklaşık üçte ikisinde tik izlenirken; TS'u olanlarda OKB belirtileri oranı %20–80 olarak bildirilmiştir (94). OKB'da bazal gangliyonların işe karıştığına dolaylı bir kanıtı, kapsülotomi veya singülektomi yoluyla frontal korteks bazal gangliyonlar bağlantılarını birbirinden ayıran psikocerrahi yöntemlerinin belli düzeyde tedavi etkinliği sağlamasından gelmektedir. Her iki yöntemde de obsesyon ve kompulsiyonlarda azalma gözlenmektedir. Psikocerrahinin başarısı, OKB'da bazal gangliyonlardaki bozukluğun kesin göstergesi değildir; ancak frontal-striatal yolağa dikkati çekmektedir (150).

Bazal gangliyonlar, korteksten talamusa ve geri kortekse ara bağlantıları sağlayan, ön beyin yapıları olup istasyon görevi görürler. Bu paralel yollar korteks, bazal gangliyonlar, globus pallidus, substantia nigra ve talamus arasındaki bağlantılardan oluşur. Motor, somatosensoriyel, bilişsel ve emosyonel işlevlerle ilgili sinyalleri taşır. Striatum bazal gangliyonların işlevsel bir alt parçasıdır ve putamen ile kaudat çekirdekten oluşur. Korteksin tüm bölgelerinden eksitator glutamaterjik uyarılar alır. Substantia nigra pars kompaktasından (SNc) ise ana dopaminerjik uyarıları alır (Nigrostriatal yolak). Dopaminerjik girdi, korteksten gelen eksitator glutamaterjik girdiyi modüle eder. Striatumla globus pallidus arasında GABAerjik bağlantılar vardır. Bazal gangliyonlardan dışarıya giden en önemli yolda GABAerjiktir. Talamustan kortekse ise uyarıcı glutamaterjik yol gider (13).

Striatum üzerinde, kaudat çekirdeğin ventromedial bölgesi ile nükleus akkumbens olmak üzere iki türlü girdi toplanır. Birinci tür girdi, anterior singulat korteksten (ASK) ve orbitofrontal korteksten (OFK) gelirken, ikincisi nesne ve seslerin tanınmasında işlev gören kortikal asosiyasyon alanlarından (inferior ve süperior temporal bölgeler) gelir. Striatumun birincil görevi korteksten gelen uyarıcı projeksiyonları bütünleştirmek ve kortekse geri giden talamik uyarıları düzenlemektir.

Striatumdaki bu hücre grupları, globus pallidus üzerine tonik boşalımalar yaparak inhibisyonu sağlar. Normalde pallidal hücreler talamik hücreleri inhibe ederken; striatumun tonik boşalımları sayesinde talamus inhibisyonu ortadan kalkar ve uyarıcı çıktılarla kortikal aktivasyon olur, böylece hareket sağlamış olur. Örneğin striatuma ellerin kirli olduğu şeklinde duyusal girdi olursa, striatal hücreler aracılığıyla duyu kirlilik olarak algılanır. Striatal boşalımalar başlar ve ilgili pallidal hücreler Gama-aminobutirik asit (GABA) aracılığıyla inhibe edilir. Talamusa giden inhibitör uyarılar azalır ve talamokortikal yol serbest kalır. Glutamat aracılığıyla korteks uyarılır ve sonuç olarak el yıkama davranışı ortaya çıkar.

Bu işleyiş doğrudan yolak aracılığıyla olur. Doğrudan yolak korteksi güdüleyecek şekilde uyarıcı çıktılar oluştururken; dolaylı yolak karşıt etkiye sahiptir. Dolaylı yolak, istemli hareket oluştururken, istemsiz diğer hareketlerin inhibisyonunu sağlar. Bazal gangliyonların önemli işlevi, pekiştireç (reinforcement) bilgileri ve öğrenme kurallarını kullanarak kortikal yaygın bilginin boyutsal olarak azaltılmasıdır. OKB'da doğrudan ve dolaylı yolağın dengesi bozulmakta ve doğrudan yolağın aktivitesinin artmasıyla orbitofrontal korteks, ventromedial kaudat, mediodorsal talamusta aktivite artmaktadır. Bu durum temel obsesif kompulsif (OK) belirtilerin oluşmasının temel sebeplerindendir (136). Saxena ve Rauch'un modeline göre OFK ve ASK alanlarında hiperaktivite ile sonuçlanan bir patoloji söz konusudur. OFK'te hiperaktivitenin belirtilere yansımaları, zorlayıcı düşünceler olurken; anterior singulattaki hiperaktivite yaygın anksiyete ile ilişkilidir. Bu modele göre kompulsiyonlar, striatumdaki etkisizliği gidermeye yönelik tekrarlayan hareketler olarak görülmektedir. Bazal gangliyonlar ile korteksi bağlayan birçok bağlantı tanımlanmıştır. Her biri bilgi işlemede ayrı yol oynar. İlk döngü OFK-kaudat çekirdeğinin ventral parçası arasındadır. Karar verme ve davranışların planlanmasında önemlidir. Duygulanım ve ödül bilgisinin birleştirilmesinde kritik önemi vardır. İkinci döngü nükleus akumbens ve amigdala ile bağlanan anterior singulat kortektir. Dikkat, ödül ve hata değerlendirmesi, motivasyon ve davranışın seçilmesinde rol oynar. Üçüncü döngü kaudat çekirdeğinin dorsalateralprefrontal korteks (DLPFK) arasında

olup yürütücü işlevlerde önemlidir. Çalışmalar OKB’da OFK, ASK ve DLPFK bölgelerinin karar vermede önemli rol oynadığını göstermektedir. OKB’da bu yollardaki bozulmayla ödül değerlendirmesi, hata saptanması ve davranışın planlaması aksamaktadır. Buna bağlı bazal gangliyonların aktivitesi yükselmekte ve anormal davranışın ifade bulma sıklığında artış ortaya çıkmaktadır (160).

2.2.3. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Nörotransmitterlerin Rolü

2.2.3.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Serotonerjik Hipotezi

OKB patofizyolojisindeki temel nörobiyolojik hipotezlerden biri OKB’un beyin 5-HT sistemindeki bir anormallikten kaynaklandığına dairdir, çünkü esas olarak serotonin geri alım inhibitörlerinin tedavide diğer farmakoterapötik ajanlara göre daha iyi klinik etkinlik sağladığı gösterilmiştir (158).

Serotonin taşıyıcıları hem beyinde hem de periferik olarak eksprese olur ve OKB’un patogeneğinde önemli olabilir. Klomipramin ve SSRI gibi serotonin geri alımını engelleyen ilaçların, OKB tedavisinde daha etkili oldukları gösterilmiştir. Serotonin hipotezi karmaşık bir hastalık olan OKB’u bütünüyle izah etmek için basit kalmaktadır. OKB’da kısmi yanıt yaygındır ve hastaların %40’dan fazlası SSRI’a iyi yanıt vermemektedir (80).

Klinik çalışmalar OKB’da antiobsesyonel etkinin serotonin reseptör blokajıyla ilişkili olduğunu ve tedaviye cevabın BOS 5-HIAA (5 hidroksiindolasetikasit) değerlerinin azalmasıyla birlikte gittiği bildirilmiştir (151). Trombosit çalışmalarında klinik cevapla birlikte 5-HT reseptör aktivitesinde azalma olduğu (49), nöroendokrin çalışmalarda ise 5-HT₁ reseptörlerin OKB’da değişikliğe uğradığı ve muhtemel 5-HT_{2C} reseptörlerinde de aynı değişikliklerin olabileceği vurgulanmıştır (133). Serotonin agonistleriyle yapılan çalışmalarda OKB’da davranışsal ya da fizyolojik değişiklikler izlenmiştir (162): m-klorofenilpiperazin (m-CPP) 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C} reseptör agonistidir. Oral m-CPP’nin OKB semptomlarını kötüleştirdiği ve hatta bazı hastalarda yeni semptom oluşturduğu bildirilmiştir (79).

İpsapiron 5-HT_{1A} reseptör ligandıdır. İpsapironun tedavisiz OKB hastalarına verilmesinden sonra hipotermi, kortizol ve kortikotropin salınışında artma olmasına rağmen obsesif kompulsif semptomlarda değişiklik gözlenmemiştir (96). Bu çalışmada 5-HT_{1A} reseptörünün OKB gelişimindeki etkisinin az olduğu sonucuna varılmıştır.

Sumatriptan spesifik 5-HT_{1D} reseptörü agonistidir. Bazı OKB'lularda sumatriptan ile terapötik fayda sağlanmasının ardından ilgi bu reseptöre çevrilmiştir (163).

OKB'da hayvan modelleri, kompulsiyonları taklit eden davranışların incelenmesi esasına dayanır ve farmakolojik, davranışsal veya genetik manipülasyonları içerir.

İlk model 5-HT_{2C} reseptörleri silinmiş fare deneyleri ile kompulsif davranışların oluştuğunun gözlenmesidir (160). Tsaltas ve ark. (153), davranışsal bir model kullanmışlar ve kompulsiyonların altında yatan düzeneğin 5HT_{2C} reseptörleri olduğunu bildirmişlerdir. Özgün olmayan serotonerjik agonist mCPP, temelde 5HT_{2C} üzerine etkili olmasına karşın 5-HT_{1A}, 5HT_{2B} ve α 2-adrenerjik reseptörlere de etki eder ve akut uygulaması kompulsiyonları arttırmaktadır. Bu artış, deney öncesi fluoksetin tedavisi ile engellenebilmektedir, ancak diazepam veya desipramin verilmesi kompulsiyonların artışını önleyememektedir. Özgün 5HT_{2B} agonisti olan naratriptanın bu hayvan modelinde etkili olmayışı, mCPP'nin etkisinin 5HT_{2C} üzerinden olduğunu desteklemektedir.

Ödül ile ilişkili olmaksızın pedala sık basma davranışının incelendiği hayvan modelinde, OFK'te lezyon oluşturan sıçanlarda kompulsif pedala basma ve striatal serotonin taşıyıcısı düzeyinin artması arasında paralellik izlenmektedir. Bu modelde SSRI uygulanması kompulsif pedala basmayı azaltmıştır (160).

Serotonin reseptör bağlanmasının incelendiği çalışmalarda sonuçlar tutarsızdır. OKB'da orta beyin serotonin taşıyıcısı yoğunluğunun arttığı, orta beyin ile talamusta azaldığı ve sert yoğunluğu ile belirti ve şiddeti arasında negatif korelasyon olduğu (73), hiç ilaç kullanmamış hastalarda ise değişmediği (156) bildirilmiştir. OKB hastalarında bazal gangliyonlarda 5HT_{2A}

reseptör yoğunluğun SSRI tedavisinden etkilenmediği bildirilmiş; bu durumun bazal gangliyonlarda serotonin eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu yorumu destekleyen inandırıcı bir kanıt henüz yoktur (160).

2.2.3.2. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Dopaminerjik Hipotezi

Bazal gangliyon bozukluklarında OK belirtiler izlenmektedir; ancak OKB'da dopaminerjik sistemin işe karıştığını düşündüren tek bulgu, bazal gangliyon normal işlevlerinde dopaminin rol oynuyor olması değildir. Yüksek doz stimulan uygulanmasını takiben belirtilerin oluşması ve sonrasında antidopaminerjik ilaçlarla OK belirtilerinin düzeldiğinin gözlenmesi patogeneizde dopaminin rolü olduğu tezini kuvvetlendirmektedir. Yüksek doz stimulan uygulanmasının, karmaşık OK davranışlarından çok, basit stereotipler oluşturduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yüksek doz amfetaminlerle tedavi gerektiren dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların tedavisi sırasında da kompulsif belirtiler izlenmiştir. Stimülana bağlı olgularda, OK davranışlarla ilgili psikolojik gerginlik izlenmektedir. Bu ise tekrarlayıcı düşünce ve davranışların dopaminerjik aşırı aktivasyona bağlı olabileceği, ancak egodistonisite için serotonin işlev bozukluğunun daha önemli olduğu yönünde spekulasyona neden olmuştur. TS'deki gözlemlerde buna desteklemektedir. TS'de motor ve vokal tikler fiziksel olarak rahatsız edici olsa da egodistonik olarak tarif edilmemektedir ve serotonerjik inhibisyonun oluşmasından çok dopaminerjik artışla ilgili ortaya çıkmaktadır. Aksine OKB'da birincil serotonerjik bozukluk söz konusudur. Birincil serotonin azlığı, normal dopaminerjik aktivitenin baskılanmaması ile sonuçlanır; sabit hareket paterni uygunsuz biçimde artar, OK belirtiler ortaya çıkar. Öyleyse, egodistonisite birincil serotonin eksikliğiyle veya istemli kontrolün kaybına ikincil geliyor olabilir (144, 150).

Pedala basma hayvan deneylerinde, SSRI'lar yanında D1 reseptör antagonisti uygulaması da kompulsiyonda azalmaya neden olmaktadır. Bu da kompulsif pedala basmanın, D₁ reseptör uyarımında fazik azalmaya bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bir başka hayvan deneyinde, kronik biçimde D₂/D₃ reseptör agonisti kuinpirol uygulamasının, kontrol kompulsiyonlara

benzer davranışlara neden olduğu gözlenmiştir. Kuinpirol uygulaması kesildiğinde ratlar, normal davranışa dönmektedir. Bu hayvanların postmortem incelenmesi ile sağ prefrontal korteks ve nükleus akumbenste dopaminerjik doku kitlesinin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmalar, OKB'da D₁ ve D₂ reseptörleri olmak üzere dopaminin de işe karıştığına işaret etmektedir (160).

Psikotrop ilaç kullanmayan hastalarda bazal dopamin ve metaboliti homovanilik asit düzeyleri, OKB'da dopaminin rolü olduğunu göstermektedir. Swedo ve arkadaşları (148), BOS homovanilik asit düzeyi ile klomipramin tedavisi arasında ilişki bulamazken, Hollander ve arkadaşları (79) fenfluramin tedavisi sonrası, BOS homovanilik asit düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir.

Dirençli OKB'da SSRI'a antipsikotik eklenmesi ile yanıt alınan hastalar olmakla birlikte, antipsikotik tedaviye ikincil obsesif kompulsif belirtilerin geliştiği psikotik hasta bildirimleri de mevcuttur. OKB tedavisine düşük doz risperidon, olanzapin ve ketiyapin eklendiğinde etkili bulunmuştur. Metin ve arkadaşları (103), amisülpirid eklenmesi ile dirençli OKB olgularının %95'inde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Ancak antipsikotik monoterapisi OKB'da etkili bulunmamıştır. 5-HT_{2A} antagonizması, dopamin nöronlarında ateşleme hızını artırarak OK belirtileri kötüleştiriyorken; D₂ reseptör antagonizması ile dopaminerjik nöronların inhibisyonu OK belirtilerini azaltıyor olabilir (160).

OKB'da DAT yoğunluğunu araştıran çalışmalarla da tutarlı sonuca ulaşılamamıştır. Sol kaudat çekirdekte D₂ reseptör down-regülasyonu olduğu bildirilmiştir. Bulgular OKB hastalarında bazal gangliyonlarda sinaptik dopamin konsantrasyonunun arttığına işaret etmektedir (160).

2.2.3.3. Obsesif kompulsif bozukluğun glutamaterjik hipotezi

Rosenberg ve Keshavan (125), OKB'da serotonin–glutamat etkileşiminin anormal olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Kortikostriatal glutamatın, kaudat çekirdekte serotonin salınışını azalttığı ve serotonerjik nöronların glutamaterjik aşırımında rol aldığı bilinmektedir. Rosenberg ve arkadaşları (126) 11 pediatrik OKB hastasını eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. İki grup arasında glutamat konsantrasyonu bakımından

oksipital kortekste fark bulunmazken, kaudat çekirdek glutamat konsantrasyonunun kontrole göre arttığını ve 12 haftalık paroksetin tedavisi ile düştüğünü gözlemişlerdir. Kaudat bölgede glutamat konsantrasyonundaki düşme ile OK belirti şiddetindeki azalma arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu bulgular işlevsel görüntüleme çalışmalarıyla birleştirildiğinde, pediatrik OKB olgularında glutamaterjik kontrol altında bir talamokortikal striatal işlev bozukluğu olduğu düşünülmüştür (127).

OKB'da glutamaterjik sistemin işe karıştığının birçok kanıtı vardır. Glutamaterjik NMDA reseptör 2B alt ünitesi-NR2B-geni olan GRIN2B ile OKB arasında bir ilişki bildirilmiştir (10). Beynin farklı alanlarında glutamaterjik aşırının artırıldığı hayvan deneylerinde OKB ve TS benzeri davranışlar ortaya çıkmıştır. Manyetik rezonans Spektroskopi (MRS) değerlendirmelerinde striatal glutamat konsantrasyonunun arttığı ve serotonerjik ilaçlarla bu artışın normale döndüğü izlenmiştir (126).

Cerrahi girişimlerle alınan yanıt da glutamaterjik işlev bozuklunu desteklemektedir. İnternal kapsülün ön boynuzunda gerçekleştirilen lezyon sonrası, tedaviye dirençli OKB olgularında iyileşme görülmüştür. Bu yol OFK'ten kaudat çekirdeğe olan glutamaterjik projeksiyon alanıdır. Bu nedenle OFK'te serotonerjik otoreseptör duyarsızlaşması için uzun süre gerektiğinden, doğrudan bu alanlarda antiglutamaterjik etkili bir ilacın hızlı yanıt sağlayabileceği düşünülmüştür. Otoreseptör özellikle metabotropik glutamat tip 2 reseptörünün (mGLUR2), hiperaktiviteyi azaltmada önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir (47).

2.2.4. Nöroendokrin İşlev Bozukluğu

Çoğu OKB araştırmaları hormonal bozukluğun OKB'a birincil değil ikincil olduğu yönüne odaklansa da olgu sunumları ve anekdotal deneyimler, hormonal bozuklukla OKB arasında etiyolojik bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. OKB belirtileri sıklıkla ergenlik döneminde başlamakta ve bazı kadın hastalarda menstrüel dönemde şiddetlenmektedir. Bu ilişkiye işaret eden başka bir gözlem, postmenopozal dönemde hastalığa daha sıklıkla rastlanılmaktadır (120). Antiandrojen tedaviye olumlu yanıt alınması bir başka

destekleyici bulgudur. Casas ve arkadaşları (27) OKB' u olan 5 hastanın hepsinde, güçlü bir antiandrojenik etkili ilaç olan siproteron asetat ile belirtilerde düzelme izlediklerini bildirmişlerdir.

Leckman ve arkadaşları (93) OKB'da oksitosin anomalilerinin etkili olabileceğini öngörmüşlerdir. OKB veya TS olan çocukların bir kısmında BOS'ta oksitosin düzeyinde değişiklik olduğu belirlenmiştir; ancak daha geniş bir çalışmada belirgin fark izlenmemiştir. Obsesyonların şiddeti ile oksitosin düzeyi arasında bir korelasyon belirlenmemiş ancak depresyonla ilişkili olduğu görülmüştür. Arjinin-vasopressin konsantrasyonları OKB şiddeti ile ters korelasyon göstermektedir, fakat klomipramin tedavisi sonrası bu ilişkinin kuvveti azalmaktadır (148). Altemus ve arkadaşları(8) erişkin OKB hastalarında, bazal BOS arjinin-vasopressin konsantrasyonunun belirgin arttığını izlediklerini ve kontrole göre hipertonic saline yanıt olarak daha fazla arjinin-vasopressin salgılayarak yanıt verdiklerini bildirmişlerdir. Bu bulgu Barton'un gözlemi ile uyumludur. Santral arjinin-vasopressin konsantrasyonunun arttığı diyabetes insipitus hastalarında OKB'a rastlandığını bildirmiştir.

Bu bulgulara rağmen, OKB'un doğrudan nedeni olabilecek bir hormonal işlev bozukluğu kanıtı bulunamamıştır. Olasılıkla serotonerjik sistem üzerinden etkili olmakla birlikte, büyüme hormonu ile OKB arasında ilişki olduğunu işaret eden bir olgu bildirilmiştir (50). Epidemiyolojik bir çalışmada ise yüksek okul öğrencileri arasında obsesif kompulsif bozukluğu olan erkeklerin, sağlıklı olanlara ve diğer psikiyatrik rahatsızlığı olanlara göre daha ince ve kısa boylu oldukları bildirilmiştir (50). OKB'lu ergen kızlarda, kilo ve boyda azalma izlenmemiştir. Ancak bununla ilişkili nedensel bağlantı gösterilememiştir.

