

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Fonksiyonel Manyetik Rezonans
Görüntüleme Bulgularının Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması**

Dr. Hasan Bakay

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Raşit Tükel

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL

2016

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Fonksiyonel Manyetik Rezonans
Görüntüleme Bulgularının Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması**

Dr. Hasan Bakay

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Raşit Tükel

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL

2016

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde yardımını esirgemeyen, psikiyatri uzmanı olarak devam edeceğim meslek hayatımda rol model olarak benimsediğim Prof. Dr. Raşit Tükel'e, deneyimlerini her fırsatta asistanları ile paylaşan, kendisini özlü sözleriyle hatırlayacağım Prof. Dr. Alp Üçok'a, birlikte daha çok çalışmış olmayı arzu ettiğim Prof. Dr. İlhan Yargıç'a, yakınlıkları ve içtenlikleriyle asistanlığı daha kolay hale getiren Doç. Dr. Serap Oflaz, Doç. Dr. Erhan Ertekin'e ve eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Görüntüleme kayıtlarının alınmasında ve analizlerinin yapılmasında, günün geç saatlerinde bile yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Tamer Demiralp, Elif Kurt, Çiğdem Ulaşoğlu, Ani Kızık'e ve görüntüleme bulgularının belirlenmesinde desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Başar Bilgiç'e çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan annem, babam ve akrabalarıma, hayatımda önemli kilometre taşlarından olan sevgili Yunus hocama, araştırmaya katılmaya gönüllü olan tüm hastalara ve diğer katılımcılara, hastalara ulaşmamda yardımlarını esirgemeyen başta Seda Erbilgin, Özgür Önder Demirtaş ve Herdem Aslan olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, tezimle ilgili yardım istediğim anlarda, en yoğun olduğu dönemlerde bile yardımını esirgemeyen Ceylan Ergül'e çok teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken en büyük fedakârlığı gösteren sevgili hayat arkadaşım Betül'e ve kızım Ayşe'ye ne kadar teşekkür etsem azdır...

Dr. Hasan Bakay

Nisan 2016 - İstanbul

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar	IV
Şekiller Dizini	VI
Tablolar Dizini	VII
Ekler Dizini	VIII
Özet	1
Abstract	3
I. Giriş	5
II. Genel Bilgiler	7
A. Tanım ve Temel Bilgiler	7
B. Tarihçe ve Tanı	8
C. Epidemiyoloji	10
D. OKB'nin Nörobiyolojisi	11
E. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
F. Beyin İçsel Bağlantı Ağları	13
G. OKB'de İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları	14
1. Dinlenme Durumunda Yapılan İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları	14
2. Belirti Provokasyonu Sırasında Yapılan İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları	18
3. Görev Temelli İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları	21
III. Gereç ve Yöntem	29

A. Örneklem	29
1. Hasta Grubu	29
2. Sağlıklı Kontrol Grubu	29
B. Veri Toplama Araçları	30
1. Ölçekler ve Klinik Görüşmeler	30
2. MRG Kayıtlamaları	32
C. Veri Analizi	35
IV. Bulgular	40
A. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	40
B. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	44
1. Dinlenim durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Elde Edilen Bulgular	44
2. Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Klinik Değişkenler ve Davranışsal Veriler Arasındaki İlişkiler	53
3. Görev Temelli İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Elde Edilen Bulgular	55
a. Grup İçi Karşılaştırmalar	55
b. Gruplar Arası Karşılaştırmalar	57
V. Tartışma ve Sonuç	62
VI. Kaynaklar	74
VII. Ekler	89

KISALTMALAR

AK-PK: Anterior komisür-posterior komisür

ASK: Anterior singulat korteks

BBA: Bağımsız bileşen analizi

bBKA: Bölgesel beyin kan akımı

BDT: Bilişsel davranışçı terapi

BOLD: Blood oxygen level dependent (kan oksijen seviyesine bağımlı)

ÇKİG: Çok kaynaklı interferans görevi (multi-source interferans task; MSIT)

Deoksi-Hb: Deoksihemoglobin

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal klavuzu)

DLPFK: Dorsolateral prefrontal korteks

EPG: Eko-planar görüntüleme

GBB: Global beyin bağlantısallığı

GDM: Genel doğrusal model (General Linear Model, GLM)

GE: Gradyent eko

HAM-A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hb: Hemoglobin

İB: İstifleme bozukluğu

İBA: İçsel bağlantı ağları

iMRG: İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme

MFG: Medial frontal girus

MFK: Medial frontal korteks

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ODA: Olağan durum ağı (default mode network, DMN)

OFG: Orta frontal girus

OFK: Orbito frontal korteks

OKB: Obsesif kompulsif bozukluk

Oksi-Hb: Oksihemoglobin

OTG: Orta temporal girus

PSK: Posterior singulat korteks

SMA: Suplemer motor alan

VMPFK: Ventromedial prefrontal korteks

YBOKÖ: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1 Anatomik bir imgeden örnek kesitler

Şekil-2 İşlevsel bir imgeden örnek kesitler

Şekil-3 Olağan Durum Ağı; Antero – Posterior Bileşen

Şekil-4 Olağan Durum Ağı; Prekuneus Bileşeni

Şekil-5 Olağan Durum Ağı; Posterior Singulat Korteks Bileşeni

Şekil-6 Olağan Durum Ağı; Parahipokampal Bileşen

Şekil-7 Dikkat Çekerlik Ağı; Anterior Singulat Korteks Bileşeni

Şekil-8 Dorsal Dikkat Ağı

Şekil-9 Yürütücü Kontrol Ağı; Ventral Bileşen

Şekil-10 Yürütücü Kontrol Ağı; Sağ Frontoparietal Bileşen

Şekil-11 Yürütücü Kontrol Ağı; Sol Frontoparietal Bileşen

Şekil-12 Görsel Ağ

Şekil-13 Görsel Ağ; Ekstrastriatal Bileşen

Şekil-14 Somatomotor Ağ

Şekil-15 İşitsel Ağ

Şekil-16 Serebellum

Şekil-17 Dinlenim Durumunda Voksel Tabanlı Grup Karşılaştırması

Şekil-18 Kontrol Grubunda İnterferans-Kontrol Koşulunun Voksel Tabanlı Karşılaştırılması

Şekil-19 OKB Grubunda İnterferans-Kontrol Koşulunun Voksel Tabanlı Karşılaştırılması

Şekil-20 Kontrol Koşulunun İki Grup Arasında Voksel Tabanlı Karşılaştırılması

Şekil-21 İnterferans Koşunun İki Grup Arasında Voksel Tabanlı Karşılaştırılması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Tablo-2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Tablo-3 Davranışsal Verilerin Karşılaştırılması

Tablo-4 Tüm beyin için vöksel tabanlı grup karşılaştırması

Tablo-5 Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Bulguları ile Klinik Değişkenler ve Davranışsal Veriler Arasındaki İlişkiler

Tablo-6 Kontrol Grubunda İnterferans - Kontrol Koşulu Farkı

Tablo-7 OKB Grubunda İnterferans - Kontrol Koşulu Farkı

Tablo-8 Kontrol Koşulunun İki Grup Arasında Karşılaştırılması

Tablo-9 İnterferans Koşulunun İki Grup Arasında Karşılaştırılması

EKLER DİZİNİ

Ek-1 Çalışmaya katılan hastalar için bilgilendirilmiş onam formu

Ek-2 Çalışmaya katılan sağlıklı kontroller için bilgilendirilmiş onam formu

Ek-3 Yarı yapılandırılmış görüşme formu

Ek-4 Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği

Ek-5 Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği - 1

Ek-6 Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği - 2

Ek-7 YBOKÖ - 1

Ek-8 YBOKÖ - 2

Ek-9 YBOKÖ - 3

Ek-10 Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi – Kısa Form (Q-LES-Q)

Ek-11 Sheehan yetiyitimi ölçeği

Ek-12 Klinik global izlenim ölçeği

Ek-13 Etik kurul onayı

Ek-14 MR kayıt öncesi formu - 1

Ek-15 MR kayıt öncesi formu - 2

Ek-16 Özgeçmiş

ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması

Amaçlar: Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), yineleyici ve zorla gelen düşünceler (obsesyonlar) ve/veya tekrarlayıcı davranışlar ya da zihinsel eylemler (kompulsiyonlar) ile tanımlanan, kişinin günlük işlevlerini belirgin olarak etkileyen, sık görülen bir hastalıktır. OKB’de, birçok nörogörüntüleme ve nöropsikolojik çalışmada görsel-uzaysal yeteneklerde ve dikkat, yanıt inhibisyonu gibi yürütücü işlevlerde bozukluklar olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmamızda, son yıllarda OKB patogenezinde parietal alanların da rol alabileceğini gösteren bulgular doğrultusunda, OKB hastalarında dinlenme durumu ağlarının yanı sıra singulo-fronto-parietal dikkat ağını güçlü şekilde aktive ettiği bilinen görev de kullanılarak işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yanıtları incelenmiştir.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmamıza ilaç kullanmayan ve psikiyatrik eştanısı bulunmayan 22 OKB hastası ve hastalar ile yaş, cinsiyet, eğitim durumuna ve el tercihinine göre eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol alındı. Tüm katılımcılara dinlenme durumunda ve singulo-fronto-parietal devrelerde aktiviteye yol açan çok kaynaklı interferans görevi (ÇKİG) sırasında fMRG ölçümü uygulandı. 3T MR görüntüleme cihazı (Achieva, Philips, Hollanda) ile yapılan ölçümler SPM8 yazılımı ile ön-işlemeden geçirildi. Dinlenme durumu içsel bağlantı ağlarının belirlenmesi amacıyla MATLAB ortamında çalışan GIFT paketindeki bağımsız bileşen analizi uygulandı. Grupların dinlenme durumu ağları voksel tabanlı t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Görev ile ilişkili kortikal beyin bölgeleri SPM8 yazılım paketinde genel doğrusal model kullanılarak belirlendi.

Bulgular: Dinlenme durumunda, OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla, yürütücü kontrol ağıının ventral bileşeni ile ilişkili medial frontal bölgede (Brodmann’ın 9. alanı: medial ve superior frontal giruslarda) bağlantısallıkta azalma saptandı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p=0.058$, MNI tepe koordinatları: 16 38 28, küme hacmi=142 voksel). Aynı zamanda, OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla kontrol koşulunda, supramarginal

girus, prekuneus, orta frontal girus (OFG) ve sol orta temporal girusta (OTG) (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$, MNI tepe koordinatları -40, -52, 28; küme hacmi = 21787 voxel); interferans koşulunda, prekuneus, sol supramarginal girus, OTG, sol kaudat nukleus ve sol suplementer motor alanı (SMA, Brodmann'ın 6. alanı) içeren bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı aktivite azalması saptandı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p = 0.016$, MNI tepe koordinatları: -4 -66 34, küme hacmi=7608 voksel).

Sonuç: Bu bulgular, OKB'nin patofizyolojisinde orbito-fronto-striatal bölgelerin yanı sıra dorsal beyin bölgelerinin de (örn. SMA, prekuneus, supramarginal girus ve temporal korteksler) rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Bu sonuçlar ayrıca yürütücü kontrol ağının OKB'nin nörobiyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

ABSTRACT

The Comparison of Functional Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Obsessive Compulsive Disorder and Healthy Controls.

Objective: Obsessive compulsive disorder (OCD) is a common debilitating disorder characterized by recurrent intrusive thoughts (obsessions) and/or repetitive behaviors or mental acts (compulsions). Many neuroimaging and neuropsychological studies in OCD have reported impairments in visuospatial abilities and executive functions, such as attention and response inhibition. Based on recent findings on the possible role of the parietal areas in the pathogenesis of OCD, present study investigates responses to a task that strongly activates cingulo-fronto-parietal attention network in addition to resting state networks using functional magnetic resonance imaging (fMRI) in patients with OCD.

Patients and Methods: Our study included 22 unmedicated patients with OCD without any psychiatric comorbidity and 22 healthy controls (matched on age, gender, years of education and handedness). All participants underwent fMRI scans during resting state and multi-source interference task (MSIT), which reliably activates the cingulo-fronto-parietal circuits associated with attention. Experiments were performed on a 3T MRI scanner (Achieva, Philips, Netherlands). Data were preprocessed using SPM8 software. Resting state functional connectivity networks were obtained with independent component analysis using GIFT toolbox. Resting state networks of both groups were compared by using voxel based t-test. Task-related cortical brain regions were determined using general linear model (GLM) in SPM8.

Results: Patients with OCD showed decreased functional connectivity in the medial frontal region (Brodmann's area 9: medial and superior frontal gyri) associated with ventral component of executive control network during rest (FWE corrected $p=0.058$, MNI peak coordinates: 16 38 28; cluster sizes=142 voxel). Compared with healthy participants, patients also had significantly lower activation in areas including the supramarginal gyrus, precuneus, middle frontal gyrus and middle temporal gyrus (FWE corrected $p<0.001$, MNI peak

coordinates -40, -52, 28; cluster sizes = 21787 voxel) during control task condition, and in areas including the precuneus, left supramarginal gyrus, middle temporal gyrus, left caudate nucleus and left supplementary motor area (Brodmann's area 6) (FWE corrected $p=0.016$, MNI peak coordinates: -4 -66 34; cluster sizes=7608 voxel) during interference task condition.

Conclusion: These findings support the hypothesis that widely distributed large-scale brain systems, including dorsal brain areas (e.g. supplementary motor area, precuneus, supramarginal gyrus and temporal cortices), in addition to orbitofrontostriatal regions, might be involved in the pathophysiology of OCD. The results also suggest that abnormal connectivity in the executive network might play a crucial role in the neurobiology of OCD.

I. GİRİŞ

OKB ile ilişkili beyin bölgelerine ışık tutan araştırmalar, dinlenim durumu işlevsel bağlantısallıkları ve göreve bağlı aktivite değişikliklerini inceleme imkânı sağlayan iMRG tekniği başta olmak üzere beyin görüntüleme yöntemleri ile yapılmıştır. Çok sayıda çalışma frontal subkortikal devrelerdeki işlev bozukluğunun OKB'nin patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur (1,2,3). iMRG çalışmaları, OKB hastalarında dinlenim durumu beyin bağlantısallık ağlarından özellikle olağan durum ağı (ODA, Default Mode Network, DMN) ve yürütücü kontrol ağında değişiklikler olduğunu göstermiştir (4,5,6). Ayrıca birçok çalışmada, orbito frontal korteks (OFK), anterior singulat korteks (ASK), ventral subkortikal alanlar ile birlikte (7,8,9), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), dorsal ASK ve kaudat nükleusta (10,11) aktivite değişiklikleri bildirilmiştir.

Yürütücü işlevler, işlem belleği, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, plan yapma/problem çözme, dikkat, uzaysal ve sözel yetenekler, baskın yanıtın inhibisyonu, soyut düşünme ve soyutlayabilme yeteneğini içermektedir. Araştırmacılar bu ileri beyin işlevlerinin her biri için ayrı görevler geliştirmişlerdir; fakat çoğu test aynı anda birbirine bağlı birden fazla işlev hakkında fikir vermektedir. Her ne kadar araştırma sonuçları tutarsızlıklar gösterse de OKB'de yürütücü işlevler etkilenmiştir (12). OKB ile ilişkili bu yürütücü işlev yetersizliklerinin nöral bağlantılarının incelenmesi, OKB'nin nörobiyolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamaktadır.

OKB hastalarında, nöropsikolojik testlerin iMRG eşliğinde yapılması ile dış uyaranlara beynin nasıl tepki verdiği anlaşılabilir ve hastalık ile ilgili özgül hipotezler test edilebilir. Bu bağlamda, bugüne dek yapılmış olan çalışmalar çoğunlukla iki temel teknikle yapılmıştır. Birincisi, hipotez odaklı ilgi bölgesi tekniğidir ve genellikle belirli bir bölgede işlev bozukluğu olduğunu kanıtlamak ya da olmadığını göstermek amaçlı yapılır. İkinci teknik ise bilinen işlev bozuklukları ile ilgili hipotezlerin test edilebilmesine ek olarak, daha öncesinde öngörülmemiş işlev bozukluklarının gösterilebilmesine imkân sağlayan tüm beyin analizidir. Görev temelli çalışmalara kıyasla, geniş ölçekli beyin ağlarının işlevsel bağlantısallıklarının tespit edilebilmesinde çok daha hassas ölçümler sağlayan dinlenim durumu iMRG çalışmaları, son zamanlarda OKB'de olağan durum, yürütücü kontrol, dorsal dikkat ve algısal belirginlik

ağları gibi geniş ölçekli beyin ağlarının incelenebilmesine imkân sağlaması sebebiyle, araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.

Bu çalışmanın sonunda elde edeceğimiz verilerin, OKB'nin nörobiyolojisinde ve patogeneğinde klasik model olarak tariflenen orbito-fronto-striatal modele ek olarak son zamanlarda tartışılan yeni modellerin anlaşılmasında literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz. Bu çerçevede, tüm beyin analiziyle, iMRG ölçümleri sırasında singulo-fronto-parietal alanlara yayılan kognitif/dikkat ağındaki aktiviteye neden olduğu bilinen bir görev (13) uygulanarak, OKB'nin patogenezi ve nörobiyolojisinde, dorsal frontal bölgeler ile birlikte parietal alanların rolü incelenmiş olacaktır. Ek olarak, dinlenme durumu iMRG kayıtları ile OKB'de içsel bağlantı ağları ve işlevsel bağlantısalılık değişiklikleri araştırılacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Tanım ve Temel Bilgiler

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), yineleyici obsesyonlar ve/veya kompulsiyonların görüldüğü, genellikle süregelen, kişinin işlevselliğini belirgin olarak etkileyebilen bir hastalıktır.

Obsesyon, kişinin isteği dışında ısrarlı ve zorlayıcı bir şekilde aklına gelen, kişi tarafından mantık dışı olarak görülen, genellikle anksiyete ortaya çıkartıcı ve yineleyici özellikteki dürtü, düşünce ya da imgeler olarak tanımlanmıştır. Kompulsiyonlar ise kişinin, obsesyonlarına yanıt olarak ya da belirli kurallara göre gerçekleştirmek zorunda olduğunu hissettiği, çoğunlukla obsesyona eşlik eden anksiyeteyi gidermek amacıyla yapılan yineleyici ve belirli bir amaca yönelik olan törensel davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir (14,15,16).

En sık rastlanan obsesyon kirlenme/bulaşma obsesyonları olup hastaların yaklaşık %45-55'inde görülmektedir (17,18). Bir işin yapıldığından emin olamama durumu ile ilişkili olan kuşku obsesyonları, eşyaların ya da olayların belirli bir düzen ve konumda olması veya eşyaların tam bir simetri içinde bulunmasıyla ilişkili olan simetri/düzen obsesyonları, kişinin kendine veya başka birine zarar verme düşünceleri ya da şiddet içeren imgeler ile ilgili olan saldırganlık obsesyonları ile birlikte, utanç verici ve kabul edilemez olarak nitelenen cinsel temalarla ilişkili cinsel obsesyonlar, kişinin dini ve ahlaki değerlere istemeyerek küfür etme, karşı gelme ile ilgili dini obsesyonlar ve hayatı tehdit eden bir hastalığa yakalanma şeklinde ortaya çıkan bedensel obsesyonlar, diğer sık rastlanan obsesyonlardır (14,19).

Kirlenme/bulaşma obsesyonlarına yanıt olarak temizleme, kuşku obsesyonlarına yanıt olarak kontrol etme, simetri ve düzen obsesyonlarına yanıt olarak eşyaları belirli bir sıra ve düzen içinde tutmaya çalışma tarzında simetri/düzenleme kompulsiyonları ortaya çıkar. Bedensel obsesyonlara hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen beden bölümünün kontrolü ya da onaylanma arayışı gibi kompulsiyonlar eşlik edebilir. Gerçek anlamda değeri olmayan birçok şeyin saklanıp biriktirildiği ya da gereksinim duyulmadığı halde satın alındığı biriktirme kompulsiyonları, bir davranışın tam olarak yapıldığından emin olunamayıp sürekli

tekrarlandığı yineleme kompulsiyonları ile birlikte yineleyici tarzda dua etme, sayı sayma, belirli kelimeleri yineleme gibi düşünsel süreçler ile tanımlanan zihinsel kompulsiyonlar diğer sık rastlanan kompulsiyonlardır (14,15,19). Temizleme ve kontrol etme kompulsiyonları OKB hastalarında en sık rastlanan kompulsiyonlardır (20). Zihinsel kompulsiyonlar temizleme ve kontrol etme kompulsiyonlarından sonra üçüncü sıklıkta rastlanan kompulsiyonlardır (18).

B. Tarihçe ve Tanı

OKB, psikiyatri tarihinde tanımlanan ilk hastalıklardan biri olup, belirtileri eski çağlardan beri sosyal ve dinsel terimlerle açıklanmaya çalışılmıştır. İlk kez 1838’de Esquirol isimli bir araştırmacı tarafından ussallaştırma ve dürtü monomanisi (reasoning or instinctive monomania) olarak tanımlanmıştır. Janet ise fobi, obsesyon ve kompulsiyonları psikasteni tanımı altında birleştirmiştir. OKB tanımlaması, 1875 yılında Legrand du Saulle tarafından bugünkü netliğine kavuşmuştur (14,21).

OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara 1980’de yayımlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III, 1980) ile girmiştir. DSM-IV-TR’de ise tanı ölçütleri aşağıda tanımlanmıştır (22).

DSM-IV-TR’ye göre Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3) ve (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 imgeler görülür.

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

3. Kiři, bu dūřünceleri, dürtüleri ya da imgelerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirme çabası içindedir.

4. Kişi, obsesyonel düşünceğini, dürtülerini ya da imgelerini 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 (örn. dua etme, sayı sayma, birtakım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).

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

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında kişi, bir zaman, obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder (bu madde çocuklar için geçerli değildir).

C. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin sıkıntıya neden olur, zamanın boş harcanmasına yol açar (günde 1 saatten daha uzun zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini, sosyal etkinliklerini veya ilişkilerini önemli ölçüde bozar.

D. Başka bir eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma, trikotilomaninin olması durumunda saç koparma üzerinde durma, beden dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme, bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma, hipokondriyazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma, bir parafilinin olması

durumunda cinsel dürtüler ya da düşlemler üzerinde düşünüp durma ya da major depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine yoğun şekilde düşünme).

E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç veya tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü az olan: O sıradaki hastalık döneminde çoğu zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmiyorsa.

Yakın zamanda yayımlanan DSM-V tanı ölçütlerinde ise OKB, anksiyete bozuklukları başlığı altından çıkartılmıştır ve beden dismorfik bozukluğu, trikotilomani, cilt yolma bozukluğu ve istifleme bozukluğu ile birlikte obsesif kompulsif ve ilişkili bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmıştır. DSM-V tanı ölçütlerinde DSM-IV'te A tanı ölçütünde bulunan ve obsesyonu tanımlayan ikinci ve dördüncü madde kaldırılıp D tanı ölçütüne taşınmıştır. Böylelikle obsesyon tanımı sadeleştirilmiş olmakla birlikte ayrııcı tanıda düşünülmesi gereken psikiyatrik hastalıklar aynı madde içerisine alınmıştır. DSM-V ile gelen bir diğer değişiklik ise B tanı ölçütünün kaldırılmış olmasıdır. Ayrıca iç görü belirleyicisinin kapsamı genişletilmiştir (iyi, kötü, yok) ve tik ile ilişkili OKB, belirleyici olarak yer almıştır (16).

C. Epidemiyoloji

Genel toplumda OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %2 ile %3 arasındadır ve hastalığın görülme sıklığı bakımından erişkinlerde cinsiyetler arasında fark tespit edilmemiştir (15,23). Yakın zamanda yayımlanmış olan DSM-5'de OKB'nin erişkinlerde 1 yıllık yaygınlığının %1.1-%1.8 arası olduğu ve kadınlarda hafif oranda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (16). Pediatrik yaş grubunda ise erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu tespit edilmiştir (16,24). Ülkemizde OKB'nin yaşam boyu yaygınlığının %2-3.7 oranında olduğu bildirilmiştir (25,26,27).

Obsesif kompulsif belirtilerin içeriklerinin cinsiyetler arası farklılıklarına bakıldığında kadınlarda bulaşma obsesyonları ve yıkama/temizleme kompulsiyonları; erkeklerde ise

cinsellik, saldırganlık, simetri obsesyonları ve tekrarlama, kontrol etme kompulsyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (28,29).

Epidemiyolojik çalışmalar OKB hastalarının en az %50'sinde en az bir psikiyatrik hastalığın eştanı olarak bulunduğunu göstermiştir. Eşlik eden psikiyatrik hastalıklardan en sık görülenleri anksiyete bozuklukları (örn. sosyal anksiyete bozukluğu) ve major depresif bozukluktur. Alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığı OKB hastalarında genel topluma oranla daha sık görülür (30,31). Ayrıca OKB hastalarında %30'a varan oranlarda tik bozukluğu hikâyesi ya da eştanısı bulunur (16).

D. OKB'nin Nörobiyolojisi

OKB'nin nörobiyolojisi ile ilgili olarak 1980'lerden beri yapılan nörogörüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular doğrultusunda bir takım modeller önerilmiş olsa da (32,33), Saxena ve arkadaşlarının (1998) önermiş olduğu orbito-fronto-subkortikal devre temel bir model olarak kabul edilmiştir (1). Bu modelde, OFK'den başlayıp kaudat nükleus ve ventral striatuma daha sonra internal pallidus aracılığıyla dorsomedial talamusa ve talamustan tekrar OFK'ye geri dönen projeksiyonları içeren bir orbitofrontal döngünün varlığı öne sürülmüştür. Ayrıca bu modelde, OKB'nin, doğrudan (uyarıcı, OFK-striatum-globus pallidus-thalamus-kortikal) ve dolaylı (inhibe edici, DLPFK-striatum-globus pallidus-subtalamik nükleus-kortikal) yollar arasında, nükleus kaudatusta beynin kilitlenmesine ve OFK ile talamus arasında karşılıklı aşırı aktiviteye neden olan bir bozukluktan kaynaklandığı öne sürülmüştür.

2000'li yılların başından beri gelişmiş nörogörüntüleme tekniklerinin ve çeşitli paradigmalarda kullanılabilmesi ile birlikte OKB'de orbito-fronto-striatal devrelerinin dışında kalan beyin bölgelerinin de etkilendiği gösterilmiştir. Menzies ve arkadaşları (2008), OKB için geliştirdikleri gözden geçirilmiş modelde, hastalığın altında yatan patolojinin orbito-fronto-striatal ve amigdala gibi bölgeler ile ilişkili limbik yapılarla sınırlı olmadığını iddia etmişlerdir (34). Hastalığın altında yatan patolojide, bilişsel ağları da içeren dorsolateral prefrontal devre olarak düşünülebilecek, özellikle frontal ve parietal

bölgelerin daha dorsolateral tarafları gibi bölgelerdeki anormalliklerin de rol oynadığı öne sürülmüştür.

OKB'nin nörobiyolojik modeli ile ilgili olarak önerilmiş olan bir diğer modelde, OKB'nin farklı belirtilerine, bilişsel ve duygusal süreçlerin rol oynadığı fronto-striato-talamik devrelerin farklı bileşenlerinin eşlik ettiği ve OKB'nin tek bir hastalıktan ziyade birbiriyle çakışan çok sayıda sendromun bir spektrumu olarak kavramsallaştırılabileceği öne sürülmüştür (35). Aynı zamanda bu çok boyutlu model kavramı ile nörogörüntüleme çalışmalarının bulguları arasındaki tutarsızlık ve çeşitliliğin de açıklanabileceği öne sürülmüştür.

E. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

iMRG, nöral aktivasyon sonucu oluşan metabolik ve hemodinamik olaylar sonucu oluşan deoksihemoglobin (deoksi-Hb) değişikliklerinin MR sinyalinde değişikliklere neden olması üzerine yapılandırılmıştır. Bu sinyaller ile nöral aktivasyon arasında dolaylı bir uzaysal (spatial) ve zamansal (temporal) ilişki bulunmaktadır. 2000'li yıllarda tekniğin temel prensiplerine, aktivasyon paradigmlarına, sinyallerin elde edilmesi ve analizine yönelik donanım ve yazılımın gelişmesi, iMRG tekniğini deneysel bir yöntem olmaktan çıkararak, klinik kullanım alanına girmesini sağlamıştır. Başlangıçta normal deneklerde görme, dil, motor, bellek, duygulanım ve ağrı gibi konular üzerinde yapılan çalışmalar, daha sonraki dönemde çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları kapsayacak şekilde artış göstermiştir (36).

Kortikal nöral aktivasyon, bölgesel beyin kan akımında (bBKA) artışa yol açarak kapiller ve venöz kan oksijenasyonunu artırmaktadır. iMRG, kan oksijenasyonunda meydana gelen bu değişikliği saptamakta ve nöral aktivasyonu dolaylı olarak ortaya çıkartmaktadır. iMRG ile beyin hassas teknikler kullanılarak görüntülenmekte ve aktivasyon gösteren bölgeler parlayan alanlar şeklinde ortaya konmaktadır. Yukarıda belirtilen yöntem kan oksijen seviyesine bağımlı (blood oxygen level dependent-BOLD) kontrast yöntemi olarak bilinmektedir. Bu yöntem, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sinyal şiddetinin, kan

damarlarındaki hemoglobinin (Hb) oksijenasyonuna bağı olarak değişmesine dayanmaktadır (37).

Bir maddenin bir manyetik alan içerisinde manyetize hale gelebilme yeteneğine manyetik hassasiyet adı verilir. Endojen kontrast ajan olarak nitelendirilebilen deoksi-Hb gibi paramanyetik maddeler manyetik hassasiyete sahip olup protonların T2 relaksasyon zamanını kısaltır ve iMRG’de sinyal kaynağı olarak kullanılırlar. Beynin aktivasyonu sonrası bBKA, nöronal ateşleme bölgelerinin etrafında artarken oksijen tüketimi aynı ölçüde artmamakta, bu tutarsızlık aktivitesi artmış bölgenin kapillerlerinde ve venöz yapılarında oksihemoglobin (oksi-Hb) konsantrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Sonuçta, aktivitesi artmış beyin alanlarındaki deoksi-Hb’nin göreceli düşüşü nedeniyle MR sinyalinde artış görülmektedir. Bu sinyal eko-planar görüntüleme (EPG) ve hızlı gradiyent eko (GE) gibi T2 değişikliklerine hassas hızlı puls sekansları ile ölçülmektedir (36,37).

F. Beyin İçsel Bağlantı Ağları

Uyanık durumdaki beyin, herhangi bir görevin gerçekleştirilmediği dönemlerde duysal ve bilişsel süreçlerle ilgili içsel modeller ve bağlamlar oluşturarak dış dünyadan gelecek uyarılara karşı belirli bir hazırlık durumunda bulunmaktadır. Dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi bilişin temel bileşenleri, bu içsel model ve bağlamlar çerçevesinde ortaya çıkan yüksek zihinsel süreçlerdir ve gerçekleştirilebilmeleri topografik olarak organize olmuş işlevsel görüntüleme sinyalleri ile karakterize olan “içsel bağlantı ağlarının” (İBA) (intrinsic connectivity network, ICN) süregiden etkinliklerini gerektirir (38,39). Edinilen bilgiler, beyin enerji metabolizmasının büyük bir kısmının bu faaliyetler için kullanıldığını göstermektedir. Raichle (2010), görev performansı sırasında aktifleşen beyin enerji tüketiminin, arka plan aktivitesinden %5’ten az bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur ve beyin “karanlık enerjisi” (dark energy) olarak tanımladığı dinlenim durumu aktivitesi herhangi bir duysal-bilişsel görev sırasında ek olarak gereken hemodinamik yanıtın 20 katı kadar güçlü olduğunu iddia etmiştir (40). Bu bulgu, beyin dış dünyadan gelen bilgileri oluşturduğu içsel modeller ve bağlamlar çerçevesinde işleyen bir yapı olduğu yönündeki mevcut bilgilerle uyumludur ve dolayısıyla, beyin işlevlerinin anlaşılmasında, beyin içsel durumunu ifade eden temel aktivitesini anlamak büyük önem taşımaktadır

Paralel çalışan çok sayıdaki İBA'yı birbirinden ayıran temel özellik, hemodinamik sinyallerinin çok düşük frekans bandında (ultra-low frequency range, ~0.01 – 0.1 Hz) farklı frekanslarda salınmalarıdır. Bu ağların anatomik karakterizasyonunda, çok düşük frekanslardaki bu hemodinamik salınımlar esas alınmaktadır (41,42). Dinlenme durumunda ölçülen BOLD sinyalinde, ODA dışında, duysal-motor, görsel, işitsel, dorsal dikkat, yürütücü kontrol ve dikkat çekerlik (salience) ağları bulunmaktadır. Bu İBA'lerden görsel işleme ağı retinotopik oksipital korteks ve medial temporal korteksin dâhil olduğu temporal-okcipital alanları içerir (43). İşitsel işleme ağı iki taraflı superior temporal korteksi içermekte olup işitsel-fonolojik sisteme karşılık gelmektedir (44). Duysal-motor işlev ağı presantral, postsantral, medial frontal girus (MFG) ve SMA'yı içeren bir ağ (45); dil işleme ağı temel olarak Wernicke ve Broca alanlarının yanı sıra komşu prefrontal, temporal ve parietal alanları da içeren yaygın kortikal ağıdır (46). Dorsal dikkat ağı, hedefe yönelik uyarı-tepki seçimine aracılık eden ağıdır (47). Bu ağ, iki taraflı intraparietal sulkus, ventral presantral, OFG ile presantral ve superior frontal sulkusun kesiştiği noktadaki korteksi (yaklaşık olarak frontal göz alanı) içerir. Yürütücü kontrol ağı, dorsolateral prefrontal ve lateral parietal neokorteksleri, dikkat çekerlik (salience) ağı ise paralimbic anterior singulat ve frontoinsular korteksleri içerir (48). ODA, medial temporal lobun bir kısmı, medial prefrontal korteksin bir bölümü, posterior singulat korteks, prekuneus ve medial, lateral ve inferior parietal korteksten oluşur ve içsel ve öz-referanslı (self-referential) işleme ile ilişkilendirilmektedir (41,49).

