

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA SERUM
LİPOKALİN-2 DÜZEYİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ VE
SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur ARSLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şadiye Visal BUTURAK

ANKARA

2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA SERUM
LİPOKALİN-2 DÜZEYİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ VE
SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Öznur ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şadiye Visal BUTURAK

ANKARA

2022

Tez Kabul Onay Sayfası



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	ÖZNUR ARSLAN
Baba Adı	ÜZEYİR
Doğum Yeri/Tarihi	KOCASİĞİR/03.03.1992
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2016/ 1625010028
Mezun Olduğu Fakülte	SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ/ GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ/ RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ABD
İhtisas Süresi	Yıl: 4YIL Ay:-
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	23/09/2022

UZMANLIK TEZİNİN ADI: OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI
HASTALARDA SERUM LİPOKALİN-2 DÜZEYİNİN BİLİŞSEL İŞLEVLER İLE İLİŞKİSİ
VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

JÜRİ KARARI:

*Jüri tezi oybirliğiyle kabul etti ve
başvuru buldu*

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde desteğini her zaman hissettiğim, değerli hocam Doç. Dr. Ş. Visal BUTURAK'a,

Beni nereye götüreceğini bilmediğim yolculuğumda, nasıl bir hekim olmak istediğimi bulmama yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Orhan Murat KOÇAK'a,

Yolumuzun kesişmesinden son derece mutlu olduğum, bir hekim olarak emeğine ve sabrına gıpta ettiğim, kardeş olmak için biyolojik herhangi bir bağa ihtiyaç duymadığım Oya COŞKUN'a,

Bölümler arası rotasyonlar sayesinde tanışma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum, uzun yıllar bir arada olacağımıza inandığım Uzm. Dr. Murat ULUCAN ve Uzm. Dr. İlknur YARDIMCI'ya,

Asistanlık eğitimimin büyük çoğunluğunu geçirdiğim Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan, birlikte çalışmaktan zevk aldığım psikiyatri hemşirelerine ve yardımcı sağlık personellerine,

Asistanlık eğitimimin kısa bir bölümünde bir arada olduğum, misafirperverlikleri ile kısa zamanda üstesinden gelmem gereken zorluklara katlanmama yardımcı olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı ailesine,

Hayatımın her alanında desteklerini ve bana karşı güvenlerini hissettiğim aileme,

Hikayeme çok daha küçük yaşlarda iken dahil olan, enerjisine ve güzel gülüşüne her zaman ihtiyaç duyduğum, araya giren talihsiz mesafelere rağmen her zaman yanımda olduğunu bildiğim, canım dostum Vildan İYİBİLGİN'e,

Kendisini tanıdığım ilk andan itibaren sonsuz desteğini hissettiğim ve her zaman yanımda olan yol arkadaşım Koray AYDOĞAN'a

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Öznur ARSLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1.Problemin Tanımı ve Önemi:.....	1
1.2.Çalışmanın Hipotezleri	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçe	6
2.1.3. Epidemiyoloji.....	10
2.1.4. Etiyoloji.....	12
2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler	41
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	48
2.1.7. Eştanı.....	52
2.1.8. Klinik Seyir ve Prognoz.....	57
2.1.9. Tedavi	58
2.2.İmmun Sistem	62
2.2.1.Doğal ve Edinsel-Kazanılmış İmmunité	63
2.2.2.Lipokalinler.....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	81
3.1. Çalışma Evreni ve Örneklem	81
3.2. Çalışmaya Dahil Olma ve Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	82
3.3. Çalışmanın Yöntemi	84
3.4. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları	85
3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	85
3.4.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme(SCID 5- CV).....	86
3.4.3. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) ve Belirti Kontrol Listesi.....	87