2.2.5. Nöroimmün İşlev Bozukluğu

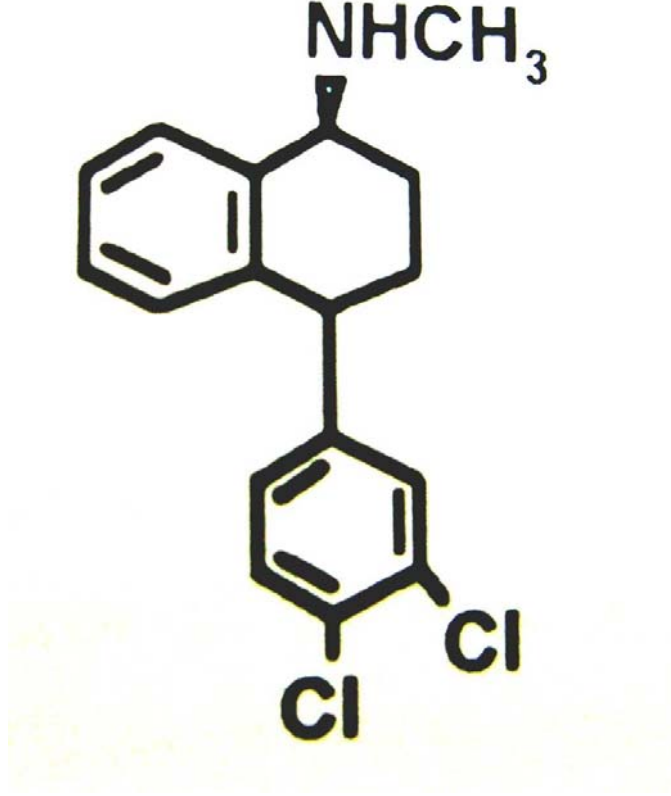
Çocukluk çağı başlangıçlı OKB ve romatizmal ateşin nörolojik bulgusu Sydenham Koresi arasındaki benzerlik, her iki hastalığın ortak etyopatogenizi paylaştığını düşündürmüştür (59). Her iki hastalıkta orbitofrontal-striatal döngüde işlev bozukluğu olduğuna ilişkin veri vardır. Sydenham koresi olan

çocukların %70'den fazlası, kore belirtileri başlamadan 2–4 hafta önce tekrarlayan istenmeyen düşünce ve davranışların ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Obsesyon ve kompulsyonlar, kore ile benzer yoğunlukta ve eş zamanlı artış gösterirler. Aylar içinde yavaşça kaybolma eğilimindedirler. Çocukluk çağı OKB vakalarının bir alt grubu, benzer bir seyirden söz etmektedirler. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben, duygusal dalgalanma, ayrılma anksiyetesi ve dikkat bozuklukları yanı sıra alevlenen OKB belirtileri görülmektedir. Çocuklar çoğunlukla 6-7 yaşlarında, daha çok erkek ve sıklıkla ek tanı (komorbid) tikleri olanlardır. Bu alt grup PANDAS olarak tanımlanmıştır. (149). PANDAS alt grubunun ayırıcı özelliği, streptokok enfeksiyonu ve nöropsikiyatrik belirtiler arasındaki zamansal ilişkidir. Nöropsikiyatrik belirtilerin tekrarlama dönemlerinde antistreptokokal antikorların artması veya boğaz kültüründe üreme olması ve düzelleme dönemlerinde A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyon kanıtının olmayışı ilişkiyi göstermektedir. Bu bire bir bağlantı, PANDAS'ın diğer tipik çocukluk çağı OKB olgularından ve TS'daki obsesyonlarından ayırt edilmesini sağlar.

İmmün sistemin tik bozukluğu ve OKB'daki rolü açık değildir; ancak klinik gözlemler bölgesel ve sistematik anormalliklerin bileşimi sonucu belirtilerin ortaya çıktığını düşündürmektedir. Plazma değişimi (Exchange) ve intravenöz immünglobulin gibi immunomodülatör tedavilerin çarpıcı etkisi, en azından ciddi etkilenmiş bireylerde sistemik sorunların varlığına işaret etmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile kaudat, putamen ve globus pallidusta genişleme olduğunun gösterilmesi bölgesel inflamatuvar değişiklikleri yansıtmaktadır (61). Kaudat, putamen ve globus pallidustaki nöronlarla etkileşen antikorların varlığı, lokal otoimmün reaksiyonları gösterir. Antinöral olarak adlandırılan bu antikorlar A grubu beta hemolitik Streptokoklara karşıdır ve kaudat çekirdek ile subtalamus hücrelerine karşı çapraz reaksiyon gösterir. Erken başlangıçlı OKB ve tik bozukluklarında da antinöral antikorların varlığı da bildirilmiştir (150).

2.3. SERTRALİN

Sertralin ((+)-cis-(1S,4S)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamine) Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlardan (TSA) farklı olan bir naftilamin bileşiğidir.



Şekil 2.2: Sertralinin Kimyasal Yapısı

Sertralin hidroklorid serotonerjik nöronların soma ve uç kısımlarından 5-HT geri emilimini spesifik olarak bloke eder. Sertralinin 5-HT geri emilimini bloke edebilme kapasitesi norepinefrin yada dopamini bloke edebilme kapasitesinden 20 kat daha fazladır. (74). Fakat sertralin diğer SSRI'lar ve TSA'lara göre belirgin olarak dopamin reseptör blokajı üzerinde daha fazla etkiye sahiptir (75)

Orta beyindeki raphe nukleusunda bulunan serotonin nöronlarının hem somalarında hem de uç kısımlarında inhibitör oto reseptörler bulunur ve serotoninin ani yükselişlerinde bu reseptörler aktif hale gelir. Yani reseptör serotonin transporterinin blokajının ani etkisi akso somatik sinapslardaki serotonin miktarının artırılması ve böylece nöronal ateşlemenin azaltılmasıdır

(21). Haftalar içerisinde bu otoreseptörler desensitize olur ve ateşlenme hızı artış gösterir.

Eski TSA lardan farklı olarak sertralinin hafif bir antihistaminik (H_1) etkisi, hafif bir muskarinik etkisi, hafif bir dopamin 2 (D_2) reseptörüne afinitesi bulunur ve bunlardan dolayı ciddi konstipasyon, ağız kuruluğu ve baş dönmesine sebep olabilir (75). α_1 -adrenoreseptörlerinin setraline antagonizması diğer SSRI'lara göre 10 kat daha güçlüdür. Fakat bununla birlikte bu antagonizma klinik olarak belirgin bir hipotansiyon ya da refleks taşikardi sonucunu doğurmaz. Bununla birlikte α reseptör blokajı üzerinden sertralinin sempatik sinir sistemi aktivitesini azalttığına dair bir çalışma mevcuttur (75). Sempatik cevaptaki azalmanın yukarıda bahsedilen 5-HT_{1A} reseptörlerinin stimülasyonu ile ilgili olması mümkündür. Sertralinde, aynı gruptan diğer ilaçların anksiyolitik etkiler gösterdiği düşünüldüğünde, sempatik aktivitedeki azalmanın bu etkilerle ilgili olduğu sonucuna varılabilir.

Sertralin desmetilsertraline metabolize olur. Bu bileşik serotonin geri emiliminde sertraline oranla sadece onda bir oranında etkilidir. Aynı zamanda hayvanlar üzerinde antidepresan etkisi bulunmamıştır (74).

2.3.1. Farmakolojik Profil

5-HT blokajı sağlayan çok çeşitli antidepresan ajanlar içinde hayvan modellerinde gösterildiği kadarıyla, 5-HT blokajı konusunda sertralin, paroksetin blokajından sonra ikinci sırada gelmektedir (75). Sertralinin norepinefrin reseptörlerine selektivitesi ise essitolapramdan sonra ikinci sıradadır (112). Serotonin ve dopamin reseptörleri üzerindeki etki oranları karşılaştırıldığında sertralinin selektivitesi minimal seviyededir, yani her ikisine de bağlanır. (112).

Sertralin farklı sitokrom P450 enzimlerini inhibe eder. P450 2D6 sisteminde orta düzeyde bir inhibisyon sağlar. Buda dextromethorphan ve desipraminin kandaki düzeylerinde hafif bir artışa neden olur (75, 113). P450 1A2 sisteminde ise yüksek düzeyde kullanıldığında bile çok az bir inhibisyon yapar (113). Bazı çalışmalarda P450 2C9/10 sisteminde çok düşük düzeylerde stimüle edildiğini gösterir birkaç çalışma mevcuttur. P450 3A3/4

enzim sistemi üzerinde ise karmaşık etkisi vardır. Öncelikle hafif bir inhibisyon, ardından indüksiyon sağlar. Zaman içerisinde orta düzeyde bir indüksiyon sağlamaktadır.

2.3.2. Farmakokinetik ve Dağılım

Gastrointestinal kanaldan yavaşça emilim gösterir. 6–8 saatte pik plazma seviyesine ulaşır (159). Plazma seviyelerindeki gecikmenin seviyesi enterohepatik dolaşıma bağlı olabilir (75). Yemekle birlikte alındığında pik seviyeye ulaşması 5,5 saate kadar sürebilir (164). %95'ten fazla proteinlere bağlanır. Fakat α_1 proteinine zayıf bağlandığından diğer proteine bağlı ilaçların proteinlerden ayrılıp serbestleşmesine pek sebep olmaz. Dağılım hacmi 20 L/kg'a kadar ulaşabilir. Genç bayanlarda genç erkeklere göre dağılım hacmi daha geniştir (159). Hayvan modellerinde beyindeki seviyesinin plazmadaki seviyesinden 40 kat fazla olduğu saptanmıştır (75).

Eliminasyon yarı ömrü 26–32 saat arasındadır ve kararlı durum konsantrasyonuna 7 günden sonra ulaşılır. Günlük 50 ile 200 mg dozlar arasında lineer farmakokinetik gösterir (159) ve bu dozlarda kendi metabolizmasını azaltıcı ya da artırıcı etkisi yoktur. Genç erkeklerde yaşlı erkeklere ve bütün yaştaki bayanlara oranla pik plazma konsantrasyonları daha düşüktür ve eliminasyon hızı da yaşlı erkeklere ve bütün yaşlı bayanlara oranla daha fazladır (0,031/saat genç erkeklerde, 0,022 saat genç bayanlarda, 0,019/saat yaşlı erkek ve bayanlarda).

Altı ile onyedinci yaş arasındaki çocuklarda yaşa bağlı metabolizma değişkenliği maksimum konsantrasyon ve eğri altındaki alan erişkinlere oranla çocuklarda %22 azalmaktadır. Çocuklarda biyoyararlanım artışı olmasına rağmen daha düşük vücut kiloları olduğundan, erişkinlere oranla daha düşük dozda kullanılması gerekmektedir (164).

Sertralin karaciğerde oksidatif metabolizma ile metabolize edilir. Primer metaboliti olan desmetilsertralinin ana ilaca göre dozları üç katına çıkar (75). Desmetilsertralin seviyeleri yaşlı erkekler ve bütün yaştaki bayanlarla göre genç erkeklerde daha düşüktür. Desmetilsertralin pik konsantrasyonu erkeklere oranla bayanlarda daha kısa zamanda pik

seviyeye ulaşılır (Genç erkeklerde 9 saat, genç bayanlarda 6 saat, yaşlı bayanlarda 8 saat ve yaşlı erkeklerde 14 saat) (159). Desmetilsertralinin yarı ömrü ana ilaca oranla 1,6 ile 2 kat daha fazladır (159).

Yukarıda ifade edildiği gibi desmetilsertralin, sertralinin majör metabolitidir. Minor metaboliti bir keton bileşiği ve alkol bileşiğidir (159). Sertralinin ağızdan alınan kısmının %0,2 den daha az kısmı idrarla atılır. %50'den fazlası da feçeste bulunur. Sertralin ve desmetilsertralinin metabolizmasında bulunan enzimler net olarak tanımlanamamıştır. Bu metabolizmada görev alması muhtemel 6 tane farklı P450 enzimi olduğu halde sertralin klirensinde hiçbirinin %25'ten daha fazla sorumlu olduğu gösterilmemiştir. Bütün sitokrom P450 enzimlerinin olaya katılımı sadece substratın üzerindeki aktivitelerine değil, aynı zamanda enzim kapasitesine de bağlıdır ki bu zaten invitro hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu özellikler ışığında bir bilgisayar modelinde yapılan çalışma, sertralinin demetilasyonuna en çok katkı yapan enzim sisteminin 2C9 olduğunu, bunun %23 oranında olduğunu, ardından 3A4 ve 2C19 un %15'lik oranlarla geldiğini, 2D6'nın %5, 2B6'nın %2 oranında katkı sağladığı ifade edilmektedir (67). Enzimin kapasitesine bağlı olarak kişiden kişiye yüzdeler değişebilir. Bu metabolik olayda çok farklı sitokrom P450 enzimlerinin rol aldığı kabul edilse de spesifik sitokrom P450 inhibisyonu yapılsa bile sertralin metabolizması bozulmamaktadır (67).

Karaciğer hastalığı olanlarda sertralin metabolizması azalır (75). Orta düzeyde karaciğer sorunu olan hastalarda 3 kata kadar yarı ömür uzayabilir (164). Ciddi hastalığı olanlarda yarı ömür çok daha uzayabilir (Mesela sirozlularda). Diğer tarafta böbrek hastalığı olanların sertralin metabolizması etkilenmez (75).

2.3.3. Etki Mekanizması

Antidepresanların terapötik etkinliğini ortaya çıkardıkları mekanizma tam olarak hala bilinmemektedir. Yukarıda ifade edilen mekanizmalar hipotez düzeyindedir (21). Daha önceden de ifade edildiği gibi sertralinin erken dönemdeki etkisi nöronal ateşlenme hızını azaltmasıdır. Sonradan

normalleşme ve ateşlenme hızında artış görülür. Bununda sebebi oto reseptörlerin desentitize olmasıdır. İşte bu nöron hızının normalleşmesi ile beraber hastaların depresif semptomlarında iyileşme gözlenmeye başlanır ve bu sebeple antidepresan etkinin aslında nöron hızının ateşlenmesini artırması olduğu düşünülür. Bir başka öneride otoreseptörlerin down-regülasyonunun depresif hastaların tedavisinde önemli olduğu şeklindedir (21). Fakat noradrenerjik nöronlarında aktiviteleri sertralinden etkilenmektedir. Presinaptik nöronun aktivitesi artınca noradrenerjik nöron uçlarında lokalize olan 5-HT reseptörlerinin etkisi sayesinde noradrenerjik nöronlar stimüle olurlar. Sonuçta bu stimülasyonla beta-adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonu ortaya çıkar. Bu da zaten birçok antidepresanda gördüğümüz bir mekanizmadır.

Son dönemdeki araştırmalar SSRI tedavisi ile 5-HT_{1B} mRNA'sının üretiminin azaldığını ifade eder. Buradaki mRNA'nın işlevi dorsal raphe nöronlarındaki impulsla birlikte salınan 5-HT seviyesinin regülasyonunu sağlayan bir otoreseptörün çalıştırılmasıdır (9). Yine mRNA üretimindeki azalma SSRI'nın terapötik etkilerinin zamanında gecikmesine sebep olur.

2.3.4. Endikasyonlar

Sertralin birleşik devletler gıda ve ilaç yönetimi (FDA) tarafından majör depresyon, OKB, pediatrik OKB, post travmatik stres bozukluğu, panik bozukluğu ve son dönemlerde premenstruel disforik bozukluk tedavisinde onaylanmıştır.

Çok merkezli birçok çalışmada erişkinlerdeki OKB'un tedavisinde sertralinin plaseboya oranla üstünlüğü saptanmıştır (68, 70). Daha geniş boyutlu çalışmalarda değişik sonuçlar alınmıştır. 12 haftalık değişken dozlu bir çalışmada (92) 167 hasta randomize bir şekilde seçilmiş plasebo ve sertralin verilmiştir. Hastaların %53 ile %57'si erkek ve ortalama yaş 37- 38 günlük sertralinin en yüksek dozu 165 mg civarındaydı. Günlük kullanım 55mgX3 şeklindedir. Üçüncü haftadan itibaren ilaç grubu ile plasebo arasında belirgin farklılık ortaya çıkmıştır. Çalışmanın sonunda sertralin

kullananların %41'inde, plasebo kullananlarında %23'ünde sadece CGI sonuçları 1 ya da 2 bulunmuştur.

Sabit dozlu bir çalışma (68) 3 değişik sertralin dozunun plasebo ile karşılaştırıldığında bir yıl içerisinde plaseboya üstün olduğunu ortaya koymuştur. 11 değişik coğrafi bölgeden alınan toplam 325 OKB hastası 12 haftalık sabit sertralin (50, 100 veya 200mg) dozuyla yapılan çift kör çalışmaya alınmıştır. Bir grupta plasebo çalışmasına alınmıştır. Çalışmaya alınmadan önce bir haftalık eleme döneminden geçirilmişlerdir. İlaça ve plaseboya cevap verenlerin hepsine 40 hafta daha devam edilmiştir. Sertraline cevap verenlerin %40'ı, plaseboya yanıt verenlerinse ise %26'sı çalışmanın ikinci kısmına alınmış, bunlarda da zaten belirgin iyileşme görülmüştür. Aslında 52 haftalık çalışma boyunca sertralinele tedavi edilenler plaseboya göre belirgin olarak daha fazla klinik iyileşme gösterdiler. Buda zaten çocukların Yale–Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) skalası, NIMH-Global obsesif-kompulsif skalası ve CGI skalası ile ortaya konmuştur. Sertralinin diğer antidepresanlarla karşılaştırmalı çalışmaları da sertralinin diğer antidepresanlara benzer etki gösterdiğini ortaya koymuştur (20).

2.3.5. Yan Etkiler ve Toksikoloji

Sertralin adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik veya benzodiyazepin reseptörlerine olan düşük afinitesi nedeniyle antikolinerjik, sedatif veya kardiyovasküler yan etkileri düşüktür. Bununla beraber sertralinin birçok advers etkisi bulunmaktadır. Bunlardan en sıkıları gastroentistinal rahatsızlık (bulantı, %27; diyare veya kabızlık, %21), uyku problemleri (insomnia, %21; uyurgezerlik, %14), baş ağrısı (%26), ağız kuruluğu (%15), seksüel disfonksiyon (ejekülasyon başarısızlığı, %14; azalmış libido, %6) dur. Rapor edilmiş diğer yan etkileri klinik tecrübelerden oluşturulan havuzda impotans, çarpıntı, göğüs ağrısı, hipertoni, hipostezi, iştah artışı, sırt ağrısı, asteni, malezi, kilo alımı, miyalji, rinit ve tinnitus sıklığı raporlanmıştır (164).

2.4. İŞLEVSEL BEYİN GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Beyin kan akımı ölçümleri, beyin işlevlerinin değerlendirilmesinde en eski yöntemlerden biridir. Beyin işlevlerinin deneğe zarar vermeyen yöntemlerle ölçülmesinin yolları uzun yıllardan beri araştırılmaktadır. SPECT ve PET teknikleri, yaklaşık 30 yıl önce geliştirilmiştir. Halen iki tomografik fonksiyonel görüntüleme modalitesi olan PET ve SPECT mevcuttur.

2.4.1: Pozitron Emisyon Tomografisi

Fonksiyonel görüntüleme alanında bir devrim yaratan PET, 20 yılı aşkın zamandır nörolojik hastalıkların araştırılmasında kullanılmasına rağmen klinik pratikte yer alamamıştır. Bu inceleme yönteminde, siklotronlardan elde edilen çok kısa yarı ömürlü, vücuttaki biyokimyasal ve metabolik olaylara direkt olarak katılan ya da metabolik ajanlara (tracer) kolayca bağlanabilen, Karbon-11, Oksijen-15, Azot-13 ve Flor-18 gibi pozitron yayan radyoizotoplar kullanılmaktadır. Vücutta bulunan su, CO₂, O₂, aminoasit, glikoz ve yağ asitleri gibi yapıtaş molekülüleri, bu radyoizotoplarla işaretlenebilmekte, böylece kan akımı, glikoz ve oksijen metabolizması gibi parametreler kantitatif olarak hassas bir şekilde ölçülebilmekte ve pozitron yayan bu izotopların fiziksel özellikleri nedeniyle, iyi kalitede uzaysal rezolüsyonu (ayırddedici) yüksek görüntüler elde edilebilmektedir.