G. OKB'de İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

1. Dinlenme Durumunda Yapılan İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Son yıllarda OKB'de, BOLD sinyallerinin tutarlı spontan dalgalanmalarını tespit ederek beynin çeşitli bölgeleri arasındaki bağlantısallıklar hakkında fikir veren dinlenme durumu iMRG çalışmaları giderek artan şekilde bildirilmeye başlanmıştır. Harrison ve arkadaşları (2009), 21 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla hasta grupta OFK ve çevresindeki alanları içeren ventral kortikostriatal aks boyunca artmış işlevsel bağlantısallık, dorsal striatum ve lateral PFK arasında ise azalmış işlevsel bağlantısallık tespit etmişlerdir (7). Yazarlar bu çalışmalarında özellikle iki taraflı ventral striatal bölge ile medial orbitofrontal, anterior frontal, rostral anterior singulat ve parahipokampal bölgeler arasında artmış işlevsel bağlantısallığa vurgu yapmışlardır. Aynı çalışma grubu daha sonra

yayımladıkları bir çalışmada ise OKB hastalarını (n=74) belirti çeşitlerine göre ayrı ayrı incelemişlerdir. Tüm hastaları incelediklerinde daha önceki bulguları ile benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Belirtilere göre inceleme yaptıklarında saldırganlık belirtilerinin ventral striatum, amigdala ve ventromedial prefrontal korteks (VMPFK) arasındaki bağlantı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Cinsellik/dini belirtilerin ventral striatal-insular bağlantısallık, istifleme belirtilerinin ise ventral ve dorsal striatum ile yaygın frontal bölgeler arasındaki bağlantısallık ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak yazarlar orbitofrontostriatal bölgeler boyunca mevcut olan patofizyolojik değişikliklerin OKB'nin tüm formlarında ortak olduğunu, bu çalışmada elde ettikleri ek bulguların ise mevcut nörobiyolojik modellerin geliştirilmesine katkısı olabileceğini belirtmişlerdir (2). 18 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla posterior temporal bölgeler ile anterior PFK arasında azalmış, singulat korteks, prekuneus, talamus ve serebellum gibi çeşitli bölgeler arasında artmış işlevsel bağlantısallık tespit edilmiştir (50). Hou ve arkadaşları da (2012), OKB hastalarında (n=23) iki taraflı OFK ve ASK'de artmış aktivite, iki taraflı serebellum ve parietal kortekste azalmış aktivite tespit etmişlerdir (8). Bu sonuçlar ile orbitofronto-striatal devrelere ek olarak parietal korteks ve serebellum gibi bölgelerin OKB patofiziolojisinde önemli rol oynayabileceği iddia edilmiştir. Yazarlar daha sonra yayımladıkları başka bir çalışmada da dinlenim durumu anormalliklerinin kortiko-striato-talamo-kortikal devrelere sınırlı olmadığını; limbik sistem, oksipital korteks, temporal korteks, serebellum gibi geniş ölçekli beyin bölgelerinde de bir takım anormalliklerin olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca sol OFK, iki taraflı kaudat nükleus ve sol OTG'deki artmış işlevsel bağlantısallığın, OKB'nin nörogörüntüleme endofenotipi olabileceğini iddia etmişlerdir (3). Tüm bu sonuçlar geniş ölçekli beyin ağlarındaki anormal işlevsel bağlantısallığın OKB'nin patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir.

Tohum temelli yöntem ile yapılan yakın zamanlı bir çalışmada OKB hastalarında (n=46) sağlıklı kontrollere kıyasla dorsomedial PFK'de azalmış bağlantısallık tespit edilmiştir (51). Ayrıca bu bölge ile dikkat çekerlik ve dorsal dikkat ağları arasında artmış bağlantısallık tespit edilmiştir. Bu sonuçların neticesinde yazarlar, kendiliğin nöral temsili ile ilişkili olan dorsomedial PFK'de tespit ettikleri bağlantısallık değişikliklerinin OKB hastalarında öz-referanslı işlemlerdeki (self-referential processing) anormallikleri gösteriyor olabileceğini, klinik açıdan bakıldığında bu bölgedeki aktivite azalmasının benliğe yabancı olan obsesyonların ortaya çıkışını kolaylaştırabileceğini öne sürmüşlerdir. Anticevic ve arkadaşları (2014), yeni bir teknik olan global beyin bağlantısallığı (GBB, global brain connectivity)

yöntemi ile OKB hastalarını (n=27) sağlıklı kontroller (n=66) ile karşılaştırmışlardır (52). OKB hastalarında sol lateral PFK'de azalmış bağlantısallığın kümелendiğini göstermişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak dorsal striatumda artmış, ventral striatum ve nükleus akkumbenste azalmış bağlantısallık tespit edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen tüm çalışmalarda OKB hastalarında eştanının ve ilaç kullanımının olması önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, antidepresan ilaç kullanımı olan (n=23) ve olmayan (n=23) OKB hastalar karşılaştırılmıştır (53). Bu çalışmanın sonucunda OKB'de OFK ile bazal gangliyonlar arasında bağlantısallığın arttığı, antidepresan tedavinin bu bağlantısallığı azalttığı gösterilmiştir.

Ping ve arkadaşları (2013), eştanısı olmayan OKB hastalarında OFK, serebellum ve insula da artmış bölgesel homojenite, ventral ASK, kaudat çekirdek ve inferior oksipital kortekste ise azalmış bölgesel homojenite tespit etmişlerdir (9). Ayrıca, OFK ile sol ASK arasında işlevsel bağlantısallıkta artma ile birlikte, OFK'deki bölgesel homojenite ile hastalık süresi arasında bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular ışığında yazarlar, OKB'nin patogenezinde yanıt inhibisyonu ve davranışların baskılanması ile ilişkili OFK'nin önemini vurgulamışlardır ve orbito-fronto-striato-talamik devreye ek olarak insula ve serebellum gibi beyin bölgelerinin de hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. İlgi bölgesi tekniği kullanarak, eştanısı ve ilaç tedavisi olmayan 20 OKB hastası ile yapılan bir çalışmada, ventral striatum ile OFK, VMPFK ve DLPFK arasında artmış işlevsel bağlantısallık tespit edilmiştir (54). Eştanı ve ilaç kullanımının dışlama ölçütü olduğu bir başka çalışmada ise, dinlenme durumunda sol kaudat nükleus ile orta singulat korteks ve presantral girusta artmış işlevsel bağlantısallık eğilimi tespit edilmiştir (55). Yazarlar yaptıkları bu araştırmada ayrıca yanıt inhibisyonu görevi sırasındaki aktivite değişikliklerini incelemişlerdir. Hastalarda yanıt inhibisyonu sırasında sol presantral girus, iki taraflı kaudat nükleus, sağ putamen, sağ ASK, sağ oksipital korteks, sol angular korteks ve iki taraflı superior/orta temporal korteksi içeren bölgelerde aktivite azalması, iki taraflı superior parietal kortekste ise aktivite artışı gösterilmiştir. Göttlich ve arkadaşları (2014) ilaç kullanımı olmayan 17 hastada limbik ağ ile bazal gangliyonlar, olağan durum ve yürütücü/dikkat ağı arasında azalmış bağlantısallık tespit etmişlerdir (5). Bu çalışmada ayrıca limbik ağın kendi içerisinde azalmış, yürütücü/dikkat ağında ise artmış bağlantısallık tespit edilmiştir. Limbik bölgelerdeki (amigdala, hipokampus) azalmış bağlantısallığın örtük öğrenme (implicit learning), duygusal süreçler ve ödül/ceza süreçlerinin dâhil olduğu nörobilişsel kayıplar ile

ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Yürütücü/dikkat ağındaki artmış bağlantısallığın ise belirsizlikle (ya da tehditle) baş edebilmek amacıyla ortaya çıkan, işlevi olmayan davranış stratejilerinin ve düşüncelerin aşırı denetimi gibi belirtiler ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmadaki önemli tespitlerden biri de kompulsif davranışları harekete geçiren korku sinyalleri üzerinde azalmış bilişsel kontrol ile ilişkili olabilecek limbik sistem ile frontoparietal ağ arasındaki azalmış bağlantısallıktır. Yazarlar, bu bulgunun içsel (düşünceler, hayaller) ve dışsal olayların yeniden değerlendirilmesini sağlayan frontoparietal ağın, aşırı uyarılmış duygu süreçleri üzerindeki yetersiz kontrolü ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir. Genel olarak bildirilen bulgulardan farklı olarak yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, ilaç tedavisi almayan OKB grubunda (n=23), sol inferior ventral striatum ile sol ASK arasındaki ve ventral striatum ile sol kaudat nükleus arasındaki bağlantısallıkta anlamlı azalma tespit edilmiştir (56). Bu çalışmada ayrıca OKB grubunda sağ dorsal kaudat ile anterior PFK ve inferior parietal lobül arasında bağlantısallıkta artma gösterilmiştir.

Hiç ilaç tedavisi almamış (medication naive) gruplar ile yapılan çalışmalar OKB'nin nörobiyolojisinin anlaşılmasında 'ilaç etkisi'nin dışlanması bakımından ayrı bir öneme sahiptir. Hiç ilaç tedavisi almamış 23 hastanın dinlenim durumunda sağlıklı kontroller ile ilgi bölgesi tekniği ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalarda ASK'de aktivite artışı; posterior singulat korteks (PSK) başta olmak üzere OFG, sağ inferior parietal lop ve presantral lopta aktivite azalması gösterilmiştir (4). Bu çalışmada ayrıca ASK ve PSK'nin farklı işlevsel bağlantısallık özellikleri gösterdiği ve bağımsız bileşen analizinde farklı dinlenim durumu ağlarına ait oldukları tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ile yazarlar OKB'deki 'kontrolden çıkma'nın bu bölgelerdeki aktivite ve işlevsel bağlantısallık anormallikleri ile ilişkili olabileceğini, kişinin kendi farkındalığı ile ilgili bölgesi olan PSK'nin ODA'nın önemli bir parçası olduğunu ve bu bölgedeki aktivite azalmasının düşük öz-denetim ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Hiç ilaç tedavisi almamış grup ile yapılan bir diğer çalışmada ise voksel tabanlı grafik teorisi analizi ile OKB'deki beyin ağ merkezleri ve bağlantısallık değişiklikleri araştırılmıştır (57). Sonuç olarak hasta grupta (n=29) sol ASK, medial OFK, sol sensoriomotor korteks, sol superior ve orta temporal korteks, sağ supramarginal korteks, sol kuneus ve iki taraflı kalkarin sulkus, sol orta oksipital korteks, putamen ve pallidum gibi subkortikal bölgeler ve serebellumda işlevsel bağlantısallıkta anlamlı artış gösterilmiştir. Ayrıca, sol inferior OFK, insula, sol prekuneus, orta ve inferior temporal korteks, füziform ve kalkarin korteksi içeren medial oksipital korteks ve sol serebellumun vermisini içeren bölgelerde ise işlevsel bağlantısallıkta anlamlı azalma tespit edilmiştir. Ek olarak, yazarlar

serebellum, medial OFK ve superior oksipital korteksteki bağlantısallık değışikliklerinin OKB belirti şiddeti ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar OKB'nin patogeneğinde sadece kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerin değil, aynı zamanda parietal, oksipital, temporal ve serebellar bölgelerin de rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası dinlenme durumu beyin işlevsel bağlantısallık değışiklikleri ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ilaç kullanımı olmayan OKB hastalarında (n=25) ilk kayıtlarda dikkati odaklama (detecting sailing events), dikkati sürdürme ve yürütücü işlevler ile ilgili frontoparietal ağda bağlantısallığın azaldığı, 16 haftalık seçici serotonin geri alım inhibitörü (essitalopram) tedavisi ile bu anormalliğin düzeldiği tespit edilmiştir (6). Bu çalışmada OKB hastalarında zihnin içsel uyaranlardan uzaklaştırılabilmesi konusundaki yetersizlik ve buna ikincil gelişen yürütücü işlev sorunlarının, bu ağda tespit edilen bağlantısallık azalması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

2. Belirti Provokasyonu Sırasında Yapılan İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Belirti provokasyonu sırasında iMRG bulgularının incelendiği ilk çalışmalardan olan, ilaç kullanımı olmayan ve nispeten az sayıda hasta ile yapılan bir çalışmada (n=7) hastalarda OFK, superior frontal korteks, DLPFK ile birlikte anterior medial, lateral temporal korteks ve sağ ASK'de aktivite artışı tespit edilmiştir (58). Başka bir çalışmada kirlenme obsesyonları olan 8 hastada, tiksinti verici ve tehdit edici uyaran sırasında sağlıklı kontrollere kıyasla sağ insula, parahipokampal bölge ve inferior frontal alanlarda daha fazla aktivite artışı tespit edilmiştir (59). Diğer bir çalışmada ise OKB hastalarında (n=10) hastalık ile ilişkili tiksinti ve korku verici uyaran sırasında OKB belirtilerinin şiddetlendiği ve iki taraflı PFK, sol insula, sağ supramarginal girus, sol kaudat nükleus ve sağ talamusta aktivite artışı tespit edilmiştir (60). Bu çalışmada yazarlar belirti provokasyonu ile fronto-striato-talamo-parietal ağda aktivite artışı olduğunu göstermişlerdir; ayrıca insula aktivasyonunun olumsuz bedensel durumların yaşanması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

OKB'de farklı belirtilerin farklı beyin bölgeleri ile ilişkili olabileceği düşüncesinden hareketle Mataix-Cols ve arkadaşları (2004), 17 hasta ile yaptıkları çalışmada farklı belirtileri olan hastaları ayrı ayrı incelemişlerdir. Belirti provokasyonu sırasında kirlenme/yıkama belirtileri olan hastalarda iki taraflı VMPFK ve sağ kaudat nükleusta; kontrol etme belirtileri

olanlarda putamen, globus pallidus, talamus ve dorsal kortikal alanlarda; istifleme belirtileri olanlarda ise sol presantral ve sağ orbitofrontal girusta aktivite artışı tespit etmişlerdir (35). Bu bulgular ile yazarlar OKB’de farklı belirtilerin farklı beyin bölgeleri ile ilişkili olabileceğini, hatta OKB’nin tek bir hastalık paterni yerine çok sayıda sendromun çakışması ile ortaya çıkmış bir hastalık olarak kavramsallaştırılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Rotge ve arkadaşları (2008), paradigma odaklı aktivasyon olasılığı tahmini analizi ile iMRG çalışmalarının da dahil edildiği, belirti provokasyonu sırasında yapılan işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarının meta-analizini yürütmüşlerdir ve orbitofrontal ve anterior singulat lopların kortikal ve subkortikal bölgelerinde anlamlı aktivasyon olasılıkları tespit etmişlerdir (61). Aynı çalışmada, DLPFK ve prekuneusu içeren sol dorsal frontoparietal ağda ve superior temporal girusta da anlamlı aktivasyon olasılıkları tespit edilmiştir. Bu meta-analizden elde edilen veriler ışığında yazarlar, OKB’de dorsal frontoparietal ağdaki aktivite artışının provokasyon ile tetiklenen obsesif süreçlere direnç gösterme çabası ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir.

Hastalık belirtilerinin çok çeşitli olması, hatta aynı grupta sınıflandırılacak belirtilerin bile çok çeşitli olabilmesi araştırmacıları bireyselleştirilmiş paradigmalar geliştirmeye ve bu paradigmalar sırasındaki beyin aktivite değişikliklerini incelemeye yöneltmiştir. Bu bağlamda Baioui ve arkadaşları (2013), temizleme belirtileri olan 19 OKB hastası ile yaptıkları çalışmada, bireyselleştirilmiş belirti provokasyonu sırasındaki beyin aktivite değişikliklerini incelemişlerdir (62). Daha önce yapılan çalışmalar ile paralel olarak standart belirti provokasyonu sırasında kaudat nükleusta, bireyselleştirilmiş belirti provokasyonu sırasında ise nüklus akkumbens, kaudat nükleus ve pallidumda aktivite artışı tespit etmişlerdir. Ayrıca, hastalarda bireyselleştirilmiş belirti provokasyonu sırasında daha güçlü orbito-fronto-striatal aktivite gözlenmiştir.

İlaç kullanımı olmayan hastalar ile yapılan çalışmalara bakıldığında bir çalışmada tiksindirici uyaran ile belirti provokasyonu sırasında hastalarda (n=14) amigdala aktivitesinde ve fronto-striatal aktivitede artma tespit edilmiştir (sağ OFK, sol DLPFK, sol talamus, sağ kaudat nükleus ve sol klastrum) (63). Bu çalışmada yazarlar, aktivite artışı olan bölgelerden amigdalanın duygusal aşırı uyarılmışlık ile ilişkili olduğunu, frontal aktivasyonun ise belirtilerin tetiklenmesiyle ortaya çıkan aşırı duygusal tepkileri baskılamak için sürekli bir çaba ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Aynı araştırmacılar hasta sayısını artırarak

yaptıkları (n=21) başka bir çalışmada (2014), belirti provokasyonu sırasında artmış olan amigdala aktivasyonunun dikkatin başka yere yönlendirilmesi (distraction) ile azaldığını göstermişlerdir (64). İlaç kullanımı olmayan, kontrol etme (n=10) ve yıkama (n=12) belirtileri olan iki grubun belirti provokasyonu sırasında ayrı ayrı incelendiği bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla kontrol etme belirtileri olan grupta sol kaudat ve sol ASK’de aktivite azalması; temizleme belirtileri olan grupta ise iki taraflı kortiko-serebellar bölgelerde aktivite artması tespit edilmiştir (65). Bu sonuçlar ile yazarlar kaudat nükleus ve ASK’nin kontrol etme ritüelleri, geniş kortikal bir bölgenin ise yıkama ritüelleri ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir. Hiç ilaç tedavisi almamış ve eştanısı olmayan, nispeten az sayıda hasta (n=9) ile yapılan bir araştırmada, belirti provokasyonu sırasında, daha önceki çalışmaların verilerinden farklı olarak anterior PFK, DLPFK, OFK, ASK, insular ve parietal korteksler ile birlikte prekuneus ve kaudat bölgelerde aktivite azalması tespit edilmiştir (66). Yazarlar, farklı bulgularının çalışma grubunda eştanı ve ilaç kullanımı hikâyesi gibi karıştırıcı faktörlerin olmaması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Tedavi öncesi ve sonrası beyin aktivite değişikliklerini araştıran ilk çalışmalardan birinde ilaç kullanımı olmayan hastalar (n=10) hem belirti provokasyonu hem de Stroop görevi sırasında incelenmiştir ve hastalarda belirti provokasyonu sırasında OFK, DLPFK ve ASK’de aktivite artışı; Stroop görevi sırasında ise parietal korteks ve serebellumda aktivite azalması tespit edilmiştir (67). 12 haftalık tedavi (4 hastaya fluvoksamin, 6 hastaya bilişsel davranışçı terapi (BDT) uygulanmış) sonrasında ise, bu aktivite değişikliklerinin normale geldiği bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise, Morgieve ve arkadaşları (2013), belirti provokasyonu sırasında 35 OKB hastasının iMRG kayıtlarını aldıktan sonra hastalara 3 ay boyunca BDT uygulamışlar ve altıncı ayda kayıtları tekrarlamışlardır (68). İlk kayıtlarda tespit edilen artmış ASK ve OFK aktivitesinin BDT ile azaldığı (sağ OFK hariç) gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası kayıtların incelendiği bir diğer araştırmada, bulaşma obsesyonu olan hastalarda BDT’ye yanıtın yordayıcıları araştırılmıştır (69). Bu araştırmada duygusal süreçler ile ilişkili anterior temporal lop ve amigdala aktivasyonu tedaviye iyi yanıt vermenin, duyguların kontrolü (bilişsel süreçler) ile ilişkili DLPFK aktivasyonu ise tedaviye kötü yanıt vermenin yordayıcısı olarak gösterilmiştir.

Obsesif kompulsif belirtiler ile ilişkili beyin aktivasyonlarını ortaya çıkartma amacı ile yapılan belirti provokasyonu çalışmalarından elde edilen bulgular, OKB’nin nöral bağlantılarının anlaşılmasında çok önemli bir yere sahiptir. Ancak, bu çalışmaların iki önemli

kısıtlılığı bulunmaktadır. Birincisi, bu çalışmalarda hastalığın önemli bir parçası olan kompulsiyonlar ile ilgili beyin aktivasyonları tespit edilememektedir. İkincisi ise, kompulsiyonlar engellendiğinde hastalar çoğunlukla önemsememeye ya da dikkatini başka bir yere vermeye çalıştıkları için, belirti provokasyonu sırasında elde edilen bulgular obsesif belirtilerden ziyade çok çeşitli bilişsel ve duygusal süreçlerle ilişkili olabilir. Bu nedenlerle araştırmacılar hastalığın daha iyi anlaşılması amacıyla çeşitli görevler sırasındaki beyin aktivite değişikliklerini araştırmışlardır.

3. Görev Temelli İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Yürütücü işlevler işlem belleği, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, plan yapma/problem çözme, dikkat, uzaysal ve sözel yetenekler, baskın yanıtın inhibisyonu, soyut düşünme ve soyutlayabilme yeteneğini içermektedir. Araştırmacılar bu ileri beyin işlevlerinin her biri için ayrı görevler geliştirmişlerdir; fakat çoğu test aynı anda birbirine bağlı birden fazla işlev hakkında fikir vermektedir. Her ne kadar araştırma sonuçları tutarsızlıklar gösterse de OKB’de yürütücü işlevler etkilenmiştir (12). OKB ile ilişkili bu yetersizliklerin nöral bağlantılarının incelenmesi OKB’nin nörobiyolojisinin anlaşılmasında önemli katkılar sağlamaktadır.

Yanıt inhibisyonu sırasında yapılan çalışmalara bakıldığında, Roth ve arkadaşlarının (2007), “Bas/Basma” (Go/No-Go) görevi sırasında hastalarda (n=12) sağ inferior ve MFG’yi içeren bölgelerde azalmış aktivite tespit ettikleri görülür (70). Bu çalışmada yazarlar, fronto-striato-talamo-kortikal devredeki azalmış aktivasyona dikkat çekmişlerdir. Ayrıca, talamus ile ilişkili devrelerin OKB belirtilerinin ifadesi ve şiddeti ile, MFG’yi içeren sağ alt frontal bölgelerin ise belirtilerin baskılanması ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir. Başka bir çalışmada “Simon uzaysal uyumsuzluk” görevi sırasında hastalarda (n=22) özellikle putamen, insula ve inferior frontal girus olmak üzere sağ hemisferde aktivite artışı tespit edilmiştir (71). Bu çalışmada putamen ile diğer frontostriatal bölgeler arasındaki aktivite artışı vurgulanmıştır. Kang ve arkadaşları (2013) eştanısı ve ilaç tedavisi olmayan 18 hastada dinlenim durumunda ve yanıt inhibisyonu sırasında beyin aktivite değişikliklerini incelemişlerdir (55). Yanıt inhibisyonu sırasında sol presantral girus, iki taraflı kaudat nükleus, sağ putamen, sağ ASK, sağ oksipital korteks, sol angular korteks ve iki taraflı superior/orta temporal korteksi içeren bölgelerde aktivite azalması, iki taraflı superior parietal kortekste ise aktivite artışı göstermişlerdir. Yanıt inhibisyonu sırasında istifleme bozukluğu

(İB) (n=24), OKB (n=24) ve sağlıklı kontrollerin (n=24) beyin aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında İB grubunda sağ presantral girusta, OKB grubunda ise sağ OFK'de aktivite artışı tespit edilmiştir (72). Yazarlar elde ettikleri bulguların İB ile ilgili daha önce yapılmış çalışmaların bulguları (frontal hipoaktivite) ile benzer olduğunu ve iki hastalığın nörobiyolojik olarak farklı hastalıklar olduğu görüşünü desteklediğini bildirmişlerdir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada ise, OKB'de yanıt inhibisyonunun duygusal bileşeni araştırılmış ve bulaşma obsesyonları olan OKB hastalarında (n=9) anterior insulanın, yanıt inhibisyonunun duygusal modülasyonunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Ayrıca, hastalarda insula dışında putamen, parasantral lobül, prekuneus ve iki taraflı serebellumda aktivite artışı saptanmıştır (73).

Yanıt inhibisyonu ile birlikte, dikkati sürdürme ve interferans etkisinin araştırılmasına imkân sağlayan Stroop görevi sırasında yapılan çalışmalara bakıldığında, Nakao ve arkadaşları (2005), Stroop görevi sırasında OKB hastalarında (n=24) ASK'de ve sağ kaudat nükleusta aktivite azalması tespit ettikleri görülür (74). Aynı çalışma grubu aynı sene içerisinde yayımladıkları başka bir çalışmada ise, ilaç kullanımı olmayan hastaları (n=10) hem belirti provokasyonu hem de Stroop görevi sırasında incelemişler ve Stroop görevi sırasında parietal korteks ve serebellumda aktivite azalması tespit etmişlerdir. Ayrıca 12 haftalık tedavi (4 hastaya fluvoksamin, 6 hastaya BDT uygulanmış) sonrasında ise bu aktivite değişikliklerinin normale döndüğünü bildirmişlerdir (67). Aynı araştırmacılar daha sonrasında hastalık süresinin etkisini araştırmak için hastaları (n=17, hastalık süresi: 5.5 ± 3.1 ; n=15, hastalık süresi: 20.3 ± 6.1) ve sağlıklı kontrolleri (n=16) Stroop ve N-geri (N-back) görevi sırasında karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada sağlıklı kontroller ve hastalık süresi uzun olan grup ile karşılaştırıldığında, hastalık süresi kısa olan grupta Stroop görevi sırasında daha düşük sağ kaudat aktivitesi; N-geri görevi sırasında ise daha fazla DLPFK aktivitesi tespit edilmiştir (75). Duygusal Stroop görevi sırasında OKB hastalarındaki (n=16) beyin aktivite değişikliklerini inceleyen bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla sağ prekuneus, sol parahipokampal girus ve sol beyin kökünde artmış aktivite tespit edilmiştir (76). Daha yakın bir zamanda Schlösser ve arkadaşları (2010) Stroop görevi sırasında hastalarda (n=21) fronto-striatal aktivitede artma tespit etmişlerdir (77). Ek olarak, ASK ve DLPFK arasında da artmış bağlantısalılık olduğunu göstermişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası beyin aktivite değişiklikleri ile ilgili olarak Nabeyama ve arkadaşları (2008), 11 hastada BDT öncesinde ve sonrasında kayıt almışlardır. İlk kayıtlarda sağlıklı kontrollere kıyasla Stroop görevi sırasında ASK ve serebellumda aktivite azalması tespit etmişlerdir. BDT sonrası alınan kayıtlarda ise parietal

lop ve serebellumda aktivite artışı gözlenmiştir (78). Bu çalışmada yazarlar, OKB'nin patogenezinde serebellumun rolüne dikkat çekmişlerdir.

Bilişsel esneklik ile ilgili olarak kurulum değiştirme görevleri ile yapılan çalışmalara bakıldığında, Gu ve arkadaşlarının (2008), OKB hastalarının (n=21) sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında görev sırasında anlamlı olarak daha fazla hata yaptıklarını ve hastalarda dorsal fronto-striatal alanları içeren bölgelerdeki aktivitenin daha az olduğunu tespit ettikleri görülür (79). Yazarlar, bu çalışmada bilişsel esneklik ile alakalı olan bozulmuş kurulum değiştirme becerisinin dorsal ve ventral frontal devrelerde bozulmuş beyin aktivitesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. OKB hastalarının tedavi öncesi ve sonrası kayıtlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedavi öncesi alınan kayıtlarda OKB grubunda (n=10), kurulum değiştirme sırasında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, dorsal ve ventral fronto-striatal devrelerde ve parietal bölgelerde daha az aktivite tespit edilmiştir. 16 haftalık tedavi sonrasında (9 hasta essitalopram, 1 tanesi fluoksetin ile tedavi edilmiştir) ise ventral fronto-striatal bölgelerdeki anormallikler kısmen düzelirken, kurulum değiştirme ve davranışsal esneklik ile ilişkili olduğu öne sürülen dorsal kısımlardaki azalmış aktivitede değişiklik olmadığı gösterilmiştir (80). Dorsal ve ventral frontal-striatal devreler arasında bir dengesizlik olduğu görüşünü destekleyen benzer bir çalışmada ise, OKB hastalarında (n=16) tespit edilen dorsal frontal-striatal devre ve ASK'deki anormallikler tedavi ile düzelmiştir (81).

Page ve arkadaşları (2009), OKB'de inhibisyonun kontrolü ile ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada, nispeten az sayıda hastaya (n=10) üç ayrı inhibisyon kontrolü görevi uygulamışlardır. Sağlıklı kontrollere (n=11) kıyasla hastalarda motor inhibisyon ile ilişkili “Bas/Basma” görevi ve bilişsel esneklik ile ilişkili kurulum değiştirme görevi sırasında OFK, DLPFK, striatal ve talamik bölgelerde azalmış aktivite tespit edilmiştir. İnterferans inhibisyonu ile ilişkili Stroop testi ile kurulum değiştirme görevi sırasında ise hastalarda temporo-parietal alanlarda azalmış aktivite tespit edilmiştir. Ayrıca, OKB grubunda “Bas/Basma” ve Stroop görevi sırasında serebellum ve posterior beyin bölgelerinde artmış aktivite tespit edilmiştir. Bu bulguları özetlemek gerekirse “Bas/Basma” görevi sırasında OFK, kurulum değiştirme görevi sırasında dorsolateral fronto-striatal, Stroop görevi sırasında ise parieto-temporal bölgelerde azalmış aktivite tespit edilmiştir. Bu çalışma ile yazarlar, OKB hastalarında motor inhibisyon ve bilişsel esneklik görevleri sırasında fronto-striatal

işlevlerdeki bozukluğu göstermişlerdir. Ek olarak parieto-temporal işlev bozukluğuna dikkat çekmişlerdir (82).

Yürütücü işlevlerden sözel akıcılık ile ilgili olarak Pujol ve arkadaşları (1999) 20 hasta ile yaptıkları çalışmada kelime üretme görevi sırasında frontal kortekste aktivite artışı tespit etmişlerdir (83). Araştırmacılar birçok çalışmadan farklı şekilde tasarladıkları bu çalışmada, deney öncesi ve sonrası dinlenim hali kayıtları alarak bunlar arasındaki farkları hasta ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırmışlardır. Sağlıklı kontrol grubunda test sonrasındaki dinlenim durumu frontal korteks aktivitesi, test öncesindeki dinlenim durumuna dönerken; OKB grubunda test sırasında tespit edilmiş olan artmış aktivitenin test sonrasındaki dinlenim durumunda da devam ettiği, ilk dinlenim durumuna dönmediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar ile yazarlar OKB’de artmış beyin aktivitesinin dinlenim durumunda baskılanması ile ilgili yetersizliğe dikkat çekmişlerdir. Sözel akıcılık görevi ile yapılan bir diğer çalışmada ise, hastalarda (n=12) görev sırasında SMA’nın dorsal ve ventral kısımlarında çeşitli aktivasyon paternleri ve bu bölgedeki aktivite ile mükemmeliyetçilik arasında bağlantı tespit edilmiştir (84).