3.4.4. Stroop TBAG Testi	88
3.4.5. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test, AVLT)	89
3.4.6. Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği	90
3.5. İstatistiksel Analiz	91
4. BULGULAR	93
4.1. Yaş	93
4.2. Cinsiyet	93
4.3. Eğitim Seviyesi	94
4.4. Medeni Durum	94
4.5. OKB Grubunda; Şikayetlerin Başladığı Yaş, Tanısız Geçen Süre (Yıl), Tanı Alınan Yaş, Hastalık Süresi ve YBOKÖ Puanları	95
4.6. OKB Grubunda Obsesyon ve Kompulsiyon Belirti Boyutları	95
4.7. OKB Grubunda Tedavi Kullanımı ve Kullanılan Tedavi Seçenekleri	96
4.8. Gruplar Arasında Stroop TBAG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	97
4.9. Gruplar Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test, AVLT) Sonuçlarının Karşılaştırılması	98
4.10. Gruplar Arasında Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği (BDDÖ) Sonuçlarının Karşılaştırılması	99
4.11. Gruplar Arasında LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	100
4.12. Gruplarda Yaş ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin Korelasyonu	101
4.13. Gruplarda Cinsiyet ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri Arasındaki İlişki	102
4.14. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi	103
4.15. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile AVLT Sonuçlarının İlişkisi	104
4.16. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi	104
4.17. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin İlişkisi	106
4.18. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi	106
4.19. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile AVLT Sonuçlarının İlişkisi	107
4.20. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi	108

4.21. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin İlişkisi	109
4.22. OKB Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi	109
4.23. OKB Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile AVLT Sonuçlarının İlişkisi	110
4.24. OKB Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi	110
4.25. Kontrol Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi	111
4.26. Kontrol Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile AVLT Sonuçlarının İlişkisi	112
4.27. Kontrol Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi	113
4.28. OKB Grubunda LCN-2 ile Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin İlişkisi..	114
5. TARTIŞMA	115
5.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi	115
5.2. Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi	116
5.3. Nöropsikolojik Test Sonuçlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	117
5.4. LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	121
5.5. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	123
6. SONUÇLAR.....	125
7. KAYNAKÇA.....	127
8. ÖZET	160
9. ABSTRACT.....	162
10. EKLER.....	164
Ek – 1: Etik Kurul Onayı	164
Ek – 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta).....	167
Ek – 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı Kontrol).....	170
Ek – 4: Sosyodemografikve Klinik Bilgi Formu	172
Ek – 5: DSM 5 Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi(SCID 5).....	174
Ek – 6: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği	176

Ek – 7: Stroop Testi Kayıt Formu.....	177
Ek – 8: İşitsel Sözel Öğrenme Testi.....	178
Ek – 9: Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği	180



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%Neu	Nötrofil Yüzdesi
5-HİAA	5-Hidroksi-İndol-Asetik Asit
5-HT	5-Hidroksi-Triptofan
AGBHS	A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok
AMI	Akut Miyokard İnfaktüs
APC	Antjen Sunan Hücreler
ASK	Anterior Singulat Korteks
AVLT	İşitsel-Sözel Öğrenme Testi
AVLT	İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test)
BDDÖ	Bilisel Duygu Düzenleme Ölçeği
BDM	Beden Dismorfik Bozukluğu
BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi
BAK	Birinci Kuşak Antipsikotik
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BYBOKÖ	Boyutsal Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği
C5a	Kompleman 5a
CRP	C-Reaktif Protein
DASK	Dorsal Anterior Singulat Korteks
DBS	Derin Beyin Uyarımı
DLPFK	Dorso-Lateral Pre-Frontal Korteks
DMPFK	Dorso-Medial Pre-Frontal Korteks
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTG	Difüzyon Tensor Görüntüleme
EKT	Elektrokonvülsif Terapi
ERP	Maruz kalma/Tepki önleme;
FABP	Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GCSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
HIV	İnsan İmmun-yetmezlik Virusü
ICD-10	İnternational Classification of Disease 10, Uluslararası Hastalık