PET incelemesinin temeli, pozitronun doku içinde kısa bir mesafe ilerledikten sonra bir elektrona rastlaması ve bunu izleyen anihilasyon olayına dayanır. Bu sırada 2 foton ters yönlerde doğru salınır. Baş çevresine foton dedektörleri yerleştirilerek bu foton çiftleri tanınır ve tek bir foton olarak kaydedilir. Daha sonra bilgisayar yardımıyla 3 boyutlu görüntüler rekonstrükte edilir.

Tüm bu olumlu yanlarına karşın PET, siklotron ve görüntüleme cihazının çok pahalı olması ve çok iyi eğitilmiş bir ekibi gerektirmesi nedeniyle, dünyanın sayılı merkezlerinde, sadece araştırmaya yönelik bir yöntem olarak kalmış ve rutin kullanıma henüz girmemiştir.

2.4.2 Tek Foton Emisyon Kompüterize Tomografisi (SPECT)

Tek Foton Emisyon Kompüterize Tomografisi (SPECT) yaşayan insan beyinde nöron faaliyetini, nörokimya ve farmakolojiyi inceleme imkanı verir. Serebral kan akımındaki bölgesel farklılıkları incelemek için radyoaktif bileşikler kullanır. Bu yüksek çözünürlüklü görüntüleme tekniği, beynin farklı bölgelerindeki perfüzyon düzeyine göre, kan akımından foton emisyon miktarını kaydeder. Bilgisayarlı tomografi de dahil olmak üzere geleneksel radyografik tekniklerde bir dış ışınım kaynağı vardır. SPECT'te ise deneğe radyoaktif işaretli bir madde, çok defa damar yolundan verilerek fizyolojik süreçler hakkında bilgi edinilmeye çalışılır. Teknik, tomografi (tomos=dilim) ve yayım (emission) esasına dayanmaktadır.

SPECT incelemesinde γ fotonu yayan izotoplar kullanılmaktadır. Bu maddeler nispeten uzun yarı ömre sahiptirler. Baş etrafında 360 derece dönen halka şeklinde kameralarla tarama yapılır. Kameraya gelen ışınlar sık dizilmiş, yalnızca paralel gelen ışınların geçmesine izin veren kurşun levhaların arasından geçirilerek fotonun dokuda hangi noktadan geldiği belirlenir. Bu bilgi, bir beyin dilimindeki izotop dağılımını iki boyutlu görüntüye dönüştüren bir bilgisayara aktarılır. Yayılmanın kaynağı ile ilgili bilgiler tek fotondan elde edilir. Fotonlar uzak mesafelere giderken güçleri azaldığından, derin yapılardan gelen sinyaller yüzeye ulaştığında dört beş misli zayıflar. SPECT'in ayırt ediciliği beyin görüntülemesine ayrılmış cihazlarda 6–8 mm'dir. SPECT ile yaygın olarak kullanılan maddeler ^{99m}Tc , ^{123}I ve ^{133}Xe 'tür. ^{133}Xe inhalasyon yoluyla alınır ve beynin sadece yüzeysel bölgelerini görüntüleme imkanı verir. Birçok mental çalışma beynin kortikal ve subkortikal yapılarının irtibatını sorguladığından ve bu aktivite Xenon-SPECT ile zayıf olarak ölçülebildiğinden, bu önemli bir sınırlamadır. Tüm beyin dokusundaki kan akımının SPECT ile ölçümü ^{99m}Tc - HMPAO ve ^{123}I gibi enjektabl preparatlarla sağlanır. Bu izotoplar yüksek lipofilik özellikli ve kan-beyin bariyerini hızlı geçen moleküllere bağlanırlar ve hücrelere girerler. Bir kez hücreye girdikten sonra ligandlar, enzimatik olarak hücrede hapsolan yüklü iyonlara dönüştürülürler. Bundan dolayı zamanla kan akımının nispeten yüksek olduğu bölgelerde yoğunlaşırlar.

2.5. OKB'DA BEYİN GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

Görüntüleme yöntemlerinde son yıllarda kaydedilen ilerleme ile pek çok psikiyatrik rahatsızlıkta, beyinde, yapısal ya da işlevsel normalden sapmaların bulunduğu ortaya konmuştur. OKB'u olan hastalarda da benzer bulgular elde edilmiştir. Beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bu bulgular hastaların patofizyolojisini anlamamızı kolaylaştırmaktadır. Özellikle işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları ile OKB'da belirli frontal-subkortikal beyin devrelerinde anormal bir işleyişin söz konusu olduğunu göstermişlerdir.

Yapısal beyin görüntüleme tekniklerinden Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans İncelemesi (MRI) ve Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), işlevsel beyin görüntüleme tekniklerinden ise SPECT, PET ve işlevsel MRI (fMRI) ile yapılmış OKB çalışmaları özetlenecektir.

2.5.1 Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları

2.5.1.1 Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

OKB'da beyinde anormalliklerin varlığına yönelik ilk veriler bilgisayarlı tomografi çalışmalarından elde edilmiştir. Insel ve arkadaşları (81) OKB hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları görüntüleme çalışmalarında iki grup arasında beyin atrofisinin bir göstergesi olan ventrikül-beyin oranı açısından bir farklılık saptamamışlardır. Buna karşın, Behar ve arkadaşları (18) hastalarda sağlıklı kontrollere göre ventrikül-beyin oranının arttığını saptamışlardır.

2.5.1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışmaları

Garber ve arkadaşları (58)'nin MRI çalışmalarında morfolojik yapılar ölçülmemişse de, hastalarda yapısal anormallik olmadığı sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar aile öyküsü olan OKB hastalarını, olmayanlarla ve normal kontrollerle karşılaştırmışlar; ilk grupta T1 ağırlıklı MRI'da anterior singulat girusta daha fazla anormallik görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu grupta belirtilerin şiddeti ile orbitofrontal korteks sağ-sol T1 asimetrisi arasında

pozitif bir korelasyon belirlemişlerdir. Birçok MRI çalışmasında OKB hastalarında kaudat çekirdek hacminde anormallikler gösterilmiştir, ancak çalışmalarda bu anormalliğin niteliği açısından tutarlılık bulunamamıştır. Sol kaudat, sağ kaudattan hacimce daha büyüktür ve bu durum normal asimetri olarak değerlendirilir. Scarone ve arkadaşları (139) OKB grubunda kontrollere göre sağ kaudat başının hacminde artış olduğunu ve normal asimetrisinin kaybolduğunu göstermişlerdir. Jenike ve arkadaşları (83) da benzer şekilde asimetri kaybı, ayrıca hasta grubunda kontrollere göre total serebral, serebellar beyaz maddede azalma; total serebral kortikal hacimde artma izlemişlerdir. OKB'da manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışması da yapılmıştır. MRS'de beyinde nöronal kayıp veya hasarın bir göstergesi olan N-asetil-aspartat seviyeleri ölçülür.

2.5.2. OKB'da İşlevsel Beyin Görüntüleme Çalışmaları

OKB'un patofizyolojisini ortaya koymak için işlevsel görüntüleme çalışmalarında kullanılan üç farklı yöntem vardır (134).

1. Hastalar normal kontroller ile karşılaştırılır.
2. Tedavi yanıtına uyan metabolik değişiklikleri ölçmek için hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilir.
3. Hastaların istirahat durumunda ve belirtileri uyarıldığında veya bilişsel faaliyet gösterilen bir ödev sırasında görüntülediği aktivasyon çalışmaları yapılır.

2.5.2.1. OKB'da SPECT Çalışmaları:

1. OKB hastalarını normal kontrollerle karşılaştıran çalışmalar:

Machlin ve arkadaşları (100) OKB grubunda tüm korteksle kıyaslandığında medial frontal korteks kan akımında artış saptamışlardır. Beyin kan akımındaki artış hastaların obsesif kompulsif belirtilerinin şiddeti ile ilişkili bulunmamış, anksiyeteleri ile negatif ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma istirahat halinde yapılan beyin görüntülemelerinin OKB'dan çok anksiyete ile ilgili beyin bölgeleri hakkında fikir verdiğini düşündürmüştür.

Rubin ve arkadaşları (128) OKB'ü olan hastaları hem HMPAO hem de 133-Xe kullanarak incelemişlerdir. 133-Xe kullanıldığında hastalar ile kontroller arasında bölgesel beyin kan akımlarında farklılık bulunmazken; HMPAO tutulumunun hastalarda bilateral orbitofrontal, sol frontal ve bilateral parietal kortekste arttığı; bilateral kaudat çekirdek başında ise azalmış olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar HMPAO tutulumunun arttığı bölgelerde bölgesel beyin kan akımında artış olabileceğini ancak 133-Xe'nin bu artışı saptamakta yetersiz kaldığını veya 133-Xe ile elde edilen sonucun doğru olduğunu, HMPAO'nun kan beyin bariyerinden veya hücre membranlarından geçişinin artmış olabileceği açıklamalarını getirmişlerdir. Bu iki çalışmada kan akımında artış gözlenen bölgeler prefrontal korteks üzerinde bulunmaktadır.

Adams ve arkadaşları (5) 10 OKB hastasının 8'inde kontrollerle karşılaştırıldığında bazal gangliyonlarda perfüzyon asimetrisi saptamışlardır. Hastaların 6'sında sol bazal gangliyon perfüzyonunda azalma bulunmuştur.

Edmonstone ve arkadaşları (43) OKB ve majör depresyon hastalarını karşılaştırmışlardır. OKB grubunda bilateral bazal gangliyonlarda perfüzyon azalması bulmuşlardır. Bazal gangliyonlardaki perfüzyon azalması ile anksiyete düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulduklarını belirtmişlerdir.

Lucey ve arkadaşları (99) üç tip anksiyete bozukluğunu; OKB, agorafobili panik bozukluk ve posttravmatik stres bozukluğu hastalarını normal kontrollerle karşılaştırmışlardır. OKB grubunda bilateral superior frontal kortekste ve sağ kaudatta HMPAO tutulumu düşük bulunmuştur. Anksiyete düzeyleri ile tüm beyin kan akımı arasında pozitif, depresyon düzeyleri ile kaudatın bölgesel kan akımı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur.

Moriarty ve arkadaşları (107), Tourette sendromu olan ailelerden seçilen, OKB'ü olan ancak tikleri olmayan hastalarda yaptıkları SPECT incelemesinde Tourette sendromuna benzer şekilde frontal, striatal ve temporal bölgelerde hipoperfüzyon olduğunu ortaya koymuşlardır.

Busatto ve arkadaşları (25) yeni bir görüntü analiz yöntemi (voksele dayalı istatistiksel haritalama) kullanarak OKB hastalarını değerlendirmişlerdir. Hastalarda sağ lateral orbitofrontal korteks ve sol dorsal

anterior singulat korteksin 99mTc-ECD tutulumunun kontrollere göre azaldığı bulunmuştur. Sol lateral orbitofrontal kortekste tutulum ile obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti; sağ medial orbitofrontal kortekste tutulum ile hem obsesif kompulsif hem de depresif belirtilerin şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir.

Busatto ve arkadaşları (26) erken başlangıçlı (10 yaşın altında) ve geç başlangıçlı (12 yaşın üzerinde) OKB hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlılara göre sağ talamus, sol anterior singulat korteks ve bilateral inferior prefrontal korteksin bölgesel beyin kan akımında azalma göstermişlerdir. Araştırmacılar OKB'un başlangıç yaşı ile patofizyolojide rol oynayan anatomik bölgelerin değişebileceğini öne sürmüşlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Alptekin ve arkadaşları (7) 9 OKB hastasında sağ talamus, sol frontotemporal korteks ve bilateral orbitofrontal kortekste kontrollere göre hiperperfüzyon olduğunu ortaya koymuşlardır. Hiperperfüzyon ile hastalık şiddeti arasında korelasyon gösterilememiştir.

2. Tedavi öncesi ve sonrası SPECT çalışmaları:

Hoehn-Saric ve arkadaşları (76) OKB hastalarını en az 3 ay süren fluoksetin tedavisinden önce ve sonra değerlendirmişlerdir. Tedaviden önce saptanan medial frontal kortekste kan akımı artış semptomların düzelmesi ile azalarak kontrollerin düzeyine inmiştir.

Rubin ve arkadaşları (129) hastaları klomipramin tedavisinden önce ve sonra kontrollerle karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrasında orbitofrontal, posterofrontal ve dorsoparietal kortekste HMPAO tutulumundaki artış azalırken, kaudatta tutulum düşük kalmaya devam etmiştir.

Hoehn-Saric ve arkadaşları (78) sertralin ve desipramin tedavisi ile major depresyonu olan OKB hastalarını tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Sertralin alan hastalarda sağ prefrontal ve temporal bölgelerde belirgin olarak beyin kan akımı azalmıştır. Desipramin alan hastalarda da solda daha belirgin olmak üzere frontal ve temporal bölgelerde beyin kan akımında daha diffüz azalma gözlenmiştir.

Ho Pian ve arkadaşları (86) fluvoksamin tedavisinden önce ve sonra beyin kan akımını değerlendirmişlerdir. Yanıt veren hastalarda sağ talamusta belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Yanıt veren ve vermeyen hastalarda sol kaudat, sol ve sağ putamen bölgelerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir.

Molina V. ve arkadaşları (105) klomipramin tedavisi ile OKB hastalarını tedavi öncesi ve sonrası incelemişlerdir. Tedavi sonrası bilateral orbitofrontal kortekste, sağ kaudat ve anterior singulatta azalma gözlenmiştir.

Diler ve arkadaşları (36) çocuk hastaları paroksetin tedavisinden önce ve sonra kontrollerle karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrasında yanıt verenlerde sağ kaudat, sağ anteromedial temporal ve sol posteromedial temporalde azalma, vermeyenlerde sol dorsalateral prefrontalde azalma gözlemişlerdir.

Castillo ve arkadaşları klomipraminle tedavi edilen 10 çocuk hastayı 99m-Tc ECD kullanarak beyin kan akımlarını incelemişler ve anlamlı bir farklılık bulunmamışlardır.

3. Belirti ortaya çıkararak yapılan SPECT çalışmaları:

Zohar ve arkadaşları (162)'nin çalışmasında temizlik obsesyonları ve kompulsiyonları olan OKB hastaları istirahat durumunda, kaçındıkları uyaran ile karşılaştıklarını hayal ettikleri sırada ve son olarak da bu uyarana gerçekte maruz kaldıklarında, 133-Xe yöntemi ile incelenmişlerdir. Gerçekte maruz kalma sırasında tüm superior kortikal beyin bölgelerinin kan akımlarında azalma saptanmıştır. Bu sonuç anksiyetenin en fazla arttığı gerçekte maruz kalma sırasında kanın beynin yüzeysel kortikal bölgelerinden kaudat çekirdek veya orbital girus gibi 133-Xe ile incelenemeyen bölgelere yönelmesi ile açıklanmıştır. Hafif anksiyetenin beyin kan akımını arttırdığı ancak şiddetli anksiyete ile birlikte beyin kan akımının azaldığı sonucuna varılmıştır.

Stein ve arkadaşları (145) hastalara 5HT1D agonisti olan sumatriptan vererek OKB belirtilerini uyarmış, beyin kan akımındaki değişiklikleri incelemişlerdir. Belirtilerin alevlenmesi ile frontal bölgelerde aktivasyon azalması gözlenmiştir. Araştırmacılar bazı OKB hastalarında ortaya konmuş olan frontal aktivite artışının kompensasyon mekanizması ile geliştiğini iddia etmişlerdir. OKB'da yapılmış SPECT çalışmaları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: OKB’da SPECT çalışmaları

Çalışma	Radyofarmasötik	Denekler	Sonuçlar
OKB hastalarını normal kontrollerle karşılaştıran çalışmalar:			
Machlin, 1991	HMPAO	10 hasta, 8 kontrol	OKB’da medial frontal kortekste artış
Rubin, 1992	133-Xe ve HMPAO	10 hasta, 10 kontrol	Xe ile fark yok; HMPAO ile OKB’da frontal ve parietal kortekslerde artış, kaudatta azalma
Adams, 1993	HMPAO	11 tedavi gören hasta	OKB’da sol bazal gangliyonda azalma
Edmonstone, 1994	99m Tc-exametazim	12 OKB hastası, 12 major depresyon hastası ve kontroller	OKB’da bilateral bazal gangliyonlarda azalma
Lucey, 1997	HMPAO	15 OKB; 15 panik bozukluğu, 16 PTSS ve 15 kontrol	OKB’da sağ kaudatta ve bilateral süperior frontal kortekste azalma
Moriarty, 1997	HMPAO	Ailelerinde TS olan, tikleri olmayan, 20 OKB hastası	Frontal, striatal ve temporal bölgelerde azalma
Busatto, 2000	99m-Tc ECD	26 OKB hastası, 22 kontrol	OKB’da sağ lateral orbitofrontal korteks ve sol dorsal anterior singulat kortekste azalma
Busatto, 2001	99m-Tc ECD	13 erken ve 13 geç başlangıçlı OKB hastası, 22 kontrol	Erken başlangıçlı OKB’da sağ talamus, sol anterior singulat ve bilateral inferior prefrontal kortekste azalma
Alptekin, 2001	HMPAO	9 OKB hastası, 6 kontrol	OKB’da sağ talamus, sol frontotemporal korteks ve bilateral orbitofrontal kortekste artış
Tedavi öncesi ve tedavi sonrası SPECT çalışmaları:			
Hoehn-Saric, 1991	HMPAO	Fluoksetinle tedavi edilen 6 hasta	Medial frontal kortekste azalma
Rubin, 1995	133-Xe ve HMPAO	Klomipraminle tedavi edilen 8 hasta	Kortekste azalma, kaudatta değişim yok
Molina V. 1995	HMPAO	Klomipraminle tedavi edilen 1 hasta	Bilateral orbitofrontal kortekste azalma, sağ kaudat ve anterior cingulatta azalma,
Kamini L. Ho Pian, 2004	HMPAO	Fluvoksaminle tedavi edilen 15 hasta	Hem yanıt veren hem yanıt vermeyenlerde sol kaudat, sol ve sağ putamende belirgin bir azalma, tedavi öncesi yanıt verenlerde tüm beyin HMPAO tutulumu yanıt vermeyenlere oranla daha yüksek, yanıt verenlerde sağ talamusta azalma.
Rudolf Hoehn-Saric, 2001	HMPAO	Sertralinle tedavi edilen 9, desipraminle tedavi edilen 7 depresyonu olan OKB hastası	Cevap verenlerde prefrontal kortekste azalma, Sertralin alanlarda prefrontal ve temporal bölgede, desipramin alanlarda solda belirgin prefrontal ve temporal bölgede azalma
Rasim Somer Diler, 2004	HMPAO	Paroksetinle tedavi edilen 18 çocuk hasta	Yanıt verenlerde sağ kaudat, sağ anteromedial temporal ve sol posteromedial temporalde azalma, vermeyenlerde sol dorsolateral prefrontalde azalma
A.R.G.L.Castillo, 2004	99m-Tc ECD	Klomipraminle tedavi edilen 10 çocuk hasta	Anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
Belirti ortaya çıkarak yapılan SPECT çalışmaları:			
Zohar, 1989	133-Xe	10 hasta	Uyarana gerçekte maruz kalma sırasında tüm kortekste azalma
Stein, 1999	HMPAO	14 hasta	Sumatriptan ile frontal kortekste azalma

SPECT alışmaları OKB’da kortikal perfüzyon artışı ve bazal gangliyonlarda perfüzyon anormallikleri olduğu yolunda güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak OKB’da kan-beyin bariyeri bozulmuş olabileceğinden, HMPAO tutulumunun beyin kan akımındaki veya glikoz metabolizmasındaki anormallikleri göstermeyebileceğı akılda tutulmalıdır. Ayrıca, çalışmalara depresif belirtileri olan hastaların da alınmış olması bazı çalışmalarda beyin kan akımında azalma bulunmasını açıklayabilir.