Yürütücü işlevlerden işlem belleğinin nöral bağlantılarını araştıran bir çalışmada, Nakao ve arkadaşları (2009), OKB hastalarının (n=40) N-geri görevi sırasında iMRG kayıtlarını sağlıklı kontroller (n=25) ile karşılaştırmışlar ve hastalarda sağ OFK, sağ DLPFK, sol temporal girus, sol insula ve kuneusta anlamlı aktivite artışı tespit etmişlerdir (11). Ayrıca, sağ OFK aktivite artışı ile Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) puanları arasında bağlantı olduğunu ve kontrol etme ritüelleri olanlarda daha fazla bellek kusuru olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacı grup, hastalık süresinin etkisini araştırdıkları, aynı yıl içerisinde yayımlanan bir başka çalışmada ise sağlıklı kontroller ve uzun hastalık süresine sahip OKB grubu ile karşılaştırıldığında kısa süreli hastalık hikâyesi olan OKB hastalarında N-geri görevi sırasında daha fazla DLPFK aktivitesi tespit etmişlerdir (75). Bir başka çalışmada ise hastalarda (n=21, hastaların çoğunda ilaç kullanımı yok) N-geri görevi sırasında görev zorluğu arttıkça ASK’nin dorsal kısımlarında azalan aktivite tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise görev zorlaştıkça dorsal ASK’de artan bir aktivite gösterilmiştir (85). de Veries ve arkadaşları (2014) OKB’de endofenotip olabilecek görüntüleme bulgularını göstermek amacıyla OKB hastalarını (n=43), sağlıklı hasta yakınlarını (n=17) ve sağlıklı kontrol grubunu (n=37) N-geri görevi sırasında incelemişlerdir. Bu çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla hastalarda görev performansı ile ilişkili olarak sol dorsal frontal alanlar ve

sol prekuneusta daha fazla aktivite artışı gösterilmiştir. Ek olarak, hasta yakınları ve hastalarda iki taraflı frontoparietal ağda görev zorluğu arttıkça artan bir aktivite artışı gösterilmiş olup bu artışın sağlıklı kontrollere göre daha az olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, hastalarda, hasta yakınları ve sağlıklı kontrollere kıyasla frontal bölgeler ile amigdala arasında anlamlı olarak artmış işlevsel bağlantısallık tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar ile yazarlar, hastalarda ve hasta yakınlarında yürütücü işlev sırasında artan frontoparietal aktivitenin kompensatuar özellik taşıdığını, görev zorlaştıkça bu kompensatuar artışın yeterli olmadığını öne sürmüşlerdir. Frontoparietal işlev bozukluğu ile ilgili olarak yazarlar iki önemli yorumda bulunmuşlardır. Birincisi bu bozukluğun OKB’de nörobilişsel bir endofenotip olabileceği, ikincisi ise bu bozukluğun frontoparietal ağ içerisinde nöral yetersizlik ile birlikte olan limbik zorlanmayı yansıtır olabileceğidir (86).

Plan yapma, problem çözme ve karar verme gibi yürütücü işlevler ile ilgili olarak, dorsal prefrontal-striatal işlev bozukluğunun bu işlevlerdeki bozukluklara aracılık edip etmediğini belirlemek için van den Heuvel arkadaşları (2005) ilaç kullanımı olmayan 22 hasta ile 22 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Yazarlar, Londra Kulesi görevi sırasında hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı planlama bozuklukları ile birlikte fronto-striatal aktivitede (özellikle DLPFK ve kaudat nuklesuta) azalma tespit etmişlerdir. Ek olarak, hastalarda eylem gözetimi (action monitoring) ve kısa süreli bellek süreçlerinde rol oynadığı bilinen ASK, ventrolateral PFK ve parahipokampal korteksler gibi beyin alanlarında kompensatuar özellik taşıyor olabileceği kabul edilen aktivite artışları gözlenmiştir. Sonuç olarak yazarlar bu sonuçların OKB hastalarında bozulmuş plan yapma yeteneğinin, azalmış dorsal prefrontal-striatal aktivite ile ilişkili olduğu hipotezini desteklediğini iddia etmişlerdir. Hatta frontal-striatal işlev bozukluğunun belirti şiddeti ve anksiyete belirtileri ile bağlantı göstermemesini gerekçe göstererek bu yürütücü işlev bozukluğunun OKB’nin temel özelliklerinden biri olabileceğini iddia etmişlerdir (11). Ancak, aynı görev sırasında OKB hastalarını (n=22), panik bozukluğu (n=14) ve hipokondriazis (n=14) hastaları ile karşılaştırdıkları bir başka çalışmada gruplar arasında fark saptanmadığını, bu 3 hastalığa sahip kişilerin plan yapma sırasında benzer fronto-striatal aktivite değişiklikleri gösterdiğini bildirmişlerdir (87). Yakın bir zamanda Rotge ve arkadaşları (2015) ise belirsizliğe tahammülsüzlüğü açığa çıkartan karar verme ile ilgili bir görev sırasında OKB hastaları (n=14) ile sağlıklı kontrolleri (n=14) karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar belirsizliğe tahammülsüzlük şiddeti ile OFK aktivitesi arasında bir bağlantı olduğunu, kontrol etme davranışları ile sağlıklı kontrollerde bu bölgedeki aktivitede azalma olduğunu, hastalarda ise

azalma olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak ise yazarlar, OKB'deki OFK aktivasyonunun davranışsal yanıt ya da içeriğin etkisi altında olmadığını ve bu bölgedeki aktivite değişikliklerinin OKB belirtilerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (88).

OKB'de görev temelli nörogörüntüleme çalışmaları ile ilgili olarak bir diğer ilgi konusu ödül yollarının hastalıkta nasıl etkilendiği ya da OKB'nin nörobiyolojisi ile nasıl bir ilişki içinde olduğudur. Bu bağlamda Jung ve arkadaşları (2011), ilaç kullanımı olmayan 20 OKB hastası ile sağlıklı kontrollerin (n=20) "parasal teşviki geciktirme görevi" (monetary incentive delay task) sırasında kaydedilen iMRG verilerini karşılaştırmışlardır. Yazarlar bu çalışmada, OKB hastalarında ventral striatal ve fronto-striatal bölgelerde aktivite artışı göstermişlerdir (kazanç > kayıp). Ayrıca kayıp beklentisi sırasında hastalarda lateral PFK ve inferior parietal kortekslerde azalmış aktivite gözlenmiştir (89). Aynı görevin kullanıldığı, çoğunda kirlenme obsesyonu olan OKB hastaları (n=18) ile yapılmış bir başka çalışmada ise, hastalarda ödül beklentisi sırasında nükleus akkumbenste azalmış aktivite tespit edilmiştir (90). Bu azalmış aktivitenin, kirlenme obsesyonu olan hastalarda daha belirgin olduğu, ödül alındığında ise gruplar arasında beyin aktivitesi bakımından fark olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar ile yazarlar, OKB hastalarının ödül beklentisi sırasında, nükleus akkumbensteki aktivite değişiklikleri sebebiyle sağlıklı tercihler yapamayabileceğini öne sürmüşlerdir. Choi ve arkadaşları (2012) ise OKB hastalarında kayıp beklentisi sırasında sağlıklı kontrollere kıyasla anterior insula, putamen ve kaudat nuklesuta aktivite artışı tespit etmişlerdir. Ödül beklentisi sırasında ise hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada yazarlar, OKB hastalarının kaybetmeye karşı daha duyarlı olduklarını ve bu durumun zarardan kaçınma davranışı ile sonuçlandığını öne sürmüşlerdir (91). Daha yakın bir zamanda yayımlanan bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla OKB grubunda (n=19), kayıp beklentisi sırasında medial ve frontal korteks bölgelerinden singulat kortekse uzanan bölgelerde artmış aktivite, ödül beklentisi sırasında ise azalmış aktivite tespit edilmiştir (92). Bu çalışmada araştırmacılar, ödül beklentisi sırasındaki beyin yanıtlarının kayıp beklentisi durumuna göre daha gecikmiş olduğunu, sağlıklı kişilerde ise bu durumun tam tersi olduğunu gözlemlemişlerdir. Daha önceki çalışmaların aksine, dorsal ve ventral striatal bölgelerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar ile yazarlar, kazanç ve kayıp ile ilgili duyarlılığın dorsal ve ventral striatum ile ilgili değil, medial prefrontal bölge ile ilişkili olabileceğini iddia etmişlerdir.

İnterferans etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Fitzgerald ve arkadaşları (2005) “Flanker görevi” sırasında nispeten az sayıda hasta (n=8) ile yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollere (n=7) kıyasla hastalarda rostral ASK’de anlamlı aktivite artışı tespit etmişlerdir (93). Bir diğer çalışmada ise, hastalarda (n=39) VMPFK, anterior insula ve frontal operkulumda aktivite artışı tespit edilmiştir (94). Bu çalışmanın sonucunda yazarlar hata taraması sırasında hastalardaki içsel değerlendirme süreçlerinden uygun bir şekilde uzaklaşabilme yetersizliğinin VMPFK’deki aktivite artışı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

İnterferans etkisinin incelenmesine olanak sağlayan bir diğer görev ÇKİG’dir. ÇKİG hem amaca yönelik bilişsel kontrol süreçleri (örn. sürekli ve seçici görsel dikkat, yanıt inhibisyonu ve psikomotor kontrol/eylem), hem de birden çok seçenek arasından uygun olanı tercih etmede, görsel-uzaysal beceri gerektiren, üst düzey yanıt inhibisyonu süreci ile alakalı bir “bilişsel kontrol” görevi olarak tanımlanabilir (13,95). Bu bağlamda ÇKİG, Stroop, Flanker ve Simon gibi diğer interferans görevlerinin bir birleşimi özelliğini taşımaktadır. OKB hastaları (n=19) ve kontrol (n=19) gruplarının ÇKİG sırasında karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, hem kontrol koşulunda hem de interferans koşulunda, hastalarda SMA’da aktivite artışı, rostral ASK’de ise aktivite azalması tespit edilmiştir (96). Yazarlar, inhibitör kontrol süreçlerini içeren görev sırasında, OKB hastalarında gözledikleri yüksek-düşük çatışmalı durumlarda medial frontal korteksin (MFK) görece aşırı aktivasyonunun, kompensatuar bir yanıt olabileceğini öne sürmüşlerdir. Cocchi ve arkadaşları (2012) ise, ÇKİG sırasında hastalarda (n=17) iki taraflı anterior insular-operkular bölgede aktivite artışı, dorsal ASK’de ise aktivite azalması tespit etmişlerdir (95). Pediatrik grupta yaşları 8-18 arasında (14.1 ± 2.6) değişen 18 hasta ile yapılan bir çalışmada, interferans sırasında hastalarda posterior ve ventral MFK’de aktivite artışı tespit edilmiştir. Ek olarak, hastalarda görev sırasında dorsal ASK ile ventral MFK arasında artmış; dinlenme durumunda dorsal ASK ile sağ anterior operkulum arasında ve ventral MFK ile PSK arasında azalmış bağlantısallık tespit edilmiştir. Yazarlar bu sonuçlar ile, posterior ve ventral MFK’nin görev sırasında artmış, dinlenme halinde ise azalmış aktivitesinin resiprokal etkisine dikkat çekerek bu değişikliklerin OKB’nin erken belirteçleri olabileceğini öne sürmüşlerdir (97).

Yakın zamanda Del Casale ve arkadaşları (2015), aktivasyon olasılığı tahmini yöntemini kullanarak OKB hastalarında yürütücü işlev görevleri sırasında yapılmış 28 çalışmanın meta-analizini yürütmüşlerdir. Araştırmacılar bu çalışmaya, yapısal çalışmaları,

dinlenme hali ve belirti provokasyonu sırasında yapılan çalışmaları ve ilgi bölgesi tekniği ile yapılan çalışmaları dâhil etmemişlerdir. Ayrıca, pediatrik grup üzerinde yapılan ve net bir sonuç belirtmeyen çalışmalar da dışlanmıştır. Sonuçlara bakıldığında yazarlar yürütücü işlev görevleri sırasında, en net bulgu olarak sağ kaudat nükleusta azalmış aktivite tespit etmişlerdir. Diğer bölgeler ile ilgili olarak klastrumda, sol singulat girusta, OFK’de, parietal kortekslerde (sol prekuneus) azalmış; sol talamusta, sol insulada, sağ DLPFK’de, SMA ve motor kortekslerde artmış aktivite tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar ile yazarlar, sağ OFK ve sağ kaudat nükleustaki aktivite azalması ile birlikte DLPFK’deki aktivite artışına vurgu yaparak talamus, putamen, insula, SMA ve parietal korteksin de OKB’nin nöropatofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğini vurgulamışlardır (12).



III. GEREÇ ve YÖNTEM

A. Örneklem

Araştırmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine ardışık olarak başvuran, DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konulan ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 22 hasta ile hasta grubuyla yaş, cinsiyet, el tercihi ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir.

1. Hasta Grubu

Hasta grubu oluşturulurken çalışmaya dâhil edilme ölçütleri şu şekilde belirlendi:

1. DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (Structured Clinical Interview for DSM-IV / Clinical Version) (SCID-I/CV) ile OKB tanısının konulması,
2. YBOKÖ toplam puanının 16 ya da daha fazla olması,
3. 18–50 yaşları arasında olma,
4. Son 6 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmama (fluoksetin için 8 hafta).

Çalışmada hasta grubu için dışlama ölçütleri şu şekilde belirlendi:

1. SCID-I/CV ile OKB'den başka bir psikiyatrik bozukluk tanısı konulması,
2. Alkol ya da madde kötüye kullanım/bağımlılık öyküsü olması,
3. Genel tıbbi durumu bozan akut ya da kronik fiziksel bir hastalığın (neoplastik, endokrin ve immün bozukluklar, enfeksiyon vb.) olması,
4. OKB ile nedensel olarak ilişkili başka bir tıbbi hastalık öyküsünün olması,
5. Hamilelik ya da süt verme durumunun olması.

2. Sağlıklı Kontrol Grubu

Hastalarla cinsiyet, yaş, el tercihi ve eğitim yılına göre bire bir eşleştirilmiş olan 22 sağlıklı gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak alındı.

Kontrol grubu için dışlama ölçütleri şu şekilde belirlendi:

1. DSM-IV tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısının

konulması,

2. Herhangi bir psikotrop kullanıyor olmak,
3. Birinci derece akrabalarında psikiyatrik bozukluk olması,
4. Genel tıbbi durumu bozan akut ya da kronik fiziksel bir hastalığın (neoplastik, endokrin ve immün bozukluklar, enfeksiyon vb.) olması,
5. Nöbet, santral sinir sistemi enfeksiyonu, serebrovasküler hastalık, 30 dakikadan fazla bilinç kaybına neden olan ya da hastane yatışı gerektiren kafa travması öyküsü gibi nörolojik bir hastalığın olması.

Hasta ve kontrol grubunda ayrıca, MRG için kontrendikasyon oluşturan metal implant, pacemaker gibi vücut içi cihazlara sahip olunması, dışlama ölçütü olarak alındı.

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya katılmadan önce, tüm hastalar gönüllü hastalar için hazırlanmış aydınlatılmış onam formunu, tüm kontroller sağlıklı gönüllüler için hazırlanmış aydınlatılmış onam formunu okuyarak imzaladılar.

B. Veri Toplama Araçları

1. Ölçekler ve Klinik Görüşmeler

MRG öncesinde hasta ve kontrol gruplarına aşağıdaki ölçekler ve klinik görüşmeler uygulandı:

- Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) (98): Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (99). Uygulanan kişide anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddetini ölçmek için görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Sağlıklı ya da psikiyatrik hasta gruplarında uygulanabilir. Hem ruhsal, hem bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 soru içermektedir. Beşli likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı 0-4 arasında, ölçeğin toplam puanı ise 0-56 arasında değişmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmada kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle sadece karşılaştırmalı çalışmalarda anlam taşır. Uygulayan kişinin psikopatoloji bilmesi gereklidir.

- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (100): Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (101). Hastada depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Tedavi sırasında izlemi kolaylaştırır. Tanı koydurmaz. 17 soru içerir. Sorular yapılandırılmıştır. Ancak ek soru mümkündür. 0-4 arasında puan almak söz konusudur. En yüksek 51 puan alınır. Uygulayıcının psikopatoloji bilmesi ve ölçeği bilen birinin yardımıyla uygulamalara başlaması gereklidir.

- Q-LES-Q, Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi (102): Uygulananın her şeyi göz önüne alarak, son bir haftalık süre boyunca beden sağlığı, moral, iş yaşamı, ekonomik durum gibi kategorilerden (toplam 15 kategori) ne kadar hoşnut olduğunun sorgulandığı, beşli likert tipi, kendi-bildirim ölçeğidir.

- Edinburgh El Tercih Skalası, (Edinburg Handedness Inventory) (103): El tercihlerinin belirlenmesi için uygulanan, günlük aktiviteler sırasında, 10 ayrı el aktivitesinin gerçekleştirilmesinde kullanılan el veya elleri sorgulayan ve buna bağlı olarak da kişinin solak, sağlak veya her iki elini de kullanabilen olduğuna karar verilmesinde kullanılan bir ölçektir.

- Araştırmacılar tarafından geliştirilen yarı-yapılandırılmış görüşme formu.

Hasta grubunda ek olarak aşağıdaki ölçekler ve klinik görüşmeler uygulandı:

- SCID-I/CV (104): Bir sosyodemografik veri kılavuzu ile başlar ve duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, alkol madde ile ilgili bozukluklar, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları ve uyum bozuklukları olmak üzere yedi tanı grubunu kapsar. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır. Türkçe uyarlama ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (105).

- Klinik Global İzlenim Ölçeği (106): Görüşmecinin hasta ile yaptığı tüm görüşme sonunda görüştüğü kişinin, o hasta grubu ile olan klinik deneyimlerine göre ne kadar hasta olduğunu 1-7 arasında puanlaması ile yapılan bir ölçektir. Aynı şekilde tedavi ile ne kadar düzeldiği de 1-7 arasında puanlanmaktadır.

- Sheehan Yetiyitimi Ölçeği (107): Bu ölçek ile kişi o andaki sorununun sırasıyla iş, sosyal yaşam uğraşları ve aile yaşamı ve sorumluluklarının ne kadar aksadığını 0-10 arasında puan vererek puanlamaktadır.

- Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (YBOKÖ), (108): Karamustafalıoğlu ve arkadaşları (1993) tarafından Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır (109). Ölçeğin amacı hastada obsesif kompulsif belirtilerin türü ve şiddetini ölçmektir. Görüşmecinin değerlendirdiği bu ölçek toplam 19 maddeden oluşmaktadır. Ancak toplam puanın saptanması sırasında yalnızca ilk 10 madde kullanılmaktadır. Ayrıca ölçeğin yanında belirti kontrol listesi bulunmaktadır ve o anki belirtilerin tanınmasına yardımcı olmaktadır. Buna göre hedef belirtiler formu üzerine kayıt edilir. Ölçek yarı yapılandırılmış bir görüşme biçimi içerdiğinden her soru içinde soru yönergesi bulunmaktadır. Türkiye’de yapılan çalışmada kesme puanı hesaplanmamıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılması önerilmektedir. Uygulayıcının psikopatoloji bilmesi gereklidir.

- Aşırı Değer Verilmiş Düşünce Ölçeği (110): Hastanın hastalığı ile ilgili iç görüşünü değerlendiren, psikopatoloji bilen bir görüşmeci tarafından uygulanabilecek 11 maddelik bir ölçektir. Hastalıkla ilgili olarak kişinin işlevselliğini en çok azaltan, hastalığın temelinde bulunan temel bir inanç belirlenerek tüm 11 madde bunun üzerinden puanlanır.

2. MRG Kayıtlamaları

iMRG Kayıt Sistemi

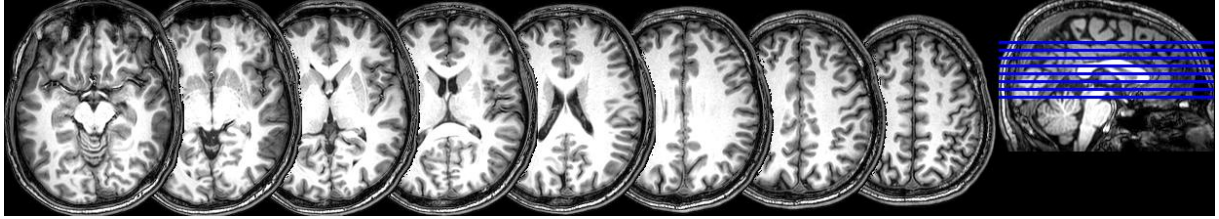
iMRG kayıtlamaları İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörobilim Birimi’nde bulunan 3 Tesla MRG cihazı (Philips-Achieva 3.0T Quasar Dual Gradient 32 kanal MR sistemi, Philips Healthcare, Best, Hollanda) ile gerçekleştirilmiştir. iMRG ölçümleri 32 kanallı SENSE kafa bobini kullanılarak kaydedilmiştir.

Anatomik Verilerin Toplanması

Anatomik imgeler (Şekil 1), yüksek çözünürlüklü, T1 ağırlıklı 3D TFE sekansı ile elde

edilmiştir. Kayıt süresi 02:38 dakika, TR=7700 ms; TE=3800 ms; yatırma açısı (flip angle): 8 derece; aksiyal kesit sayısı: 160; kesit kalınlığı: 1 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 1 mm³; görüş alanı (FOV): 250 mm; veri toplama matrisi: 252x209'dur.

Şekil 1: Anatomik bir imgeden örnek kesitler. Sağ tarafta sagittal imge üzerinde örnek kesitlerin alındığı yerler gösterilmiştir.



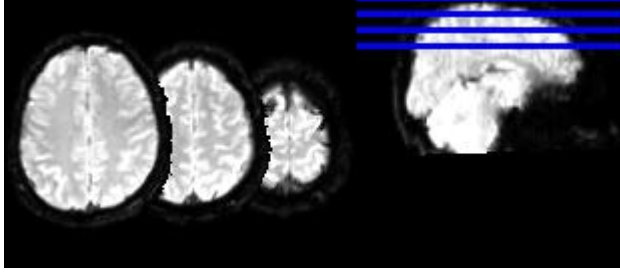
Dinlenim Durumu iMRG Kaydı

İşlevsel imgeler (Şekil 2) T2 ağırlıklı eko-planar sekansla anterior komisür-posterior komisür (AK-PK) hizalı olarak aksiyel düzlemde kaydedilmiştir. Kayıt süresi 07:28 dakika (212 volüm), TR=2000 ms; TE=30 ms; yatırma açısı (flip angle): 90 derece; aksiyal kesit sayısı: 36; kesit kalınlığı: 4 mm (boşluksuz); voksel boyutu: 2x2x4 mm³; görüş alanı (FOV): 224x240 mm; veri toplama matrisi: 112x117'dir. İşlevsel imgeler katılımcılara herhangi bir görev verilmeksizin, gözler kapalı halde alınmıştır. Hastalardan dinlenim durumu kayıtları alınmadan önce gözlerini kapalı tutmaları, hareketsiz kalmaya devam etmeleri, uyumamaları ve olabildiğince herhangi bir şey düşünmemeye çalışmaları istenmiştir.

Görev Temelli iMRG Kaydı

ÇKİG sırasında kaydedilen işlevsel imgeler dinlenim durumunda kullanılan kayıt parametreleri AK-PK hizalı olarak aksiyel düzlemde toplanmıştır. Görev iki oturumda gerçekleştirilmiştir. Her bir oturum için kayıt süresi 07:28 dakika idi (212 volüm). Kayıt sırasında katılımcılar görev doğrultusunda kendilerine verilen yönergeyi yerine getirdiler.

Şekil 2 İşlevsel bir imgeden örnek kesitler. Sağ tarafta sagittal imge üzerinde örnek kesitlerin alındığı yerler gösterilmiştir.



Görev

iMRG’de, dokunun oksijen tüketimine bağlı olarak değişim gösteren BOLD sinyalinin ölçümü ile dinamik görüntüler elde edilmektedir. Hasta veya katılımcının duysal uyaranlarla karşılaşması veya bilişsel/motor görevi gerçekleştirmesi sırasında BOLD sinyalinde ortaya çıkan değişimler, uyaranların işlenmesi veya görevin gerçekleştirilmesi sırasında aktivitesini artıran veya azaltan beyin alanlarının ve bunlar arasındaki bağlantısallık paternlerinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır (111). Bu şekilde elde edilen işlevsel nörogörüntüleme yöntemine “görev temelli iMRG” adı verilmektedir.

Gönüllülerden iMRG kaydı sırasında ÇKİG’yi yapmaları istendi. ÇKİG, nöropsikiyatrik hastalarda dorsal anterior midsingulat korteks, dorsolateral prefrontal korteksler ve parietal kortekslerdeki işlevsel bütünlüğün değerlendirilmesi amacıyla kullanılan bir görevdir (13). Bu görevde ekrana 2 saniye aralıklar ile “0, 1, 2, 3” rakamlarından oluşan 3 haneli rakamlar gelmektedir. Bu üç haneye karşılık olarak katılımcılardan 3 butona basması için sağ elinin 3 parmağını kullanmaları istenmiştir. Bu butonlardan işaret parmağının altında olan butonun “1” numarası için kullanılması, orta parmağın altında bulunan butonun “2” numarası için kullanılması, yüzük parmağı altında bulunan butonun ise “3” numarası için kullanılması istenmiştir. Görev iki kısımdan oluşmaktadır. Her iki kısımda da rakamlar, bir tanesi diğerlerinden farklı olacak şekilde ekrana getirilmiştir. İlk kısım olan “kontrol” kısmında her rakam parmak pozisyonları ile aynı olacak şekilde gösterilmiş olup farklı olan diğer iki rakam hep “0” olarak belirlenmiştir (100, 020, 003 gibi). Gönüllülerden farklı olan rakamı tespit edip, o rakam için belirlenmiş olan butona basmaları istendi. Örneğin, ekrana “100” geldiğinde işaret parmağının altındaki butona basması isteniyordu. Ekrana belirli sayıda rakam grubu geldikten sonra ara vermeksizin “interferans” kısmına geçilmiştir. Bu kısımda

rakamlar arasında “0” olmayıp, tıpkı kontrol kısmında olduğu gibi bir rakam her zaman diğer ikisinden farklı olacak şekilde 2 saniyede bir ekranda gösterilmiştir. Kontrol kısmından farklı olarak ayrıca farklı olan rakam farklı pozisyonlarda ekranda gösterilmiştir (212, 331 gibi). Gönüllülerden farklı olan rakamı belirlenen (ve mümkün olan en kısa) süre içerisinde tespit edip o rakam için belirlenmiş olan butona basmaları istenmiştir. Örneğin, “331” gösterildiğinde doğru buton işaret parmağının altındaki bulunan “1” rakamı için belirlenmiş butondur. Bu uygulama sırasında hasta grubunun “331” gördüğünde kontrol grubuna göre zorlanacağı ve yüzük parmağının altında olan “3” rakamı için belirlenmiş olan butona basma eğilimi gösterebileceği ya da basması gereken butona karar verirken daha çok zorlanması beklenmektedir. Kayıtlar sırasında görevler iki oturumda gerçekleştirilmiştir ve her oturumda kontrol kısmı ve interferans kısmı ardışık olarak 4 kez uygulanmıştır.

Toplam kayıt süresi 2,38 dakikalık anatomik kayıt (T1), her biri 7,28 dakika süren iki oturumda gerçekleştirilen ÇKİG görevinin uygulandığı iMRG kaydı ve son olarak gözler kapalı haldeyken 7,28 dakikalık dinlenim durumu iMRG kaydı ile birlikte yaklaşık 25 dakika sürmüştür.

Tüm gruplara görüntüleme işleminden önce yapılması istenen görevler ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Görevin anlaşıldığından emin olmak için işlem öncesinde bilgisayar üzerinde pratik yaptırılmıştır. Ayrıca kayıt işlemlerinden önce tüm katılımcılardan MRG formlarını doldurmaları ve imzalamaları istenmiştir.

C. Veri Analizi

iMRG Verilerinin Ön-işleme Aşaması

Verilerden ilgilenilmeyen değişkenliği çıkarmak, katılımcılar arası standardizasyonu sağlamak ve veriyi analize hazırlamak için birtakım ön işleme basamaklarının uygulanması gerekir. Bu amaçla, MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında geliştirilmiş olan istatistiksel parametrik haritalama yazılımı (SPM 8) (112) kullanılmıştır.

Dicom standardıyla kaydedilen veriler “NIfTI” formatına dönüştürüldükten sonra ön-işlemede sırası ile aşağıda açıklanan aşamalar gerçekleştirilmiştir:

a) Yeniden Hizalama (Realignment): Yeniden hizalama işlemi işlevsel verideki hareket kaynaklı artefaktları düzeltmek ve kayıt sırasındaki olası hareketleri minimize etmek için uygulanır. Bu işlem sırasında elde edilen translasyon ve rotasyon grafikleri kontrol edilmiştir ve ± 3 mm'den daha fazla translasyon ve/veya rotasyon hareketinin gözlemlendiği veriler araştırmaya dâhil edilmemiştir.

b) İşlevsel-yapısal bağdaştırma (Coregistration): iMRG imgeleri, anatomik imgelerden farklı olarak düşük uzaysal çözünürlüktedir. Ayrıca, geometrik ve şiddet bozulmalarına sahiptir. Anatomik veriler ise beynin boyut, şekil ve yapısının belirgin olduğu imgelerdir. Bireysel imgelerin standart bir beyin anatomi atlasına taşındığı normalizasyon aşamasında yüksek çözünürlüklü anatomik imgelerin sağladığı bu bilgilere ihtiyaç duyulur. Bu nedenle normalizasyon aşamasının öncesinde bireysel işlevsel imgeler bireysel anatomik imgelerle bağdaştırılmıştır.

c) Bölütleme (Segmentation): Bu aşamada, anatomik görüntüdeki ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı ayrıştırılarak normalizasyonda kullanılacak doku olasılık haritaları oluşturulmuştur.

d) Uzaysal Normalizasyon (Normalization): Erişkin beyni 1100 cm^3 ila 1500 cm^3 arasında değişen bir ortalama hacme sahiptir ve morfolojik farklılıklar içerir. Aynı çalışmada veya farklı çalışmalar arasında katılımcıların anatomik veya fonksiyonel beyin imgelerinin karşılaştırılabilmesi için bu verilere uzaysal normalizasyon işlemi uygulanır. Bu çalışmada, anatomik ve işlevsel veri Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün 152 sağlıklı denekten elde edilen anatomik MRG çekimlerinin ortalamasına dayalı olarak oluşturduğu ICBM152 şablonuna (MNI-ICBM152) göre normalize edilmiştir.

e) Yumuşatma (Smoothing): Yumuşatma işlemi, işlevsel veriye başlıca iki amaçla uygulanır. Bunlardan birincisi iMRG sinyallerinde sinyal/gürültü oranını arttırmaktır. İkincisi ise yeniden hizalama işlemi uygulandığı halde ardışık imgelerin alınması sırasındaki hareket etkilerinden kaynaklı kalan hataları azaltmaktır. Bu işlemle komşu voksellerin ağırlıklandırılmış ortalamaları alınarak daha yumuşak imgeler elde edilir. Bu çalışmada uzaysal yumuşatma, yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Width Half Maximum, FWHM) 8 mm olan Gauss-tipi çekirdek (kernel) ile gerçekleştirilmiştir.

Dinlenim durumu iMRG Verilerinden İBA'ların Ayırıştırılması

İBA'ların belirlenmesi amacıyla MATLAB ortamında çalışan “Group ICA fMRI Toolbox” (GIFT) paketindeki bağımsız bileşen analizi (BBA, Independent Component Analysis, ICA) kullanılmıştır (113).

BBA, farklı kaynaklardan gelen sinyallerin bir karışımı olarak ölçülen sinyallerden geri dönüşle orijinal sinyallerin bulunmasında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. GIFT paketi, BBA analizinin tek adımıda tüm grup verilerine uygulanmasına olanak tanımaktadır. Bu şekilde BBA'nın bireysel kayıtlar üzerinde gerçekleştirilmesine kıyasla istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmada, BBA 44 katılımcının işlevsel veri kümelerine tek adımda uygulanmıştır.

BBA yöntemi, ölçülen iMRG verilerinin birbirinden istatistiksel olarak olabildiğince bağımsız bileşenlere ayırıştırılmasına dayanır. Bu nedenle ayırıştırılacak bileşen sayısının araştırmacı tarafından optimize edilmesi veya GIFT paketinin de sağladığı bir algoritmayla hesaplanması gerekmektedir. Bu çalışmada, işlevsel veriler BBA analizi ile 30 bileşene ayırıştırılmıştır.

İBA'ların Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

BBA sonucunda elde edilen 30 bileşenin bir kısmı gerçek İBA bileşenlerini göstermekteyken bir kısmı ise kayıt sırasındaki kafa hareketleri vb. nedenlerle oluşan artefaktlardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada, artefaktlar haricindeki bileşenlerin anatomik paternlerinin literatürde belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek tanımlanmış dinlenim durumu ağlarına ait toplam 14 bileşen tespit edilmiştir.

İBA bileşenlerinin temsil ettiği işlevsel bağlantısallıkların gruplar ve koşullar arasında istatistiksel farklarını ortaya koyma işlemi, GIFT yazılımının “SPM Stats” aracı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Gruplar arasında İBA bileşenlerine ilişkin karşılaştırmaların ortak uzaysal koordinatlarda gerçekleştirilebilmesi için öncelikle tüm grubun İBA'larına tek örneklem için t testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda $t > 2$ değerine sahip hacim birimlerine 1, diğer hacim

birimlerine 0 atanarak ikili sistemde maskeler elde edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar 2 örneklem için t testi ile sadece bu maske ile sınırlı alanlarda gerçekleştirilmiştir.