IDO	Sınıflandırması 10 İndolamin-2,3-Dehidrojenaz
IFN-γ	İnterferon-gama
IL-1β	İnterlökin-1 β
IL-6	İnterlökin-6
İKA	İkinci Kuşak Antipsikotik
KSTK	Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal devre
LCN-2	Lipokalin-2
LTB4	Lökotrien B4
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MCSF	Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
MHC	Doku Uyumluluk Kompleksi
MMP-9	Matris Metallo-Peptidaz 9
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGAL	Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
NK	Natural Killer (Doğal Öldürücü Hücre)
NLO	Nötrofil-Lenfosit Oranı
OFK	Orbito-Frontal Korteks
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktör
PANDAS	Streptokok Enfeksiyonları ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar
PANS	Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
rTMS	Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
SSGİ	Seçici Serotonin Geri-Alım İnhibitörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
ST	Stroop Testi
sTNFR1	Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1/Çözünür Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü-1
SVO	Serebro-Vasküler Olaylar
TCA	Trisiklik Antidepresan
TGF	Dönüştürücü Büyüme Faktörü

TLR	Toll-benzeri Reseptörler
TMS	Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TS	Tourette Sendromu
TSA	Trisiklik Antidepresanlar
TSPO	Translokator Protein
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VLPFK	Ventro-Lateral Pre-Frontal Korteks
VMPFK	Ventro-Medial Pre-Frontal Korteks
VTM	Voksel Tabanlı Morfometrik
WBC	Beyaz Küre Sayısı
WKET	Wisconsin Kart Eşleme Testi
YBOKÖ	Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği
YBOKÖ-BL	Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği- Belirti Listesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Obsesyonların kökenine ve sürdürülmesine ilişkin bilişsel hipotezi açıklayan entegre şematik model	17
Şekil 2: Obsesif-Kompulsif Bozukluğun Kortikostriatal Devresi.	27
Şekil 3: DSM-V ve ICD-11 obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar başlığı;.....	43
Şekil 4: Yetişkinlerde OKB için önerilen tedavi algoritması	61
Şekil 5: İmmun sistem komponentleri.	62
Şekil 6: Lipokalin-2'nin sekonder yapısı	69
Şekil 7: LCN-2'nin görev aldığı çeşitli fizyolojik süreçler.	72
Şekil 8: Glutamat ve A β (β -amiloid) toksisitesine karşı LCN-2 aracılı nöron duyarlılığı. ...	77

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Obsesif-Kompulsif Bozukluk için Önerilen Birincil Farmakolojik Tedavi Seçenekleri	59
Tablo 2:İmmun yanıtta yer alan hücreler ve fonksiyonları	65
Tablo 3: Bazı sitokinler, biyolojik aktiviteleri ve SSSde kendilerinin ve reseptörlerinin yer aldığına dair kanıtlar	66
Tablo 4: OKB ve sağlıklı kontrol grubunun yaş dağılımı	93
Tablo 5: OKB ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.	93
Tablo 6:OKB ve sağlıklı kontrol grubunun eğitim seviyesi (eğitim aldığı yıl) dağılımı.	94
Tablo 7: OKB ve sağlıklı kontrol grubunun medeni durum dağılımı.....	94
Tablo 8:OKB grubunda şikayetlerin başladığı yaş, tanısız geçen süre (yıl), tanı alınan yaş, hastalık süresi (yıl) ve YBOKÖ puanının dağılımı.	95
Tablo 9:OKB hastalarında tanımlanan belirti boyutu sayısı dağılımı.	96
Tablo 10: OKB hastalarında tanımlanan belirti boyutlarının dağılımı.	96
Tablo 11:OKB grubunda tedavi kullanımı ve kullanılan tedaviler.....	97
Tablo 12: Gruplar Arasında Stroop TBAG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	98
Tablo 13:Gruplar Arasında AVL T Sonuçlarının Karşılaştırılması	99
Tablo 14:Gruplar Arasında BDDÖ Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	100
Tablo 15:Gruplar Arasında WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	101
Tablo 16: Hasta, Kontrol Gruplarında Yaş ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçlarının Korelasyonu	102
Tablo 17: Hasta, Kontrol Gruplarında Cinsiyet ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçlarının Karşılaştırılması	102