2.5.2.2. Pozitron Emisyon Tomografisi alışmaları:

PET de serebral glikoz metabolizmasını ölçmek için 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) ve 11C-deoksiglukoz; serebral kan akımını ölçmek için 15 O-CO₂ veya 15 O-H₂O kullanılır.

1. OKB hastalarını normal kontrollerle karşılaştıran alışmalar:

Baxter ve arkadaşları (14)’nın gerçekleştirdikleri ilk PET alışmasında, OKB hastaları, normal kontroller ve depresyon hastaları ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda her iki hemisferin, kaudat çekirdeğın ve orbital girusların glikoz metabolizması daha yüksek bulunmuş; sol orbital girus/ipsilateral hemisfer metabolizma oranının kontrollere göre daha yüksek olduğu görölmüşür. Bu çalışmada, hastaların çoğunun major depresyonunun olması ve bazı hastaların ilaç kullanması gibi yöntemsel sorunlar mevcuttur. Aynı grup, ilaç kullanmayan ve depresyonu olmayan hastaları normal kontrollerle karşılaştırıldıkları başka bir çalışmada aynı bulguları tekrar elde etmişlerdir. Orbital girus/ipsilateral hemisfer metabolizma oranı bu çalışmada her iki hemisfer için yüksek bulunmuştur (15).

Swedo ve arkadaşları (147) hastalıkları çocukluk çağında başlamış erişkin hastaları kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmada, hasta grubunda serebral kortikal bölgelerin çoğunda, sağ talamusta ve sağ serebellumda metabolizma artışı olduğunu göstermişlerdir. OKB’un şiddeti ile sağ orbitofrontal bölgenin metabolizması arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.

Sawle ve arkadaşları (138) 3'ü ilaç tedavisi altında olan 6 OKB hastasında bilateral orbitofrontal, prefrontal ve midfrontal kortekslerde kan akımında kontrollere göre artış bulmuşlardır.

2. Tedavi öncesi ve sonrası PET çalışmaları:

Baxter ve arkadaşları (16) 9'u fluoksetin tedavisi, 9'u bilişsel davranışçı tedavi gören 18 OKB hastasını incelemişlerdir. Tedavilere yanıt verenlerde, vermeyenlere göre sağ kaudatın metabolizması daha fazla azalmıştır. Sağ kaudatın metabolizmasında tedavi ile görülen değişim Y-BOKÖ puanlarındaki değişim ile ilişkili bulunmuştur. Tedaviye yanıt veren hastalar incelendiğinde, tedaviden önce sağ orbitofrontal korteks, anterior singulat girus, kaudat çekirdek ve talamusun metabolizmaları arasında, kontrollerde ve depresyon hastalarında olmayan bir korelasyon gözlenmiş; bu korelasyon başarılı bir tedaviden sonra ortadan kalkmıştır. Araştırmacılar, OKB'da beynin bazı bölgelerinin metabolizmaları arasında hastalığa özgü, semptomatik durumda ortaya çıkan ve tedavi ile ortadan kalkan metabolizma korelasyonu olduğu sonucuna varmışlardır.

Saxena ve arkadaşları (135) paroksetin tedavisine yanıt veren hastalarda, sağ kaudat çekirdek ve orbitofrontal bölgelerin metabolizmalarında tedaviden sonra azalma bildirmişlerdir. Tedaviye iyi yanıt verenlerdeki azalma, yanıt vermeyenlere göre daha fazladır.

Bu çalışmalar ışığında, OKB'da özellikle sağ anterior orbitofrontal korteksin ve sağ kaudatın metabolizmalarının tedavi ile azaldığı sonucuna varılabilir. Bu değişim hem ilaç tedavisi hem de bilişsel davranışçı tedavi ile gerçekleşmektedir ve başarılı bir tedavinin göstergesidir.

3. Belirti ortaya çıkararak yapılan PET çalışmaları:

Rauch ve arkadaşları (121) temizlik obsesyonları ve kompulsiyonları olan 8 OKB hastasını sakındıkları kirli maddeler gibi belirti ortaya çıkaran özgül uyaranlar ile karşı karşıya getirerek görüntülemişlerdir. Hastalarda sağ kaudat çekirdek, sol anterior singulat korteks ve bilateral orbitofrontal korteks

kanlanmasında artış olduğu ortaya konmuştur. Belirtilerin şiddeti ile sol anterior orbitofrontal bölge pozitif; sağ orbitofrontal bölge negatif korelasyon göstermiştir. Araştırmacılar OKB’da belirtilerin ortaya çıkmasında veya bastırılmasında orbitofrontal korteksin farklı bölgelerinin rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

2.5.2.3. OKB’da Semptom Provokasyonu ile Yapılan fMRI Çalışmaları

Breiter ve ark. (1996), kendi gruplarının semptom provokasyon metodunu (121) kontrol ve OKB hastalarında fonksiyonel MRI kullanarak çalışmışlardır. Semptomlar provoke edildiğinde, aktivasyon bilateral orbitofrontal, lateral frontal, anterior temporal, anterior singulat ve insular korteks, amigdala, lentiküler çekirdek ve sağ kaudatta gözlenmiştir. Bu aktivasyon kontrol grubunda oluşmamıştır.

Adler ve ark. (6), tedavi almayan OKB’lu hastalarla, fonksiyonel MRI’ı kullanarak çalışmışlardır. Hastaların semptomları provoke edildiğinde; frontal korteks (orbitofrontal, superior frontal, dorsolateral prefrontal), temporal korteks (anterior, medial, lateral) ve sağ anterior singulat kortekste aktivite artışı gözlenmiştir. Sağ superior frontal aktivasyon ile kompulsif semptomların şiddeti arasında ve sol orbitofrontal aktivasyon ile hastaların kendi bildirdikleri OKB skorları arasında ters ilişki bildirilmiştir.

2.5.3. Beyin Görüntüleme Çalışmalarının Özeti

Çalışmalarda farklı sonuçlara varılmış olsa da, OKB’da yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, bazal ganglia elementleri ve talamus anormallikleri hakkında fazlaca veri elde edilmiştir. Bu bölgeler iyi tanımlanmış nöroanatomik devrelerle ilişkilidirler (69). Birçok fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmasında, OKB semptomlarıyla ilişkili orbitofrontal korteks hiperaktivitesinden bahsedilmektedir. Çoğu çalışmada, tedavi sonrası, bu artmış aktivitede azalma olmaktadır. Sağ anterolateral orbitofrontal korteksin

OKB semptomlarını başlattığı ve tedaviye cevapta rolü olduğu düşünülmektedir (135). Kaudat çekirdeğın, birçok tedavi öncesi çalışmasında anormallik gösterdiği bildirilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Örneklem

GATA İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun 12 Temmuz 2007 günü 77. oturumda araştırmaya onam verilmesi üzerine çalışmamız başlatıldı. Çalışmaya, Haziran 2006 – Haziran 2007 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi Polikliniğine başvuran ve DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre obsesif kompulsif bozukluk tanısı konan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 20 hasta alındı. Tanı en az iki bağımsız psikiyatri uzmanının değerlendirmesi sonucu kesinleştirildi. Hastalara, çalışma ve uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek, yazılı izinleri alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

- a. 18 yaşından büyük, 45 yaşından küçük olması,
- b. Yale– Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y–BOKÖ)'den 16 ve üzeri puan alması,
- c. Bipolar bozukluk, psikotik bozukluk, iç görüsü az (psikotik özellikli) OKB'un bulunmaması,
- d. Son bir aydır antidepresan ve / veya antiobsesyonel tedavi almamış olması,
- e. Tik bozukluklarının bulunmaması,
- f. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nden 17'nin altında puan alması,
- g. Sistemik hastalık öyküsünün bulunmaması,
- h. Kafa travması ve nörolojik hastalık öyküsünün bulunmaması,
- i. Alkol ya da madde bağımlılığı öyküsünün bulunmaması (nikotin ve kafein hariç),
- j. Suisidal düşüncelerin bulunmaması,
- k. DSM–IV–TR ölçütlerine göre, birlikte başka birinci eksen tanısının bulunmaması,
- l. Bayan hastaların hamilelik ve laktasyon döneminde olmaması,

- m. Bilinen endokrin veya metabolik hastalık öyküsü bulunmaması,
- n. Ayrıntılı bilgilendirme sonrası onam vermiş olması,

Üç aylık tedavi sonrasında Y-BOKÖ değerlerindeki değişim yüzdesine göre hastalar tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler diye iki gruba ayrılıp gruplar arasında karşılaştırma yapılacağından kontrol grubu alınmadı.

3.2. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya alınan 20 OKB hastasının 2 tanesi ek ilaç kullanılması gerektiği için çalışmadan çıkarıldı. Bu hastalardan birinin yüzünde oluşan akne vulgaristen dolayı ek ilaç kullanması gerekti. Diğerinin ise anksiyete ve depresyon belirtilerinin artması üzerine ek farmakolojik tedavi düzenlendi. Çalışmayı 18 hasta tamamladı. Çalışmayı tamamlayan olguların 12'si kadın, 6'sı erkekti. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $28,94 \pm 7,23$ olup; hastalığın başlangıç yaşı $21,16 \pm 5,30$, DSM-IV'e göre OKB tanı ölçütlerinin karşılandığı yaş ise $23,77 \pm 5,02$ idi. Hastalığın ortalama süresi (belirtilerin başladığı andan bugüne kadar geçen süre) ise $7,83 \pm 5,51$ yıldır. Çalışma grubundaki olguların 10'u (%55,6) evli, 8'si (%44,4) bekâr olup, 8 hasta (%44,4) halen aktif olarak bir işte çalışmaktayken, 10'u (%55,6) herhangi bir işte çalışmıyordu. Olguların ortalama eğitim süresi $9,83 \pm 3,77$ yıldır. Çalışmamıza katılan olguların hiç biri önceden herhangi bir psikoterapi almamışken; 12 (%66,7) olgunun OKB ile ilgili daha önceden farmakolojik bir tedavi aldığı, 6 (%33,3) olgunun ise tedavi almadığı saptanmıştı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Örneklemin sosyodemografik özellikleri (n=18)

ÖZELLİKLER		DEĞERLER		
		Ort*	SS±**	Aralık
Yaş (yıl)		28,94	7,23	19-37
Eğitim (yıl)		9,83	3,77	5-15
Hastalığın başlangıç yaşı		21,16	5,30	10-29
OKB süresi (Yıl)		7,83	5,51	1-19
		n	%	
Cinsiyet	Erkek	6	33,3	-
	Kadın	12	66,7	-
Medeni Durum	Evli	10	55,6	-
	Bekâr	8	44,4	-
Çalışma Durumu	Çalışıyor	8	55,6	-
	Çalışmıyor	10	44,4	-
Önceki Tedavi Durumu				
Farmakolojik Tedavi Almış		12	66,7	
Psikoterapi Almış		0	0	-
Hiç Tedavi Almamış		6	33,3	

*Ortalama değer, **SS:Standart sapma

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Yarı-yapılandırılmış görüşme çizelgesi

Araştırmada, hastaların, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim süresi gibi sosyodemografik özelliklerini saptamak için yarı-yapılandırılmış bir görüşme çizelgesi kullanılmıştır. Bu görüşme çizelgesi ayrıca; obsesyonların ve kompulsyonların başlangıç yaşını, hastalık süresini, hastalığın başlangıcına etki eden stresli yaşam olayının varlığını, tedaviye başlangıç yaşını, hastalığın seyrini, OKB spektrum bozukluğu öyküsünü, depresyon öyküsünü, anksiyete bozuklukları öyküsünü, ailede tik bozukluğu, OKB, OKB spektrum bozuklukları ve diğer psikiyatrik bozuklukların öyküsünü ve el tercihini saptamaya yönelik soruları içermektedir (EK I).

3.3.2. SCID- I

OKB'un tanısal araçlarla değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan standart görüşmelerden biri, DSM-IV için

yapılandırılmış klinik görüşme olan SCID'dir. Çalışmamızda hastaların klinik tanıları SCID-I taramasıyla konulmuştur.

3.3.3. Yale– Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y–BOKÖ)

Obsesif–kompulsif bozukluğu olan hastalarda belirtilerin niteliğini ve şiddetini derecelendirmek üzere geliştirilmiştir (65, 66). Toplam 19 maddeden oluşan ölçekte değerlendirmeye ilk 10 maddenin puanları dahil edilmektedir. İlk 5 madde obsesyonları, 6– 10. maddeler kompulsiyonları değerlendirir. Puanlamayı, görüşmeyi yapan klinisyen yapmaktadır. Toplam puan 0–40 arasında değişmektedir. Y–BOKÖ'nin semptom şiddetine göre sınıflandırması Tablo 3.2. de verilmiştir. Y–BOKÖ; klinisyene semptom içeriğinden bağımsız semptom şiddetini ölçtürmesi, tedavi sonrası değişimleri duyarlı olarak ölçebilmesi nedeniyle OKB'un değerlendirilmesinde önemli araçtır (EK II).

Tablo 3.2: Y-BOKÖ'nin semptom şiddetine göre derecelendirilmesi

Y-BOKÖ toplam değeri	Kategori
0–7	Subklinik
8–15	Hafif
16–23	Orta
24–31	Şiddetli
32–40	Çok şiddetli

Y-BOKÖ: Yale– Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

3.3.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM–D)

1961 yılında, Hamilton tarafından geliştirilen, 1967 yılında, aynı araştırmacı tarafından gözden geçirilerek son şekli verilen HAM–D, depresif hastalarda belirtilerin şiddetini saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada 17 soruluk form kullanılmıştır. Ölçek, görüşmeyi yapan klinisyen tarafından değerlendirilmekte, belirtilerin şiddetine göre verilen puanların toplamı, depresyonun şiddetini göstermektedir. 0–16 arasında elde edilen toplam puan, bir depresif sendrom oluşmadığını ifade

etmektedir. Puanlamada; 17–25 arası hafif, 26–40 arası orta, 40 ve yukarısı ise ağır şiddette bir depresif sendroma işaret etmektedir (72).

3.3.5. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM–A)

Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek, anksiyete şiddetini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. 14 maddeden oluşan bu ölçekte, belirtilerin varlığı ve şiddeti, görüşme anında, klinisyenin kanaatine dayanmaktadır. Toplam puan hesaplanmakta, 0–5 puan anksiyetenin olmadığını, 6–14 puan minör anksiyete, 15 puan ve üstü major anksiyeteyi göstermektedir (71). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yazıcı ve arkadaşları (161) tarafından yapılmıştır.

3.3.6. Genel Klinik İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impressions: CGI).

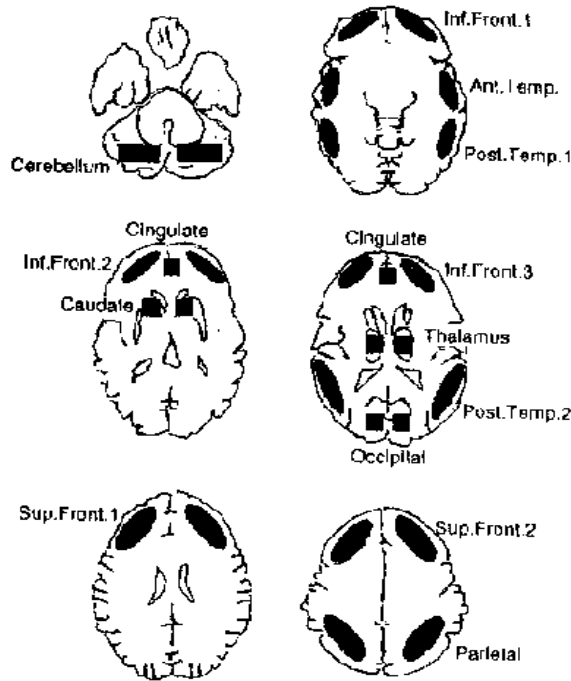
Hastalığın şiddeti ve iyileşme derecesindeki değişiklikleri değerlendirmek için ilk defa Guy tarafından kullanılmıştır (3). Şiddeti ve genel iyileşmeyi ölçen iki alt ölçekten oluşur. Hastalığın şiddeti; 1=normal, hasta değil, 2=sınırdaki mental hasta, 3=hafif derecede hasta, 4=orta derecede hasta, 5=belirgin derecede hasta, 6=ileri derecede hasta, 7=en ağır hasta şeklinde puanlanır. Genel iyileşme ise; 1=çok iyileşti, 2= oldukça iyileşti, 3=çok az iyileşti, 4=değişiklik yok, 5=çok az kötüleşti, 6= oldukça kötüleşti, 7=çok kötüleşti şeklinde derecelendirilir. Her iki alt ölçek birden ya da yalnızca birisi kullanılabilir. Bu çalışmada şiddet alt ölçeği kullanılmıştır.

3.3.7. ^{99m}Tc - HMPAO ile SPECT incelemesi

SPECT çekim randevuları saat 12:00 – 15:00 arasında alınarak, bütün çekimler günün aynı saatinde yapıldı. Çekimden 1 saat önce, bütün hastalara aynı klinisyen tarafından HAM-A, HAM-D, CGI ve Y-BOKÖ ölçekleri uygulanarak, beyin kan akımı ölçümü yapıldığı andaki anksiyete düzeyleri ile obsesyon ve kompulsyonların şiddeti belirlenmeye çalışıldı.

SPECT görüntüleme işlemi öncesi bireyler sırtüstü, gözleri kapalı pozisyonda, en az sensoriyel uyaran alacak şekilde kulaklarına tıkaç takılı

iken hafif karartılmış odada dinlendirildiler. Sırtüstü pozisyonda dinlenen hastalara intravenöz yoldan yaklaşık 740 MBq ^{99m}Tc -HMPAO verildi. Enjeksiyondan 50 dakika sonra hastalar çekime alındı. Hastaların başları hareket artefaktını önlemek için özel bir bant ile sabitlendi. LEHR (*low energy- high resolution fan-beam*) collimator kullanan çift başlı bir kamera ile (*Siemens ECAM+*) ile 128X128 matrikste (her piksel 3,665 mm) 64 “frame/cycle” parametrelerine göre 32 dakikalık SPECT çalışması sonrası görüntüler elde edildi. Veriler “iterative reconstruction” tekniği ile Butterworth filtresi ile düzeltildi. Orbitomeatal hatta paralel transaksial görüntüler elde edildi. Bir nöroanatomisi atlası referans olarak kullanıldı ve kesitler farklı ilgi alanları (*region of interest, ROI*)’nı kapsayacak şekilde seçildi. Yarı kantitatif değerlendirmede beyinde sağ ve sol frontal ve temporal korteks, kaudat nucleus, cingulate, parietal, serebellum ve oksipital loblarda ilgi alanları manüel olarak belirlendi ve elde edilen değerler serebellum değerlerine göre normalize edildi (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1: Bölgesel Beyin Kan Akımının Değerlendirildiği Beyin Bölgeleri

Serebellum, inferior frontal–1, inferior frontal–2, inferior frontal–3, superior frontal–1, superior frontal–2, anterior temporal, posterior temporal–1, posterior temporal–2, parietal, singulat–1, singulat–2, oksipital, talamus, kaudat.

3.4. İşlem

Çalışmaya aldığımız hastalardan halen psikoaktif ilaç kullananlar 3 hafta (fluoksetin kullanan hastalar için 8 hafta) arınma periyoduna alındı. Tüm hastalara başlangıçta Y-BOKÖ, HAM-D, HAM-A, CGI ölçekleri uygulandı. Sonrasında tüm hastalara tedavi öncesinde teknesyum-99m-heksametil propilenemin oksim ($^{99m}\text{Tc-HMPAO}$) SPECT yöntemi kullanılarak bölgesel beyin kan akımı (BBKA) incelenmesi yapıldı. SPECT çekimi saat 12:00–15:00 saatleri arasında uygulandı. Ertesi gün tüm hastalara sabah 50 mg dozunda setralin başlandı ve haftalık 50 mg'lık artışlarla 200 mg/gün dozuna çıkıldı. Tolere edilemeyen yan etkiler geliştiğinde bir önceki doza geri dönüldü. Hastalara her 4 haftada bir Y-BOKÖ, HAM-D, HAM-A, CGI ölçekleri uygulandı. 12 haftalık takip sonunda hastalara Y-BOKÖ, HAM-D, HAM-A, CGI ölçekleri tekrar uygulandı ve saat 12:00–15:00 saatleri arasında ikinci SPECT çekimi yapıldı. Normalizasyon için serebellum kullanıldı. Bölgesel beyin kan akımı oranları, bölgesel beyin tutulumunun serebellar tutulumla bölünmesiyle yarı kantitatif olarak hesaplandı. Bu amaçla sağ ve sol hemisferde 6 kesitten 14 ayrı beyin bölgesi incelendi. Y-BOKÖ değerlerindeki %30 ve üzeri düşüş yanıt olarak değerlendirildi (146, 152). Y-BOKÖ değerlerine göre hastalar yanıt verenler ve vermeyenler olarak ikiye ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrası SPECT sonuçları tüm grupta, tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda ayrı ayrı karşılaştırıldı. Ayrıca tedaviye yanıt veren ve vermeyen hasta grupları arasında da SPECT sonuçları karşılaştırıldı.