Maske içinde yer alan tüm vokseller için yinelenen karşılaştırmalardan kaynaklanabilecek hatalı pozitif sonuçlar SPM 8 yazılımı içinde yer alan rastsal alan kuramına (Random Field Theory) dayanan bir yöntemle düzeltilmiştir. Bu kuram, her vokselin komşu voksellerden bağımsız davranmadığı, komşu vokseller arasında Gauss dağılımına uygun olarak bir alana yayılan ilintinin var olduğuna dayanmakta ve bağımsız değişkenlerde yinelenmiş karşılaştırmalar için kullanılan Bonferroni düzeltmesine göre daha az tutucu bir düzeltme uygulamaktadır (112).

İlgi Bölgesi Analizi

İki örneklem t-testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı çıkan küme (Yürütücü kontrol ağı ventral bileşeninde "16, 38, 28" koordinatlarına sahip 142 voksellik küme) MarsBaR (<http://marsbar.sourceforge.net/>) yazılımı aracılığıyla ilgi bölgesi haline getirilmiştir. Ardından her bir katılımcının yürütücü kontrol ağının ventral bileşeni verilerinden tanımlanan ilgi bölgelerine ait voksellerdeki ortalama bağlantısallık değerleri elde edilmiştir.

Görev Temelli İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Analizi

Ön işlemler sonrası görev temelli işlevsel veriye SPM 8 yazılımı içinde yer alan Genel Doğrusal Model (GDM, General Linear Model, GLM) kullanılarak zaman serisi analizi yapılmıştır (114). GDM tasarım matrisinde, kanonik hemodinamik tepki sinyali (Hemodynamic Response Function, HRF) ile konvolüsyonu yapılmış deney deseni ve bunun zamansal türevleri kullanılmıştır. iMRG tasarım matrisine, deney tasarımındaki uyarılara verilen yanıtı temsil eden bu bileşenlerin yanı sıra kafa hareketinin zamansal değişimini yansıtan hareket parametreleri de eklenmiştir.

GDM analizi sonucunda, tasarım matrisinde kullanılan regresörlerden her birine ait beta parametrelerinin kestirimleri gerçekleştirilmiştir. Ardından her bir katılımcı için interferans>kontrol, kontrol ve interferans koşullarına karşılık gelen t değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler kullanılarak ikinci seviye analizde katılımcılar arasında tutarlılık gösteren haritalar belirlenmiştir.

iMRG Dışı Davranışsal Testlerin Analizi

Davranışsal ölçeklerin istatistiksel analizi ve iMRG bulguları ile karşılaştırılması için SPSS programı kullanılmıştır. İkili grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar için t-testi, uymayanlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Klinik değişkenler ile iMRG bulguları arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi ile ölçülmüştür.



IV. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

OKB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi, medeni durum, çalışma durumu ve çocuklukta geçirilmiş hastalıklar açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. OKB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla HAM-A ve HAM-D puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek (sırasıyla $t=6.734$, $p<0.001$; $t=6.743$, $p<0.001$); Q LES Q puanları ise anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($t=-6.744$, $p=0.003$). Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo 1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

	Hastalar	Sağlıklı Kontroller		p değeri
Yaş	27.68±8.39	28.18±8.44	$t=-.197$	$p=0.966$
Cinsiyet				
Kadın	n:14 (%63.6)	n:14 (%63.6)	$\chi^2=0.001$	$p=1.000$
Erkek	n:8 (%36.4)	n:8 (36.4)		
Eğitim Süresi (yıl)	12.22±3.71	12.31±3.63	$t=-.082$	$p=0.986$
HAM A	12.59±6.16	3.22±2.11	$t=6.734$	$p<0.001$
HAM D	9.54±5.21	1.81±1.29	$t=6.743$	$p<0.001$
Q LES Q	39.95±7.56	52.36±4.15	$t=-6.744$	$p=0.003$
Medeni Durum				
Evli	n:6 (%27.3)	n:5 (%22.7)	$\chi^2=0.123$	$p=0.940$
Bekar	n:15 (%68.2)	n:16 (%72.7)		
Ayrılmış	n:1 (%4.5)	n:1 (%4.5)		
Çalışma Durumu				
Çalışıyor	n:7 (%31.8)	n:12 (%54.5)	$\chi^2=2.982$	$p=0.225$
Hastalığı nedeniyle çalışmıyor	n:1 (%4.5)			
Başka nedenden dolayı çalışmıyor	n:14 (%63.6)	n:10 (%45.5)		
Çocuklukta geçirilmiş hastalıklar				
Sık boğaz enfeksiyonları	n:9 (%40.9)	n:9 (%40.9)	$\chi^2=1.515$	$p=0.679$
Romatizmal ateş	n:2 (%9.1)	n:1 (%4.5)		
Diğer	n:1 (%4.5)			
Hiçbiri	n:10 (%45.5)	n:12 (%54.5)		

Hasta grubunun tamamı en az 6 haftadır ilaç kullanımı olmayan OKB hastalarıydı. İlk kez psikiyatri kliniğine başvurdıklarını söyleyen 9 hasta daha önce hiç psikiyatrik ilaç

tedavisi almadıklarını bildirmişlerdir. 13 hastanın ise daha öncesinde çeşitli ilaç tedavileri aldığı öğrenilmiştir. Geçmiş ilaç tedavileri arasında paroksetin 10-20 mg/gün (3 hasta), fluoksetin 20-40 mg/gün (6 hasta), fluvoksamin 100-300 mg/gün (3 hasta), sertralın 50-200 mg/gün (6 hasta), klomipramin 75 mg/gün (2 hasta), risperdal 0.5-1 mg/gün (3 hasta) olduğu öğrenilmiştir. Geçmiş ilaç tedavilerinin çoğunun doz ve süre bakımından yetersiz olduğu dikkat çekmiştir. Hastaların tamamı daha önce bilişsel davranışçı terapi almadıklarını söylemişlerdir.

OKB grubunda hastalık belirtilerinin başladığı yaş ortalaması 19 (SD: ± 8.64), tanı ölçütlerinin karşılandığı yaş ortalaması 22.5 (SD: ± 8.12), hastalık süresi ortalaması 5.36 yıl (SD: ± 6.47), YBOKÖ obsesyon puanı ortalaması 14.5 (SD: ± 1.94), YBOKÖ kompulsiyon puanı ortalaması 13.81 (SD: ± 3.51), YBOKÖ toplam puan ortalaması 28.31'di (SD: ± 4.00). Hastalarda en sık görülen obsesyonlar sırasıyla kirlenme obsesyonları, dini obsesyonlar ve saldırganlık obsesyonları iken; en sık görülen kompulsiyonlar sırasıyla temizleme/yıkama, kontrol etme ve tekrarlama kompulsiyonlarıydı. Hasta grubuna ait klinik özellikler Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Belirtilerin başladığı yaş	19±8.64
Tanı ölçütlerinin karşılandığı yaş	22.5±8.12
Hastalık süresi (yıl)	5.36±6.47
YBOKÖ	
obsesyon	14.5±1.94
kompulsiyon	13.81±3.51
toplam	28.31±4.00
Obsesyonlar	
Kirlenme	% 54.5
Dini	% 50.0
Saldırganlık	% 36.4
Simetri / Düzen	% 31.8
Cinsel	% 13.6
Biriktirme	% 9.1
Somatik	% 9.1
Diğer	% 45.5
Kompulsiyonlar	
Temizleme / Yıkama	% 54.5
Kontrol etme	% 50.0
Tekrarlayıcı / Törenselleşme	% 40.9
Sıralama / Düzenleme	% 31.8
Sayma	% 13.6
Biriktirme / toplama	% 9.1
Diğer	% 40.9
ADDÖ	3.51±0.85
Sheehan Yeti yitimi Ölçeği	
İş	5.59±2.17
Boş zaman	5.95±1.93
Aile	5.77±1.87
Hastalığın gidişi	
Epizodik	n:1 %4.5
Sürekli (arada düzelmeler var)	n:7 % 31.8
Sürekli (değişmeyen)	n:5 % 22.7
Sürekli (giderek kötüleşen)	n:9 % 40.9
Şimdiki ilaç tedavisi	
İlaçsız	n:13 % 59.1
Hiç ilaç tedavisi almamış	n:9 %40.9

Görev performansı ile ilgili olarak hastalar sağlıklı kontrollere kıyasla toplamda anlamlı olarak daha çok hatalı yanıt vermişlerdir (hastalar: 14.13±17.23; sağlıklı kontroller: 6.00±5.18, p=0.001). Kontrol koşulu sırasında hatalı yanıt sayısı ile ilgili olarak hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (hastalar: 2.77±4.15; sağlıklı kontroller: 2.04±2.39, p=0.06). İnterferans koşulu sırasında ise hastalar sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha çok hatalı yanıt vermişlerdir (hastalar: 11.36±14.23; sağlıklı

kontroller: 3.95 ± 3.70 , $p < 0.001$). Yanıt süreleri bakımından iki grup karşılaştırıldığında iki koşulda da hastalar sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha geç yanıt vermişlerdir (kontrol koşulunda hastalar: 623.78 ± 141.29 , sağlıklı kontroller: 588.01 ± 66.89 , $p = 0.006$; interferans koşulunda hastalar: 1006.00 ± 148.93 sağlıklı kontroller: 926.33 ± 101.12 $p = 0.04$).

Mevcut davranışsal veriler kullanılarak hastalar ve sağlıklı kontroller arasında interferans etkisi incelenmiştir. Bu amaçla her katılımcının interferans koşulu ve kontrol koşulu arasındaki hatalı yanıt sayısı ve yanıt süresi farkı iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre hastaların kontrol koşulundan interferans koşuluna geçildiğinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha çok hata yaptıkları tespit edilmiştir (hastalar: 8.9 ± 11.94 ; sağlıklı kontroller: 1.90 ± 3.49 , $p = 0.002$). İnterferans etkisini gösteren bir diğer analizde, interferans koşulu ile birlikte her katılımcının yanıt verme süresinde kontrol koşuluna göre ne kadar gecikme olduğu hesaplanmıştır ve bu veriler gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre ise hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (interferans>kontrol, hastalar: 391.30 ± 116.51 ; sağlıklı kontroller: 338.31 ± 84.83 , $p = 0.328$). Görev ile ilişkili davranışsal verilerin sonuçları Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 Davranışsal Verilerin Karşılaştırılması

MSIT	Hastalar	Sağlıklı Kontroller		p değeri
Toplam doğru yanıt sayısı ortalaması	369.86±17.23	378.00±5.18	t=-2.121	p=0.001
Toplam hatalı yanıt sayısı ortalaması	14.13±17.23	6.00±5.18	t=2.121	p=0.001
Kontrol koşulu doğru yanıt sayısı ortalaması	189.22±4.15	189.95±2.39	t=-.711	p=0.06
Kontrol koşulu hatalı yanıt sayısı ortalaması	2.77±4.15	2.04±2.39	t=0.711	p=0.06
İnterferans koşulu doğru yanıt sayısı ortalaması	180.63±14.23	188.04±3.70	t=-2.262	p<0.001
İnterferans koşulu hatalı yanıt sayısı ortalaması	11.36±14.23	3.95±3.70	t=2.362	p<0.001
Kontrol koşulu ortalama yanıt süresi (milisaniye)	623.78±141.29	588.01±66.89	t=1.073	p=0.006
İnterferans koşulu ortalama yanıt süresi (milisaniye)	1006.00±148.93	926.33±101.12	t=2.291	p=0.04
Kontrol koşulu ile İnterferans koşulu doğru sayısı farklarının ortalaması	8.59±11.94	1.90±3.49	t=2.518	p=0.002
İnterferans koşulu ile kontrol koşulu hata sayısı farklarının ortalaması	8.59±11.94	1.90±3.49	t=2.518	p=0.002
İnterferans koşulu ile kontrol koşulu yanıt süresi farklarının ortalaması (milisaniye)	391.30±116.51	338.31±84.83	t=1.725	p=0.328

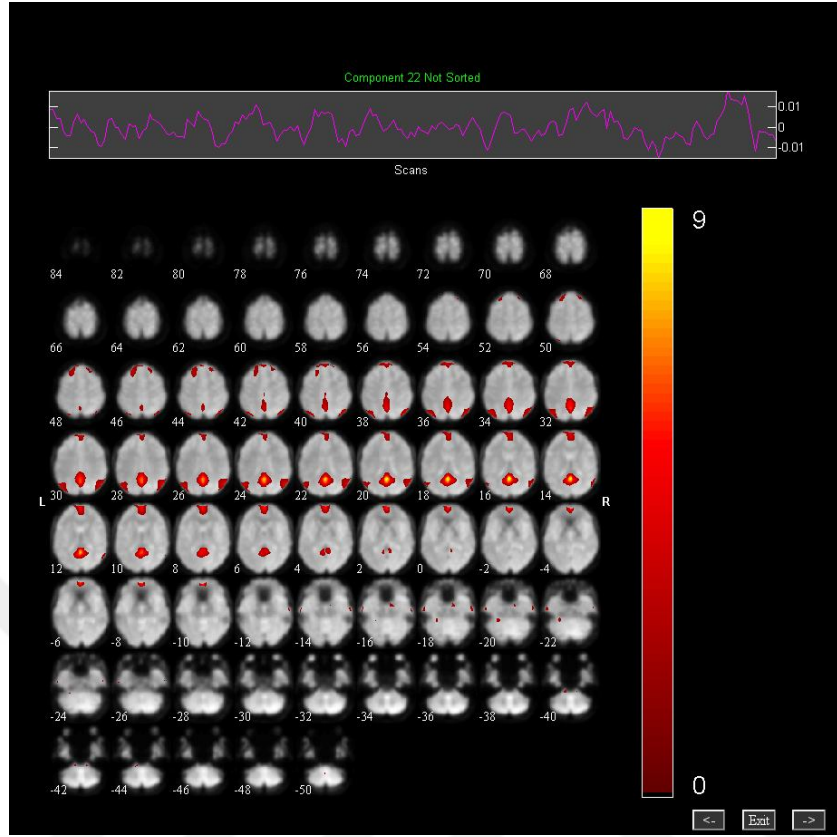
B. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

1. Dinlenim durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Elde Edilen Bulgular

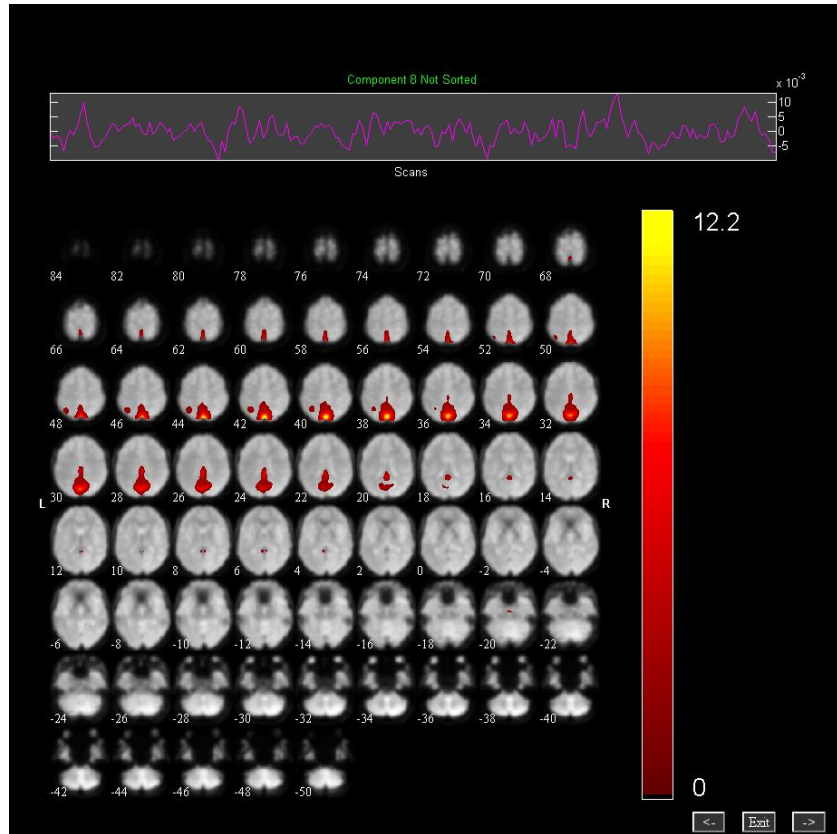
Bu çalışmada 44 katılımcının işlevsel veri kümelerine tek adımda uygulanan BBA ile işlevsel imgeler 30 bileşene ayrıştırılmıştır. Kayıt sırasındaki kafa hareketleri vb. nedenlerle oluşan artefaktlar haricindeki bileşenlerin anatomik paternlerinin literatürde belirtilen koordinatlara uygunlukları değerlendirilerek tanımlanmış dinlenim durumu ağlarına ait toplam 14 bileşen tespit edilmiştir. Tanımlanan İBA'lar aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.

BBA ile Tanımlanan İBA'lar

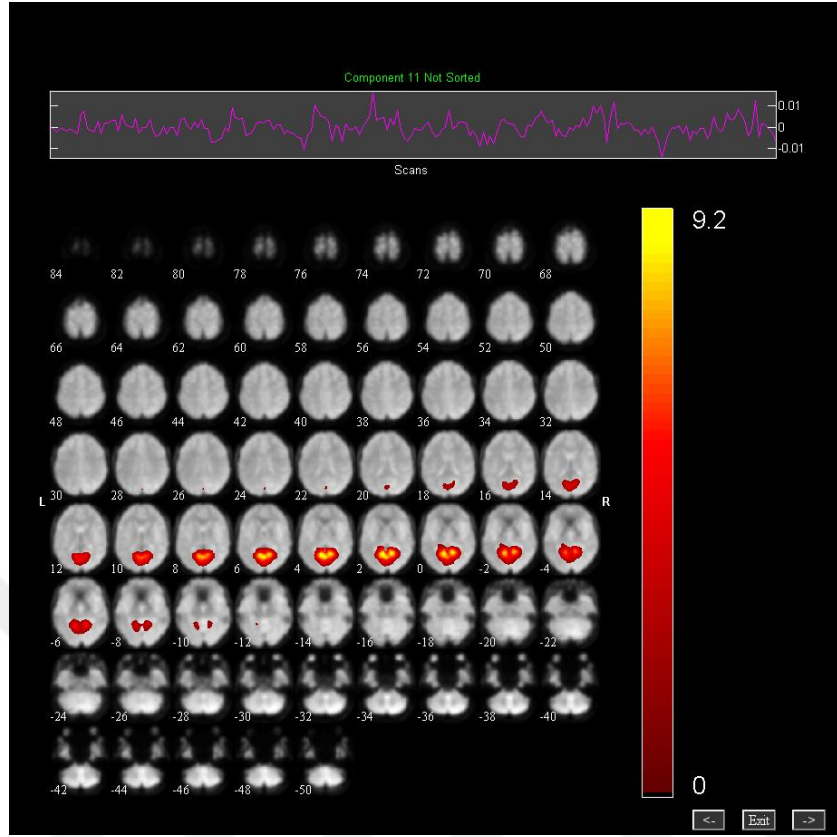
Şekil 3: Olağan Durum Ağı; Antero – Posterior Bileşen



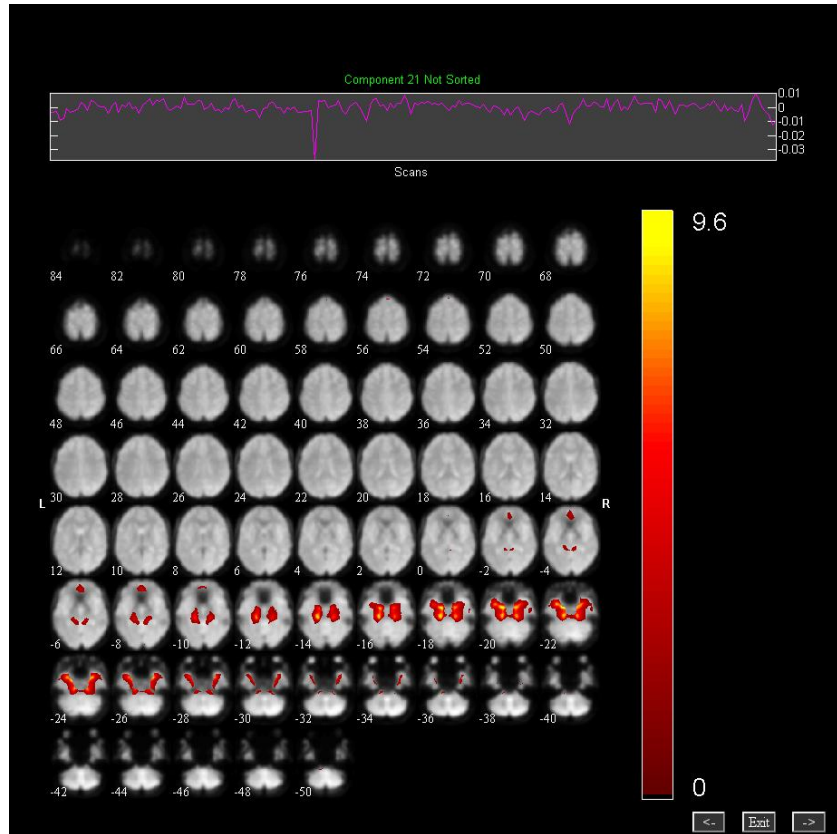
Şekil 4: Olağan Durum Ağı; Prekuneus Bileşeni



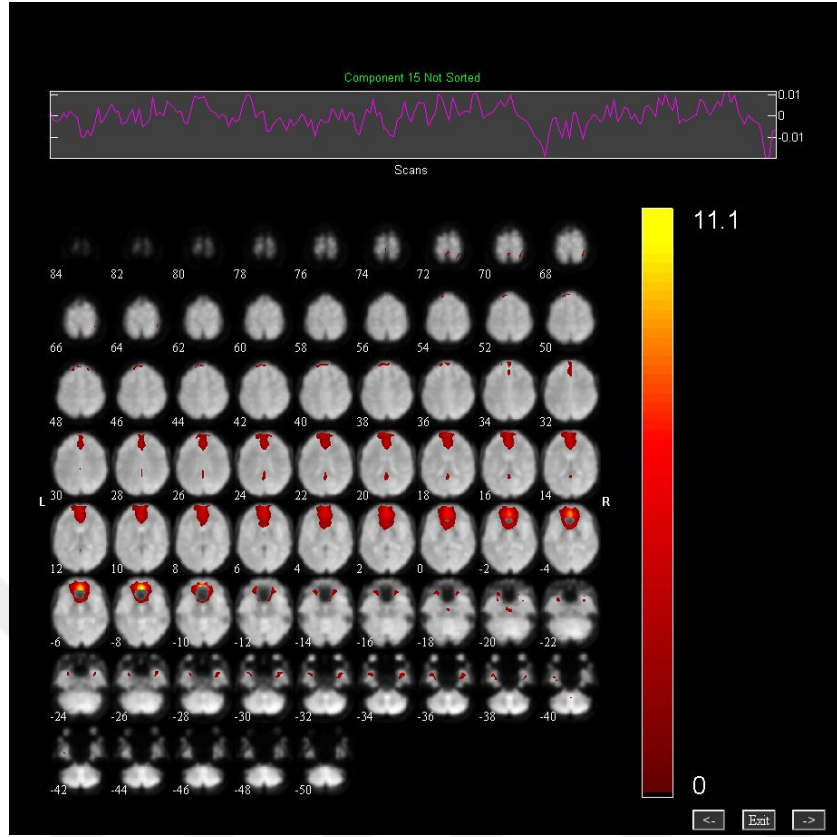
Şekil 5: Olağan Durum Ağı; Posterior Singulat Korteks Bileşeni



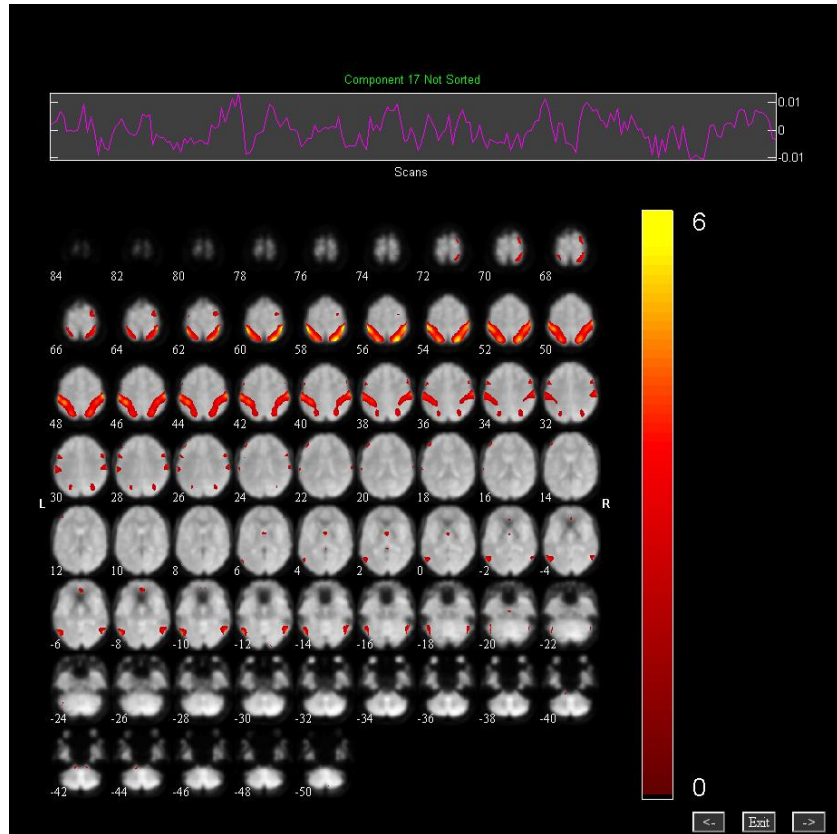
Şekil 6: Olağan Durum Ağı; Parahipokampal Bileşen



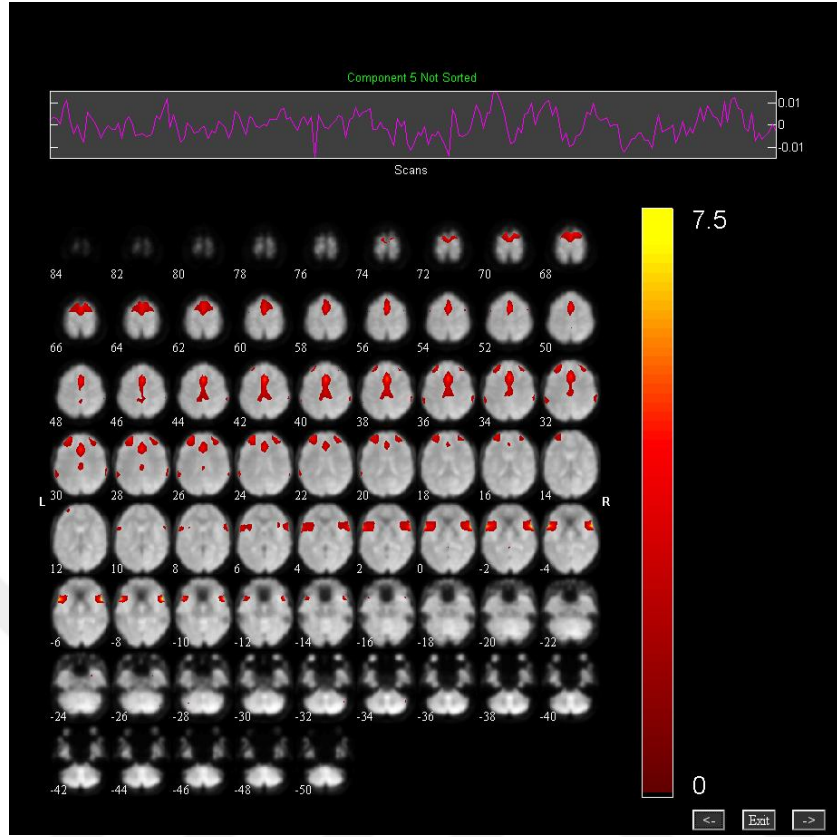
Şekil 7: Dikkat Çekerlik Ağı; Anterior Singulat Korteks Bileşeni



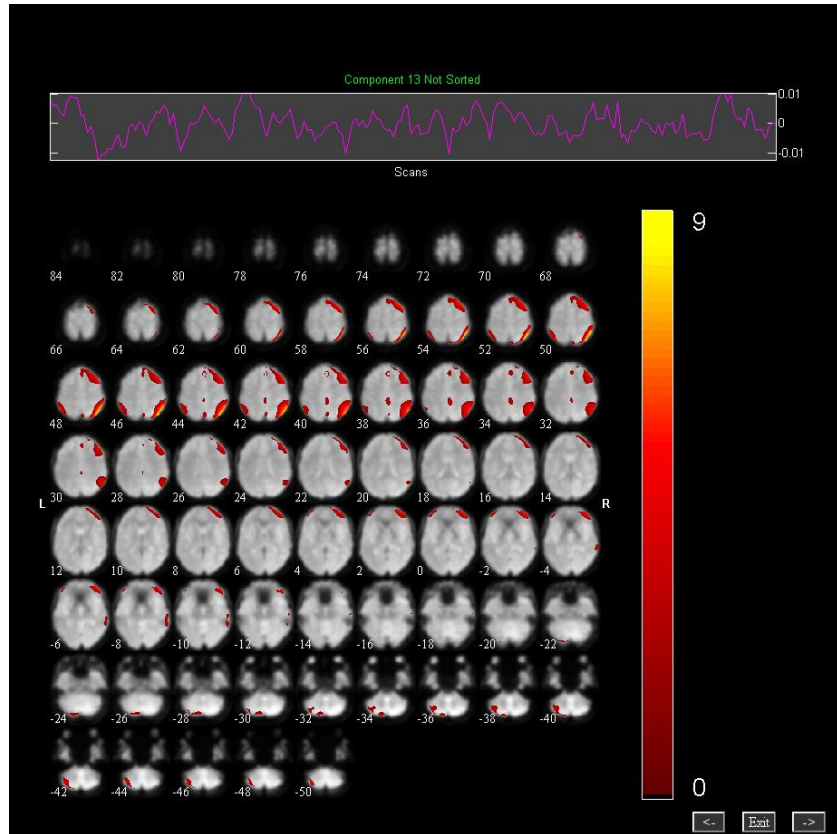
Şekil 8: Dorsal Dikkat Ağı



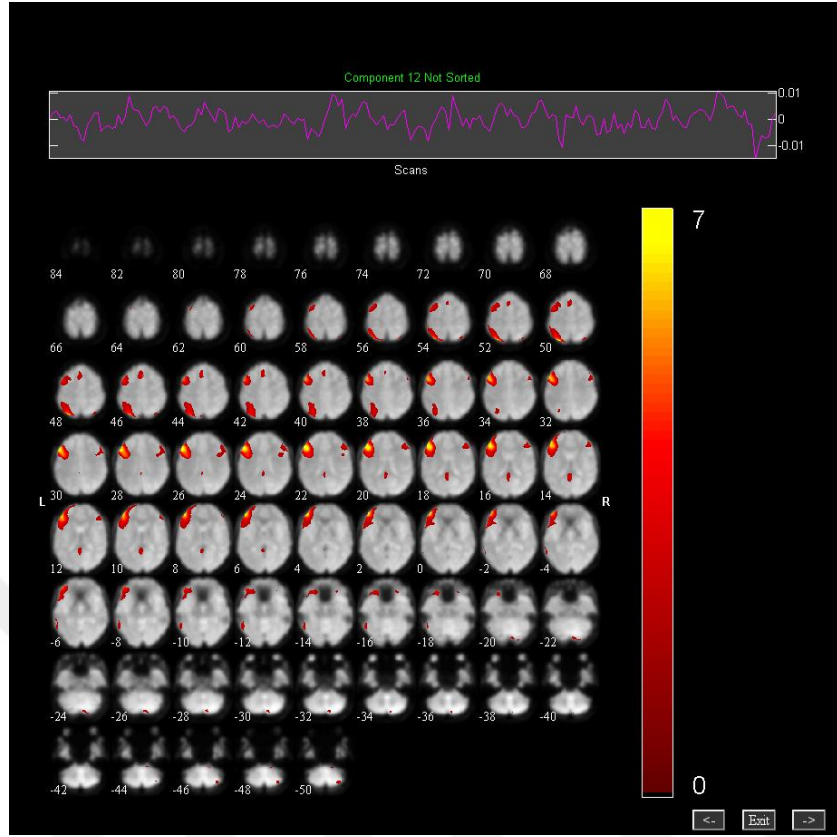
Şekil 9: Yürütücü Kontrol Ağı; Ventral Bileşen