Tablo 18:OKB grubunda YBOKÖ puanları ile Stroop TBAG test sonuçları arasındaki ilişki	103
Tablo 19:OKB grubunda YBOKÖ puanları ile AVLT sonuçları arasındaki ilişki.	104
Tablo 20:OKB grubunda YBOKÖ puanları ile BDDÖ sonuçlarının ilişkisi.	105
Tablo 21: OKB grubunda YBOKÖ puanları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki.	106
Tablo 22:OKB Grubunda, Hastalık Süresi ile Stroop TBAG Test Sonuçları Arasındaki İlişki.	107
Tablo 23:OKB Grubunda, Hastalık Süresi ile AVLT Sonuçları Arasındaki İlişki.....	108
Tablo 24:OKB grubunda, Hastalık Süresi ile BDDÖ Sonuçları Arasındaki İlişki.....	108
Tablo 25:OKB grubunda Hastalık Süresi ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki.....	109
Tablo 26:OKB grubunda WBC, %Neu, NLO, LCN-2 ile Stroop TBAG Test Sonuçları Arasındaki İlişki.	110
Tablo 27:OKB grubunda WBC, %Neu, NLO, LCN-2 ile AVLT Sonuçları Arasındaki İlişki.	110
Tablo 28:OKB grubunda WBC, %Neu, NLO, LCN-2 ile BDDÖ Sonuçları Arasındaki İlişki	111
Tablo 29:Kontrol Grubunda Stroop TBAG Test Sonuçları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki.	112
Tablo 30:Kontrol Grubunda AVLT Sonuçları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki.....	113
Tablo 31:Kontrol Grubunda BDDÖ Sonuçları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki.....	114
Tablo 32:OKB grubunda LCN-2 ile WBC, %Neu, NLO Sonuçları Arasındaki İlişki.....	114



1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi:

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla seyreden, işlevsellikte bozulmaya neden olan, kimi zaman dönemsel alevlenmelerle giden, genellikle süreğen bir bozukluktur [1, 2]. Son yıllarda hastalığa yönelik farkındalığın artması, hastaların şikayetlerini gizleme eğilimlerinin azalması ve değişen tanısallık değerlendirmeler sayesinde sanıldığı gibi nadir görülen bir bozukluk olmadığı anlaşılmıştır [2]. Genel nüfusta yaşam boyu yaygınlığı %1,9-3,3 arasında, bir yıllık yaygınlığı %0,7-2,1 arasında değişmektedir [3, 4]. Yetişkinde sıklık açısından cinsiyetler arasında fark olmamakla birlikte, ergenlerde erkek cinsiyetin daha fazla etkilendiği düşünülmektedir. Erkeklerde başlangıç yaşı daha erkendir ve genel popülasyonda başlangıç yaşı 20'dir [5-7]. Ayrıca psikiyatri klinik başvurularının %10'unu bu hastaların oluşturduğu ve yetiştirilmesine sebep olan en sık 10 tıbbi durum arasında olduğu gösterilmiştir [8]. Teşhisin 8 ila 10 yıla kadar geciktiği, hastaların sadece %14 ila %56'sının tedavi aradığı ve hastaların %10 kadarının kanıta dayalı tedavi alabildiği öne sürülmüştür [9, 10].

Sağlıklı popülasyona göre, OKB etkilediği hastalarda çeşitli zihinsel işlevlerde değişikliğe sebep olmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada, hastalarda bilişsel alanlarda bozulmalar olduğu ve bunun işgücü kaybını daha çok artırdığı ortaya koymuştur [11]. OKB ile ilgili olarak sıklıkla araştırılan bilişsel işlevler; görsel-uzaysal bellek, yürütücü işlev, karar verme, dikkat, sözel akıcılık ve sözel bellektir [12-14].