Herhangi bir nedenle çalışmadan ayrılmak isteyen hastalara ek farmakolojik ve bilişsel davranışçı tedavi seçenekleri sunuldu.

3.5. İlaç Kullanımı

Klinik değerlendirmeler ve ilk SPECT çekimi tamamlandıktan sonra sertralin tedavisi haftada 50 mg/gün ile başlandı. Haftada 50 mg artırılarak 4. haftada 200 mg/gün'e titre edildi. On iki haftalık ilaç tedavisi uygulamasının sonuna kadar 200 mg/gün ile idame edildi. Hastalar yan etki çıkmadığı sürece idame tedavide 200 mg/gün kullandı. Hastalar sertralin tedavisi dışında herhangi bir ilaç almadı ve bilişsel davranışçı terapi ya da psikoanalitik psikoterapi uygulanmadı. Etkiler ve yan etkiler ayda bir değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 13,0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans sayımı, yüzde, ortalama, standart sapma) yanısıra tedavi öncesi ve sonrası farklılıklar wilcoxon işaret testi ile iyileşen ile iyileşmeyen gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U Testi ve ki-kare testi ile araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmayı 18 OKB hastası tamamladı. Çalışmanın veri toplama araçlarıyla değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

Hastaların Y-BOKÖ kontrol listesine göre en sık deneyimledikleri 3 obsesyon ve kompulsiyon dikkate alındığında, çalışma grubumuzdaki olgularda kirlenme-bulaş, kuşku ve simetri içerikli obsesyonlarla; temizlik-yıkama, kontrol, tekrarlayıcı törensel davranışlardan oluşan kompulsif davranışların ön planda olduğu gözlenmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Obsesyonların ve Kompulsiyonların semptom içeriklerine göre dağılımı (n=18)*

	n	%
Obsesyonlar		
Saldırganlık	3	16,7
Kirlenme/bulaşma	12	66,7
Kuşku	12	66,7
Cinsel içerikli	3	16,7
Dini içerikli	5	27,8
Simetri/düzen	9	50
Biriktirme	1	5,6
Somatik	0	0
Diğer	2	11,1
Kompulsiyonlar		
Kontrol	12	66,7
Temizlik/yıkama	12	66,7
Tekrarlayıcı törensel davranış	10	55,6
Sıralama	5	27,8
Sayma	2	11,1

*Her hastanın en sık deneyimlediği 3 obsesyon ve kompulsiyon göz önüne alındığı için toplam değerler 100'den büyük olacaktır.

Tedaviye yanıt (TY) veren grupla vermeyen grubun sosyodemografik özellikleri ve OKB süreleri karşılaştırılmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo:4.2.).

Tablo 4.2: Tedaviye yanıt veren grup ile vermeyen grubun sosyodemografik özellikleri ve OKB sürelerinin karşılaştırması

	TY veren (n=9)	TY vermeyen (n=9)	İstatistiksel analiz	
	Ort±SS	Ort±SS	z	p
Yaş	28,33±7,1	29,55±7,73	0,00	1,00
Eğitim (yıl)	10,00±4,3	9,66±3,42	-0,271	0,79
OKB belirtilerinin başlangıç yaşı	20,88±5,39	21,44±5,52	-0,44	1,00
DSM-IV'e göre OKB tanı ölçütlerinin karşılandığı yaş	23,00±4,53	24,55±5,61	-0,622	0,54
Hastalık süresi (belirtilerin başladığı andan bugüne kadar gecen süre)	7,55±5,81	8,11±5,53	-0,399	0,73
OKB belirtilerinin kesintisiz devam ede geldiği süre	5,00±3,84	4,11±3,21	-0,135	0,931

z(Mann-Witney U); Ort±SS: Ortalama± standart sapma, TY veren: Tedaviye yanıt veren, TY vermeyen: Tedaviye yanıt vermeyen

Hasta grubuna ilişkin psikiyatrik parametreler HAM-A, HAM-D ve Y-BOKÖ ile incelenmiştir. Tedavi öncesi döneme göre 3 aylık tedavi sonunda HAM-A ve HAM-D puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü saptanmıştır. Tedavi öncesi değerlere göre 3 aylık tedavi sonunda Y-BOKÖ puanlarında %28,9 düşüş saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3: Tedavi öncesi ve sonrası Klinik Değerlendirme Ölçek puanlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	İstatistiksel Analiz*	
	Ort±SS	Ort±SS	z*	p
HAM-D	6,88±3,88	5,16±3,82	-2,962	0,003
HAM-A	9,83±3,22	7,05±3,43	-3,541	0,001
Y-BOKÖ	28,44±4,40	20,22±7,36	-3,630	0,001

Ort±SS: Ortalama± standart sapma, HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği puanı, HAM-A: Hamilton Anksiyete Ölçeği puanı, Y-BOKÖ: Yale-Brown ölçeği toplamı *:Wilcoxon Testi, p<0,05

Tedavi sonrası Y-BOKÖ puanlarındaki düşüş tedavi öncesine göre %28.9 oranında saptanmıştır.

Tedavi sonrası hastaların %50'si CGI ölçeğinde sınırda mental hasta ve hafif derecede hasta olarak değerlendirildi.

Tedaviye yanıt başlangıç Y-BOKÖ değerlerindeki %30 ve üzeri düşüş olarak kabul edilmiştir (146, 152). Y-BOKÖ değerlerinde %30-69 arası bir düşüş "düzelme", %70 ve üzeri düşüş de "ileri derece düzelme" olarak değerlendirilmektedir. Buna göre çalışmayı tamamlayan hastaların %50 (n=9) si tedaviye yanıt vermiş, %50 (n=9) si tedaviye yanıt vermemiştir. Tedaviye yanıt veren 9 hastanın hepsinde yanıt sadece düzelme düzeyinde kalmıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4: Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (n=18)

Y-BOKÖ Değerleri	Kategori	n	%
%30 ve altı düşüş	Yanıtsızlık	9	50
%31 ile %69 arası düşüş	Düzelme	9	50
%70'in üzeri düşüş	İleri derecede düzelme	0	0

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda Y-BOKÖ puanlarındaki tedavi öncesi ve sonrası değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda Y-BOKÖ puanlarındaki değişimi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	z ^ξ	P
TY veren (n=9)	26,33±4,79 ^η	14,22±3,89	-2,68	0,007
TY vermeyen (n=9)	30,55±2,87	26,22±4,38	-2,555	0,011
^az	-1,951	-3,549		
p	0,051	0,001		

^η Ort±SS: Ortalama± standart sapma, Y-BOKÖ: Yale-Brown ölçeği toplamı, ^ξWilcoxon Testi, ^aMann-Whitney testi, p<0,05, TY veren: Tedaviye yanıt veren, TY vermeyen: Tedaviye yanıt vermeyen

Tedaviye yanıt (TY) veren grup ile vermeyen grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm beyin SPECT çekimleri kendi aralarında ve birbirleri ile karşılaştırıldığında, tedavi sonrası beyin kan akımlarında azalma tespit edilmiş, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tüm beyin kan akımlarının karşılaştırması

	Tüm Beyin 1. Çekimi	Tüm Beyin 2. Çekimi	z	p
TY Vermeyenler (n=9)	0,94±0,03 ^η	0,93±0,04	-0,059	0,95
TY Verenler (n=9)	0,92±0,04	0,90±0,04	-0,296	0,76
Z	-1,28	-1,10		
p	0,20	0,27		

Wilcoxon işaret testi, p<0,05, ^η Ort±SS: Ortalama± standart sapma, TY veren: Tedaviye yanıt veren, TY vermeyen: Tedaviye yanıt vermeyen

Sağ kaudatta TY veren grup ile TY vermeyen grup arasında tedavi öncesinde BBKA'nda anlamlı bir fark bulunmazken, tedavi sonrasında TY verenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur (Tablo 4.7. ve

4.8.). Bu fark TY veren gruptaki sağ talamus BBKA'nda gerçekleşen azalmadan kaynaklanmaktadır.

Tedavi öncesi TY vermeyen grupta, inferior frontal-3 bölgesinde BBKA, TY veren gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi öncesi bölgesel beyin kan akımlarının karşılaştırması

İncelenen Bölge		TY vermeyen Grup	TY veren Grup	z*	p
İnferior Frontal-1	Sağ	0,81±0,08 ^η	0,82±0,07	-0,31	0,76
	Sol	0,8±0,08	0,7±0,24	-1,11	0,27
İnferior Frontal-2	Sağ	0,85±0,11	0,84±0,18	-0,40	0,69
	Sol	0,91±0,06	0,87±0,13	-0,09	0,93
İnferior Frontal-3	Sağ	0,97±0,1	0,87±0,05	-2,17	0,03*
	Sol	0,95±0,06	0,91±0,05	-1,51	0,13
Superior Frontal-1	Sağ	0,96±0,1	0,9±0,04	-1,24	0,21
	Sol	0,96±0,04	0,92±0,05	-1,82	0,07
Superior Frontal-2	Sağ	0,92±0,07	0,93±0,09	-0,35	0,72
	Sol	0,93±0,05	0,95±0,06	-0,71	0,48
Anterior Temporal	Sağ	0,96±0,05	0,94±0,08	-1,29	0,20
	Sol	0,94±0,04	0,93±0,1	-0,35	0,72
Posterior Temporal-1	Sağ	0,91±0,04	0,89±0,05	-0,67	0,51
	Sol	0,92±0,02	0,88±0,08	-1,96	0,05
Posterior Temporal-2	Sağ	0,85±0,07	0,87±0,06	-0,75	0,45
	Sol	0,88±0,04	0,92±0,07	-1,02	0,31
Talamus	Sağ	0,98±0,05	0,93±0,07	-1,73	0,08
	Sol	0,96±0,05	0,94±0,05	-0,97	0,33
Cingulat 1		1,02±0,05	1,03±0,08	-0,49	0,63
Cingulat 2		1,03±0,06	1,03±0,08	-0,18	0,86
Kaudat 1	Sağ	0,92±0,07	0,91±0,06	-0,09	0,93
	Sol	0,99±0,03	0,95±0,05	-1,64	0,10
Occipital	Sağ	1,04±0,05	1,03±0,05	-0,71	0,48
	Sol	1,02±0,08	0,98±0,12	-1,02	0,31
Parietal	Sağ	0,96±0,08	0,94±0,05	-0,49	0,62
	Sol	0,94±0,04	0,94±0,06	-0,40	0,69

^η Ort±SS: Ortalama± standart sapma, * Mann-Whitney U Test, p<0.05, TY veren: Tedaviye yanıt veren, TY vermeyen: Tedaviye yanıt vermeyen

Sol posterior temporal 1’de TY veren ve vermeyen gruplar tedavi öncesinde karşılaştırıldığında anlamlılığa yakın bir farklılık bulunmuş ve bu farklılık tedavi sonrası kaybolmuştur (Tablo 4.7. ve 4.8.).

Tablo 4.8: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi sonrası bölgesel beyin kan akımlarının karşılaştırması

İncelenen Bölge		TY vermeyen Grup	TY veren Grup	z*	p
İnferior Frontal-1	Sağ	0,81±0,08 ^η	0,81±0,05	-0,18	0,86
	Sol	0,78±0,05	0,81±0,06	-1,15	0,25
İnferior Frontal-2	Sağ	0,82±0,18	0,86±0,1	-0,13	0,89
	Sol	0,83±0,21	0,89±0,08	-0,40	0,69
İnferior Frontal-3	Sağ	0,88±0,07	0,9±0,14	-0,67	0,50
	Sol	0,94±0,04	0,91±0,06	-1,59	0,11
Superior Frontal-1	Sağ	0,96±0,06	0,91±0,08	-1,78	0,08
	Sol	0,93±0,1	0,92±0,07	-0,67	0,51
Superior Frontal-2	Sağ	1±0,07	0,92±0,08	-1,95	0,05
	Sol	0,96±0,04	0,91±0,07	-1,68	0,09
Anterior Temporal	Sağ	0,97±0,1	0,93±0,04	-1,68	0,09
	Sol	0,95±0,09	0,95±0,05	-0,04	0,96
PosteriorTemporal-1	Sağ	0,88±0,17	0,91±0,07	-0,36	0,72
	Sol	0,87±0,16	0,88±0,05	-1,11	0,27
PosteriorTemporal-2	Sağ	0,91±0,05	0,89±0,12	-0,27	0,79
	Sol	0,92±0,06	0,9±0,04	-0,58	0,56
Talamus	Sağ	0,95±0,07	0,91±0,09	-0,58	0,56
	Sol	0,92±0,04	0,93±0,08	-0,22	0,82
Cingulat 1		1,01±0,05	1±0,06	-0,58	0,56
Cingulat 2		1,03±0,05	1,02±0,07	-0,58	0,56
Kaudat 1	Sağ	0,91±0,03	0,87±0,05	-2,03	0,04
	Sol	0,95±0,07	0,92±0,08	-0,97	0,33
Occipital	Sağ	1,03±0,05	1,02±0,07	0,00	1,00
	Sol	1,06±0,05	1±0,08	-1,55	0,12
Parietal	Sağ	0,94±0,04	0,89±0,09	-1,41	0,16
	Sol	0,92±0,05	0,89±0,08	-0,71	0,48

^η Ort±SS: Ortalama± standart sapma, * Mann-Whitney U Test, p<0.05, TY veren: Tedaviye yanıt veren, TY vermeyen: Tedaviye yanıt vermeyen

Tedavi öncesi sağ talamus bölgesel beyin kan akımı, TY vermeyen grupta TY veren gruba oranla anlamlılığa yakın oranda yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası hem yanıt verenlerde hem yanıt vermeyenlerde talamustaki BBKA'nın azaldığı gözlenmiş fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7. ve 4.8).

Sağ inferior frontal 3 bölgesinde TY veren ve TY vermeyen grubun tedavi öncesi ile tedavi sonrası bölgesel beyin kan akım farkları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu fark tedaviye yanıt vermeyen gruptaki tedavi sonrası inferior frontal 3 bölgesindeki bölgesel kan akımındaki azalmadan kaynaklanmıştır (Tablo 4.9.).

Sol superior frontal 2'de TY veren ve TY vermeyen grubun tedavi öncesi ile tedavi sonrası bölgesel beyin kan akım farkları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu fark TY veren gruptaki tedavi sonrası azalmadan kaynaklanmıştır (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9: Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası bölgesel beyin kan akımlarının farklarının karşılaştırması

İncelenen Bölgelerin Farkı		TY vermeyen Grup	TY veren Grup	z*	p
İnferior Frontal 1	Sağ	0±0,1 [†]	0,01±0,09	-0,13	0,89
	Sol	0,03±0,08	-0,11±0,27	-1,82	0,07
İnferior Frontal 2	Sağ	0,03±0,21	-0,02±0,13	-0,40	0,69
	Sol	0,08±0,22	-0,02±0,15	-0,40	0,69
İnferior Frontal 3	Sağ	0,08±0,13	-0,03±0,1	-2,12	0,03*
	Sol	0,01±0,06	0±0,07	-0,44	0,66
Superior Frontal 1	Sağ	-0,01±0,14	-0,01±0,06	-1,06	0,29
	Sol	0,02±0,11	0±0,05	-0,13	0,89
Superior Frontal 2	Sağ	-0,05±0,06	0,02±0,07	-1,81	0,07
	Sol	0,03±0,04	-0,03±0,04	-2,57	0,01*
Anterior Temporal	Sağ	-0,01±0,1	0,01±0,09	-0,66	0,51
	Sol	0±0,1	-0,02±0,09	-0,80	0,43
Posterior Temporal 1	Sağ	0,03±0,18	-0,01±0,07	-0,04	0,96
	Sol	0,03±0,18	-0,03±0,11	-0,62	0,54
Posterior Temporal 2	Sağ	-0,05±0,08	-0,02±0,14	-0,44	0,66
	Sol	-0,03±0,07	0,02±0,12	-1,37	0,17
Talamus	Sağ	0,03±0,09	0,02±0,14	-0,31	0,76
	Sol	0,04±0,06	0,01±0,11	-0,27	0,79
Cingulat 1		0,01±0,09	0,04±0,1	-0,75	0,45
Cingulat 2		0±0,09	0,01±0,1	-0,31	0,76
Kaudat 1	Sağ	0,01±0,05	0,04±0,08	-1,38	0,17
	Sol	0,03±0,07	0,03±0,11	-0,22	0,83
Occipital	Sağ	0,01±0,06	0,02±0,08	0,93	-0,09
	Sol	-0,04±0,09	-0,02±0,16	0,29	-1,06
Parietal	Sağ	0,02±0,09	0,05±0,08	-0,80	0,43
	Sol	0,01±0,05	0,06±0,09	-0,53	0,60

[†] Ort±SS: Ortalama ± standart sapma, * Mann-Whitney U Test, p<0.05, TY veren: Tedaviye yanıt veren, TY vermeyen: Tedaviye yanıt vermeyen

5. TARTIŞMA

Son 10 yıldır, OKB farmakoterapisinde izlenen gelişmeler; ilaç almayan hastalarda serotonin geri alım inhibitörleri (SRI)'nin etkinliğinin kanıtlanması, tedaviye dirençli OKB hastalarında SRI tedavisine ek olarak atipik antipsikotiklerin kullanımı, farmakoterapi ve davranışsal terapi kombinasyonu ile ilgili çalışma sayısındaki artış, tedaviye yanıtı öngören faktörleri değerlendiren çalışmaları içermektedir.

OKB farmakoterapisinin temelinde, klomipramin veya SSRI ile serotonin geri alımının engellenmesi yer alır (4). Geçtiğimiz 25 yıl boyunca yürütülen çok sayıda çalışmada çift kör, rastgele, plasebo kontrollü OKB çalışması ile klomipramin ve SSRI'ların etkinliği kanıtlanmıştır. İlaç çalışmalarında etkinlik Y-BOKÖ puanlarında görülen mutlak değişiklikler ile ifade edilmektedir. Literatürde Y-BOKÖ puanlarında %30 oranındaki bir azalmanın, Genel Klinik İzlenim Ölçeği (CGI)'ndeki iyileşmeyi öngören optimal azalmayla eşdeğer olduğu kabul edilmektedir (152).

Günümüzde, farmakoterapinin demografik ve klinik öngörücüleri ile ilgili veriler hala yeterli düzeyde değildir. Hastalığın süresinin uzunluğu, şiddeti ve komorbiditesi gibi durumlar OKB tedavisine yanıtı öngörücüleri olabilir. Bu çalışmada OKB hastalarında tedavi öncesi ve sonrası beyin bölgesel kan akımını inceleyerek, farmakoterapiye yanıtı öngören faktörleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda sertralin haftada bir 50 mg'lık artışlarla tedavinin 22. gününde 200 mg/gün dozuna çıkmıştır. İki hastada 200 mg/gün düzeyinde gelişen baş ağrısı ortaya çıkmış ve doz 150 mg/gün'e çekildiğinde de ağrı yakınmaları kaybolmuştur. Bu iki olgu dışında diğer tüm olgular uygulanan ilaç dozuna ve titrasyonuna uyum göstermişlerdir. Bogetto ve arkadaşlarının (22) çalışmasında da hızlı (tedavinin 5. gününde 150 mg/gün) ve yavaş (tedavinin 15. gününde 150 mg/gün) titrasyonlu sertralin uygulaması karşılaştırılmış ve hızlı titrasyonlu sertralin uygulamasında daha hızlı tedavi yanıtı alınırken; her iki uygulamanın da iyi tolere edildiği ve çalışma sonunda OKB semptomlarını azaltmakta eşdeğer etkinlik gösterdiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda 12 haftalık sertralin tedavisi sonunda hastaların %50'sinin tedaviye yanıt verdiği gözlemlendi. Elde ettiğimiz bu bulgu literatürdeki geniş kapsamlı çalışmalarla uyumludur (70, 68). Tedaviye yanıt veren hasta oranları Greist ve arkadaşları (68)'nin çalışmasında %39, Chouinard ve arkadaşları (70)'nin çalışmasında ise %56 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 12. hafta sonunda Y-BOKÖ puanlarındaki ortalama değişim 8,2 (en düşük: 0, en yüksek: 16) olmuştur. Bergeron ve arkadaşları (20) da OKB hastalarında sertralinle yaptıkları çalışmada 12. haftada Y-BOKÖ puanlarındaki ortalama değişimi 9,6 puan olarak bildirmişlerdir. Hoehn-Saric ve arkadaşlarının (77) komorbid tekrarlayan major depresif bozukluğu olan OKB hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada sertralinin desipramine göre daha iyi sonuçlar verdiği ve Y-BOKÖ puanlarında ortalama 8,4'lük bir düşüş sağladığı saptanmıştır.