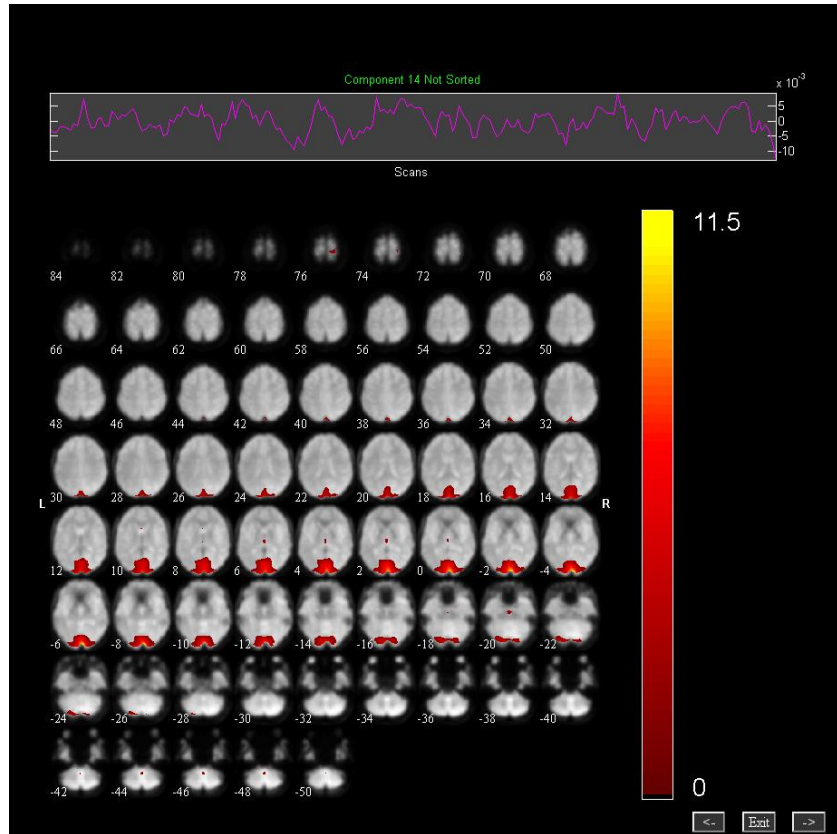
Şekil 10: Yürütücü Kontrol Ağı; Sağ Frontoparietal Bileşen



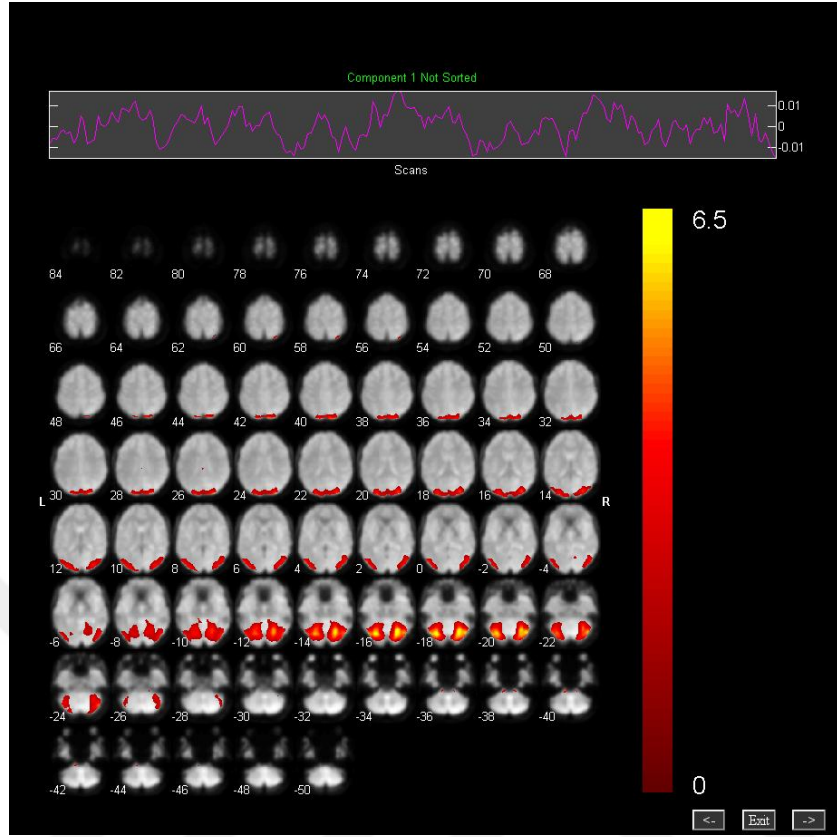
Şekil 11: Yürütücü Kontrol Ağı; Sol Frontoparietal Bileşen



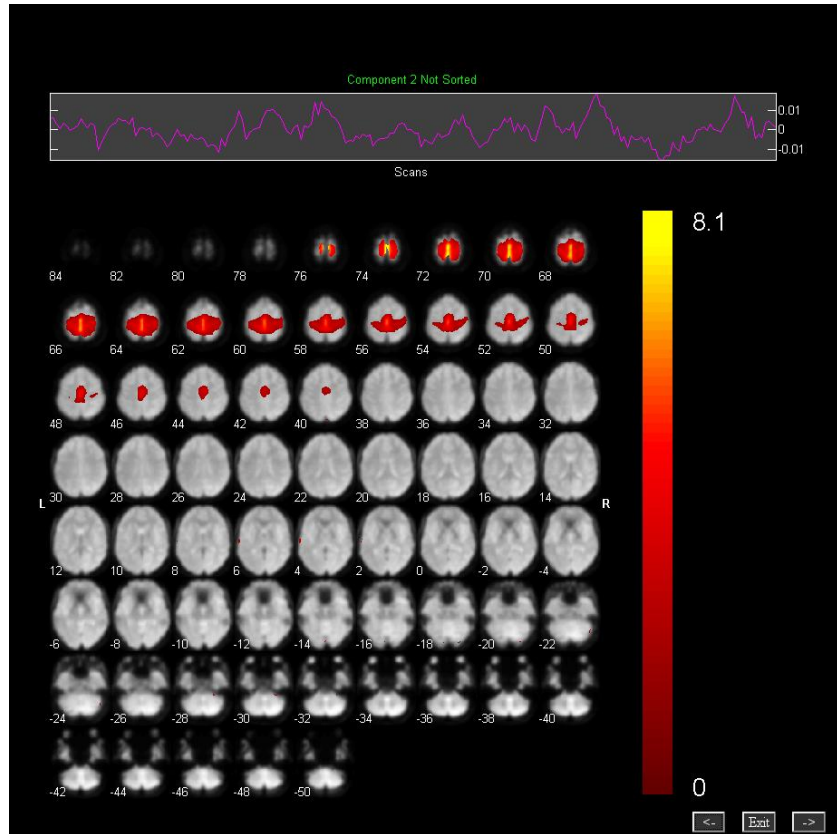
Şekil 12: Görsel Ağ



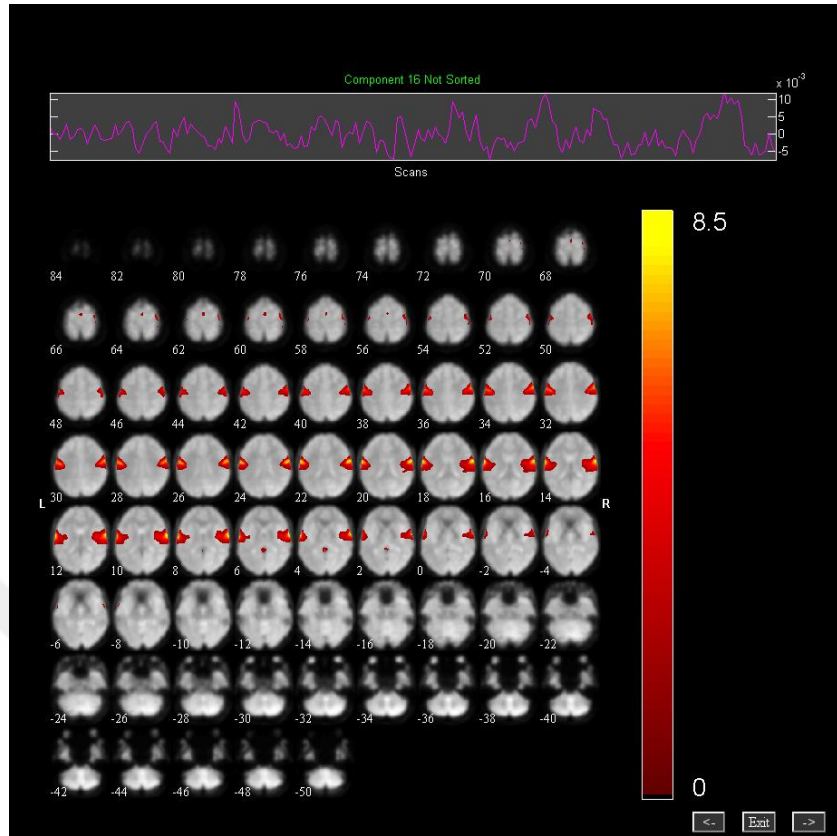
Şekil 13: Görsel Ağ; Ekstrastratial Bileşen



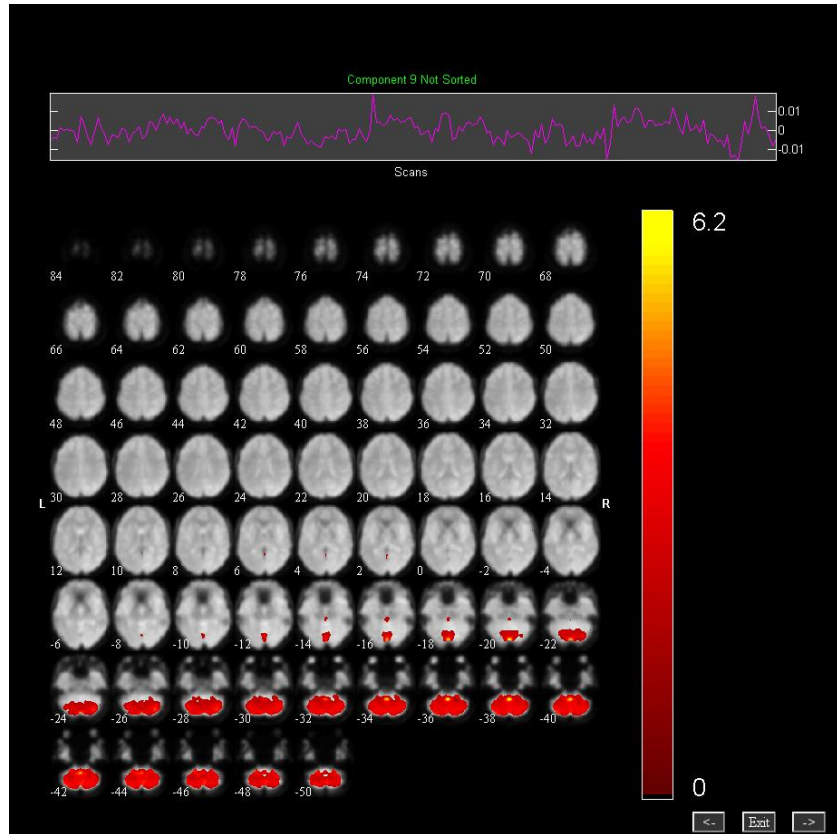
Şekil 14: Somatomotor Ağ



Şekil 15: İşitsel Ağ



Şekil 16: Serebellum

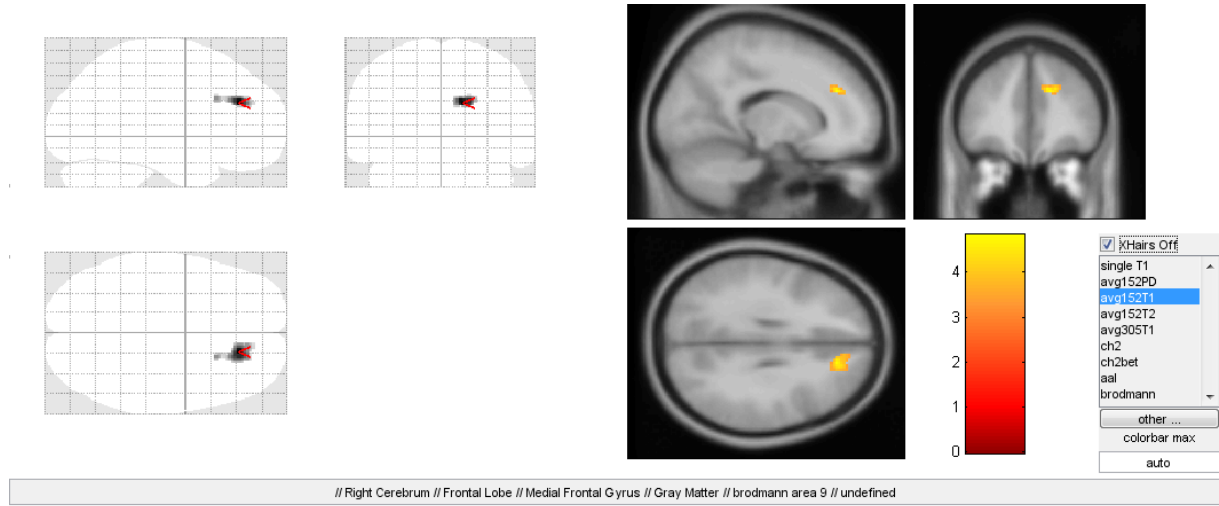


OKB grubu ve sağlıklı kontroller arasında İBA bileşenlerine ilişkin vokal tabanlı karşılaştırmalar yapılmıştır. İki örneklem t-testi sonucunda iki grup arasında yürütücü kontrol ağının ventral bileşeninde anlamlı fark bulunurken (Tablo 4), diğer ağ bileşenlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 4 Tüm beyin için vokal tabanlı grup karşılaştırması (vokal bazında düzeltilmemiş $p < 0.001$; küme bazında FWE düzeltilmiş).

Kontrast	Küme (Voxel sayısı)	MNI tepe koordinatları			Küme düzeyinde p (düzeltilmemiş)	Küme düzeyinde p (FWE düzeltilmiş)
		x	y	z		
Kontrol>OKB	142	16	38	28	0.005	0.058

Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında OKB grubunda, yürütücü kontrol ağının ventral bileşeninde medial frontal bölgede (Brodmann'ın 9. Alanında, medial ve superior frontal giruslarda) 142 voksellik bir kümede, bağlantısallıkta istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p = 0.058$) (Şekil 17).



Şekil 17: Voksel tabanlı grup karşılaştırması: Medial frontal bölgede Brodmann'ın 9. alanında (medial ve superior frontal giruslar) bağlantısallıkta istatistiksel olarak anlamlı azalma (küme düzeyinde düzeltilmiş $p=0.058$). Anlamlı farklılıklar MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir (MNI tepe koordinatları 16 38 28; küme hacmi = 142 voksel).

2. Dinlenme Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Klinik Değişkenler ve Davranışsal Veriler Arasındaki İlişkiler

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan Brodmann'ın 9. alanı ilgi bölgesi haline getirilerek her katılımcı için bu ilgi bölgelerine ait voksellerdeki ortalama bağlantısallık değerleri elde edilmiştir. Bu değerler ile hasta grubuna uygulanmış olan ölçek puanları ve görev sırasında elde edilen davranışsal veriler arasında yapılan korelasyon analizinin sonuçları Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 Dinlenim Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Bulguları ile Klinik Değişkenler ve Davranışsal Veriler Arasındaki İlişkiler

	Brodmann'ın 9. alanı	
Yaş	-0.131	p=0.560
Eğitim (yıl olarak)	-0.067	p=0.767
Hastalık süresi (yıl olarak)	-0.168	p=0.456
HAM-A	0.172	p=0.977
HAM-D	0.117	p=0.604
YBOKÖ obsesyon	-0.005	p=0.982
YBOKÖ kompulsiyon	-0.413	p=0.056
YBOKÖ toplam	-0.365	p=0.095
ADDÖ	0.143	p=0.524
Q LES Q	-0.130	p=0.565
Sheehan Yetiyitim Ölçeği - iş	-0.085	p=0.707
Sheehan Yetiyitim Ölçeği - sosyal yaşam	-0.281	p=0.205
Sheehan Yetiyitim Ölçeği - aile yaşamı	-0.564	p=0.006
Toplam doğru yanıt sayısı	0.164	p=0.466
Toplam hatalı yanıt sayısı	-0.164	p=0.466
Kontrol koşulu doğru yanıt sayısı	0.054	p=0.810
Kontrol koşulu hatalı yanıt sayısı	-0.054	p=0.810
İnterferans koşulu doğru yanıt sayısı	0.183	p=0.416
İnterferans koşulu hatalı yanıt sayısı	-0.183	p=0.416
Kontrol koşulu ortalama yanıt süresi (milisaniye)	0.025	p=0.913
İnterferans koşulu ortalama yanıt süresi (milisaniye)	0.071	p=0.752
Kontrol koşulu ile İnterferans koşulu doğru sayısı farkı	-0.199	p=0.375
İnterferans koşulu ile kontrol koşulu hata sayısı farkı	-0.199	p=0.375
İnterferans koşulu ile kontrol koşulu ortalama yanıt süreleri farkı (milisaniye)	0.063	p=0.782

OKB grubunda yapılan korelasyon analizinin sonucuna göre, Brodmann'ın 9. alanında bağlantısallık azaldıkça Sheehan Yetiyitimi Ölçeği-aile yaşamı puanının anlamlı olarak arttığı ($p=0,006$), YBOKÖ-kompulsiyon puanının ise anlamlılığa yakın bir oranda arttığı ($p=0,056$) saptanmıştır.

3. Görev Temelli İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinden Elde Edilen Bulgular

a. Grup İçi Karşılaştırmalar

İnterferans koşulu ile kontrol koşulu farkı her grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

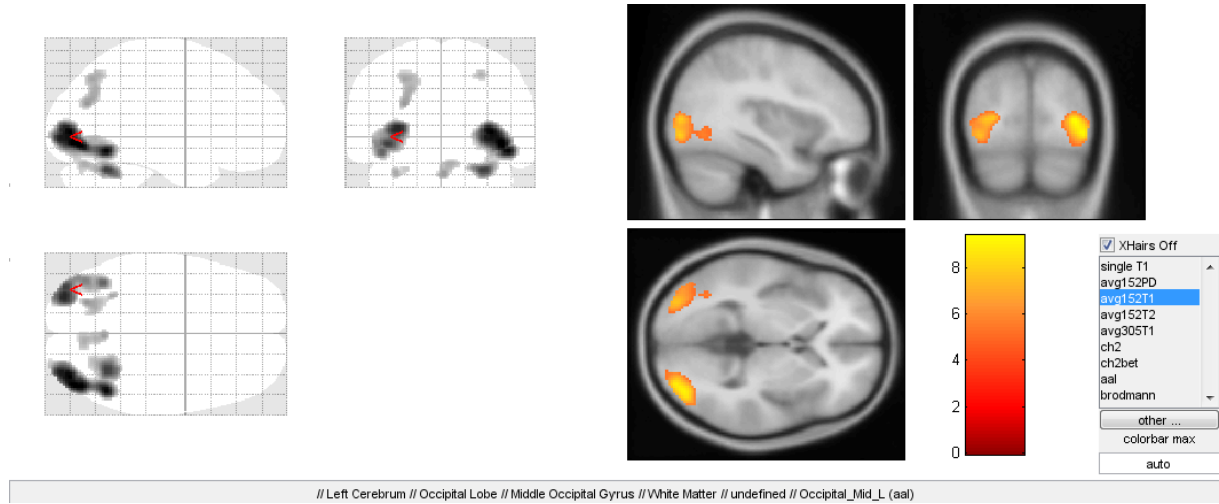
Kontrol Grubunda İnterferans - Kontrol Koşulu Farkı

Sağlıklı kontrol grubunda kontrol koşuluna kıyasla interferans koşulunda tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-6).

Tablo 6 Kontrol Grubunda İnterferans - Kontrol Koşulu Farkı (voksel bazında FWE düzeltilmiş $p < 0.05$)

Kontrast	Küme (Voksel sayısı)	MNI tepe koordinatları			Küme düzeyinde p (düzeltilmemiş)	Küme düzeyinde p (FWE düzeltilmiş)
		x	y	z		
İnterferans > Kontrol	1075	-32	-86	6	0.000	0.000
İnterferans > Kontrol	1738	44	-78	-6	0.000	0.000

Sağlıklı kontrol grubunda, kontrol koşuluna kıyasla interferans koşulu sırasında sol (1075 voksel) ve sağ (1738 voksel) inferior ve orta oksipital kortekste Brodmann'ın 18 ve 19. alanlarını içeren bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$) aktivasyon artışı saptanmıştır (şekil 18).



Şekil 18 Voksel tabanlı karşılaştırma: Sol ve sağ inferior ve orta oksipital kortekslerde (Brodmann'ın 18 ve 19. alanları) aktivasyonda artma (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$). Anlamlı farklılıklar MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir (MNI tepe koordinatları sırasıyla -32, -86, 6 / 44, -78, -6; küme hacimleri sırasıyla 1075 ve 1738 voksel).

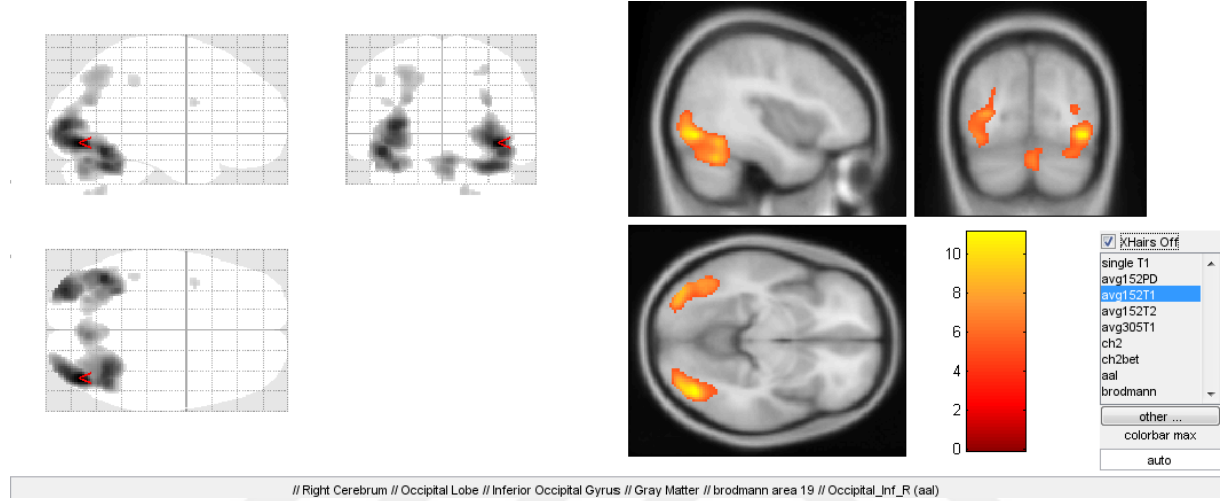
OKB Grubunda İnterferans - Kontrol Koşulu Farkı

OKB grubunda kontrol koşuluna kıyasla interferans koşulunda tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-7).

Tablo 7 OKB Grubunda İnterferans - Kontrol Koşulu Farkı (voksel bazında FWE düzeltilmiş $p < 0.05$)

Kontrast	Küme (Voksel sayısı)	MNI tepe koordinatları	Küme düzeyinde p (düzeltilmemiş)	Küme düzeyinde p (FWE düzeltilmiş)
		x y Z		
İnterferans > Kontrol	3340	40 -76 -8	0.000	0.000
İnterferans > Kontrol	2999	-42 -58 -16	0.000	0.000

OKB grubunda, kontrol koşuluna kıyasla interferans koşulu sırasında sağ (3340 voksel) ve sol (2999 voksel) inferior ve orta oksipital girusta Brodmann'ın 18 ve 19. alanları ile füziform girusu içeren bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$) aktivasyon artışı saptanmıştır (Şekil 19).



Şekil 19 Voksel tabanlı karşılaştırma: Sağ ve sol inferior ve orta oksipital girusta Brodmann'ın 18 ve 19. alanları ve füziform girusu içeren bölgelerde aktivasyonda artma (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$). Anlamlı farklılıklar MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir (MNI tepe koordinatları sırasıyla 40, -76, -8 / -42, -58, -16; küme hacimleri sırasıyla 3340 ve 2999 voksel).

b. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

İki grup arasında, grup içi interferans koşulu ile kontrol koşulu farkları (interferans>kontrol) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. İki grup arasında kontrol koşulu ve interferans koşulu ayrı ayrı karşılaştırıldığında bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

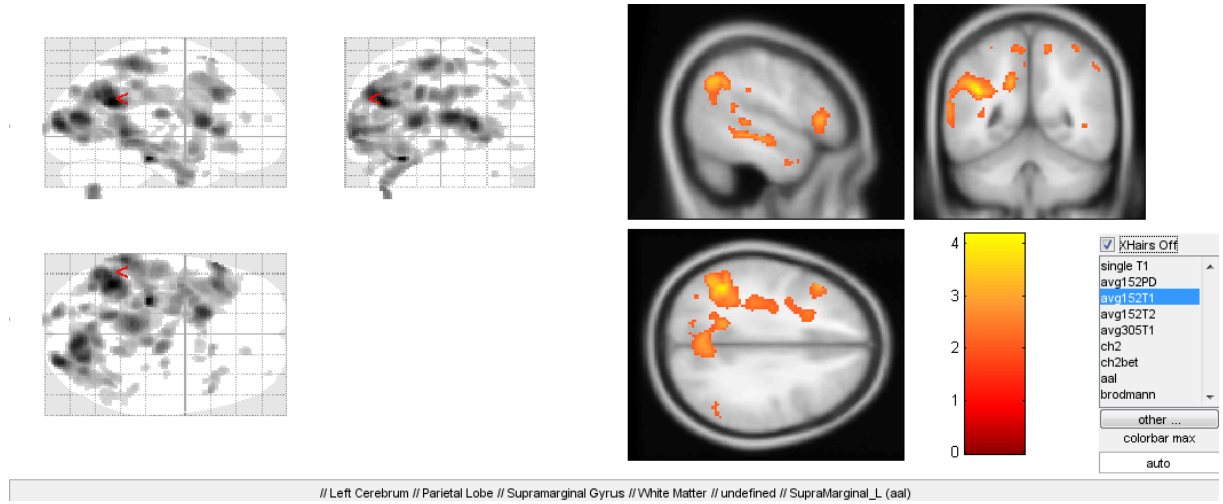
Kontrol Koşulunun İki Grup Arasında Karşılaştırılması

OKB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla kontrol koşulunda istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo-8).

Tablo 8 Kontrol Koşulunun İki Grup Arasında Karşılaştırılması (voksel bazında düzeltilmemiş $p<0.05$; küme bazında fwe düzeltilmiş).

Kontrast	Küme (Voksel sayısı)	MNI tepe koordinatları			Küme düzeyinde p (düzeltilmemiş)	Küme düzeyinde p (FWE düzeltilmiş)
		x	y	z		
Kontrol>OKB	21787	-40	-52	28	0.000	0.000

Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında, OKB grubunda kontrol koşulu sırasında supramarginal girusta tepe yapan ve prekuneus, OFG ve OTG alanlarını da içeren 21787 voksellik bir kümede istatistiksel olarak anlamlı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş, $p<0.001$) aktivasyon azalması saptanmıştır (Şekil 20).



Şekil 20 Voksel tabanlı grup karşılaştırması: Supramarginal girus, prekuneus, OFG ve OTG alanlarını içeren bölgelerde aktivasyonda azalma (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p < 0.001$). Anlamli farklılıklar MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir (MNI tepe koordinatları -40, -52, 28; küme hacmi = 21787 voksel)

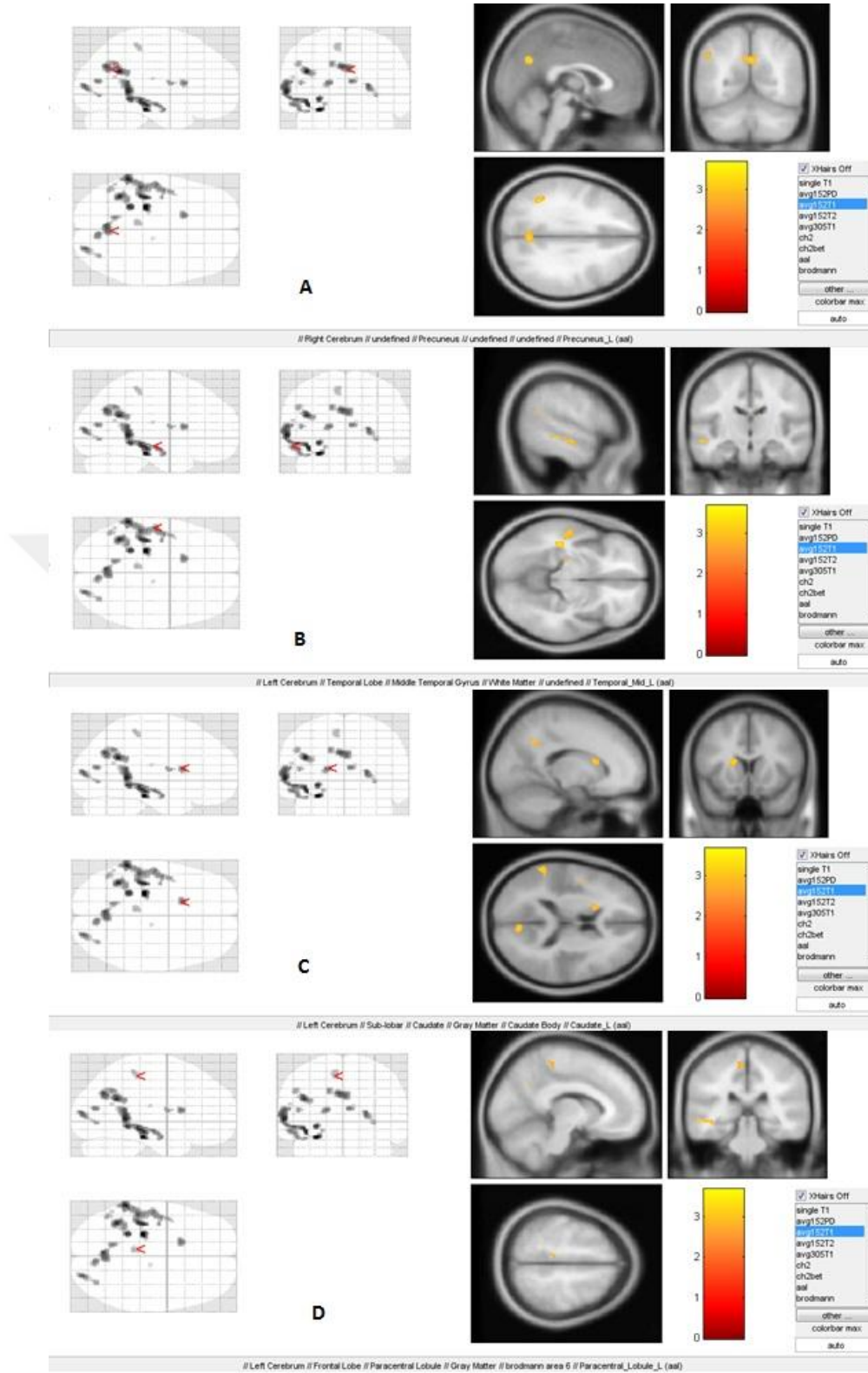
İnterferans Koşulunun İki Grup Arasında Karşılaştırılması

OKB grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla interferans koşulunda istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo-9).

Tablo 9 İnterferans Koşulunun İki Grup Arasında Karşılaştırılması (voksel bazında düzeltilmemiş $p<0.05$; küme bazında fwe düzeltilmiş)

Kontrast	Küme (Voksel sayısı)	MNI tepe koordinatları x y z	Küme düzeyinde p (düzeltilmemiş)	Küme düzeyinde p (FWE düzeltilmiş)
Kontrol>OKB	7608	-4 -66 34	0.000	0.016

Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında, OKB grubunda interferans koşulu sırasında prekuneus, sol inferior parietal lobül (supramarginal), OTG, sol kaudat nükleus ve sol SMA (Brodmann'ın 6. alanı) içeren 7608 voksellik kümede istatistiksel olarak anlamlı (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p=0.016$) aktivasyon azalması saptanmıştır (Şekil 21 A, B, C, D).



Şekil 21 Voksel tabanlı grup karşılaştırması: Prekuneus (A), sol inferior parietal lobül (supramarginal) (A,B) ve OTG (B), sol kaudat çekirdek (C) ve sol SMA'yı (D) içeren kümede istatistiksel anlamlı aktivasyon azalması (küme düzeyinde FWE düzeltilmiş $p=0.016$). Anlamlı farklılıklar MNI152 T1 (2 mm) standart imgesi üzerinde gösterilmiştir (MNI tepe koordinatları -4, -66, 34; küme hacmi = 7608 voksel).

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda hastalar ve sağlıklı kontroller arasında yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet bakımından anlamlı fark bulunmamaktadır. Ayrıca medeni durum, çalışma durumu ve çocuklukta geçirilmiş hastalıklar açısından da iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla hasta grubunda HAM-A, HAM-D puanları anlamlı olarak yüksek, Q-LES-Q puanları ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. OKB'ye sıklıkla çeşitli anksiyete belirtileri ve depresif belirtilerin eşlik etmesi ve OKB'nin işlevselliği ve yaşam kalitesini azaltan bir hastalık olması sebebiyle, bu sonuçların beklenen bir durum olduğu söylenebilir.