OKB hastalarında duygu düzenleme ile ilgili güçlükler olduğu bilinmektedir [15]. Duygular, bir olayın veya durumun değerlendirilmesi ile ortaya çıkar ve aynı zamanda bireyin olay ve durumları ele alış şeklini etkiler [16]. Olumsuz duygular, işlevsiz

tekrarlayıcı kompulsif davranışların artmasına; duygu düzenleme güçlükleri ise OKB’de belirtilerin devam etmesine ve şiddetlenmesine katkıda bulunur [17, 18].

Erken başlangıç yaşı, tedaviye ulaşmadaki gecikme, sebep olduğu işgücü kaybı ve hastaların %30-40’ında görülen tedavi direnci birlikte ele alındığında patofizyolojik tablonun aydınlatılmasının neden önemli olduğu anlaşılmaktadır [19-21].

İmmun sistem ve beyin arasındaki ilişki; nöropsikiyatrik bozukluklarda immün sistem üyelerinin yer alabileceğinin gösterilmesi ile sıklıkla çalışılan bir alan haline gelmiştir [22, 23]. OKB ile immünite arasındaki ilişkinin ele alınması ise streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozuklukların (PANDAS) tanımlanması sonrası başlamıştır. İlk olarak 1998’de PANDAS olarak isimlendirilen tablo, 2012’de pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom (PANS) olarak isimlendirilmiştir. PANS ani, dramatik obsesif-kompulsif belirtilerin başlangıcı ile karakterizedir. Sendrom streptokok enfeksiyonu ile ilişkili olup, antibiyoterapi, immünoterapi gibi tedavi seçenekleri ile klinik tabloda ve obsesif-kompulsif belirtilerde düzelme görülmektedir [24, 25]. Ayrıca, inflamatuvar seyir gösteren hastalıklarda yüksek OKB prevalansı göz önüne alındığında, obsesyon ve kompulsiyonların oluşumunda immün sistem değişikliklerinin yer aldığı hipotezi daha da güç kazanmıştır [26-28]. Bu bağlamda, OKB hastalarıyla yapılan birçok çalışma proinflamatuvar belirteçlerde artış olduğunu ortaya koymaktadır [29, 30]. Bu ilişkinin aydınlatılması, aynı zamanda yeni farmakolojik seçeneklerin geliştirilmesinin ilk adımını oluşturacaktır[31, 32].

İlk olarak böbrek hasarının bir belirteci olarak tespit edilen lipokalin-2’nin (LCN-2, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, NGAL) beyin, kalp kası gibi çok çeşitli dokularda inflamatuvar hasarı yansıttığı gösterilmiştir [33-35]. LCN-2; inflamasyonda, demir homeostazında, nöronal uyarılabilirlikte yer alan bir akut faz proinflamatuvar proteindir [36, 37]. Şizofreni, bipolar afektif bozukluk, anksiyete, depresyon ile LCN-2 düzeyleri

arasındaki ilişki birçok araştırma incelenmiştir [38, 39]. LCN-2, psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinen stres yanıtının düzenlenmesinde rol oynuyor olabilir. LCN-2'den yoksun ratlarla yapılan bir hayvan çalışmasında bellekte, yürütücü işlevlerde ve emosyonel süreçlerde bozulma olduğu gösterilmiştir [40].