Çalışmamızda tedaviye yanıt veren ve vermeyen her iki grupta da tedavi sonrası tüm beyin kan akımında belirgin olmayan azalma gözlemlendi. Bu bulgu daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumludur (78, 129). Ho Pian ve arkadaşları (86) fluvoksaminle yaptıkları çalışmada tedavi sonrası tüm beyin kan akımında azalma bulmuşlar, fakat bu azalmanın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Diler ve arkadaşları (36) paroksetinle çocuklarda yaptıkları çalışmada tedavi sonrası tüm beyin kan akımında istatistiksel anlamlılığı olmayan bir azalma bulmuşlardır.

Çalışmamızda tedaviye yanıt verenlerde, vermeyenlere göre sağ kaudat ve sol superior frontal 2 bölgesinde bölgesel beyin kan akımında anlamlı düzeyde azalmalar bulunmuştur. Aynı zamanda tedaviye yanıt vermeyenlerde sağ inferior frontal 3 bölgesinde BBKA'nda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. TY vermeyen grupta TY yanıt veren gruba göre tedavi öncesi BBKA değerleri sağ inferior frontal-3'te anlamlı, sağ talamusta ise anlamlılığa yakın düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

OKB'un en yaygın kabul gören nörobiyolojik modeli, kortiko-striato-talamik döngü arasındaki dengesizliğin, bu hastalarda semptomlara ve spesifik kognitif ve emosyonel eksikliklere yol açtığını öne sürmektedir. Beyinde bulunan bu kortiko-striato-talamik döngünün iki alt tipi olduğu

düşünülmektedir. Bunlar direkt ve endirekt yolaklardır (69). Direkt yolda, uyarıcı glutamaterjik sinyal, globus pallidus'un internal bölgesine inhibitor GABAerjik sinyal gönderen striatuma ulaşır. Bu sinyal talamustaki inhibisyonun azalmasına (disinhibisyon), yani prefrontal korteks üzerindeki uyarıcı etkinin artmasına sebep olur. Endirekt yolda, striatum, globus pallidus'un internal bölgesine uyarıcı sinyaller gönderen globus pallidus'un dış kısmına ve subtalamik çekirdeğe, inhibitör sinyaller ulaştırır. Net etki, talamus üzerindeki inhibitör etkinin artması ve prefrontal korteks uyarımında azalmadır. Direkt yolağın kendini güçlendiren pozitif geri besleme çemberi gibi işlev gördüğü ve davranışların başlatılması ve sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülürken, endirekt yolağın, davranış değiştirmede ve davranışları baskılamada önemli olduğu ve negatif geri besleme mekanizması sağladığı düşünülmektedir.

Frontal korteks lezyonlarında kompleks davranışların düzenli olarak planlanması ve sıralanması, risk farklılıklarını temel alarak stratejik karar verme, çeşitli olaylara aynı anda dikkat yöneltebilme ve konsantrasyon odağını birinden diğerine esnekçe yönlendirebilme, karmaşık bir durumun bağlam ve ana noktasını kavrama kapasitesi, çeldiricilere direnç, çok adımlı talimatları takip edebilme, anlık ama uygunsuz cevap eğilimlerinin baskılanması ve perseverasyon olmadan davranışsal çıktıyı sürdürebilme yeteneklerin her biri kayda değer biçimde bozulabilir (33, 63, 64, 102).

OKB hastalarında yukarıda bahsedilen davranışsal değişiklikler hastanın önde gelen semptom boyutuna göre farklı dağılımlarda gözlenmektedir.

Çalışmamızda bölgesel beyin kan akımında azalma bulduğumuz sol superior frontal 2 bölgesi premotor korteks alanına denk düşmektedir. Premotor korteks istemli hareketler ve ilgili informasyonun işleminden geçirilip iletilmesini sağlamaktadır (102, 63).

Bazal gangliyon hasarı cevap stratejilerini değiştirmeyi gerektiren görevlerde seçici öğrenme bozukluklarına yol açar. Bu durum kaudatin prosedürel öğrenmenin edinilmesi ve korunmasında kritik bir rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir (116).

OKB nörobiyolojisinde frontal korteks ve kaudat çekirdeğin önemli bir merkez olarak etkinliği görülmektedir. Prefrontal korteks, kaudat çekirdeğe glutamaterjik efferentler göndermekte ve bazal gangliyonda çok sayıda glutamaterjik akson sonlanması bulunmaktadır. Glutamat bir yönden kaudat bölgesinde serotonin üzerinde inhibitör etki gösterirken, aynı zamanda serotonerjik nöronların da glutamat nöronları üzerinde düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir. OKB'lu çocuklarda yapılan bir çalışmada, paroksetin tedavisi sonrasında OKB belirtilerindeki azalmaya paralel olarak, kaudat bölgesinde glutamat azalması da gözlemlendiği bildirilmiştir (106, 126). Bu bizim çalışmamızda bulduğumuz azalmayı destekler bir sonuçtur. Biz çalışmamızda geri alımı engelleyerek serotonin düzeyini yükselten bir ilaç kullandık. Serotoninin yükselmesi glutamat nöronları üzerinde düzenleyici bir rol oynayarak kaudat bölgede bölgesel kan akımında azalmaya sebep olmuş ve talamustan premotor kortekse uyarının az gitmesine sebep olarak premotor kortekste de bölgesel kan akımında azalmaya neden olmuş olabilir.

Schwartz'ın tanımladığı modelde de, striatum ve özellikle de kaudat nukleus başının OKB'da başlıca rolü oynamakta olduğu belirtilmektedir (141). Bu modelde frontal korteksin aşırı çalışması durumunda kaudat nukleusa fazla girdilerin olacağı belirtilmiştir. Kaudat nukleusta bölgesel beyin kan akımında azalma olması da talamusa az uyarı gitmesine ve sonuç olarak frontal korteksin aktivitesinin azalmasına neden oluyor olabilir. Bu azalma da tekrarlayıcı ve uygun olmayan cevapların (obsesyon ve kompulsyonlar) azalmasına aracılık edebilir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz premotor korteks ve kaudat bölgedeki azalma bu modele çok uymaktadır.

OKB hastalarında tedavinin etkisini inceleyen SPECT çalışmaları orbitofrontal ve anterior singulat korteks ve kaudat çekirdekteki anormal beyin aktivitesinin zayıfladığını göstermiştir (36, 76, 78, 105, 129).

Molina V. ve arkadaşları (105) klomipramin kullanan bir OKB hastasında yaptıkları SPECT değerlendirmesinde tedavi sonrası bilateral orbitofrontal korteks, sağ kaudat ve anterior singulat kortekste bölgesel kan akımında azalma gözlediklerini bildirmişlerdir.

Diler ve arkadaşları (36) çocuk OKB hastalarını paroksetin tedavisinden önce ve sonra kontrollerle karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrasında yanıt verenlerde sağ kaudat, sağ anteromedial temporal ve sol posteromedial temporalde azalma, vermeyenlerde sol dorsalateral prefrontalde azalma gözlemişlerdir. Diler ve arkadaşlarının çalışmasında bölgesel beyin kan akımı açısından farklılık gösteren beyin bölgeleri içinde, sağ kaudat çekirdeğin yer alması ve bu bölgenin perfüzyonunun benzer şekilde tedavi sonrası azalması çalışmamızın verilerini destekler niteliktedir. Bu çalışmanın çocuk hastalarda yapılmış olması ve OKB başlangıç yaşı olarak bizim hasta grubumuzdan daha erken yaşlara denk düşüyor olması bizim bulgularımızdan farklı olarak temporal bölgelerdeki azalmanın nedeni olabilir.

Hoehn-Saric ve arkadaşları (78) sertralin ve desipramin tedavisi ile major depresyonu olan OKB hastalarını tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Birlikte yürüyen bu çalışmada sertralin tedavisi alan hastaların sağ prefrontal ve temporal bölgelerinde ölçülen bölgesel beyin kan akımı belirgin biçimde azalmışken, desipramin tedavisi alan hastalarda frontal ve temporal bölgelerde, çoğunlukla sol bölgelerde daha yaygın bölgesel kan akımı azalması gösterilmiştir. Bu hastalarda depresyon puanlarının yüksek olmasından dolayı kaudat bölgede değişiklik olmamış olabilir. Zira depresyonun da beyin kan akımı üzerinde etkisi bulunmaktadır. Major depresyon tanılı hastalarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında frontal kortekste (157) ve subkortikal yapılarda (11) hipoperfüzyon bildirilmiştir. Tedavi sonrasında ise aynı bölgelerin bölgesel beyin kan akımı normale dönse de, bazı çalışmalarda bu hipoperfüzyonun tedavi sonrası da devam ettiği izlenmiştir. (43). Çalışmamıza başlarken, HAM-D ölçeğinden 16 ve üzeri puan alan hastaları, yani OKB ile birlikteliği çok yüksek olan majör depresyonu bulunan hastaları dışladık. Bunu yapmamızın amacı depresyonun BBKA'na olası etkilerini minimal düzeye indirmektir.

Pian ve arkadaşları (86) fluvoksamin tedavisinden önce ve sonra beyin kan akımını değerlendirmişlerdir. Yanıt veren hastalarda sağ talamusta

belirgin bir azalma tespit edildiğini belirtmişlerdir. Yanıt veren ve vermeyen hastalarda sol kaudat, sol ve sağ putamen bölgelerinde belirgin bir azalma gözlemişleridir. Bizim çalışmamızda talamus bölgesinde BBKA’nda yanıt veren ve vermeyen grupta anlamlı olmayan azalmalar mevcuttu. Bu hafif düzeyde anlamlı olmayan azalmaların SSRI ile ilişkili olabileceğini, ancak doğrudan tedavi yanıtı ile ilgi kurmaya yetmeyeceğini düşünmekteyiz. Bu yorumumuzu destekleyen iki araştırmada pediatrik OKB olgularında tedavinin talamik hacim üzerine etkisi incelenmiştir. Gilbert ve arkadaşları (62), kontrol grubu ile karşılaştırılan ilaç kullanmayan 21 pediatrik olgusunda talamus hacminin genişlediğini bildirmişlerdir. Bu gruptan 10 pediatrik hastaya paroksetin tedavisi başlanmış ve tekrarlı MRI ile değişim incelenmiştir. Tedavi ile talamus hacminde azalma olduğu; bu azalmanın da belirtilerdeki düzelme ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Aynı gruptan 10 hastaya ise bilişsel davranışçı tedavi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrası MRI görüntüleri değerlendirilmiştir. Belirtilerde düzelme olmasına rağmen, talamus hacminde anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Çalışmamızda TY vermeyen grupta, tedavi öncesi sağ talamus bölgesi BBKA, TY veren gruba göre anlamlılığa yakın oranda yüksek bulunmuştur. Ho Pian ve arkadaşları (86) fluvoksamin tedavisine yanıt verenlerde sağ talamus BBKA değerlerinde belirgin bir azalma saptarken; tedaviye yanıt vermeyenlerde ise tedavi öncesi sağ talamus BBKA değerlerinin yanıt verenlerinkine göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Alptekin ve arkadaşları (7) da OKB hastalarında kontrol grubuna göre sağ talamus bölgesinde BBKA’nda yükselme bulmuşlardır.

TY vermeyen grupta sağ inferior frontal 3 bölgesinde saptanan tedavi öncesi BBKA değerindeki anlamlı yükseklik, tedavi sonrası TY veren grubun ortalama değerlerine düşmesine karşın; bu değişimin klinik iyileşmeye bir yansıması olmadığı dikkati çekmiştir. TY vermeyen grupta yanıt veren gruba göre tedavi sonrası sağ inferior frontal-3 BBKA değerlerinde tedavi öncesine göre daha büyük düşmeler saptanmıştır. Diler ve arkadaşları (36) da çocuk OKB hastalarıyla yaptıkları çalışmada paroksetin tedavisine yanıt vermeyenlerde sol dorsalateral prefrontal korteks BBKA değerlerinde azalma

bulmuşlardır. Literatürde yapılan kontrollü çalışmalarda da OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre medial frontal korteks BBKA değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (100, 128). Bu veriler tedavi öncesi sağ inferior frontal-3 BBKA değerlerindeki yüksekliğin tedaviye direnç ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

OKB hastalarını kontrol grubu ile karşılaştıran SPECT çalışmaları da kortiko-striato-talamik döngüdeki dengesizliğe dikkat çekecek şekilde orbitofrontal korteks, prefrontal korteks, anterior singulat korteks, talamus ve kaudat nukleusta anormal beyin aktivitesi olduğunu göstermişlerdir (7, 25, 26, 43, 99, 107).

Birçok MRI çalışmasında OKB hastalarında kaudat çekirdek hacminde anormallikler gösterilmişse de bu anormalliğin niteliği açısından bir tutarlılık bulunamamıştır. MRI çalışmalarında OKB hastalarında kontrollere göre sağ kaudat başı hacminde artış olduğu ve normal asimetrisinin kaybolduğu gösterilmiştir (83, 139).

PET ve f-MRI ile de bölgesel beyin kan akımı veya metabolizmasında anormal fonksiyonel aktiviteler gösterilmiştir. Saxena ve arkadaşları (135), 18F-fluorodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) kullanarak paroksetin tedavisi sonrası yanıt veren hastalarda, glukoz metabolizmasının orbitofrontal ve sağ kaudat nukleusta belirgin olarak azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu klomipramin (benkefalt 1990), fluoksetinle (16) yapılmış olan çalışmaların bulgularıyla uyumludur.

Saxena ve arkadaşlarının (137) FDG-PET kullanılarak başka bir çalışmada da 8-12 hafta boyunca paroksetin 30-60 mg/gün ile tedavi edilen pür OKB olgularında, sağ kaudat nukleus, sağ ventrolateral prefrontal korteks ve bilateral orbitofrontal korteks ve talamusta azalma metabolik aktivite azalması saptanırken; major depresyon komorbid OKB olgularında metabolik aktivitede sol ventrolateral prefrontal kortekste azalma ve sağ striatumda artma göstermişlerdir. Bu çalışmada tedavi yanıtı, depresyonda olmayan OKB hastalarında görülen striatal metabolizma azalması ve OKB+MDB hastalarında görülen striatal metabolizma artışı ile ilişkili bulunduğu belirtilmiştir.

Yine OKB’da bazal gangliyonların işe karıştığıının dolaylı bir kanıtı, kapsülotomi veya singülektomi yoluyla frontal korteks bazal gangliyonlar bağlantılarını birbirinden ayıran psikocerrahi yöntemlerinin belli düzeyde tedavi etkinliği sağlamasından gelmektedir. Her iki yöntemde de obsesyon ve kompulsiyonlarda azalma gözlenmektedir. Psikocerrahinin başarısı, OKB’da bazal gangliyonlardaki bozukluğun kesin göstergesi değildir; ancak frontal-striatal yolağa dikkati çekmektedir (150).

Çalışmanın sınırlılıkları, örneklemin karakteristikleri, tedavi ve görüntüleme prosedürleri olarak değerlendirilmektedir. Örneklem karakteristiği hakkındaki sınırlılıklar, örneklemin küçüklüğü ve semptom heterojenitesidir.

OKB’da komorbid durumların yüksek oranda bulunmasından dolayı klinik bulgular heterojendir. Birçok çalışmada bu komorbid durum dışlanmadığı için bulguları farklı sonuçlanmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar OKB semptomlarının kümeleriyle ilgili yeni çalışmalara ilgiyi yöneltmemize işaret etmektedir. Bu kümelerde yıkamaya karşı kontrol semptomları gibi farklı grupların oluşmasına sebep olur ve farklı nöronal yolaklar sebebiyle OKB hastaları gruplara bölünebilir. Bizim örneklemimizde tüm semptomlar bulunmaktaydı. Gelecekte OKB semptomlarının kümelenmesiyle oluşan örneklemde BBKA’nın incelenmesi OKB’un fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Hastalarımızın bir kısmı ilk SPECT çekiminden önce antiobsesyonel ilaç kullanmakta idi. Bu hastalara yöntem kısmında açıklandığı gibi ilaçtan arındırma periyodu uyguladık. Her ne kadar biz bu şekilde bir uygulama yapmış olsak bile önceden almış oldukları ilaçlar BBKA’nı etkilemiş veya değiştirmiş olabilir. Hiç ilaç almamış örnekleme bu yöntemin tekrarı daha faydalı bilgiler verecektir.

OKB heterojen bir hastalıktır. Bu da bize görüntüleme çalışmalarındaki zıt sonuçları açıklar. Ayrıca OKB başlangıç yaşının ve buna paralel olarak çocukluk çağı başlangıç, komorbid depresyon gibi bazı demografik ve tanısal farklılıkların bu farklı ve zıt sonuçlara katkıda bulunduğu aşikardır.

6. SONUÇLAR

1. Oniki haftalık sertralin tedavisi sonrasında Y-BOKÖ, HAM-D ve HAM-A puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir.
2. Sertralin OKB'un tedavisinde etkili ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ilaçtır.
3. Sertralin tedavisine yanıt veren ve vermeyen grupların her ikisinde de tüm beyin kan akımı değerlerinde anlamlı olmayan azalmalar bulunmuştur.
4. Tedavi sonrası tedaviye yanıt veren grupta sağ kaudat bölgesel beyin kan akımında anlamlı azalma saptanmıştır. Bu da antiobsesyonel tedaviye yanıtın belirteçlerinden birisi olarak değerlendirilebilir.
5. Tedaviye yanıt verenlerde sol superior frontal-2 bölgesinde bölgesel beyin kan akımında anlamlı azalma saptanmıştır.
6. Tedavi öncesi sağ inferior frontal-3 bölgesi bölgesel beyin kan akımı tedaviye yanıt vermeyenlerde tedaviye yanıt verenlere oranla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ve tedavi sonrası bu fark kaybolmuştur.
7. Sağ inferior frontal-3 bölgesi bölgesel beyin kan akımının tedavi öncesi yüksek saptanması tedaviye direncin bir öngördürücüsü olabilir, ancak daha geniş bir örneklem sayısı ile takip çalışmasına ihtiyaç vardır.
8. Tedavi öncesi tedaviye yanıt vermeyenlerde sağ talamus bölgesi bölgesel beyin kan akımı tedaviye yanıt verenlere oranla anlamlılığa yakın oranda yüksek bulunmuştur.
9. SPECT yöntemi ile OKB hastalarında saptanan bölgesel beyin kan akımındaki değişiklikler kortiko-striato-talamik döngüdeki fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Abraham K., Contributions to the theory of the anal character. Essential papers on Obsessive-Compulsive Disorder, DJ Stein, M Stone (Ed), 1997. New York, New York University Press, pp.73-90, 1921.
2. Abramowitz, J. S., Franklin, M. E., Street, G. P., Kozak, M. J., Foa, E. B. Effects of comorbid depression on response to treatment for obsessive-compulsive disorder Behavior Therapy, 31, 517-528, 2000.
3. Abramowitz, J. S., Franklin, M. E., Zoellner, L., DiBernardo, C. Treatment compliance and outcome in obsessive-compulsive disorder. Behavior Modification, 26, 447-463, 2002.
4. Ackerman DL, Greenland s. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. J. Clin Psychopharmacol, 22 (3): 309-17, 2002.
5. Adams BL, Warneke LB, McEwan AJB Single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. J Psychiatry Neurosci 18:109-112, 1993.
6. Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, et al: fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. J Psyc Res 34:317-324, 2000.
7. Alptekin K, Degirmenci B, Kivirik B, Durak H, Yemez B, Derebek E, Tunca Z Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. Psychiatry Res Jul 1;107:51-56, 2001.
8. Altemus M, Pigott T, Kalogeras KT et al., Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. Arch gen psychiatry, 49:9-20, 1992
9. Antony, M. M., Downie, E, Swinson, R. P. Diagnostic Issues and Epidemiology in Obsessive-Compulsive Disorder. In R. P. Swinson, M. M., Antony, S. Rachman, M. Richter (Eds.), Obsessive-Compulsive Disorder: Theory, Research, and Treatment (pp. 3-32). New York: Guilford, 1998.