Görüntüleme bulguları ile ilgili olarak sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında, dinlenim durumunda yürütücü kontrol ağının ventral bileşeninde medial frontal bölgede, Brodmann'ın 9. alanında (medial ve superior frontal giruslar) bağlantısallıkta azalma saptanmıştır. Ayrıca, bu bölgedeki bağlantısallık azaldıkça Sheehan Yetiştirimi Ölçeği-aile yaşamı puanının anlamlı olarak arttığı, YBOKÖ-kompulsiyon puanının ise anlamlılığa yakın bir oranda arttığı gözlenmiştir. Görev sırasındaki beyin aktivite değişiklikleri incelendiğinde, iki grup arasında interferans koşulu ile kontrol koşulu farkları (interferans>kontrol) arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Kontrol koşulu sırasında sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında supramarginal girus, prekuneus, OFG ve OTG'de aktivite azalması tespit edilmiştir. İnterferans koşulu sırasında ise sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında prekuneus, sol inferior parietal lobül (supramarginal), OTG, sol kaudat nükleus ve sol SMA'da aktivite azalması bulunmuştur.

Parietal Korteks

Yakın zamana kadar OKB üzerinde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının çoğu orbito-fronto-striatal devreler üzerinde durmuştur. Son zamanlarda parietal korteste de bir takım aktivite değişiklikleri gösterilmeye başlanmıştır. Parietal korteks, dikkat ve görsel-uzaysal süreçlerde rol oynadığı bilinen bir beyin bölgesidir (34,115). Ek olarak plan yapma, kurulum değiştirme, işlem belleği, yanıt inhibisyonu (34,116,117) gibi çeşitli yürütücü

işlevler ve yanıt verme olasılıklarının temsili (118) ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapısal MRG çalışmalarına bakıldığında Valente ve arkadaşlarının (2005) OKB hastalarında sağ parietal kortekste gri madde hacminin azaldığını tespit ettikleri görülür (119). Başka bir çalışmada ise parietal ak madde hacmi ile yıkama belirtileri arasında ve gri madde hacmi ile simetri belirtileri arasında negatif bir bağlantı gösterilmiştir (120). Hou ve arkadaşları da (2012), dinlenim durumu iMRG çalışmasında parietal kortekste azalmış aktivite olduğunu göstermişlerdir (8). Ayrıca, kurulum değiştirme görevi sırasında DLPFK ile birlikte parietal bölgelerde aktivite azalması tespit edilmiştir (79,80). OKB hastalarında inhibisyonun kontrolü üzerinde Page ve arkadaşlarının (2009) yaptığı araştırmada Stroop görevi sırasında parieto-temporal bölgelerde aktivite azalması gösterilmiştir. Yazarlar bu sonuçlar ile interferans inhibisyonu ile ilişkili nöral işlev bozukluklarının fronto-striatal yollara sınırlı olmadığını, inhibisyonun bilişsel kısmı ile ilişkili parieto-temporal dikkat ağlarında bu süreçte önemli rolü olduğunu vurgulamışlardır (82). OKB hastalarında Stroop sırasındaki beyin aktivite değişikliklerini inceleyen bir diğer çalışmada da görev sırasında hastalarda parietal korteks ve serebellumda aktivite azalması gösterilmiştir (74). Bu bulgular ışığında yazarlar hem OKB'nin nörobiyolojisinde hem de tedavi sonrası bilişsel performanstaki düzelmede bu bölgelerin önemli bir rolü olduğunu iddia etmişlerdir.

Prekuneus ve supramarginal girus parietal kortekste bulunan iki önemli bölgedir. Prekuneus, posterior parietal lobülün medial kısmında bulunur. Prekuneusun, diğer parietal alanlar, DLPFK, SMA ve ASK'nin bilişsel ve duygusal bölümleri ile kortiko-kortikal, kaudat nükleus ve putamen ile subkortikal bağlantıları bulunmaktadır (121). DLPFK ve ASK ile birlikte bu parietal bölge kendiliğinden oluşan düşünceler (self-generated thoughts) ve dikkat odaklarının etkin bir şekilde ayrımının yapılabilmesi (active reallocation of attentional resources) ile ilişkilidir (61). Klinik açıdan bakıldığında, OKB hastalarında bu bölgelerdeki aktiviteler, obsesyonlar ya da belirti provokasyonu ile tetiklenen düşünceler üzerindeki dikkati, başka yere yönlendirme ya da göz ardı etme çabası ile ilişkili olabilir. Zhang ve arkadaşları (2011), dinlenim durumunda OKB hastalarında prekuneus ile birlikte singulat korteks, talamus ve serebellum gibi çeşitli beyin bölgelerinde artmış işlevsel bağlantısallık tespit etmişlerdir (50). İki çalışmada, hiç ilaç tedavisi almamış OKB hastalarında, dinlenim durumunda prekuneusta azalmış işlevsel bağlantısallık tespit edilmiştir (4,57). Agarwal ve arkadaşları (2013), eşlik eden hastalığı olmayan ve hiç ilaç tedavisi almamış OKB hastalarında belirti provokasyonu sırasında PFK, DLPFK, OFK, ASK ve insular korteks ile

birlikte prekuneusta aktivite azalması tespit etmişlerdir (66). Yürütücü işlev görevleri sırasında yapılan iMRG çalışmalarına bakıldığında, OKB hastalarında duygusal Stroop görevi sırasında prekuneusta aktivite artışı tespit edildiği görülür (73,76). Kurulum değiştirme ve motor Stroop görevleri sırasında ise prekuneusta aktivite azalması gösterilmiştir (82,122). Bu bulgular prekuneusun bilişsel esneklikte önemli bir bölge olduğu görüşünü desteklemektedir. de Veries ve arkadaşları (2014), OKB’de endofenotip olabilecek görüntüleme bulgularını göstermek amacıyla yürüttükleri çalışmada, N-geri görev performansı ile ilişkili olarak hastalarda ve hasta yakınlarında dorsal frontal alanlar ile birlikte prekuneusu içeren iki taraflı frontoparietal ağda aktivite artışı göstermişlerdir (86). Yazarlar bu sonuçlar ile frontoparietal ağdaki aktivite artışının, kompensatuar özellik taşıdığını, OKB’de nörobilişsel bir endofenotip olabileceğini ve bu ağ içerisindeki nöral yetersizlik ile birlikte olan limbik zorlanmayı yansıttığını olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca OKB hastalarında yürütücü işlev görevleri sırasında yapılmış 28 çalışmanın meta-analizinde de prekuneusta sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış aktivite tespit edilmiştir (12). Bu bağlamda, prekuneus ile ilgili olarak ÇKİG sırasında tespit ettiğimiz aktivite azalmasının, daha önceki çalışmalardan elde edilen bulgular ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Parietal kortekste bir diğer önemli bölge olan supramarginal girus, angular girus ile birlikte inferior parietal bölgede bulunur. Bu bölge motor eylemlerin nöral temsiline (123), görsel-uzaysal temsil, semantik süreçler, uzaysal dikkat, algılama, uzayda kendine yakın olanı belirleme, eylemi anlama, sosyal algı ve empatide (12) önemli bir rol oynamaktadır. Supramarginal girus lezyonlarının, zihinsel hareket tasarımlarının oluşturulmasında (generation of mental movement representations) yetersizlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124). Birçok voksel tabanlı morfometri çalışmasında, supramarginal girusu içeren parietal bölgelerde gri madde yoğunluğunda anormallikler olduğu gösterilmiştir (119,125,126). Göttlich ve arkadaşları (2014), supramarginal girusun, DLPFK ile birlikte dikkat, yanıt inhibisyonu ve plan yapma gibi bilişsel işlevlerle ilişkili olduğuna dikkat çekmişlerdir ve dinlenme durumunda aktivitesi artmış frontoparietal ağ içerisinde, supramarginal girusta artmış işlevsel bağlantısallık tespit etmişlerdir (5). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, dinlenme durumundaki OKB hastalarında, sağ supramarginal girusta artmış işlevsel bağlantısallık olduğu gösterilmiştir (57). Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak, Cheng ve arkadaşları (2013), hiç ilaç tedavisi almamış OKB hastalarında dinlenme durumunda sağ inferior parietal loba (supramarginal girus) aktivite azalması tespit etmişlerdir (4). Schienle

ve arkadaşları (2005) ise belirti provokasyonu sırasında supramarginal girusta aktivite artışı olduğunu göstermişlerdir (60). Ayrıca, aynı çalışmada supramarginal girusun işlevlerinin, söz konusu nesneye temas edilmesinin ardından motor bir eylemin (kompulsiyon) yapılıp yapılmadığı ya da tam olup olmadığı ile sürekli ilgilenen OKB hastalarının belirtileri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastaları ile yapılmış bir iMRG çalışmasında da, angular ve supramarginal girusları içeren parietal alanlarda dikkat bozuklukları ile ilişkili azalmış aktivite tespit edilmiştir (127). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrollere kıyasla OKB grubunda, dikkat, yanıt inhibisyonu ve interferans etkisi ile ilişkili ve görsel-uzaysal beceri gerektiren ÇKİG sırasında, hem kontrol koşulunda hem de interferans koşulunda, prekuneus ve supramarginal girusta azalmış aktivite tespit edilmiştir. Bu tespitlerimiz, OKB'deki dikkat, yanıt inhibisyonu ve görsel-uzaysal becerilerdeki yetersizliklerin bu bölgelerdeki anormalliklerle ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, daha önceki çalışmalarda tespit edilen bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde, prekuneus ve supramarginal girusu içeren parietal bölgelerdeki işlevsel anormalliklerin, OKB'nin patogeneğinde önemli bir rolünün olabileceği düşünülmüştür.

Frontal Korteks

Çalışmamızda frontal korteks ile ilgili olarak, sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında, dinlenme durumunda yürütücü kontrol ağının ventral bileşeninde medial frontal bölgede Brodmann'ın 9. alanında bağlantısallıkta azalma, ÇKİG'nin kontrol koşulunda DLPFK'nin bir parçası olan OFG'de ve interferans koşulunda SMA'da azalmış aktivite saptanmıştır.

OFG, DLPFK'ye ait bir bölge olup OFK, talamus ve kaudat nükleus ile bağlantılara sahiptir. Bu bölge DLPFK'deki diğer bölgeler ile birlikte işlem belleği, bilişsel esneklik, plan yapma, inhibisyon ve soyut düşünme gibi yürütücü işlevler ile ilişkilidir (3). Hou ve arkadaşları (2014), OKB hastalarında dinlenme durumunda, sağ OFG'de artmış işlevsel bağlantısallık olduğunu göstermişlerdir (3). İlgi bölgesi tekniği kullanılarak yapılan bir diğer dinlenme durumu iMRG çalışmasında, ilaç kullanımı ve eştanısı olmayan OKB hastalarında OFG'yi içeren DLPFK ile ventral striatum arasında artmış bağlantısallık tespit edilmiştir (54).

Daha yakın bir zamanda, Göttlich ve arkadaşları (2014), frontoparietal ağda OFG'nin içe ve dışa dönük bağlantısallığında azalma göstermişlerdir (5). Belirti provokasyonu sırasında OKB hastalarında OFK ve ASK gibi bölgeler ile birlikte DLPFK'de de aktivite artışı gösterilmiştir (58). Mataix-Cols ve arkadaşları (2004), belirti provokasyonu sırasında kontrol etme belirtileri olan OKB hastalarında, motor ve dikkat işlevleri ile ilgili önemli bölgeler olan medial, superior ve orta frontal bölgelerde aktivite artışı tespit etmişlerdir (35). Bu sonuçlar ile yazarlar, kontrol etme ile ilişkili anksiyetenin ve istenmeyen dürtülerin inhibisyonundaki yetersizliğin, bu bölgeler ile subkortikal yapılar arasında bulunan devrelerdeki işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Olatunji ve arkadaşları (2014) ise belirti provokasyonu sırasında DLPFK'deki aktivite artışının BDT'ye kötü yanıt verme ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (69).

SMA, daha önceleri sadece karmaşık motor kontrol işlevleri ile ilişkili biliniyorken, insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışma bu bölgenin yanıt inhibisyonu, kurulum değiştirme, kural öğrenme ve hata gözetimi gibi yürütücü işlevler ile ilişkili olduğunu göstermiştir (128,129,130,131). Ayrıca, bu bölge bellek dizilerinin oluşturulmasında net bir zamanlama planına uyulması konusunda da önemli bir rol oynar (132). Ek olarak, SMA'ya sınırlı lezyonları olan hastalarda davranışsal yanıtlarda inhibisyon (133,134) ve artmış hatalı yanıt oranları (135,136) gözlenmesi, SMA ile bilişsel kontrol arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Cheng ve arkadaşları (2013), OKB hastalarında dinlenim durumunda SMA ile ASK arasında güçlü işlevsel bağlantısalıklar göstermişlerdir ve OKB'de, SMA'daki aktivite anormalliklerinin, kompulsif davranışların temelini oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir (4). Daha yakın zamanda, OKB hastalarında dinlenim durumunda SMA ile dorsal putamen arasında azalmış işlevsel bağlantısallık gösterilmiştir (56). Ayrıca, bir çalışmada SMA'ya yapılan tekrarlayıcı trans-kranyal manyetik uyarımın kompulsif davranışları azalttığı gösterilmiştir (137). SMA ile ilgili olarak görev temelli iMRG çalışmalarına bakıldığında, OKB hastalarında kurulum değiştirme görevi sırasında bu bölgede azalmış aktivite tespit edildiği görülür (79). Ayrıca, hastalarda sözel akıcılık görevi sırasında, SMA'nın dorsal ve ventral kısımlarında çeşitli aktivasyon paternleri ve bununla birlikte bu bölgedeki aktivite ile mükemmeliyetçilik arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir (84). van den Heuvel ve arkadaşları (2005), OKB hastalarında Londra Kulesi görevi sırasında planlama bozuklukları ile ilişkili olarak fronto-striatal aktivitede azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca, ASK ve SMA'da kompensatuar olabileceğini düşündükleri aktivite artışı göstermişlerdir. Yazarlar,

ASK ve SMA'nın performans gözetiminde rolü olduğuna vurgu yapmışlar ve hastalarda görev sırasındaki bozulmuş performans gözetiminin tekrarlayıcı davranışlar ile sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir (10). Tüm bu sonuçlar, SMA'nın inhibisyonun kontrolünde ve OKB ile ilişkili tekrarlayıcı davranışların oluşmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. OKB'de ödül yollarının incelendiği bir çalışmada, hastalarda, medial frontal bölgeden singulat kortekse uzanan bölgelerde kayıp beklentisi sırasında artmış; kazanç beklentisi sırasında ise azalmış aktivite gösterilmiştir (92). Bu çalışmada yazarlar, OKB hastalarında kazanç ve kayıp ile ilgili duyarlılığın bu bölgelerdeki aktivite değişiklikleri ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, yazarlar medial frontal bölgenin kısmen SMA'ya ve pre-SMA'ya karşılık geldiğine, hatta pre-SMA'nın bazı yazarlar tarafından ASK'nin bir parçası sayıldığına vurgu yapmışlardır. Bu bilgiler ışığında, OKB'ye sıklıkla eşlik eden mükemmeliyetçiliğin, SMA ile ilişkili olmasından (84) ve çalışmamıza dâhil ettiğimiz katılımcıların ÇKİG sırasında mümkün olduğunca hızlı ve doğru yanıt verme çabalarından yola çıkıldığında, katılımcılarda kazanma ve kaybetme ile ilgili nöral bağlantıların da etkilenmiş olması beklenebilir. Bu bağlamda, hastalarda ÇKİG'nin interferans koşulunda tespit etmiş olduğumuz SMA'daki azalmış aktivite, kompulsif davranışlar ve inhibisyonadaki yetersizlikler ile birlikte kazanç ve kayıp ile ilgili duyarlılığı da gösteriyor olabilir.

Medial frontal bölgede yer alan Brodmann'ın 9. alanı, duyguları tanıma, başkalarının niyetlerinin ne olduğu ile ilgili düşünme, işlem belleği, görsel-uzaysal bellek, plan yapma, duyguların dikkate ilişkin kontrolü ve kaydedilen bilgiyi geri çağırma gibi yürütücü işlevler ile ilişkilidir (12). Cheng ve arkadaşları (2013), OKB hastalarında dinlenim durumunda MFG'de işlevsel bağlantısallıkta azalma tespit etmişlerdir (4). Belirti provokasyonu sırasında, yıkama belirtileri olan OKB hastalarında sol temporal girus ile birlikte sağ MFG'de aktivite artışı gösterilmiştir (65). Roth ve arkadaşları (2007), OKB hastalarında yanıt inhibisyonu sırasında sağ inferior frontal girusu ve MFG'yi içeren bir devrede azalmış aktivite göstermişlerdir (70). Beyin bağlantısallık ağları ile ilgili olarak, Cheng ve arkadaşları (2013), OKB hastalarında dinlenim durumunda, prekuneus, medial frontal bölgeler ve iki taraflı parietal-temporal bölgeleri kapsayan, epizodik bellek ve kendilik yansıtması ile ilişkili ODA'da azalmış işlevsel bağlantısallık tespit etmişlerdir (4). Göttlich ve arkadaşları (2014) da OKB'de limbik bölgeler ile yürütücü/dikkat (frontoparietal) ağı arasında azalmış işlevsel bağlantısallık göstermişlerdir (5). Yazarlar, bu iki ağ arasında gösterdikleri azalmış

bağlantısallığın kompulsif davranışa neden olan korku sinyalleri üzerinde azalmış bilişsel kontrol ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası dinlenim durumunda beyin işlevsel bağlantısallık değişikliklerini inceleyen bir çalışmada ise dikkati odaklama, dikkati sürdürme ve yürütücü işlevler ile ilgili frontoparietal ağda bağlantısallığın azaldığı, 16 haftalık seçici serotonin geri alım inhibitörü tedavisi ile bu anormalliğin düzeldiği gösterilmiştir (6). Aynı çalışmada, OKB hastalarında zihnin içsel uyarılardan uzaklaştırılabilmesi konusundaki yetersizlik ve buna ikincil gelişen yürütücü işlev sorunlarının, bu ağda tespit edilen bağlantısallık azalması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Temporal Korteks

OTG, dil, semantik bellek süreçleri ve multimodal duyuşsal entegrasyon gibi bazı bilişsel süreçler ile ilişkilidir (138,139). Bu bölgenin OFK, ventral PFK ve DLPFK bölgeleri ile işlevsel bağlantıları vardır (3). Hou ve arkadaşları (2014), OKB hastalarını, sağlıklı hasta yakınlarını ve sağlıklı kontrolleri OKB'nin nörogörüntüleme endofenotip bulgularını incelemek amacıyla dinlenim durumunda karşılaştırmışlar ve hastalar ile sağlıklı hasta yakınlarında iki taraflı kaudat nükleusta, sol OTG'de ve OFK'de artmış işlevsel bağlantısallık tespit etmişlerdir (3). Sonuç olarak, bu bölgelerdeki aktivite artışının OKB'nin nörogörüntüleme endofenotipi olabileceğini iddia etmişlerdir. Başka bir çalışmada da benzer şekilde, OKB hastalarında dinlenim durumunda, OTG'de aktivite artışı gösterilmiştir (57). Mataix-Cols ve arkadaşları (2004), belirti provokasyonu sırasında kirlenme/yıkama belirtileri olan OKB hastalarında, OFG, sağ kaudat nükleus ile birlikte OTG'de aktivite artışı olduğunu göstermişlerdir (35). Yazarlar, bu bölgelerin tiksinti gibi duyguların işlemlemede rolü olduğunu ve kirlenme/yıkama ile ilişkili anksiyetenin de bu bölgeler ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, yıkama belirtileri olan hastalarda belirti provokasyonu sırasında OTG'de aktivite artışı gösterilmiştir (65). Bizim çalışmamızda, OKB hastalarında ÇKİG'nin interferans koşulunda OTG'de aktivite azalması tespit edilmiştir. Son yıllarda, bu bölgenin, dil ve semantik bellek ile birlikte görsel-yapısal (visuoconstructive) yetenekler gibi bilişsel alanlarda işlevsel yetersizlikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Ek olarak, Kang ve arkadaşları (2013) bulgularımıza paralel olarak, OKB

hastalarında yanıt inhibisyonu sırasında OTG’de ve kaudat nükleusta aktivite azalması tespit etmişlerdir (55).

Kaudat Nükleus

OFK, ASK ve talamus gibi beyin bölgelerine projeksiyonları olan kaudat nükleusun kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerde merkezi bir rolü vardır (3). Kaudat nükleusun birkaç kısımdan oluşan karmaşık bir yapısı vardır. Dorsal kısım bilişsel süreçlerde, ventral kısım ise duygu ile ilişkili bilginin işlemlenmesinde rol oynar (81). Bu nedenle, OKB’nin patofizyolojisinde bu bölgenin rolünün çok faktörlü olduğu söylenebilir. OKB hastalarında kaudat nükleustaki işlev bozukluğunun OFK’de aşırı aktiviteye neden olan talamik kapılamada yetersizliklere yol açtığı düşünülmektedir (141). Hayvan çalışmalarında kaudat nükleusu da içeren dorsomedial striatumdaki işlev bozukluğu duysal-motor kapılama sisteminde yetersizliklere yol açmıştır (142). Hoenig ve arkadaşları (2005), OKB hastalarını ön-uyaran inhibisyonu ile değerlendirmişler ve hastalarda duysal-motor kapılama sisteminde bozulma bildirmişlerdir (143). Çok sayıda çalışma, kaudat nükleusta işlevsel aktivitede (3,9,10,55,56,60,75) ve gri madde morfolojisinde (144,145) anormallikler olduğunu göstermiştir. Ping ve arkadaşları (2013), OKB hastalarında dinlenim durumunda kaudat nükleusta azalmış bölgesel homojenite tespit etmişlerdir (9). Ayrıca, yazarlar, kaudat nükleusun yeni aktivite paternlerinin oluşturulması ile ilişkili olduğunu ve OKB hastalarında bu bölgedeki azalmış aktivitenin yeni bir bilgiye karşı esnek bir yanıt oluşturmada azalmış bir yeteneği gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Ek olarak, kaudat nükleustaki bu anormal aktivitenin subkortikal-kortikal lop aracılığıyla OFK’yi etkileyebileceğini iddia etmişlerdir. Agarwal ve arkadaşları (2013), hiç ilaç tedavisi almamış ve eştanısı olmayan OKB hastalarında, belirti provokasyonu sırasında fronto-parietal bölge ile birlikte kaudat nükleusta aktivite azalması tespit etmişlerdir (66). Schienle ve arkadaşları (2005) ise kaudat nükleusun açık bir şekilde kompulsiyonlar ile ilişkili olduğunu ve OKB’nin nöral devrelerinde anahtar rol oynadığını öne sürmüşlerdir (60). Gu ve arkadaşları (2008), OKB hastalarında kurulum değiştirme sırasında DLPFK, parietal korteks ile birlikte kaudat nükleusta azalmış aktivite olduğunu göstermişler ve bozulmuş kurulum değiştirme yeteneğinin dorsal-frontal-striatal aktivitede azalma ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (79). Nakao ve arkadaşları (2009), kaudat nükleus ve DLPFK’nin dikkat ve işlem belleği gibi yürütücü işlevlerde önemli bir rol

oynayabileceğine dikkat çekmişlerdir (11). Yakın zamanda yayımlanan yürütücü işlev görevleri sırasında yapılmış 28 iMRG çalışmasının meta-analizinde de kaudat nükleusta aktivite azalması olduğu bildirilmiştir (12). Yazarlar kaudat nükleustaki azalmış aktivitenin, yanıt inhibisyonu, plan yapma ve örtük öğrenme gibi dikkate ilişkin işlevlerdeki değişiklikler ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, OKB hastalarında dikkat ve yanıt inhibisyonu ile ilişkili ÇKİG'nin interferans koşulunda sol kaudat nükleusta aktivite azalması tespit edilmiştir.

Önemli bir nokta olarak, Jung ve arkadaşları (2011), dinlenim durumu ve belirti provokasyonu sırasında yapılan çalışmalarda kaudat nükleusta genellikle artmış bağlantısallık ya da aktivite artışı bildirilirken, yürütücü işlev görevleri sırasında yapılmış birçok çalışmada azalmış aktivite bildirildiğine dikkat çekmişlerdir (89). Kaudat nükleus ile ilgili bu gözlem, diğer beyin bölgelerinden elde edilen çelişkili bulgular için de geçerli olabilir. Ayrıca, araştırmalarda kullanılan yürütücü işlev görevleri, görev tasarımları, performans değişkenleri, örneklem boyutu, katılımcıların yaşı, hastalık süresi, ilaç kullanımı ve eştanı durumu gibi değişkenler, aynı beyin bölgesinden elde edilen bulgulardaki farklılıkları açıklayabilecek diğer değişkenler olarak sayılabilir (71,73).

OKB'de ÇKİG ile yapılan Çalışmalar

ÇKİG, hem amaca yönelik bilişsel kontrol süreçleri (örn. sürekli ve seçici görsel dikkat, yanıt inhibisyonu ve psikomotor kontrol/eylem), hem de birden çok seçenek arasından uygun olanı tercih etmede görsel-uzaysal beceri gerektiren, üst düzey yanıt inhibisyonu süreci ile alakalı bir “bilişsel kontrol” görevi olarak tanımlanabilir (13,95). Bu bağlamda ÇKİG, Stroop, Flanker ve Simon gibi diğer interferans görevlerinin bir birleşimi özelliğini taşımaktadır. Yücel ve arkadaşları (2007), OKB hastalarında hem kontrol koşulunda hem de interferans koşulunda, SMA'da aktivite artışı, rostral ASK'de ise aktivite azalması tespit etmişlerdir (96). Yazarlar, hastalar ve sağlıklı kontrollerin grup içi interferans ve kontrol koşulu farklarını, iki grup arasında karşılaştırdıklarında, MFK'de, kompensatuar bir yanıt olabileceğini düşündükleri aktivite artışı tespit etmişlerdir. Cocchi ve arkadaşları (2012) ise, ÇKİG sırasında hastalarda iki taraflı anterior insular-operkular bölge ve pre-SMA'da artmış,

medial/dorsal frontal kortekste ve dorsal ASK'de ise azalmış işlevsel bağlantısallık tespit etmişlerdir (95). Pediatrik hastalarda (yaş:14.1±2.6) yapılan bir çalışmada, interferans koşulunda hastalarda posterior ve ventral MFK'de aktivite artışı tespit edilmiştir. Ek olarak, hastalarda görev sırasında dorsal ASK ile ventral MFK arasında artmış; dinlenim durumunda dorsal ASK ile sağ anterior operkulum arasında ve ventral MFK ile PSK arasında azalmış bağlantısallık tespit edilmiştir. Yazarlar bu sonuçlar ile, posterior ve ventral MFK'nin görev sırasında artmış, dinlenim halinde ise azalmış aktivitesinin resiprokal etkisine dikkat çekmişler ve bu değişikliklerin OKB'nin erken belirteçleri olabileceğini öne sürmüşlerdir (97).

ÇKİG görevi kullanılarak yapılmış iMRG çalışmalarının bulguları ile bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bir takım farklılıklar göstermektedir. Görev ile ilgili davranışsal verilere bakıldığında, yukarıda bahsedilen tüm çalışmalarda, her ne kadar gruplar arasında interferans ve kontrol koşulları ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı farklar olduğu gösterilmişse de, interferans etkisini gösteren, grup içi interferans ve kontrol koşulu farklarının gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. İnterferans etkisi ile ilgili olarak, bizim çalışmamızda da grup içi interferans ve kontrol koşulu yanıt süresi farkları, gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ancak, diğer çalışmalardan farklı olarak, grup içi interferans ve kontrol koşulu hata sayısı farklarını, gruplar arasında karşılaştırdığımızda anlamlı farklılıkların olduğunu tespit ettik. Bununla beraber, bu bulgunun nöral bağlantıları ile ilgili olarak, grup içi interferans ve kontrol koşulu arasındaki işlevsel görüntüleme verilerini gruplar arasında karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Görüntüleme bulguları bakımından da elde ettiğimiz bulgular, daha önceki çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir. Bu durumun birkaç nedeni olabilir. Birincisi önceki iki çalışmada (95,96), OKB hastalarının çoğunda ilaç kullanımının olduğu bildirilmiştir. İlaç kullanımının beyin bağlantısallık ağları ve aktivite değişiklikleri üzerine etkisinin olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (6,55,67,83). İkinci neden hastalık süresi olabilir. Çoğunlukla uzun süre ilaç kullanımı ile birlikte olan hastalık süresinin uzunluğu, görüntüleme bulgularını etkileyebilecek bir diğer faktördür (71,73,75). Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların ortalama hastalık süresinin, erişkin grupta yapılan diğer iki çalışmadaki hastaların ortalama hastalık sürelerine göre daha kısa olduğu dikkat çekmiştir (Bizim çalışmamız: 5.36±6.47, Yücel ve ark: 13.4±11.3, Cocchi ve ark: 14.8±10.9). Çalışmamızda, OKB grubunun görece olarak kısa hastalık süresine sahip olmaları dikkate

alınması gereken bir faktör olarak sayılabilir. Üçüncüsü ise, bu iki çalışmada da (95,96) OKB hastalarının toplam YBOKÖ puanlarının, bizim çalışmamızdaki hastaların toplam YBOKÖ puanlarından belirgin şekilde düşük olmasıdır (Bizim çalışmamız: 28.31 ± 4.00 , Yücel ve ark: 16.3 ± 5.7 , Cocchi ve ark: 16.5 ± 5.9). Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, ilaç kullanımı ve eştanının olması dışlama ölçütü olarak alınmamıştır (97). OKB grubunu, eştanısı ve ilaç kullanımı olmayan (9'u hiç ilaç tedavisi almamış) hastalardan oluşturmuş olmamız, hastalığa özgü nöral bağlantıların tespit edilmesi konusunda araştırmamızı güçlü kılmaktadır.

Kısıtlılıklar

Araştırmamızın birkaç önemli kısıtlılığı bulunmaktadır. İlk olarak, OKB'de çok çeşitli belirtilerin görülebilmesi ve farklı belirtilerin farklı beyin bölgeleri ile ilişkili olabileceği düşüncesinden hareketle, bazı araştırmalarda OKB hastaları, belirtilere göre gruplandırılmıştır ve bu grupların görüntüleme bulguları üzerindeki farklılıklarına dikkat çekilmiştir. Belirtilere göre hastaların ayrılıp, farklı belirtiler ile ilişkili görüntüleme bulgularının sağlıklı olarak incelenebilmesi için çalışmamıza dâhil ettiğimiz hasta sayısı yetersizdir. Bir diğer kısıtlılık, araştırmada kullandığımız görev performansı, katılımcıların zekâ seviyelerine göre değişkenlik gösterebilir. Her ne kadar yapılan görüşmelerde katılımcıların hiçbirisinde mental retardasyon düşünülmemiş olsa da, katılımcılara IQ testi yapılmamış ve dolayısıyla gruplar arası eşleştirmede IQ seviyesi ölçüt olarak alınmamıştır. Araştırma tasarımıımızda, tüm katılımcılara görüşmeler tamamlandıktan sonra görüntüleme kayıtları sırasında uygulanacak olan görev ayrıntılı olarak anlatılmış ve kayıtlar başlamadan önce, katılımcının görevi tam olarak anladığından emin olmak için bilgisayar üzerinde pratik yaptırılmıştır. Daha önceki çalışmalarda bazı hastalarda uzun süre elini tuşların üzerinde tutmaktan kaynaklanan olumsuz durumların (örn. uyuşma) (96), katılımcıların hem konforunu hem de görev sırasındaki performansını olumsuz etkileyebileceği düşüncesinden hareketle, ilk iki oturumda görev sırasındaki iMRG kayıtları, son oturumda ise dinlenme durumu kayıtları alınmıştır. Bununla ilgili olarak, Pujol ve arkadaşları (1999), OKB hastalarında yürütücü işlev görevi sırasındaki beyin aktivite değişikliklerini araştırdıkları çalışmalarında, deney öncesi ve sonrası dinlenme hali kayıtlarını alarak bunlar arasındaki farkları hasta ve sağlıklı gruplar arasında karşılaştırmışlardır. Sağlıklı kontrol grubunda görev sonrasındaki dinlenme durumu frontal korteks aktivitesi, görev öncesindeki dinlenme durumuna dönerken; OKB grubunda, görev

sırasında tespit edilmiş olan artmış aktivitenin, görev sonrasındaki dinlenme durumunda da devam ettiği, ilk dinlenme durumuna dönmediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar ile yazarlar OKB’de artmış beyin aktivitesinin dinlenme durumunda baskılanması ile ilgili yetersizliğe dikkat çekmişlerdir (83). Bu bağlamda, çalışmamızda elde ettiğimiz dinlenme durumu iMRG verileri, öncesinde uygulanmış olan görev temelli oturumlardan etkilenmiş olabilir. Bir diğer kısıtlılık ise, araştırmamıza OKB’ye özgü nöral bağlantıları tespit etmek amacıyla, ilaç kullanımı ve eştanısı olmayan hastaların dâhil edilmiş olmasıdır. OKB’de eştanının %50’lere yakın olduğu dikkate alınırsa, elde ettiğimiz bulgular genel toplumdaki ya da poliklinikteki OKB hastalarının nörobiyolojik mekanizmalarının anlaşılmasında yeterli olmayabilir.