- 10.** Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E ve ark., Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology*, 174:530-538, 2004.
- 11.** Austin MP, Dougall N, Ross M, ve ark: Single photon emission tomography with 99mTc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/ neurotic continuum. *J Affect Disord*, 26:31-44, 1992.
- 12.** Barlow D., Van den Hout M. Attention, arousal and expectancies in anxiety and sexual disorders. *Journal of Affective Disorders*.61; 241-256, 2000.
- 13.** Bartz JA, Hollander E, Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:338-352, 2006.
- 14.** Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder – a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44:211-218, 1987.
- 15.** Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *Am J Psychiatry*; 145:1560-1563, 1987.
- 16.** Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Caudate cerebral glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 49:681-689, 1992
- 17.** Bebbington PE: Epidemiology of obsessive- compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173(35):2-6, 1998
- 18.** Behar D, Rapoport JL, Berg CJ Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*; 141:363-369, 1984.
- 19.** Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry*, 47:840-848, 1990.
- 20.** Bergeron R, Ravindran Av, Chaput Y, et al. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. *J Clin Psychopharmacol*, 22 (2): 148-54, 2002.

- 21.** Blier P: Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry* 62:12-17, 2001.
- 22.** Bogetto F, Albert U, Maina G. Sertraline treatment of obsessive-compulsive disorder: efficacy and tolerability of a rapid titration regimen. *Eur neuropsychopharmacol*, 12 (3): 181-6, 2002.
- 23.** Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, et al: Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:595-606, 1996.
- 24.** Brody AL, Saxena S: Brain imaging in obsessive-compulsive disorder: evidence for the involvement of frontal-subcortical circuitry in the mediation of symptomatology. *CNS Spectrums*, 1:27-41, 1996.
- 25.** Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus M, Rocha ET, Maia AF, Rosario-Campus MC, Campi Castro C, Furuie SS, Gutierrez MA, McGuire PK, Miguel EC A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res*. 10; 99:15-27, 2000.
- 26.** Busatto GF, Buchpiguel CA, Zamignani DR, Garrido GE, Glabus M, Rosario-Campus MC, Maia A, Rocha ET, McGuire PK, Miguel EC Regional cerebral blood flow abnormalities in early onset obsessive-compulsive disorder: an explanatory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40:347-354, 2001.
- 27.** Casas ME, Alvarez P, Duro C et al., Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive disorder neurosis. *Acta Psychiatr Scand*, 73:221-222, 1986.
- 28.** Castillo A, Buchpiguel C.A., Arujo L., Castillo J., Asbahr F., Maia A., Oliveira Latorre M., Brain Spect imaging in Children and adolescents with obsessive-compulsive disorder, 112: 1115-1129, 2005.
- 29.** Clark, D. A., Cognitive behavior therapy for obsession and compulsion: new applications and emerging trends. *Journal of Contemporary Psychotherapy*, 30, 2, 129-147, 2000.

- 30.** Clark, D. A., Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. London: Guilford Pres, 2004
- 31.** Crino, R. D., Andrews, C., Obsessive-compulsive disorder and Axis I comorbidity. *Journal of Anxiety Disorders*, 10, 37-46, 1996.
- 32.** Cummings JL: Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 50(8): 873-880, 1993.
- 33.** Damasio, A R: The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neur Comp* 1:123-132, 1989.
- 34.** Degonda M, Wyss M, Angst J., The Zurich Study XVIII Obsessive Compulsive disorders and syndromes in general population *Eur.Arch.Psych.Clin.Neuroscience* 243:16-22, 1993.
- 35.** Demet MM, Obsesif- kompulsif bozuklukta genetik alışmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 15:45-52, 2005.
- 36.** Diler RS., Kibar M., Avcı A., Pharmacotherapy and regional cerebral blood flow in children with Obsessive-Compulsive Disorder, *Yonsei Medical Journal*, 90-99, 2004.
- 37.** DSM-III: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III. American Psychiatric Association, Washington DC. 1980.
- 38.** DSM-III-R: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III-R American Psychiatric Association, Washington DC., 1987.
- 39.** DSM-IV: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders IV. American Psychiatric Association, Washington DC. 1994.
- 40.** Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Çev. Öztürk O, Uluğ B, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1992.
- 41.** Dupont, R. L., Rice, D. P., Shiraki, S., Rowland, C. R., Economic costs of obsessive-compulsive disorder. *Mental Interface*, 8, 102-109, 1995.
- 42.** Ebert D, Speck O, Konig A H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 74:173-176, 1997.
- 43.** Edmonstone Y, Austin MP, Prentice N, Dougall N, Freeman CP, Ebmeier KP, Goodwin GM Uptake of 99mTc-exametazimo shown by single photon

emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 90:298-303, 1994.

44. Eisen JL, Rasmussen SA: Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psychiatry* 54:373-379, 1993.

45. Eisen JL, Phillips KA, Rasmussen SA, ve ark: The Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS): Reliability and validity. *Am J Psychiatry* 155:102-108, 1998.

46. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, ve ark: Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: A 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry*, 60:346-351, 1999.

47. El mansari M, Blier P, Mechanisms Of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol psychiatr*, 30:362-373, 2006.

48. Fenichel O. Nevrozların Psikoanalitik Teorisi .Çeviri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kitaplar Serisi No:98.1974 246-353, 1945.

49. Flament MF, Rapoport JL, Merphy DL, ve ark: Biochemical changes during clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44:219-225, 1987.

50. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, ve ark: Obsessive-compulsive disorder in adolescence: An epidemiologic study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27:764-771, 1988.

51. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, ve ark: DSM- IV field trial: Obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152:90-96, 1995.

52. Foa, E. B., Abramowitz, J. S., Franklin, M. E., Kozak, M. J. Feared consequences, fixity of belief, and treatment outcome in patients with obsessive-compulsive disorder. *Behavior Therapy*, 30, 717-724, 1999.

53. Foa, E. B., Liebowitz, M. R, Kozak, M. L Davies, S., Campeas, R., Franklin, M. E., Huppert, J. D., Kjernisted, K., Rowan, V., Schmidt, A. B., Simpson, H. B., Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine and their combination in the treatment of

obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 151–161, 2005.

54. Freeston, M. H., Ladouceur, R., What do patients do with their obsessive thoughts? *Behavioral Research and Therapy*, 35, 335– 348, 1997.

55. Freud, S., *Collected papers vol.III*. Basic Books, New York, 1959.

56. Frost, RO., Steketee, G., Perfectionism in obsessive-compulsive disorder patients. *Behavioral Research and Therapy*, 35, 291– 296, 1997.

57. Gabbard G.O., *Anxiety Disorders Dynamic Aspects to Axis I Disorders Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice Third Edition* American Psychiatric Press. Sf: 233-267, 2000.

58. Garber HJ, Ananth JV, Chiu LC Nuclear magnetic resonance study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 146:1001-1005, 1989.

59. Garvey MA, Giedd J, Swedo SE PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol*, 13(9):413-423, 1998.

60. George MS: Neuroscience and psychiatry (Let). *Am J Psychiatry* 144(1):103, 1987.

61. Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL ve ark., Case study acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*, 35:913-915, 1996.

62. Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS ve ark. () Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arc Gen Psychiatry*, 57:449-456, 2000.

63. Goel, V, Grafman, J, Tajik, J, Gana, S and Danto, D: A study of the performance of patients with frontal lobe lesions in a financial planning task. *Brain* 120: 1805-1822, 1997.

64. Goldstein, L H, Bernard, S, Fenwick, P B, Burgess, P B, Burgess, P W and Mcneil, J: Unilateral frontal lobectomy can produce strategy application disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 274-276, 1993.

65. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C. M., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., Charney, D. S., The Yale–

Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use and reliability. Archives of General Psychiatry, 46, 1006– 1011, 1989a.

66. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., Charney, D. S., The Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale: II. Validity. Archives of General Psychiatry, 46, 1012– 1216, 1989b.

67. Greenblatt D, von Moltke L, Harmatz J, et al: Human cytochromes mediating sertraline biotransformation: seeking attribution. J Clin Psychopharmacol 19:489-493, 1999.

68. Greist J. M.D., Guy Chouinard,M.D.,Eugene Duboff,MD,Angelos Halaris,MD.,Suck Won Kim,MD:,Lorrin Koran,MD., Michael Liebowitz,MD.,Steven Rasmussen ,MD.,Kerrin White,Md,Carolyn Skes,PhD. Double –blind Parallel Comparison of Three Dosages of Sertraline and Placebo In Outpatients With Obsessive- compulsive disorder; Arch Gen Psychiatry, 52:289-295, 1995.

69. Groenewegen HJ, Uylings HBM. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. Prog Brain Res;126:3-28, 2001.

70. Guy Chouinard,M.D.,Wayne Goodman,M.D.,John Greist, M.D., Michael Jenike,M.D.,Kerrin White,M.D.,Elizabeth Hackett,Ph.D., Michael Gaffney, Ph.D., and Peter A.Bick,M.D. Result of a Double –Blind Placebo Controlled Trial of a new serotonin uptake Inhibitor, Sertraline, in the treatment of obsessive- compulsive disorder ;Psychopharmacology Bulletin 26-3,1990.

71. Hamilton, M., The assessment of anxiety states by rating. British Journal of Medical Psychology, 32, 50–55, 1959.

72. Hamilton, M., A rating scales for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 23, 56–62, 1969.

73. Hesse S, Müller u, Lineke t ve ark. serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry research: Neuroimaging. 140:63-72, 2005.

74. Heym J, Koe BK: pharmacology pf sertraline : a review. J Clin Psychiatry 49:40-45, 1988.

- 75.** Hiemke C, Haarter S: Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 85:11-28, 2000.
- 76.** Hoehn-Saric R, Pearlson GD, Harris GJ Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 148:1243-1245, 1991.
- 77.** Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, et al. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arc Gen Psychiatry*, 57 (1):76-82, 2000.
- 78.** Hoehn-Saric R., Schlaepferb T., Greenberg D., McLeod D., Pearlson G., Wong S. Cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertraline or desipramine on treatment responders and non-responders. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 108: 89-100, 2001.
- 79.** Hollander E, Decaria CM, Nitsescu A, et al: Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 49:21-28, 1992.
- 80.** Hollander E. Kaplan A et al. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23(3):643-656, 2000.
- 81.** Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML Neurobiological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 18:741-751, 1983.
- 82.** Insel TR: Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49:739-744, 1992.
- 83.** Jenice MA, Breiter HC, Baer L Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 53: 625-632, 1996.
- 84.** Jones E., hate and anal erotism in the obsessional neurosis. *Essential Papers on Obsessive-Compulsive Disorder*, DJ Stein and M Stone (Ed), 1997. New York, New York University Press, s. 65-72, 1913.

- 85.** Judd L., obsessive-compulsive neurosis in children. Arch Gen Psychiatr, 12:136-143, 1965.
- 86.** Kamini L. Ho Pian, Harold J.G.M. van Megen, Nick F. Ramsey, Rene Mandl, Peter P. Van Rijk, H.J. Wynne, Hermna G.M. Westenberg., Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine, Psychiatry Research neuroimaging, 138,89-97, 2005
- 87.** Kim SW, Dysken MW, Kline MD. Monozygotic Twins with obsessive-compulsive disorders. Br J Psychiatry 156:435-8, 1990.
- 88.** Kılıç C., Türkiye Ruh Sağlığı Profili –Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları: Erol N.,Kılıç C.,Ulusoy M. Ve ark.T.C Sağlık Bakanlığı Temel sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü-Ankara, s.77-98, 1998.
- 89.** Klein M., Mourning and its relation to manic depressive states. Love, guilt and reparation and Other Works 1921-1945, 1998, London, Vintage, pp.344-370, 1940.
- 90.** Koran L.M., Quality of life in obsessive compulsive disorder. Psychiatric Clinics of North America 23(3) 509-517, 2000.
- 91.** Kozak, M. J., Foa, E. B., Obsessions, overvalued ideas, and delusions in obsessive-compulsive disorder. Behavioral Research and Therapy, 32, 343-353, 1994.
- 92.** Kronig M, Apter J, Asnis G, et al: Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 19:172-176, 1999.
- 93.** Leckman JF, Goodman WK, North WG ve Ark., the role of central oxytocin in obsessive-compulsive disorder and related normal behavior. Psychoneuroendocrinology, 19;723-749, 1994.
- 94.** Leckman JF, Grice DE, Broardman J ve ark., Symptoms of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry, 154:911-917, 1997.
- 95.** Leib PT., Integrating behavior modification and pharmacotherapy with the psychoanalytic treatment of obsessive compulsive disorder: A case study. Psychoanalytic Inquiry, 21:222-242, 2001.

- 96.** Lesch KP, Hoh A, Disselcamp-Tietze J, ve ark: 5- Hydroxytryptamine_{1A} receptor receptivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and controls.. Arch Gen Psychiatry, 48:540-547, 1991.
- 97.** Lombroso PJ, Mecdante MT, Scahill L., Obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. The Molecular and Genetic Basic of Neurologic and Psychiatric Disease. Rosenberg Rn, Prusiner SB, Dimauro S ve ark. (Ed), Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2003.
- 98.** Lombroso PJ, Mecdante MT, Scahill L, Obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. The Molecular and genetic Basic of Neurologic and psychiatric disease. Rosenberg RN, Prusiner Sb, Dimauro S ve ark. (Ed). Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2003.
- 99.** Lucey JV, Costa DC, Adshead G Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and posttraumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPECT). Br J Psychiatry 171:346-350, 1997.
- 100.** Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: A SPECT study. Am J Psychiatry 48:1240-1242, 1991.
- 101.** Mallinger A., 184. The obsessive myth of control. J Am Acad Psychoanal, 12:147-165. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. Br J Psychiatry, 164:459-468, 1994.
- 102.** Mesulam, M-M: frontal cortex and behavior. Ann Neurol 19:320-325, 1986.
- 103.** Metin O, Yazıcı K, Tot S ve ark., Amisulpride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. Hum Psychopharmacol, 18:463-467, 2003.
- 104.** Miguel EC, Scott LR, Jenike MA: Obsessive- compulsive disorder. Psych Clin North Am. 20:863-883, 1997.
- 105.** Molina V, Montz R, Perez-Castejon MJ, ve ark: Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-

compulsive disorder: A preliminary study. *Neuropsychobiology*,32:139-148, 1995.

106. Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C, Rosenberg DR., Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jun;37(6):663-7, 1998.

107. Moriarty J, Eapen V, Costa DJ, Gacinovic S, Trimble M, Ell PJ, Robertson MM HMPAO SPECT does not distinguish obsessive-compulsive and tic syndrome in families multiply affected with Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychol Med* 27: 737-740, 1997.

108. Moritz, S., Fricke, S., Jacobsen, D.,Kloss, M., Wein, C.,Rufer, M., Katenkamp, B., Farhumand, R., Hand, I., Positive schizotypal symptoms predict treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Behavioral Research and Therapy*, 42(2), 217-227, 2004.

109. Mossner R, Walitza S,geller F,et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J neuropsychopharmacol*, 9:1-6, 2005.

110. Nestadt G, Samuels J, riddle M ve ark., A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57:358-363, 2000.

111. Okasha A. Obsessive-Compulsive Disorder WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry Vol 4 . sf:1-21, 2000.

112. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB: Second-generation SSRI's: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Soc Biol Psychiatry* 50: 345-350, 2001.

113. Ozdemir V. Naranjo C, Herrmann N, et al: The extent and determinants of changes in CYP2D6 and CYP1A2 activities with therapeutic doses of sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 18:55-61, 1998.

114. Özmen E. Psikiyatrik Epidemiyoloji Ege Psikiyatri Yayınları Anksiyete Bozukluklarının epidemiyolojisi sf:49-59, 2002.

115. Pauls DL, Alsobrook JP,Goodman W, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152(1):76-84, 1995.

- 116.** Phillips, A G and Carr, G D: Cognition and the basal ganglia: a possible substrate for procedural knowledge. *Can J Neurol Sci* 14:381-385, 1987
- 117.** Pinto, A., Mancebo, M. C., Eisen, J. L., Pagano, M. E., Rasmussen, S. A., The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: clinical features and symptoms of the sample at intake. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(5): 703– 711, 2006.
- 118.** Rachman S.J.,De Silva P., Abnormal and normal obsessions .*Behaviour Reserach and Therapy* 16;233-238, 1978.
- 119.** Rasmussen S.A.,Eisen J.L., Epidemiology of Obsessive Compulsive Disorder *J.Clin.Psychiatry*, 51(2.Suppl.) ;10-13.), 1990.
- 120.** Rasmussen, A. S., Eisen, J. L., The epidemiology and clinical features of obsessive–compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 15, 743– 758, 1992.
- 121.** Rauch SL, Alpert NM, Jenike MA Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive using oxygen 15-labelled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 51:62-70, 1994.
- 122.** Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassen EH, Alpert NM, Nierenberg AA, Mayberg HS, Baer L, Jenike MA, Fischman AJ Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 1; 50:659-667, 2001.
- 123.** Riggs, D.S. Treatment of concurrent PTSD and OCD. A commentary on the case of Howard. *Cognitive Behavioral Practice*, 7, 130–132, 2000.
- 124.** Roper G,Rachmann S.J.,Hodsgon R., “An experiment of obsessional checking” *Behaviour Research and Therapy* 13:25-32, 1975.
- 125.** Rosenberg DR, Keshavan MS. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 43:623-640, 1998.
- 126.** Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan M ve ark., Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Child adolescent psychiatry*, 39:1096-1103, 2000.

- 127.** Rosenberg DR, Hana GL, genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: potential implications for treatment development. *Biol Psychiatry* 48:1210-1222, 2000.
- 128.** Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J Regional 133 Xe cerebral blood flow and cerebral 99m-HMPO uptake in unmedicated obsessive-compulsive disorder patients and matched normal control subjects: Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry*, 49:695-702, 1992.
- 129.** Rubin RT, Ananth J, Villanueva-Meyer J Regional 133 Xenon cerebral blood flow and cerebral Tc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive before and after treatment. *Biol Psychiatry*, 38:429-437, 1995.
- 130.** Salkovskis P.M., Obsessive compulsive problems; a cognitive behavioral analysis. *Behaviour Research and Therapy* 25;571-583, 1985.
- 131.** Salkovskis P., Kirk J. *Cognitive Behavioral Therapy for Psychiatric Problems A Practical Guide* Oxford University Press, "Obsessional Disorders" Sf:129-168, 2003.
- 132.** Salzmann L., *treatment of the Obsessive Personality*. New York, Aronson, 1985.
- 133.** Sasson Y, Zohar J: New developments in obsessive-compulsive disorder research: implications for clinical management. *Int Clin Psychopharmacol* 11 (Suppl 5):3-12, 1996.
- 134.** Saxena S, Brody AI, Schwartz JM, Baxter LR Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173 (Suppl 35): 26S-37S, 1998.
- 135.** Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al: Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in OCD. *Neuropsychopharmacology* 21:683-693, 1999.
- 136.** Saxena S, Rauch LS: Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psych Clin North Am*, 23(3):563-586, 2000.
- 137.** Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-

compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*, 160:522-532, 2003.

138. Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ Obsessional slowness: Functional studies with positron emission tomography. *Brain* 114:2191-2202, 1991.

139. Scarone S, Colombo C, Livian S Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research* 45:115-121, 1992.

140. Schindler, K.M., Richter, M.A., Kennedy, J.L., Pato, M.T., Baxter, L.R. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in Obsessive-compulsive disorder. *Br. J. Psychiatr., Suppl.* 35, 26-37, 1998.