Sonuç

Çalışmamızda, görüntüleme bulguları olarak, OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre, dinlenme durumunda yürütücü kontrol ağının ventral bileşeninde medial frontal bölgede (medial ve superior frontal giruslar) bağlantısallıkta azalma; kontrol koşulu sırasında, supramarginal girus, prekuneus, OFG ve OTG’de aktivite azalması; interferans koşulu sırasında ise prekuneus, sol inferior parietal lobül (supramarginal), OTG, sol kaudat nükleus ve sol SMA’da aktivite azalması saptanmıştır. Araştırmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular, OKB’nin patofizyolojisinde orbito-fronto-striatal bölgelerin yanı sıra supramarginal girus, prekuneus, SMA, OFG, OTG gibi dorsal beyin bölgelerinin de rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Bu sonuçlar ayrıca, yürütücü kontrol ağının OKB’nin nörobiyolojisinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. İleriye yönelik olarak, benzer çalışma grupları ile takip çalışmalarının yapılması, tedavi ile işlevsel bağlantısallık ve aktivite değişikliklerinin gösterilmesinde önemli rol oynayabilir. Ayrıca, bu çalışmalara, ak madde yapısal bağlantısallıkları hakkında fikir veren difüzyon tensör görüntüleme tekniklerinin eklenmesi halinde, işlevsel ve yapısal bağlantısallıklar arasındaki ilişkilerin tespit edilebilmesi ve OKB’nin nörobiyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi mümkün olabilecektir.

VI. KAYNAKLAR

1-Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br. J. Psychiatry* 1998; 173: 26–37.

2-Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, Contreras-Rodríguez O, Real E, Segalàs C, Blanco-Hinojo L, Menchon JM, Soriano-Mas C. Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb 15;73(4):321-8.

3-Hou JM, Zhao M, Zhang W, Song LH, Wu WJ, Wang J, Zhou DQ, Xie B, He M, Guo JW, Qu W, Li HT. Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives. *J Psychiatry Neurosci*. 2014 Sep; 39(5):304-11.

4-Cheng Y, Xu J, Nie B, Luo C, Yang T, Li H, Lu J, Xu L, Shan B, Xu X. Abnormal resting-state activities and functional connectivities of the anterior and the posterior cortexes in medication-naïve patients with obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*. 2013 Jun 28;8(6):e67478.

5-Göttlich M, Krämer UM, Kordon A, Hohagen F, Zurowski B. Decreased limbic and increased fronto-parietal connectivity in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014 Nov;35(11):5617-32.

6-Shin DJ, Jung WH, He Y, Wang J, Shim G, Byun MS, Jang JH, Kim SN, Lee TY, Park HY, Kwon JS. The effects of pharmacological treatment on functional brain connectome in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr 15;75(8):606-14.

7-Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, Deus J, Alonso P, Yücel M, Pantelis C, Menchon JM, Cardoner N. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Nov; 66(11):1189-200.

8-Hou J, Wu W, Lin Y, Wang J, Zhou D, Guo J, Gu S, He M, Ahmed S, Hu J, Qu W, Li H. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study. *J Affect Disord*. 2012 May; 138(3):313-21.

9-Ping L, Su-Fang L, Hai-Ying H, Zhang-Ye D, Jia L, Zhi-Hua G, Hong-Fang X, Yu-Feng Z, Zhan-Jiang L. Abnormal Spontaneous Neural Activity in Obsessive-Compulsive Disorder: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *PLoS One*. 2013 Jun 27;8(6):e67262.

10-van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartkamp J, Barkhof F, van Dyck R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Mar;62(3):301-9.

11-Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Tomita M, Masuda Y, Yoshioka K, Kuroki T, Kanba S. Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res*. 2009 May;43(8):784-91.

12-Del Casale A, Rapinesi C, Kotzalidis GD, De Rossi P, Curto M, Janiri D, Criscuolo S, Alessi MC, Ferri VR, De Giorgi R, Sani G, Ferracuti S, Girardi P, Brugnoli R. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: An activation likelihood estimate meta-analysis of fMRI studies. *World J Biol Psychiatry*. 2015; Dec 7:1-16.

13-Bush G, Shin LM. The Multi-Source Interference Task: an fMRI task that reliably activates the cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network. *Nat. Protoc*. 2006; 1, 308–313.

14-Tükel R. Alkın T. Anksiyete Bozuklukları, Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:4, Ankara, 1. Baskı, Kasım 2006.

15-Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2009;374:491-9.

16-American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013. Washington, DC.

17-Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical Features and Phenomenology of Obsessive Compulsive disorder, *Psychiatric Annals*. 1989; 19: 67–73.

18-Foa EB, Kozak MJ. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 90–96.

19-Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2002;360:397-405.

20-Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *J Psychiatr Res* 2004;38:403–11.

21-Özbebit Ö. Bilişsel Açıdan Farklı Obsesyonlara Sahip Obsesif Kompulsif Hastalarda Magnetik Rezonans Spektroskopisi Bulguları. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2009. Yüzüncü Yıl Üniversitesi.

22-American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). 2000. Washington, DC.

23-Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:593-602.

24-Geller D. Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 2006; 29: 353–70.

25-Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C, Kılıçkap Z, Özbek H, Akyüz G ve ark. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi. Dilek Matbaası, 1995, Sivas.

26-Çilli AS, Telcioğlu M, Akın R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve month prevalence of obsessive compulsive disorder in Konya, Turkey. *Comp Psychiatry*, 2004; 45: 367– 374.

27-Deniz F. Manisa İl Merkezinde Obsesif Kompulsif Bozukluk Yaygınlığının ve İlişkili Etmenlerin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, 2005. Celal Bayar Üniversitesi.

28-Bogetto F, Venturello S, Albert U, Mania G, Ravizza L. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 434-41.

29-Tükel R, Polat A, Genç A, Bozkurt O, Atlı H. Gender-related differences among the Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2004; 45: 362-6.

30-Steketee G, Barlow D. Obsessive-compulsive disorder. In: Barlow DH, ed. *Anxiety and its disorders*. 2nd edn. New York: Guilford, 2002; 516–50.

31-Torres A, Prince M, Bebbington P. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Comorbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1978–85.

32-Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry*. 1989; 1: 27-36.

33-Baxter LR, Schwartz JM, Guze BH, Szuba MP. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: seeking the mediating neuroanatomy. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (ed.) *Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management*, 2nd ed. Chicago; Year Book Medical, 1990, s. 167–88.

34-Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2008; 32: 525– 549.

35-Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N. Distinct neural correlates of washing, checking and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004; 61: 564–576.

36-Karakaş HM, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Kognitif Nörobilimler. 2008; 45: 977–1012.

37-Goebel R. *Physiological Principles of fMRI, Clinical Functional MRI*. 2007; 2: 17-19.

38-Broyd SJ, Helps SK, Sonuga-barke EJS. Attention-Induced Deactivations in Very Low Frequency EEG Oscillations: Differential Localisation According to ADHD Symptom Status. *PLoS ONE*. 2011; 6(3), 1-8.

39-Stevens AA, Tappan SC, Garg A, Fair DA. Functional brain network modularity captures inter- and intra-individual variation in working memory capacity. *PLoS ONE*. 2012; 7(1), e30468.

40-Raichle ME. The Brain's Dark Energy. *Sci Am*. 2010; 302, 44-49.

41-Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *PNAS*. 2001; 98, 676–682.

42-Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8, 700–711.

43-Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *NeuroImage*. 1998; 7, 119–132.

44-Biswal B, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR in Biomed*. 1997; 10, 165–170.

45-Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995; 34, 537–541.

46-Tomasi D, Volkow ND. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Mol Psychiatry*. 2012; 17, 841-854.

47-Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3, 201–215.

48-Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007; 27(9), 2349– 2356.

49-Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *PNAS*. 2003; 100, 253–25.

50-Zhang T, Wang J, Yang Y, Wu Q, Li B, Chen L, Yue Q, Tang H, Yan C, Lui S, Huang X, Chan RC, Zang Y, He Y, Gong Q. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Jan;36(1):23-31.

51-Beucke JC, Sepulcre J, Eldaief MC, Sebold M, Kathmann N, Kaufmann C. Default mode network subsystem alterations in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 2014 Nov;205(5):376-82.

52-Anticevic A, Hu S, Zhang S, Savic A, Billingslea E, Wasyluk S, Repovs G, Cole MW, Bednarski S, Krystal JH, Bloch MH, Li CS, Pittenger C. Global resting-state functional

magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr 15;75(8):595-605.

53-Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, Linnman C, Zschenderlein K, Endrass T, Kaufmann C, Kathmann N. Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jun;70(6):619-29.

54-Sakai Y, Narumoto J, Nishida S, Nakamae T, Yamada K, Nishimura T, Fukui K. Corticostriatal functional connectivity in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 2011 Oct;26(7):463-9.

55-Kang DH, Jang JH, Han JY, Kim JH, Jung WH, Choi JS, Choi CH, Kwon JS. Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jan 10;40:340-6.

56-Posner J, Marsh R, Maia TV, Peterson BS, Gruber A, Simpson HB. Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jun;35(6):2852-60.

57-Tian L, Meng C, Jiang Y, Tang Q, Wang S, Xie X, Fu X, Jin C, Zhang F, Wang J. Abnormal functional connectivity of brain network hubs associated with symptom severity in treatment-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: A resting-state functional MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015; 3;66:104-11

58-Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2000 Jul-Oct;34(4-5):317-24.

59-Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, Stein DJ, Lang PJ, Goodman WK. Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2003 Oct 1;54(7):751-6.

60-Schienle A, Schäfer A, Stark R, Walter B, Vaitl D. Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Int J Psychophysiol*. 2005 Jul;57(1):69-77.

61-Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2008 Sep;33(5):405-12.

62-Baioui A, Pilgramm J, Merz CJ, Walter B, Vaitl D, Stark R. Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Front Hum Neurosci*. 2013 Apr 22;7:143.

63-Simon D, Kaufmann C, Müsch K, Kischkel E, Kathmann N. Fronto-striato-limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder during individually tailored symptom provocation. *Psychophysiology*. 2010 Jul 1;47(4):728-38.

64-Simon D, Adler N, Kaufmann C, Kathmann N. Amygdala hyperactivation during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder and its modulation by distraction. *Neuroimage Clin*. 2014 Mar 26;4:549-57.

65-Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Isomura K, Nakagawa A, Kanba S. Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jan 10;40:160-6.

66-Agarwal SM, Jose D, Baruah U, Shivakumar V, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, Mataix-Cols D, Reddy YC. Neurohemodynamic Correlates of Washing Symptoms in Obsessive-compulsive Disorder: A Pilot fMRI Study Using Symptom Provocation Paradigm. *Indian J Psychol Med*. 2013 Jan;35(1):67-74.

67-Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O, Kanba S. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2005 Apr 15;57(8):901-10.

68-Morgiève M, N'Diaye K, Haynes WI, Granger B, Clair AH, Pelissolo A, Mallet L. Dynamics of psychotherapy-related cerebral haemodynamic changes in obsessive compulsive disorder using a personalized exposure task in functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*. 2014 May; 44(7):1461-73.

69-Olatunji BO, Ferreira-Garcia R, Caseras X, Fullana MA, Wooderson S, Speckens A, Lawrence N, Giampietro V, Brammer MJ, Phillips ML, Fontenelle LF, Mataix-Cols D. Predicting response to cognitive behavioral therapy in contamination-based obsessive-compulsive disorder from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2125-37.

70-Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD, Mamourian AC. Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):901-9.

71-Marsh R, Horga G, Parashar N, Wang Z, Peterson BS, Simpson HB. Altered activation in fronto-striatal circuits during sequential processing of conflict in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Apr 15; 75(8):615-22.

72-Tolin DF, Witt ST, Stevens MC. Hoarding disorder and obsessive-compulsive disorder show different patterns of neural activity during response inhibition. *Psychiatry Res*. 2014 Feb 28;221(2):142-8.

73-Berlin HA, Schulz KP, Zhang S, Turetzky R, Rosenthal D, Goodman W. Neural correlates of emotional response inhibition in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2015 Nov 30;234(2):259-64.

74-Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M. A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psychiatry Res*. 2005 Jul 30;139(2):101-14.

75-Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Togao O, Yoshioka K, Tomita M, Kuroki T, Kanba S. Duration effect of obsessive-compulsive disorder on cognitive function: a functional MRI study. *Depress Anxiety*. 2009;26(9):814-23.

76-van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Witter MP, Merkelbach J, Cath DC, van Balkom AJ, van Oppen P, van Dyck R. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug;62(8):922-33.

77-Schlösser RG, Wagner G, Schachtzabel C, Peikert G, Koch K, Reichenbach JR, Sauer H. Fronto-cingulate effective connectivity in obsessive compulsive disorder: a study with fMRI and dynamic causal modeling. *Hum Brain Mapp.* 2010 Dec;31(12):1834-50.

78-Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakao T, Nakatani E, Togao O, Yoshizato C, Yoshioka K, Tomita M, Kanba S. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res.* 2008 Aug 30;163(3):236-47.

79-Gu BM, Park JY, Kang DH, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, Choi CH, Lee JM, Kwon JS. Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain.* 2008 Jan;131(Pt 1):155-64.

80-Han JY, Kang DH, Gu BM, Jung WH, Choi JS, Choi CH, Jang JH, Kwon JS. Altered brain activation in ventral frontal-striatal regions following a 16-week pharmacotherapy in unmedicated obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci.* 2011 May; 26(5):665-74.

81-Vriend C, de Wit SJ, Remijnse PL, van Balkom AJ, Veltman DJ, van den Heuvel OA. Switch the itch: a naturalistic follow-up study on the neural correlates of cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2013 Jul 30;213(1):31-8.

82-Page LA, Rubia K, Deeley Q, Daly E, Toal F, Mataix-Cols D, Giampietro V, Schmitz N, Murphy DG. A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2009 Dec 30;174(3):202-9.

83-Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Pifarré J, Capdevila A, Vallejo J. Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999 Apr 1;45(7):891-7.

84-Woon FL, Allen MD, Miller CH, Hedges DW. The functional magnetic resonance imaging-based verbal fluency test in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase.* 2012;18(5):424-40.

85-Koch K, Wagner G, Schachtzabel C, Peikert G, Schultz CC, Sauer H, Schlösser RG. Aberrant anterior cingulate activation in obsessive-compulsive disorder is related to task complexity. *Neuropsychologia.* 2012 Apr; 50(5):958-64.

86-de Veries FE, de Wit SJ, Cath DC, van der Werf YD, van der Borden V, van Rossum TB, van Balkom AJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, van den Heuvel OA. Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 1;76(11):878-87.

87-van den Heuvel OA, Mataix-Cols D, Zwitter G, Cath DC, van der Werf YD, Groenewegen HJ, van Balkom AJ, Veltman DJ. Common limbic and frontal-striatal disturbances in patients with obsessive compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. *Psychol Med*. 2011 Nov;41(11):2399-410.

88-Rotge JY, Langbour N, Dilharreguy B, Bordessoulles M, Guehl D, Bioulac B, Martin-Guehl C, Jaafari N, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P. Contextual and behavioral influences on uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Cortex*. 2015 Jan; 62:1-10.

89-Jung WH, Kang DH, Han JY, Jang JH, Gu BM, Choi JS, Jung MH, Choi CH, Kwon JS. Aberrant ventral striatal responses during incentive processing in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 May; 123(5):376-86.

90-Figee M, Vink M, de Geus F, Vulink N, Veltman DJ, Westenberg H, Denys D. Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 May 1;69(9):867-74.

91-Choi JS, Shin YC, Jung WH, Jang JH, Kang DH, Choi CH, Choi SW, Lee JY, Hwang JY, Kwon JS. Altered brain activity during reward anticipation in pathological gambling and obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*. 2012;7(9):e45938.

92-Kaufmann C, Beucke JC, Preuß F, Endrass T, Schlagenhauf F, Heinz A, Juckel G, Kathmann N. Medial prefrontal brain activation to anticipated reward and loss in obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage Clin*. 2013 Jan 17; 2:212-20.

93-Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, Taylor SF. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 1;57(3):287-94.

94-Stern ER, Welsh RC, Fitzgerald KD, Gehring WJ, Lister JJ, Himle JA, Abelson JL, Taylor SF. Hyperactive error responses and altered connectivity in ventromedial and frontoinsular cortices in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Mar 15;69(6):583-91.

95-Cocchi L, Harrison BJ, Pujol J, Harding IH, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Functional alterations of large-scale brain networks related to cognitive control in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp.* 2012 May;33(5):1089-106.

96-Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, Clarke K, Phillips ML, Kyrios M, Velakoulis D, Pantelis C. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Aug;64(8):946-55.

97-Fitzgerald KD, Stern ER, Angstadt M, Nicholson-Muth KC, Maynor MR, Welsh RC, Hanna GL, Taylor SF. Altered function and connectivity of the medial frontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2010 Dec 1;68(11):1039-47.

98-Hamilton MAX. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959; 32(1), 50-55.

99-Yazici MK, Demir B, Tanriverdi N, Karaagaoglu E, Yolaç P. Hamilton anxiety rating scale: interrater reliability and validity study. *Turk Psikiyatri Derg.* 1998; 9, 114-117.

100-Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1967; 6, 278-296.

101-Akdemir A, Orsel S, Dag I, Turkcapar H, Iscan N, Ozbay H. Validity, reliability and clinical use of Hamilton depression rating scale. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi (İn Turkish).* 1996;4,251-9.

102-Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire. *Psychopharmacol Bull.* 1993; 29(2), 321-326.

103-Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9(1), 97-113.

104-First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). American Psychiatric Press, Inc. 1996. Washington, D.C.

105-Öztürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız MDA, Köroğlu E. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin (SCID-I) Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999; 12, 233-6.

106-Guy W. Clinical global impression scale. The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. Volume DHEW. 1976; Publ No ADM 76, 338, 218-222.

107-Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996; 11, 89-95.

108-Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Charney DS. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46(11), 1006-1011.

109-Karamustafalıoğlu KO, Üçışık AM, Ulusoy M. YaleBrown obsesyon-kompülsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Bursa Savaş Ofset*. 1993; s. 86.

110-Neziroglu FA, McKay D, Yaryura-Tobias JA, Stevens KP, Todaro J. The Overvalued Ideas Scale: development, reliability and validity in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther*. 1999; 37, 881-902.

111-Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008; 453, 869-878.

112-Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 1995; 2, 189-210.

113-Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001; 14(3):140-51.

114-Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage*. 2001 Dec;14(6):1370-86.

115-Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13, 415-421.

116-Sohn MH, Ursu S, Anderson JR, Stenger VA, Carter, CS. The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97, 13448-13453.

117-van den Heuvel OA, Groenewegen HJ, Barkhof F, Lazeron RH, van Dyck R, Veltman DJ. Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *NeuroImage*. 2003; 18, 367–374.

118-Bunge SA, Hazeltine E, Scanlon MD, Rosen AC, Gabrieli JD. Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage* 2002; 17: 1562–71.

119-Valente Jr AA, Miguel EC, Castro CC, Amaro Jr E, Duran FL, Buchpiguel CA, Chitnis X, McGuire PK, Busatto GF. Regional gray matter abnormalities in obsessive–compulsive disorder: a voxelbased morphometry study. *Biol Psychiatry*. 2005; 58, 479–487.

120-van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. The major symptom dimensions of obsessive–compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*. 2009; 132, 853–868.

121-Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006; 129:564-83.

122-Woolley J, Heyman I, Brammer M, Frampton I, McGuire P, Rubia K. Reduced activation during inhibitory control in task-specific brain regions in paediatric OCD. *Br J Psychiatry*. 2008; 192, 25–31.

123-Russ MO, Mack W, Grama CR, Lanfermann H, Knopf M. Enactment effect in memory: evidence concerning the function of the supramarginal gyrus. *Exp. Brain Res*. 2003; 149, 497–504.

124-Sirigu A, Duhamel JR, Cohen L, Pillon B, Dubois B, Agis Y. The mental representation of hand movements after parietal cortex damage. *Science*. 1996; 273, 1564–1568.

125-Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, Vallejo J. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:720–730.

126-Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Aouizerate B, Burbaud P. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: An anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:686–691.

127-Tamm L, Menon V, Reiss AL. Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Am J Psychiatry*. 2006; 163, 1033–1043.

128-Lau HC, Rogers RD, Haggard P, Passingham RE. Attention to intention. *Science*. 2004; 303(5661), 1208–1210.

129-Isoda M, Hikosaka O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat Neurosci*. 2007; 10(2), 240–248.

130-Nachev P, Wydell H, O'Neill K, Husain M, Kennard C. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage*. 2007; 36(Suppl 2), T155–163.

131-Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and presupplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(11), 856–869.

132-Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*. 1993; 116 (Pt 1): 243–266.

133-Rushworth MF, Hadland KA, Paus T, Sipila PK. Role of the human medial frontal cortex in task switching: A combined fMRI and TMS study. *J Neurophysiol*. 2002; 87(5), 2577–2592.

134-Floden D, Stuss DT. Inhibitory control is slowed in patients with right superior medial frontal damage. *J Cogn Neurosci*. 2006; 18(11), 1843–1849.

135-Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O. Effects of local inactivation of monkey medial frontal cortex in learning of sequential procedures. *J Neurophysiol*. 1999; 82(2), 1063–1068.

136-Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S. Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex*. 2007; 17(4), 826–838.

137-Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuro-Psychopharmacol*. 2006; 9:95–100.

138-Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1603-11.

139-Visser M, Jefferies E, Embleton KV. Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. *J Cogn Neurosci*. 2012; 24:1766-78.

140-Rajender G, Bhatia MS, Kanwal K. Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naive obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124:152-61.

141-Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*. 2000;28:343-7.

142-Baldan Ramsey LC, Xu M, Wood N, Pittenger C. Lesions of the dorsomedial striatum disrupt prepulse inhibition. *Neuroscience* 2011;180:222–8.

143-Hoenig K, Hochrein A, Quednow BB, Maier W, Wagner M. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1153–8.

144-Zarei M, Mataix-Cols D, Heyman I. Changes in gray matter volume and white matter microstructure in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2011;70:1083-90.

145-Narayanaswamy JC, Jose DA, Kalmady SV. Clinical correlates of caudate volume in drug-naive adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2013; 212:7-13.

VII. EKLER

Ek-1 Çalışmaya katılan hastalar için bilgilendirilmiş onam formu

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

1. Bölüm (AYDINLATMA)

Bu araştırmaya katılmadan önce bu bilgilendirme sayfasını dikkatle okuyunuz.

Obsesyon (takıntı) olarak adlandırılan, istenmeden gelen ve belirgin sıkıntıya neden olan, yineleyici ve ısrarlı düşünceler ve kompulsiyon (zorlantı) olarak adlandırılan, belli kurallara göre uygulanması gereken, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı, yineleyici davranışların olduğu hastalık obsesif kompulsif bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Psikiyatrik muayeneniz sırasında sizde bu hastalık saptanmıştır.

Bu araştırmada, sizde saptanan psikiyatrik hastalık ile çocukluk döneminizdeki ruhsal durumunuz ve aile yaşantınız arasındaki ilişkisinin ve bu hastalığın sizin bugünkü yaşam kaliteniz üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu araştırmanın bir diğer amacı, psikiyatrik hastalığınız ile beynin işleyişindeki aksamalar arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Bu incelemeler hastalığınıza yönelik psikiyatri kliniğinde yürütülecek olan tedaviyi etkilemeyecektir. Araştırmaya katılmanız, obsesif kompulsif bozukluğun belirtilen etkenlerle ilişkisini araştırmamıza imkân sağlayarak bu hastalığın daha kapsamlı değerlendirilmesine, hastalığınızın neden olduğu beyindeki işlev bozukluklarının tanınmasına ve gelecekte daha etkin tedavi olanaklarının bulunmasına katkıda bulunacaktır.

Size bu araştırmada yer almanızı teklif ediyoruz. Eğer bu araştırmada yer almayı kabul ederseniz, size İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalında bir takım ölçekler uygulanacaktır.

Size ayrıca, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalında, beyninizin yapısı ve işlevlerinin incelenmesi, radyoloji görüntüleri ve raporlarıyla ilgili veri tabanı oluşturulması amacıyla sizin için uygun olan ilaç tedavisine başlamadan önce ve tedavinizin 3. ayında her biri yaklaşık ½ saat sürecek olan beyin görüntüleme tetkikleri yapılacaktır. Yapılacak görüntüleme işleminin adı işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (iMRG) dir. iMRG yöntemi ile, görev ve dinlenme durumunda hangi beyin bölgelerinin aktiflendiği belirlenebilmektedir. Bu kayıta da MR cihazı içerisinde size verilen görevi yerine getirirken

beyninizde oluşan aktivasyon belirlenecektir. iMRG kaydı yaklaşık 30 dakika sürecektir. iMRG kayıtlamasının size vereceği bir zarar bulunmamaktadır. MR cihazı size radyasyon vermemekte, beyin ya da diğer fonksiyonlarınızı etkilememektedir. Sonuç olarak, araştırmaya katılmanız sizin için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

Tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, isminiz saklı tutulacak; etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse size ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek; araştırmada sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek; eğer bir sosyal güvenlik kurumuna bağlı iseniz, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada yer aldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılmaya yazılı onay vermeyi kabul etseniz dahi, araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan çıkmakta özgür olduğunuzu bilmelisiniz. Araştırmaya katılmayı kabul etmediğiniz ya da önce kabul edip ileride vazgeçtiğiniz takdirde, bu kararınız takip ve tedavilerinizi etkilemeyecek; tedavileriniz en iyi şekilde sürdürülecektir.

Yapılacak olan incelemeler, beden ya da ruh sağlığınız açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

Çalışmayla ilgili sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir; daha fazla bilgi almak isterseniz Prof. Dr. Raşit Tükel ile 0212 414 20 00 / 32374 no'lu telefondan bağlantı kurabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Konu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı, soyadı, imzası, adresi ve telefon numarası

Açıklamaları yapan araştırmacının adı, soyadı ve imzası

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı, soyadı, imzası ve görevi

2. Bölüm (KATILIMCININ BEYANI)

Dr. Hasan Bakay tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya ‘katılımcı’ olarak davet edildim.

Eğer bu çalışmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

Bu araştırmada elde edilecek bilgilerin resmi kurumlar ve etik kurullar tarafından gerekirse incelenebileceği konusunda bilgilendirildim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ek parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bu masraflar kendi sosyal güvenlik kurumumdan da talep edilmeyecektir. Bu çalışma için bana herhangi bir ücret ödenmeyeceği bilgisine de sahibim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte 0212 414 20 00 / 31885 ya da 534 7152103 numaralı telefonda Dr. Hasan Bakay’ı veya mesai saatleri içinde 0212 4142000 / 32374 numaralı telefonda Prof. Dr. Raşit Tükel’i arayabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekimimle olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda bu çalışmaya ‘katılımcı’ olarak katılma kararını aldım. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı Soyadı:

Ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Görevi:

Ek-2 Çalışmaya katılan sağlıklı kontroller için bilgilendirilmiş onam formu**GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU****1. Bölüm (AYDINLATMA)**

İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Fizyoloji Anabilim Dallarında yürütülmekte olan bu araştırmada, obsesif kompulsif bozukluk hastaları nöropsikolojik ve nöroradyolojik açıdan incelenecektir. Bu araştırmayla obsesif kompulsif bozukluk hastalarının beyindeki işlev bozukluklarının tanınması ve bu konudaki bilgilerimizin artırılması amaçlanmaktadır. Elde edeceğimiz sonuçlarla, gelecekte daha etkin tedavi olanaklarının bulunmasına katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Bu araştırmada, obsesif kompulsif bozukluk hastalarının çocukluk döneminizdeki ruhsal durumları, aile yaşantıları ve beyin işlevlerinin sağlıklı kişilerden farklı olup olmadığının anlaşılması için, psikiyatrik bir hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun da incelenmesi planlanmıştır.

Size bu araştırmanın sağlıklı kontrol grubunda yer almanızı teklif ediyoruz. Eğer bu araştırmada yer almayı kabul ederseniz, size İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalında bir takım ölçekler uygulanacaktır.

Size ayrıca, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalında, beyninizin yapısı ve işlevlerinin incelenmesi, radyoloji görüntüleri ve raporlarıyla ilgili veri tabanı oluşturulması amacıyla yaklaşık ½ saat sürecek olan beyin görüntüleme tetkikleri yapılacaktır. Yapılacak işlemin adı işlevsel manyetik rezonans görüntülemedir (iMRG). iMRG yöntemi ile, görev ve dinlenme durumunda hangi beyin bölgelerinin aktiflendiği belirlenebilmektedir. Bu kayıta da MR cihazı içerisinde size verilen görevi yerine getirirken beyninizde oluşan aktivasyon belirlenecektir. iMRG kaydı yaklaşık 30 dakika sürecektir. iMRG kayıtlamasının size vereceği bir zarar bulunmamaktadır. MR cihazı size radyasyon vermemekte, beyin ya da diğer

fonksiyonlarınızı etkilememektedir. Sonuç olarak, araştırmaya katılmanız sizin için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

Tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, isminiz saklı tutulacak; etik kurullar ve resmi makamlar gerekirse size ait araştırmayla ilgili tıbbi bilgilere ulaşabilecek; araştırmada sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu size bildirilecektir.

Araştırma amacıyla yapılacak yukarıda belirtilen tetkikler için sizden bir ücret talep edilmeyecek; eğer bir sosyal güvenlik kurumuna bağlı iseniz, söz konusu kuruma bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Aynı zamanda da, çalışmada yer aldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılmaya yazılı onay vermeyi kabul etmeniz dahi, araştırmanın herhangi bir döneminde araştırmadan çıkmakta özgür olduğunuzu bilmelisiniz.

Yapılacak olan incelemeler, beden ya da ruh sağlığınız açısından herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

Çalışmayla ilgili sorularınızı tetkikleri yapan araştırmacılara yöneltebilir; daha fazla bilgi almak isterseniz Prof. Dr. Raşit Tükel ile 0212 414 20 00 / 32374 no'lu telefondan bağlantı kurabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Konu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı, soyadı, imzası, adresi ve telefon numarası

Açıklamaları yapan araştırmacının adı, soyadı ve imzası

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı, soyadı, imzası ve görevi

2. Bölüm (KATILIMCININ BEYANI)

Dr. Hasan Bakay tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu çalışma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya 'katılımcı' olarak davet edildim.

Eğer bu çalışmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu çalışma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Bu araştırmada elde edilecek bilgilerin resmi kurumlar ve etik kurullar tarafından gerekirse incelenebileceği konusunda bilgilendirildim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir ek parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bu masraflar kendi sosyal güvenlik kurumumdan da talep edilmeyecektir. Bu çalışma için bana herhangi bir ücret ödenmeyeceği bilgisine de sahibim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte 0212 414 20 00 / 31885 ya da 534 7152103 numaralı telefondan Dr. Hasan Bakay'ı veya mesai saatleri içinde 0212 4142000-32374 numaralı telefondan Prof. Dr. Raşit Tükel'i arayabileceğimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Çalışmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bana herhangi bir olumsuz yansıması olmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda bu çalışmaya 'katılımcı' olarak katılma kararını aldım. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı Soyadı:

Ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası:

Görevi:

Ek-3 Yarı yapılandırılmış görüşme formu

HASTA TAKİP FORMU

Sıra no:

Ad ve soyad:

Tarih:

Adres:

Tel:

1) Sıra No:

2) Cinsiyet

1) Kadın

2) Erkek

3) Yaş:

4) Kardeş sayısı (kendisi dahil):

5) Kendisi kaçınıcı kardeş:

6) Medeni durum:

1) Evli

2) Bekar

3) Ayrılmış

7) Eğitim:

1) Yok

2) İlk

3) Orta

4) Lise

5) Yüksek

8) Eğitim (yıl olarak):

9) Meslek:

1) Köylü / çiftçi

2) İşçi

3) Memur

4) Esnaf / tüccar

5) Profesyonel / serbest

6) Ev kadını

7) Öğrenci

8) Yok

10) Çalışma durumu:

1) Çalışıyor

2) Hastalığı nedeniyle çalışmıyor

3) Başka nedenlerle çalışmıyor (öğrenci, emekli vb.)

11) Psikiyatriste başvuru nedeni:

1) OKB

2) Başka bir hastalık (belirtiniz)

12)

1) Daha önce OKB tanısı konulmuş

2) İlk başvuru

13) Klinik olarak anlamlı obsesif-kompulsif belirtilerin başladığı yaş:

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

15) Hastalık süresi (klinik olarak anlamlı obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerinin başladığı tarihten bugüne kadar geçen zaman):

16) Bugün itibariyle obsesif kompulsif belirtilerin kesintisiz olarak devam edegeldiği süre:

17) Gidiş boyutu:

- 1) Epizodik (tam düzelme var) 2) Epizodik (kısmi remisyon var)
- 3) Sürekli (arada düzelmeler görülen) 4) Sürekli (değişmeyen)
- 5) Sürekli (giderek kötüleşen)

18) Epizodik gidişli ise:

- 1) Ailede duygudurum bozukluğu yok ()
- 2) Ailede duygudurum bozukluğu var ()

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

..... /

- 19) 1) İçgörüsü tam olan
- 2) İçgörüsü az olan

DSM-IV'e göre içgörüsü az olan tip: O sıradaki epizodda çoğu zaman kişinin obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmemesi.