141. Schwartz JM, A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J Consciousness stud.* 6, 115-142, 1999.

142. Skoog, G., Skoog, I., A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder (see comments). *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 121-127, 1999.

143. Skre I, Onstad S, Torgersen S, et al. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 88(2):85-92, 1993.

144. Snider L, Swedo SE Nature and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Textbook of Biological psychiatry*, Panksepp J (Ed), Wiley-Liss, New Jersey, 2004.

145. Stein DJ, Van Heerden B, Wessels CJ, Van Kradenburg J, Warwick J, Wasserman HJ Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Aug;23:1079-1099, 1999.

146. Steketee, G, Eisen J, Dyck, I., Warsaw, M., Rasmussen, s., Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 89, 229-228, 1999.

147. Swedo SE, Schapiro MG, Grady CL, et al: Cerebral glucose metabolism in childhood onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:518-523, 1989.

- 148.** Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, ve ark: Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry*, 49:690–694, 1992.
- 149.** Swedo SE, Leonard H, Garvey M: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155:264-271, 1998.
- 150.** Swedo SE, Snider L, The neurobiology and treatment obsessive-compulsive disorder. *Neurobiology of Mental Illness*, DS Charney, EJ Nestler (Ed), Oxford University Press, Oxford, New York, 2004.
- 151.** Thoren P, Asberg M, Bertilsson L ve ark., Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*, 37:1289-1294, 1980.
- 152.** Tolin, DF., Abramowitz JS., Defenbach GJ. Defining response in clinical trials for obsessive-compulsive disorder: a signal detection analysis of the Yale–Brown obsessive Compulsive Scale. *J Clin Psychiatry*, 66 (12): 1549-57, 2005.
- 153.** Tsaltas E, Kontis D, Chrysikakou S ve ark., Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder: Investigation of α -HT2C and 5-HT1D receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry*, 57:1176-1185, 2005.
- 154.** Tükel R., Nevrotik bir fenomen olarak yinleme kompulsiyonu Psikanaliz Yazıları -Nevrozlar Bağlam Yayınları Sf:43-51, 2004.
- 155.** Valleni- Basile LA, Garrison CZ, Waller JL, ve ark: Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:898-906, 1996.
- 156.** Van der wee NJ, Stevens H, Hardeman JA ve ark. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder show by (1231) (beta)- CIT SPECT. *Am J Psychiatry*, 161:2201-2206, 2004.
- 157.** Videbech P: Pet measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 101:11-20, 2000.

- 158.** Volavka J, Neziroğlu F, Yaryura-Tobias JA. Clomipramine and imipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*,14(1):85–93, 1985.
- 159.** Warrington SJ: Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 6(2): 11-21, 1991.
- 160.** Westenberg HGM, Fienberg NA, Denys D, Neurobiology of Obsessive-compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectrums*, 12:2(Suppl 3):14-27, 2007.
- 161.** Yazıcı, M. K., Demir ,B., Tanrıverdi, N., Karaoglu, E., Yolaç ,P., Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiciler arası geçerlilik güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 9:114–117, 1998.
- 162.** Zohar J, Insel TR, Bergman KF, Foa EB, Hill JL, Weinberger DR Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry* 46:505-510, 1989.
- 163.** Zohar J: Is 5-HT_{1D} involved in obsessive-compulsive disorder? *Eur Neuropsychol*, 6:54-55, 1996.
- 164.** Zoloft, (sertraline hydrochloride) tablets and oral concentrate (package insert). Pfizer, New York, NY, 2001.

OKB HASTA GÖRÜŞME FORMU

Sıra No:

Ad ve Soyad:

Tarih:

Adres:

Tel:

1) Sıra No:

2) Cinsiyet: 1) Kadın 2) Erkek

3) Yaş:

4) Medeni Durum: 1) Evli 2) Bekar 3) Ayrılmış

5) Eğitim: 1) Yok 2) İlk 3) Orta 4) Lise 5) Yüksek

6) Meslek: a) Köylü/Çiftçi b) İşçi c) Memur
d) Esnaf/Tüccar e) Profesyonel/Serbest
f) Ev kadını g) Öğrenci h) Yok

7) Çalışma Durumu: a) Çalışıyor b) Hastalığı nedeniyle çalışmıyor
c) Başka nedenlerden dolayı çalışmıyor

8) Psikiyatriste Başvuru Nedeni:
a) OKB b) Başka bir hastalık
(belirtiniz).....

9) a) Daha önce OKB Tanısı konulmuş b) İlk Başvuru

10) Klinik olarak anlamlı obsesif-kompulsif belirtilerin başladığı yaş

11) DSM-IV'e göre obsesif-kompulsif bozukluk tanı ölçütlerinin karşılandığı yaş

12) Hastalık süresi (Klinik olarak anlamlı obsesif-kompulsif belirtilerinin başladığı tarihten bugüne kadar geçen zaman) :

13) Bugün itibarıyla obsesif-kompulsif belirtilerin kesintisiz olarak devam edediği süre :

14) Gidiş boyutu:
a) Epizodik (tam düzelme var) b) Epizodik (kısmi remisyon var)
c) Sürekli (arada düzelmeler görülen) d) Sürekli (değişmeyen)
e) Sürekli (giderek kötüleşen)

EK I

15)Epizodik gidişli ise:

- a) Ailede duygudurum bozukluğu yok ()
b) Ailede duygudurum bozukluğu var ()

Yakınlık derecesi (anne, baba,kardeşler,kuzenler,teyzeler,amcalar,büyükkanneler ve büyükbabalar dahil olmak üzere) ve duygudurum bozukluğunun tipini belirtiniz.

..... /

.....

16)

- a) İç görüşü tam olan
b) İç görüşü az olan

DSM-IV'e göre iç görüşü az olan tip: O sıradaki epizodda çoğu zaman kişinin obsesyon yada kompulziyonlarının aşırı yada anlamsız olduğunu kabul etmemesi.

17) Şimdiki değerlendirmede:

- a) Obsesyon, b) Aşırı değer verilmiş düşünce, c)Hezeyan

18) Eştanı açısından OKB a) Birincil b) İkincil

- 19) Eştanı:
- | | |
|------------------------------------|-----|
| Eştanı yok | () |
| Agorafobi olmadan panik bozukluğu | () |
| Agorafobi ile panik bozukluğu | () |
| Özgül Fobi | () |
| Sosyal Anksiyete bozukluğu | () |
| Yaygın Anksiyete bozukluğu | () |
| Major Depresif bozukluk | () |
| Distimik bozukluk | () |
| Alkol kötüye kullanımı/bağımlılığı | () |
| Diğer (belirtiniz)..... | |

20)Obsesif Kompulsif spektrum bozuklukları:

- | | |
|---------------------------|-----|
| Yok | () |
| Anoreksiya nervoza | () |
| Beden dismorfik bozukluğu | () |
| Hipokondriyazis | () |
| Trikotilomani | () |
| Patolojik kumar | () |
| Diğer (belirtiniz)..... | |

21)Tik bozuklukları (şimdiki durum) :

- a) Tik/Tourette bozukluğu yok b) Tik bozukluğu var
c) Tourette bozukluğu var

EK I

22) Tik bozuklukları (geçirilmiş) :

- a) Tik/Tourette bozukluğu yok b) Tik bozukluğu var
c) Tourette bozukluğu var

23) Tik/Tourette bozukluğu varsa, başlama yaşı :

24) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (şimdiki durum) :

- a) Yok b) Var

25) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (geçirilmiş) :

- a) Yok b) Var

26) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu varsa, başlama yaşı :

27) Çocuklukta geçirilmiş :

- a) Sık boğaz enfeksiyonları b) Romatizmal ateş
c) Sydenham koresi d) Diğer
e) Hiçbiri

28) Fiziksel hastalıkları :

29) OKB'si olan aile bireyleri (anne, baba, kardeşler, kuzenler, teyzeler, amcalar, büyükanneler ve büyükbabalar dahil olmak üzere) :

30) Başka psikiyatrik hastalığı olan aile bireyleri (anne, baba, kardeşler, kuzenler, teyzeler, amcalar, büyükanneler ve büyükbabalar dahil olmak üzere) ve psikiyatrik hastalığın tanımı :

31) Şimdiye kadar psikiyatrik tedavi gördü mü? a) Evet b) Hayır

32) Kullanılan antiobsesif ilaçların dozları ve süreleri :

33) Şimdiki ilaç tedavisi :

- a) Özgül antiobsesif ilaç tedavisi altında
b) Anti-obsesif tedavi açısından özgül olmayan psikiyatrik ilaçlar kullanıyor
c) İlaçsız

34) Bilişsel- Davranışçı tedavi :

- a) Uygulanmış b) Uygulanmamış
Uygulanmış ise tarih ve süre/seans sayısı :

35) El tercihi : a) Sağ b) Sol

36) Hamilton Anksiyete :

EK I

37) Hamilton Depresyon :

38) YBOKÖ (Toplam) :

39) YBOKÖ (Soru 11 / İlgörü) :

40) Aşırı değlendirilmiş düşünce ölçeği

Obsesyonlar

41) Saldırganlık	a) Yok	b) Var
42) Kirlenme	a) Yok	b) Var
43) Cinsel	a) Yok	b) Var
44) Biriktirme / Saklama	a) Yok	b) Var
45) Dini	a) Yok	b) Var
46) Simetri/Düzen	a) Yok	b) Var
47) Somatik	a) Yok	b) Var
52) Diğer	a) Yok	b) Var

Kompulsiyonlar

48) Temizleme / Yıkama	a) Yok	b) Var
49) Kontrol etme	a) Yok	b) Var
50) Tekrarlayıcı törensel	a) Yok	b) Var
51) Sayma	a) Yok	b) Var
52) Sıralama / Düzenleme	a) Yok	b) Var
53) Biriktirme / Toplama	a) Yok	b) Var
54) Diğer	a) Yok	b) Var

YALE–BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y–BOKÖ)

1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN

Soru: Takıntılar ne kadar zamanınızı alıyor? (Obsesyonlar kısa ve gelip geçici olarak oluşuyorsa saat olarak zamanı belirtmek olanaklı olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. İstenmeyen düşüncelerin hangi sıklıkla görüldüğünü ve bir günün ne kadarını işgal ettiğini göz önüne alın. Şöyle sorun) : Takıntılı düşünceler ne sıklıkla aklınıza geliyor? (Aşırı olsa bile düşünceye dalma gibi ego ile uyumlu ve mantıklı düşünceleri göz önüne almayın).

0: Yok

1: Hafif (günde 1 saatten az) , veya kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden az)

2: Orta (günde 1 – 3 saat) , veya sık sık kısa sürelerle gelip giden (günde 8 kereden fazladır, ancak hasta günün büyük kısmında obsesyonlardan uzaktır).

3: Ağır (günde 3 – 8 saat) , veya çok sık bir şekilde kısa süreli gelip giden (günde 8 kereden fazladır ve hastanın gününün büyük bir bölümünü işgal eder)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla) , veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden obsesif düşünceler (sayılamayacak kadar çoktur ve obsesyonlar arası süre nadiren bir saati bulur).

2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru : Takıntılarınız sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkiliyor? Bu düşünceler nedeniyle yapmak isteyipte yapamadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığında performansın ne kadar etkilenebileceğini, ev hanımıysa ev işlerini ne kadar aksattığını göz önünde tutunuz).

0: Hiç

1: Hafif , sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan derecelerde etki

2: Orta , sosyal ve mesleki etkinlikleri etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki

3: Ağır , sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum

4: Çok ağır , iş göremez durum

3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru : Takıntılarınız, bu düşünceleriniz sizi ne derece rahatsız ediyor? (Birçok vakada rahatsızlık anksiyete ile eşdeğerdir. Buna rağmen hastaların çoğu obsesyonlarının “rahatsız edici” olduğunu kabul etmelerine karşın ‘anksiyete’ yi reddederler. Burada sadece obsesyonların doğurduğu anksiyeteden bahsedilmektedir. Yaygın anksiyete ve diğer semtomlarla birlikte görülen anksiyeteyi bu bölümün kapsamı içine almamak gerekir).

0: hiç

1: hafif, arasıra olan ve fazla rahatsız edici olmayan

2: Orta derecede, sık olarak çok rahatsızlık veren ancak halen başedilebilir durumda olan

3: Ağır, çok sık olarak çok rahatsızlık veren

4: Çok ağır, neredeyse sürekli olan ve iş göremez duruma getiren rahatsızlık

4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru : Takıntılara direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? Bu düşünceler aklınıza gelince ne kadar sıklıkla onları kovmaya yada dikkatinizi başka şeylere vermeye çalışıyorsunuz? (Sadece bu düşünceleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın obsesif düşüncelere direnç sıklığı, bu düşünceleri kontrol altına almadaki yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi bu bölümde istenmeyen düşüncelerin şiddetinden çok kişinin sağlık derecesi sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Obsesyonlar çok azsa hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda ‘0’ puanı veririz).

0 Her zaman takıntılara karşı direnmek için bir çaba harcamaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir .

4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara: boyun eğmiş durumdadır.

5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEŚİ

Soru : Takıntılarınız üzerinde ne kadar kontrolunuz var? Takıntılı düşünceleri durdurmada ya da dikkatinizi başka şeye yöneltmede ne kadar başarılısınız? (bir önceki bölümdeki direncin aksine hastanın obsesyonları kontrol edebilmesi daha çok istenmeyen düşüncelerin şiddeti ile ilişkilidir).

EK II

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Genellikle bir miktar çaba ve konsantrasyon ile obsesyonları durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Obsesyonları bazen durdurabiliyor veya dağıtabiliyor.

3: Az miktarda kontrol edebiliyor. Obsesyonları durdurmada nadiren başarılı olabiliyor.

Sadece zorlukla dikkatini başka şeylere yöneltebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Çok nadir olarak düşüncesini bu konudan uzaklaştırabiliyor.

6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE

Soru : Tekrarlanan hareketleriniz için ne kadar zaman harcıyorsunuz? (Günlük yaşamsal faaliyetleri törensel davranışlarla yürütme varsa şu soru sorulmalıdır) : Çoğu kişinin günlük faaliyetler için harcadığı süreden (hastanın ritüeli örnek verilebilir; örneğin giyinmek için ne kadar fazla süre harcıyorsunuz / (kompulsiyonlar kısa ve gelip geçici ise, zamanı saat olarak belirtmek mümkün olmayabilir. Bu durumlarda, ne kadar sıklıkla oluştuklarını sorup zamanı tahmin etmek gerekir. Kompulsiyonların bir günde ne sıklıkta olduğu ve bir günün ne kadarını işgal ettiğinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Kompulsif davranışların bir kerede kaç defa tekrarlandığı değil, bir günde ne sıklıkla oluştuğu dikkate alınmalıdır. Örneğin, hasta bir günde 20 kere banyoya gidip ellerini 5 defa hızla yıkıyorsa, bu olayın görülmesi günde 5 kez veya (5x20) 100 kez değil, 20 keredir. Şu soruyu sorun Tekrarlanan hareketleri ne sıklıkla yapıyorsunuz? (Bir çok durumda kompulsiyonlar gözle görülebilir davranışlardır [örn. el yıkama], ancak bazen dışarıdan görülmeyen kompulsif davranışlar da vardır [örn. İçten kontrol etmek]

0: Hiç

1: Hafif (günde 1 saatten az zaman harcıyor) , veya kompulsif davranışın sıklığı az (günde 8 kereden az)

2: Orta derecede (günde 1-3 saat) veya sık kompulsif davranışlar (günde 8 kereden fazla olmasına karşın, günün büyük kısmı kompulsiyonlardan uzak geçiyor).

3: Ağır (3-8 saat arası süre kompulsiyonlarla geçiyor) veya çok sık kompulsif davranış gösteriyor (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bir kısmı kompulsiyonlarla geçiyor).

4: Çok ağır (günde 8 saatten fazla zaman kompulsiyonlarla geçiyor) veya neredeyse sürekli olan kompulsif davranışlar (sayılamayacak sıklıkta, kompulsif davranışların arasında nadiren bir saat boşluk olur).

EK II

7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru : Tekrarlanan hareketleriniz sosyal yaşamınızı veya işinizi ne kadar etkilemektedir? Bu davranışlar nedeniyle yapmadığınız şeyler oluyor mu? (Hasta çalışmıyorsa, çalıştığına ne kadar performans elde edileceğini hesaplayınız).

0: Hiç

1: Hafif, sosyal ve mesleki etkinlikleri çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan etki.

2: Orta, sosyal ve mesleki etkinlikleri kesin olarak etkilediği gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir durumda olan etki.

3: Ağır, sosyal ve mesleki performansı belirgin olarak olumsuz etkileyen durum.

4: Çok ağır, iş göremez durumda.

8. KOMPULSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru : Tekrarlanan hareketi / hareketleri yapmanız engellenseydi ne hissederdiniz? (kompulsif davranışını durdurmaya zorlandığında hastanın duyduğu rahatsızlığın boyutunu derecelendirin. Birçok vakada, rahatsızlık kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi ile geçer. Eğer görüşmecinin yargısı oluşan anksiyete durumunun kompulsiyonların engellenmesiyle azaldığı yönündeyse, şu soru sorulmalıdır: Tamamlandığı konusunda tatmin olana kadar tekrarlanan hareketlerinizi sürdürürken ne kadar sıkıntı duyarsınız?

0: Hiç.

1: Hafif. Kompulsiyonları engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyor; veya kompulsif davranış sırasında çok az sıkıntı duyuyor.

2: Orta derecede. Kompulsiyonları engellendiğinde sıkıntısının artabileceğini ancak halen başedilebilir durumda olduğunu belirtir; veya kompulsif hareketlere başladıktan sonra sıkıntısının artacağını ancak halen başedebildiğini belirtir.

3: Ağır. Eğer kompulsif davranışları engellenirse, belirgin ve çok rahatsız eden sıkıntılı durum veya kompulsif davranışlar gerçekleştirilirken anksiyetede belirgin ve rahatsız edici artış.

4: Çok ağır. Kompulsif davranışlarına müdahale edildiğinde, sıkıntıda ileri boyutlarda ve iş göremez duruma getiren artış; veya kişiyi kompulsif davranışları gerçekleştirilirken iş göremez duruma sokan sıkıntı.

9. KOMPULSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru : Tekrarlanan hareketlere direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? (Sadece bu hareketleri uzaklaştırma çabalarını değerlendirin. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları dikkate almayın. Hastanın kompulsif hareketlere direnci bu hareketleri kontrol altına almadaki

EK II

yeteneği ile ilgili veya tamamen ilgisiz olabilir. Gördüğünüz gibi, bu bölümde, kompulsiyonların Şiddetinden çok, kişinin sağlık durumu sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastanın çabası arttıkça, bu işlevlerinde daha az bozulma gözlenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta bunlara karşı direnç gösterme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda "0" puan veriniz).

0: Sorunların üstesinden gelmek için her zaman çaba harcamaktadır; veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymaz.

1: Çoğu zaman direnmeye çalışır.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Kompulsif davranışlara hiç direnç göstermemektedir ve teslim olmuş durumdadır. Bu durumdan hoşnut değildir.

4: Tam ve gönüllü olarak tüm kompulsiyonlara boyun eğmiş durumdadır.

10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEŐİ

Soru : Sizi tekrarlanan davranışları yapmaya zorlayan duygu ne kadar kuvvetli? (Daha sonra Şu soruyu sorun): Tekrarlanan davranıŐlarınızı ne kadar kontrol edebiliyorsunuz? (Bir nceki bölümdeki direncin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etmedeki yeteneği daha çok istenmeyen hareketlerin ciddiye derecesi ile ilişkilidir).

0: Tam kontrol edebiliyor.

1: Büyük oranda kontrol edebiliyor. Davranışın yapılması için baskı hissetmesine karşın genellikle istemli olarak kontrol edebiliyor.

2: Orta derecede kontrol edebiliyor. Hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı hissediyor ancak güçlükle kontrol sağlayabiliyor.

3: Az miktarda kontrol. Kompulsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcaması gerekiyor. Sadece, zorlukla, geiktirebiliyor.

4: Kontrol edemiyor. Kendi iradesi dışında olarak algılıyor. Hareketi ancak anlık olarak erteleyebiliyor.