20) Şimdiki değerlendirmede: 1) Obsesyon 2) Aşırı değer verilmiş düşünce 3) Hezeyan

21) Eştanı açısından OKB: 1) Birincil 2) İkincil

22) Eştanı: Eştanı yok ()

Agorafobi olmadan panik bozukluğu ()

Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu ()

Özgül fobi ()

Sosyal anksiyete bozukluğu ()

Yaygın anksiyete bozukluğu ()

Major depresif bozukluk ()

Distimik bozukluk ()

Alkol kötüye kullanımı / bağımlılığı ()

Diğer (belirtiniz)

23) Obsesif kompulsif spektrum bozuklukları:

Yok ()

Anoreksiya nervoza ()

Beden dismorfik bozukluğu ()

Hipokondriyazis ()

Trikotilomani ()

Patolojik kumar ()

Diğer (belirtiniz):

24) Tik bozuklukları (şimdiki durum)

- 1) Tik / Tourette bozukluğu yok 2) Tik bozukluğu var
- 3) Tourette bozukluğu var

25) Tik bozuklukları (geçirilmiş)

- 1) Tik / Tourette bozukluğu yok 2) Tik bozukluğu var

- 3) Tourette bozukluğu var
- 26) Tik / Tourette bozukluğu varsa, başlama yaşı:
- 27) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (şimdiki durum)
1) Yok 2) Var
- 28) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (geçirilmiş)
1) Yok 2) Var
- 29) Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu varsa, başlama yaşı:
- 30) Çocuklukta geçirilmiş:
1) Sık boğaz enfeksiyonları 2) Romatizmal ateş 3) Sydenham koresi
4) Diğer 5) Hiçbiri
- 31) Fiziksel hastalıkları:
- 32) OKB'si olan aile bireyleri (anne, baba, kardeşler, kuzenler, teyzeler, amcalar, büyükanneler ve büyükbabalar dahil olmak üzere):
- 33) Başka psikiyatrik hastalığı olan aile bireyleri (anne, baba, kardeşler, kuzenler, teyzeler, amcalar, büyükanneler ve büyükbabalar dahil olmak üzere) ve psikiyatrik hastalığın tanısı:
- 34) Şimdiye kadar psikiyatrik tedavi gördü mü? 1) Evet 2) Hayır
- 35) Kullanılan antiobsesif ilaçların dozları ve süreleri:
- 36) Şimdiki ilaç tedavisi:
1) Özgül anti-obsesif ilaç tedavisi altında
2) Anti-obsesif tedavi açısından özgül olmayan psikiyatrik ilaçlar kullanıyor
3) İlaçsız
- 37) Bilişsel-davranışçı tedavi:
1) Uygulanmış 2) Uygulanmamış
Uygulanmış ise, tarih ve süre / seans sayısı:
- 38) El tercihi: 1) Sağ 2) Sol
- 39) Hamilton Anksiyete:
- 40) Hamilton Depresyon:
- 40) YBOKÖ (obsesyon):
- 41) YBOKÖ (kompulsiyon):
- 42) YBOKÖ (toplam):

43) YBOKÖ (soru 11/ içgörü):

44) Aşırı değerlendirilmiş düşünce ölçeği:

Obsesyonlar

45) Saldırganlık	1) Yok	2) Var
46) Kirlenme	1) Yok	2) Var
47) Cinsel	1) Yok	2) Var
48) Biriktirme /saklama	1) Yok	2) Var
49) Dini	1) Yok	2) Var
50) Simetri / düzen	1) Yok	2) Var
51) Somatik	1) Yok	2) Var
52) Diğer	1) Yok	2) Var

Kompulsiyonlar

53) Temizleme / yıkama	1) Yok	2) Var
54) Kontrol etme	1) Yok	2) Var
55) Tekrarlayıcı törensel	1) Yok	2) Var
56) Sayma	1) Yok	2) Var
57) Sıralama / düzenleme	1) Yok	2) Var
58) Biriktirme / toplama	1) Yok	2) Var
59) Diğer	1) Yok	2) Var

60) Klinik Global İzlenim-Şiddet

61) Klinik Global İzlenim -İyileşme

62) Q-LES-Q

63) Anne Babaya İlişkin Görüşler Ölçeği (PBI)

64) Çocukluk Çağı Travmaları Ölçeği (CTQ-28)

65) Sheehan Yetiyitimi Ölçeği

Ek-4 Hamilton anksiyete derecelendirme ölçeği

Yok: 0 Hafif:1 Orta derece:2 Şiddetli:3 Çok şiddetli: 4

		Puan			Puan
Anksiyeteli duygudurum	Endişeler, kötülük beklentisi, korkulu beklenti, çabuk sinirlenme		Bedensel (duyusal)	Kulak çınlaması, bulanık görme, soğuk-sıcak basması, güçsüzlük hissi, karıncalanma	
Gerginlik	Gerginlik hissi, yorgunluk, irkilme yanıtı, kolay ağlama, titreme, huzursuzluk hissi		Kalp-damar sistem belirtileri	Kalp atışlarının hızlanması, çarpıntı, göğüste ağrı, damarların atması, bayılma duygusu, kalp atışında vuru atlama	
Korkular	Karanlık, yabancılar, yalnız bırakılma, hayvanlar, trafik, kalabalık		Solunum sistem belirtileri	Göğüste sıkışma ve baskı hissi, boğulma hissi, derin iç çekmeler, nefes darlığı	
Uykusuzluk	Uykuya dalma güçlüğü, bölünmüş uyku, uykudan yorgun kalkma, rüyalar, kâbuslar, gece korkuları		Mide-barsak sistem belirtileri	Yutma güçlüğü, karında ağrı, midede yanma, karında dolgunluk hissi, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, kabızlık, barsakta gaz	
Bilişsel	Dikkatini toplamada güçlük, bellek zayıflığı		Üreme-boşaltım sistem belirtileri	Sık idrar yapma, aniden idrar yapma isteği gelmesi, adet görememe, adet kanama süresinin artması, kadında cinsel soğukluk gelişmesi, erken boşalma, libido kaybı, ereksiyon güçlüğü	
Depresif duygudurum	İlgi kaybı, hobilerden zevk alamama, çökkünlük, erken uyanma, diurnal ritimde değişme		Otonomik belirtiler	Ağız kuruluğu, kızarma, solukluk, terlemeye eğilim, sersemlik hissi, gerginlik, baş ağrısı, tüylerin diken diken olması	
Bedensel (kaslarla ilgili)	Ağrılar, seğirmeler, miyoklonik atmalar, diş gıcırdatma, sesin tonunda değişmeler, kas gerginliğinde artma		Görüşme sırasındaki davranış	Tedirginlik, yerinde duramama, ellerde titreme, kaşların çatılması, gergin yüz, iç çekme ya da hızlı solunum, yüzde solukluk, yutkunma, geğirme, tendonlarda atmalar, genişlemiş göz bebekleri, gözlerin yuvalarından çıkması	

Ek-5 Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği - 1

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ Psikiyatri Anabilim Dalı Anksiyete Bozuklukları Polikliniği		Prot. No. :		
HAMİLTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ (HAM-D)		Hastanın Adı Soyadı :		
		Doğum Tarihi : / /		
		Dr. Adı Soyadı :		
		I. Visit	II. Visit	III. Visit
		GÜN	AY	YIL
		GÜN	AY	YIL
		GÜN	AY	YIL
Her maddede, hastayı en iyi tanımlayan cevabı belirleyen numarayı seçin.				
1. DEPRESİF RUH HALİ (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik) 0= Yok. 1= Bu duygularını ancak sorulduğunda gösteriyor. 2= Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3= Bu duygularını sözleriyle değil, yüz ifadesi, duruşu, sesi ve ağlama eğilimi ile gösteriyor. 4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.				
2. SUÇLULUK DUYGUSU 0= Yok. 1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü sanıyor. 2= Eski yaptıklarından veya hatalarından dolayı suçluluk hissediyor. 3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor ve suçluluk delüzyonları gösteriyor. 4= Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görselellüsinasyonlar görüyor.				
3. İNTİHAR 0= Yok 1= Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2= Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor. 3= İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor. 4= İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim, 4 puanla değerlendirilir).				
4. UYKUYA DALAMAMAK 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor. 1= Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor. 2= Her gece uyuma güçlüğü çekiyor.				
5. GEÇEYARISI UYANMAK 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan yakınıyor. 2= Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak, 2 puanla değerlendirilir. (Herhangi bir neden olmaksızın).				
6. SABAH ERKEN UYANMAK 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Sabah erkenden uyanıyor fakat tekrar uykuya d alıyor. 2= Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.				
7. İŞ VE AKTİVİTELER 0= Herhangi bir sorunu yok. 1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki mesguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2= Aktivite, hobi veya işe duyulan ilginin kaybolması; hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve karasızlığı ile gösterir. (Kendini iş veya aktiviteler için zorlaması gerektiğini hissederek) 3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az 3 saatini aktivitelerine (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verin. 4= Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalar servisteki işlerin dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa ya da servis işlerini yardım almadan yapıyorsa 4 puan ile değerlendirilir.				
8. RETARDASYON (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma) 0= Normal konuşma ve düşünce. 1= Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3= Görüşme yapmaktan güçlük çekiyor. 4= Tam stupor.				

Puan=

Ek-6 Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği - 2

	I. Visit			II. Visit			III. Visit		
	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL	GÜN	AY	YIL
9. AJITASYON 0= Yok 1= Yerinde duramama. 2= Eller, saçlar v.b. ile oynama. 3= Ayakta dolaşma, sakin oturmama. 4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.									
10. PSİŞİK ANKSİYETE 0= Güçlük yok. 1= Subjektif gerilim ve iritabilite. 2= Küçük şeylerden kaygı duyma. 3= Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşıyor. 4= Korkularını, daha sorulmadan anlatıyor.									
11. SOMATİK ANKSİYETE 0= Yok. 1= Hafif 2= Orta 3= Şiddetli 4= Çok şiddetli Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler: Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz çıkarma, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme, diyare. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme. Sık idrara çıkma. Terleme.									
12. SOMATİK SEMPTOMLAR-Gastrointestinal 0= Yok. 1= İştahsız, ama hastane personelinin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gastrointestinal semptomlar için ilaç veya barsaklar için laksatif ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.									
13. SOMATİK SEMPTOMLAR-Genel 0= Yok. 1= Ekstremitelerinde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda ağrı. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi. 2= Herhangi bir kesin şikayet, 2 puanla değerlendirilir.									
14. GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar) 0= Yok. 1= Hafif 2= Şiddetli									
15. HİPOKONDRİASİS 0= Yok. 1= Evhamlılık 2= Sağlıkla ilgili evhamlar 3= Sık sık yakınmalar, yardım isteği vb. 4= Hipokondriak delüzyonlar.									
16. ZAYIFLAMA (A ya da B'yi işaretleyiniz) A. Anamneze göre değerlendirirken: 0= Kilo kaybı yok. 1= Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı. 2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan, hastanın tartıldığı kontrollarda: 0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı. 1= Haftada 0.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı. 2= Haftada 1 kg'dan daha fazla kilo kaybı.									
17. DURUMU HAKKINDA GÖRÜŞÜ 0= Hasta ve depresyonda olduğunu farkında. 1= Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahatı ihtiyacı olduğunu bağlıyor. 2= Hasta olduğunu kabul etmiyor.									
Bütün maddelerin tamamen cevaplandırıldığını kontrol edin. Toplam puan:									
Değerlendirme: 0-7= Depresyon yok 8-12= Hafif depresyon 13-17= Orta depresyon 18-29= Major depresyon 30-52= Major depresyondan daha ağır									

Ek-7 YBOKÖ - 1

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ Psikiyatri Anabilim Dalı <i>Anksiyete Bozuklukları Polikliniği</i>	YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS)
---	---

Adı Soyadı : _____ Tarih :/...../.....

	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	Aşırı
1. OBSESYONLARLA GEÇEN ZAMAN	0	1	2	3	4
2. OBSESYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4
3. OBSESYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4
4. OBSESYONLARA KARŞI DİRENME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4
5. OBSESYONLARI KONTROL ETME	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4
OBSESYON ALT TOPLAM (Madde 1-5)					

	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	Aşırı
6. KOMPULSİYONLARLA GEÇEN ZAMAN	0	1	2	3	4
7. KOMPULSİYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4
8. KOMPULSİYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4
9. KOMPULSİYONLARA KARŞI DİRENME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4
10. KOMPULSİYONLARI KONTROL ETME	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4
KOMPULSİYON ALT TOPLAM (Madde 6-10)					

TOPLAM Y-BOCS PUANI					
----------------------------	--	--	--	--	--

	Mükemmel	Yok
11. HASTANIN OBSESYONLARI VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA İÇGÖRÜSÜ	0 1 2 3 4	
	Yok	Hafif Orta Ciddi Aşırı
12. KAÇINMA	0 1 2 3 4	
13. KARARSIZLIK	0 1 2 3 4	
14. PATOLOJİK SORUMLULUK	0 1 2 3 4	
15. YAVAŞLAMA	0 1 2 3 4	
16. PATOLOJİK KUŞKU	0 1 2 3 4	
17. GLOBAL CİDDİYET	0 1 2 3 4 5 6	
18. GLOBAL DÜZELME	0 1 2 3 4 5 6	
19. GÜVENİLİRLİK	MÜKEMMEL = 0 İYİ = 1 ORTA = 2 ZAYIF = 3	

Ek-8 YBOKÖ - 2

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ Psikiyatri Anabilim Dalı Anksiyete Bozuklukları Polikliniği	Y-BOCS SEMPTOM KONTROL LİSTESİ	
Adı Soyadı :	Tarih :/...../.....	
Var olan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları "P" ile işaretleyiniz. (Değerlendirme yapanın, hastanın bahsettiği davranışların, basit fobi veya hipokondriyazise ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. " " ile işaretlenen semptomlar obsesif kompulsif bozukluğa ait olabilir veya olmayabilir.)		
<u>Şimdi</u>	<u>Gecmişte</u>	<u>SALDIRGANLIK OBSESYONLARI</u> Kendine zarar vereceğinden korkma Başkalarına zarar vereceğinden korkma Şiddet içeren veya korkutucu imgeler Müstehcen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu Utanılacak birşeyler yapmaktan korkma İstenmeyen dürtüleri yapmaktan korkma (ör. arkadaşını yaralama) Çalacağından korkma Dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar vereceğinden korkma (ör. çarpma/ kaçma motorlu araç kazası) Olan kötü olaylardan kendinin sorumlu olacağı korkusu (ör. yangın, hırsızlık) Diğer <u>KİRLENME OBSESYONLARI</u> Vücut atık veya salgılarından (ör. idrar, dışkı, tükürük) kaygılanmak veya iğrenmek Kir veya mikroplardan kaygılanmak Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak (ör. asbestoz, radyasyon, toksik atıklar) Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak (ör. temizlik maddeleri, çözücüler) Hayvanlardan aşırı derecede korkmak (ör. böcekler) Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak Kontaminasyon nedeniyle hastalanma kaygısı Başkalarına hastalık etkeni bulaştırmak kaygısı (saldırgan) Sadece kontaminasyon halinde ne hissedeceğinden kaygılanmak. sonuçlarını düşünmek Diğer <u>CİNSEL OBSESYONLAR</u> Yasaklanmış veya sapıklık derecesinde cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler Çocuklar veya incest ilişkisiyle ilgili Homoseksüel ilişkiyle ilgili Başkalarına karşı cinsel davranış (Saldırgan) Diğer <u>BİRİKTİRME/ SAKLAMA OBSESYONLARI</u> (Hobiler veya maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır) <u>DİNİ OBSESYONLAR</u> Kutsal şeylere karşı hürmetsizlik veya günahla ilgili Doğru/Yanlış kavramları ile aşırı ilgili Diğer <u>ESYALARIN SİMETRİKLİĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR</u> Doğru düştü düşünce ile birlikte (ör. eşyaların yerinde olmaması durumunda annesinin başına kaza geleceği) Doğru düştü düşünce olmadan <u>DİĞER OBSESYONLAR</u> Bilme ve hatırlama ihtiyacı Belirli şeyleri söyleme korkusu Doğru şeyi söyleyemem korkusu Birşeyler kaybetme korkusu İstenmeyen (dehşet içermeyen) görüntüler

Ek-9 YBOKÖ - 3

Simdi	Gecmiste
	Anlamsız sesler, kelimeler ve müzik duyma
	Belirli seslerden veya gürültüden rahatsız olma *
	Uğurlu veya uğursuz sayılar
	Özel anlamı olan renkler
	Batıl itikatlar
	Diğer
	<u>SOMATİK OBSESYONLAR</u>
	Hastalık ile ilgili *
	Vücudun bir parçası veya görünümü ile aşırı ilgili (ör. dismorfofobi) *
	Diğer
	<u>TEMİZLEME/ YIKAMA KOMPULSİYONLARI</u>
	Aşırı veya törensel el yıkama
	Aşırı veya törensel duş, banyo, diş fırçalama veya giyime ileri derecede dikkat
	Ev eşyalarının veya diğer cansız nesnelerin aşırı temizliği ile ilgili
	Kirletici maddeler ile teması önleyen veya yok eden diğer önlemler
	Diğer
	<u>KONTROL ETME KOMPULSİYONLARI</u>
	Kilit, ocak, alet vb.lerin kontrolü
	Başkalarına zarar vermediğini/vermeyeceğini kontrol etmek
	Korkunç birşey olmadığını/olmayacağını kontrol etmek
	Hata yapıp yapmadığını kontrol etmek
	Somatik obsesyonlara bağlı kontroller
	Diğer
	<u>TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANISLAR</u>
	Tekrar okuma veya yazma
	Rutin hareketleri tekrarlama gereksinimi (ör. kapıdan girme/çıkma, sandalyeye oturma/kalma)
	Diğer
	<u>SAYMA KOMPULSİYONLARI</u>
	<u>SIRALAMA/DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI</u>
	<u>BİRİKTİRME /TOPLAMA KOMPULSİYONLARI</u>
	(Hobilerden, maddi ve manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır. (örn. eski mektupları dikkatle okumak, eski gazeteleri düzenlemek, ufak tefek şeyleri sınıflandırmak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek))
	<u>DİĞER KOMPULSİYONLAR</u>
	Zihinsel törenler (kontrol ve sayma dışında)
	Aşırı liste hazırlama
	Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi *
	Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi *
	Göz kırpmaya veya gözlerini dikme törensel davranışları
	Kendine.....: başkalarına..... zarar gelmemesi veya kötü olaylara karşı
	önlem alma (kontrol etme değil)
	Tören haline gelmiş yemek yeme alışkanlıkları
	Batıl davranışlar
	Trikotillomani
	Kendine zarar verici ve yaralayıcı davranışlar
	Diğer

Ek-10 Yaşamdan Hoşnutluk ve Doyum Anketi – Kısa Form (Q-LES-Q)

Aşağıdaki soruları yanıtlarken lütfen herhangi bir durum ile ilgili duygularınızı en iyi tarif eden seçeneği işaretleyin. Her madde için sadece bir kutuyu seçin. Eğer fikrinizi değiştirecek olursanız işaretinizin üzerini karalayın ve yeni bir kutu seçin.

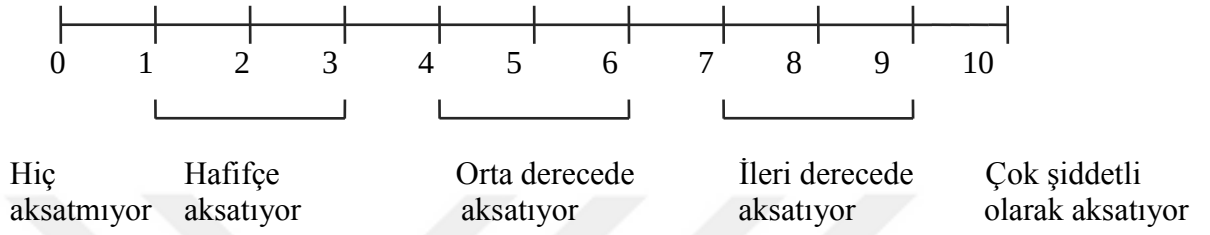
Her şeyi göz önüne alırsanız geçen hafta süresince aşağıda sayılan durumlardan ne kadar hoşnuttunuz?

	Çok kötü	Kötü	Orta	İyi	Çok iyi
Beden sağlığı					
Moral					
İş yaşamı					
Ev işleri					
Sosyal ilişkiler					
Aile ilişkileri					
Boş zaman faaliyetleri					
Günlük yaşam gereklerini yerine getirme					
Cinsel istek, cinsel ilgi, cinsel eylem					
Ekonomik durum					
Mesken ve yaşam koşulları					
Rahat dolaşabilme, baş dönmesi, sersemlik ya da düşme olmadan					
Çeşitli işleri yapabilme, hobilerle uğraşabilme açısından görme yetisi					
Genel olarak kendini iyi hissetme					
İlaç (ilaç kullanmıyorsanız işaret koyup boşluk bırakın)					
Geçen hafta boyunca hayatınızdan ne kadar memnundunuz?					

Ek-11 Sheehan yetiyitimi ölçeği

Sheehan Yetiyitimi Ölçeği

Aşağıdaki şekilde görülen 0'dan 10'a kadar derecelendirilmiş ölçekte, şu anda, belirtilen alanların her biri için ne kadar etkilendiğinizi ya da kısıtlandığınızın en iyi tanımlayan sayıyı kutu içine yazınız.



İş:

Şu anda sorunuz nedeniyle işiniz ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Sosyal Yaşam ve Boş Zaman Uğraşları:

Şu anda sorunuz nedeniyle sosyal yaşamınız ve boş zaman uğraşlarınız ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Aile Yaşamı ve Evdeki Sorumluluklar:

Şu anda sorunuz nedeniyle aile yaşamınız ve eve ait sorumluluklarınız ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Ek-12 Klinik global izlenim ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:

Tarih:

Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:

Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor

Ek-13 Etik kurul onayı



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1946

Tarih : 25.12.2014

Konu : Prof. Dr. Raşit TÜKEL

Sayın Prof. Dr. Raşit TÜKEL
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi :Ruh Sağlığı Anabilim Dalının 06/11/2014 gün ve 2776 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr.Hasan BAKAY'ın yürüteceği 2014/1719 dosya numaralı"Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) hastalarında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme bulgularının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması." başlıklı çalışma kurulumuzun 12/12/2014 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

Ek-14 MR kayıt öncesi formu - 1

**Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma
Laboratuvarı**

PROTOKOL NO :
ETİK KURUL NO :
DOĞUM TARİHİ :
HASTA ADI SOYADI :
YER :
TARİH :

MRG İNCELEMESİ

MRG incelemesi öncesinde size birtakım sorular sorulacaktır. MRG cihazındaki kuvvetli manyetik alan, vücudunuzun içindeki veya üzerindeki herhangi bir metalde yanmaya, yerinden oynamaya ya da elektrik alomına neden olabilir. **UYARI: Vücudunuzun içinde ya da üzerinde metal bir obje varsa bu sizin için ÇOK TEHLİKELİ olabilir! Lütfen bu formu dikkatlice ve doğru bir biçimde doldurunuz. Lütfen size uygun olan yanıtı (Evet veya Hayır) yuvarlak içine alınız.**

1. Vücudunuzda metal ya da metal içermesi olası objeler var mı? Varsa aşağıdaki kutucukları işaretleyin ve ayrıştırması verin.

- | | |
|--|---|
| ☐ Anevrizma klipsi | ☐ Radyasyon tohumları ya da implantları |
| ☐ Kardiyak pacemaker (kalp pili) | ☐ Medikasyon yamaları (patch) |
| ☐ İmplant kardiyoverter defibrilatör (şok cihazı) | ☐ Herhangi bir metalik parça ya da yabancı cisim |
| ☐ Elektronik implant ya da cihaz | ☐ Meme dokusu ekspanderi (balon, genişletici) |
| ☐ Manyetik stent, filtre ya da bobin | ☐ Cerrahi zımbalar, klipsler |
| ☐ Nörostimulatör, derin beyin stimulatörü | ☐ Kemik ya da eklemlerde pim, vida, çivi, tel, plak |
| ☐ Omur ilik stimulatörü | ☐ Rahim içi cihaz, vajinal diyafram ya da vajinal pesari |
| ☐ İnternal elektrod ya da teller | ☐ Takma dişler, kısmi damak ya da diş teli |
| ☐ Kemik büyüme /kemik füzyon stimulatörü | ☐ Kalıcı makyaj ya da göz kalemi (eyeliner) |
| ☐ Koklear, otolojik ya da diğer kulak implantları | ☐ Vücut piercing takısı |
| ☐ İnsülin ya da diğer infüzyon pompaları | ☐ Göz kapağı yayı ya da teli |
| ☐ İmplant ilaç infüzyon cihazı | ☐ Sıcaklık probu |
| ☐ Herhangi bir çeşit protez (göz, penil, vb.) | ☐ İşitme cihazı (girişten önce çıkartınız) |
| ☐ Kalp kapakçığı protezleri | |
| ☐ Yapay ya da prostetik uzuv | |
| ☐ Programlanabilir / ☐ programlanamayan şant | |
| ☐ Civa uçlu beslenme sondası | |

2. Daha önce gözünüzden metal bir obje ya da parçayla yaralandınız mı?

3. Metal bir obje ya da yabancı bir cisimle yaralandığınız oldu mu (örneğin; saçma, mermi, şarapnel)

4. Daha önce herhangi bir ameliyat olduysanız aşağıya yazınız.

Boy _____ Kilo _____ Tarihi _____

KADINLAR İÇİN: Gebe olma olasılığınız var mı? ☐ Evet ☐ Hayır
Emzirme döneminde misiniz? ☐ Evet ☐ Hayır

MRG taraması ile ilgili sıkça sorulan sorular formunu okuyup anladığınızı onaylıyorsanız lütfen aşağıya imzanızı atınız. Herhangi başka bir sorunuz olursa hekimimize danışabilirsiniz.

Formu dolduran kişinin adı soyadı, imzası :

Hastanın/ebeveynin/vekilinin imzası :

MRG çekimini yapan kişinin adı soyadı, imzası :

Araştırmacının adı soyadı, imzası :

Tarih ve Saat : _____

Evet

Hayır

Evet

Evet

Hayır

Hayır

Evet

Hayır

DUR

Sorumlu kişi
ile
görüş

DEVAM

Protokole
göre
devam et

Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı

HASTALAR İÇİN AÇIKLAMALAR

MR çekim odasına girmeden önce yapmanız gerekenler aşağıda sıralanmıştır. Söylenenleri yapmamanız oda içindeki kuvvetli manyetik alan nedeniyle çekim yapacak kişi ve sizin için **ÇOK TEHLİKELİ** sonuçlara neden olabilir!

1. Varsa takılarınızı (örneğin; kolye, künye, küpe, bileklik, yüzük) **MUTLAKA** çıkartınız!
2. Vücudunuzdaki piercingleri **MUTLAKA** çıkartınız!
3. Her türlü saç tokası (tel toka, firkete, metal tokalar, çıtçıtlı toka vb.) ve aksesuarlarını (taç, peruk, kaynak saç, postiş vb.) **MUTLAKA** çıkartınız!
4. Varsa protez diş, takma diş ve yapay damaklarınızı **MUTLAKA** çıkartınız!
5. Varsa işitme cihazlarınızı **MUTLAKA** çıkartınız!
6. Varsa gözlüğünüzü **MUTLAKA** çıkartınız!
7. Saat, çağrı cihazı, cep telefonu, kredi ve banka kartları ile manyetik şeritli diğer tüm kartlarınızı **MUTLAKA** çıkartınız!
8. Metal kopçalı, metal askılı ya da fermuarlı kıyafet ve iç çamaşırlarınızı **MUTLAKA** çıkartınız!
9. Üzerinizde toplu iğne, çengelli iğne, cımbız, tırnak makası, bozuk para, kalem vb. **metaller** varsa **MUTLAKA** çıkartınız!
10. MRG çekimi sırasında, bazı hastalar gürültüyü rahatsız edici bulabilirler veya bu gürültü işitmelerini etkileyebilir. Dolayısıyla isterseniz kulak tıkacı ya da kulaklık kullanabilirsiniz.

Bu formu okudum, tüm içeriğini anladım ve gerekenleri yaptım. Bu formdaki bilgilerle ilgili olarak soru sorma fırsatım oldu.

Katılımcının/Hastanın Adı Soyadı: _____

İmzası: _____

Araştırmacının Adı Soyadı: _____

İmzası: _____

Tarih: _____

Ek-16 Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Hasan Bakay
Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 1988
Yabancı Dil : İngilizce
İletişim : hasanbakay@gmail.com

Eğitim Durumu

İlköğretim : Gazipaşa İlköğretim Okulu - Sivas - 2001
Lise : Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi - Balıkesir - 2005
Üniversite : İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi - 2011
Tıpta Uzmanlık / Doktora: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri AD - halen

Çalışma Hayatı

Siirt Şirvan Toplum Sağlığı Merkezi 2011-2012 (3 ay)
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri AD 2012 - halen

Kongre ve Kurslar

- 5. Bienial ISBD Konferansı / İstanbul, Türkiye 14-17 Mart 2012
- PD Tedavi Güncellemesi-2012 / Antalya, Türkiye 15-18 Kasım 2012 (3 kurs)
- Elan ELND005-BDP201 Investigators' Meeting / Lizbon, Portekiz 21-23 Şubat 2013
- 3rd International Congress on Neurobiology, Psychopharmacology & Treatment Guidance / Selanik, Yunanistan 30 Mayıs-2 Haziran 2013
- 5th International Congress on Psychopharmacology & International Symposium on Child and Adolescent Psychopharmacology / Antalya, Türkiye 30 Ekim-3 Kasım 2013 (3 kurs)

Poster

- Bakay H, Tasdelen R, Yargic IL, Effects of methylphenidate on smoking and alcohol use. 3rd International Congress on Neurobiology, Psychopharmacology & Treatment Guidance / Selanik, Yunanistan 30 Mayıs-2 Haziran 2013.
- Oflaz S, Güveli H, Bakay H, Bölek S, Uçar D, Tatar ZB, Özkan M, Çapan N, Dıraçoğlu D, Karan A, Özkan S, Assessment of sleep quality and psychological characteristics in patients

with temporomandibular disorders. 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine / Lizbon, Portekiz 12-14 Eylül 2013.

• Oflaz S, Güveli H, Bakay H, Bölek S, Uçar D, Tatar ZB, Özkan M, Çapan N, Dıraçoğlu D, Karan A, Özkan S, Is there an association between childhood trauma and depression in patients with myofascial pain syndrome? 22nd World Congress on Psychosomatic Medicine / Lizbon, Portekiz 12-14 Eylül 2013.

• Handan Noyan, Ceylan Ergül, Hasan Bakay, Bilge Togay, Alp Üçok, İlk epizod şizofrenide yaşam olaylarının hastalık öncesi değişkenler ve gidişiyle ilişkisi. 49. Ulusal Psikiyatri Kongresi / İzmir, Türkiye 24-28 Eylül 2013.

• Mustafa Demirtürk, Serap Oflaz, Aslı Gelincik, Hülya Güveli, Hasan Bakay, Selahattin Bölek, Dilek Anuk, Rumeysa Taşdelen, Bahattin Çolakoğlu, Mine Özkan, Suna Büyüköztürk, Herediter anjioödem hastalarında psikiyatrik morbidite. 20. Ulusal Allerji & Klinik İmmunoloji Kongresi / Antalya, Türkiye 02-06 Kasım 2013.

• Serap Oflaz, Hülya Güveli, Mustafa Demirtürk, Hasan Bakay, Selahattin Bölek, Dilek Anuk, Rumeysa Taşdelen, Mine Özkan, Aslı Gelincik, Bahattin Çolakoğlu, Suna Büyüköztürk, Herediter angioödem hastalarında travmatik yaşantılanma. 20. Ulusal Allerji & Klinik İmmunoloji Kongresi / Antalya, Türkiye 02-06 Kasım 2013 (Birincilik Ödülü).

• Rumeysa Taşdelen, Hasan Bakay, Handan Noyan, İlhan Yargıç, Vehbi Alp Üçok. Düzenli sentetik kannabinoid kullanımının kognitif işlevler üzerindeki etkisi. Poster 024. 50. Ulusal Psikiyatri Kongresi Rixos Sungate Vega Kongre Merkezi/Antalya/Türkiye 12-16 Kasım 2014.

• Amber Alix Özhan, Vehbi Alp Üçok, Ece Elçin Akturan, Ceylan Ergül, Gülşah Karadayı, Batuhan Ayık, Hasan Bakay, Rumeysa Durak Taşdelen, Öznur Bülbül. Sözel Sunum 15. 51. Ulusal Psikiyatri Kongresi Susesi Hotel/Antalya/Türkiye 25-29 Kasım 2015. Metakognitif Eğitimin Şizofreni Hastalarının Bilişsel Yanlılıkları Üzerine Etkisi

Yayın

• Oflaz S, Bakay H, Çekiç E, Güveli H, Bağ S. Atypic antipsychotics induced chronic akathisia: a case report. JMOOD. 2014; 4(4): 175-7. doi: 10.5455/jmood.20140420094355