Literatür incelendiğinde OKB'nin immun sistem ile ilişkisi sıkça incelenmiş; tanı, alt tip, şiddet belirlemede, seyir öngörmede ve tedaviye yanıtta kullanılabilecek belirteçlerin tespiti için araştırmalar düzenlenmiştir. Muhtemel biyokimyasal belirteçlerin hangi patofizyolojik süreçler sonrasında bozukluğa sebep olduğu ve hangi bilişsel alanlardaki bozulmayı açıklamada yol gösterici olabileceği de akılda tutulan sorular olmuştur. Ancak gerçekleştirilen çalışmalar farklı belirteçler ile ilgili çelişkili bilgiler sunmaktadır. OKB tanılı hastalarda artmış bağışıklık yanıtı olduğu gösterilmiş olsa da özgün bir biyobelirteç profili ortaya konamamıştır [41-43].

Deney hayvanı çalışmalarına bakıldığında, LCN-2'nin ilişkili olabileceği bilişsel alanlar araştırılmıştır. Ancak insanda bu alanda çalışma yapılmadığını görmekteyiz. Halihazırda, OKB hastalarında serum LCN-2 düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen ve sağlıklı populasyonla bu sonuçları karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

OKB tanılı erişkin hastalardan oluşan çalışma grubu ve sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubunda serum LCN-2 düzeyini incelediğimiz çalışmamızda ilk olarak; LCN-2'nin OKB etiyopatogenezindeki rolünü değerlendirilmeyi amaçlıyoruz. Böylece OKB tanılı hasta grubunu, sağlıklı kontrollerden ayırt etmede LCN-2'nin immünolojik bir tanı belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek istiyoruz. OKB hastalarında görülebilen bilişsel işlevlerdeki bozulmalarla LCN-2 düzeyinin ilişkili olup olmadığının gösterilmesi ise çalışmamızın ikincil amacıdır.

1.2. Çalışmanın Hipotezleri

- 1) OKB hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla serum LCN-2 düzeyi ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri (Beyaz Küre Sayısı (WBC), Nötrofil Yüzdesi (%Neu), Nötrofil-Lenfosit Oranı(NLO)) yüksektir.
- 2) OKB hastalarında; klinik özellikler (belirti şiddeti, hastalık süresi) ile LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri arasında ilişki vardır.
- 2a) OKB belirti şiddetini ölçme aracı olan Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) puanı arttıkça, serum LCN-2 düzeyi ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri artar.
- 2b) OKB hastalarında hastalık süresi uzadıkça, serum LCN-2 düzeyi ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri artar.
- 3) OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında nöropsikolojik test (Stroop Testi (ST), İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (AVLT), Bilisel Duygu Düzenleme Ölçeği (BDDÖ)) sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık vardır.
- 4) OKB hastalarında, serum LCN-2 düzeyi ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile nöropsikolojik test (ST, AVLT, BDDÖ) sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1. Tanım

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB); obsesyon, kompulsiyon ya da her ikisi ile birlikte seyreden, kişide belirgin kaygı ya da sıkıntıya yol açan, kişinin zamanını alan, günlük işlevsellik alanlarında bozulmalara neden olan, kimi zaman dönemsel alevlenmelerle giden, genellikle süregelen olan bir bozukluktur [1]. ‘Obsesyon’, Latince ‘obsidere’ sözcüğünden köken almıştır. ‘Obsidere’ kuşatılmak, ele geçirilmek anlamlarına gelmektedir. Obsesyon, kişinin kendisini belirli bir zihin içeriğinden (düşünce, düşlem, dürtü) kurtaramamasına, zihin içeriği tarafından kuşatılmasına ve ele geçirilmesine işaret eder. Kişi bu deneyimi yaşamak istemez, zihnine bu içeriklerin(düşünce, düşlem, dürtü) istemeden geldiğini ifade eder [44]. ‘Kompulsiyon’ ise, Latince ‘compellere’ sözcüğünden köken almıştır. ‘Compellere’ zorlanmış, köşeye sıkışmış anlamına gelir. Kompulsiyonlar, obsesyonun sebep olduğu sıkıntıyı, kaygıyı gidermek için yapılan, tekrarlayıcı davranışlar ve zihinsel eylemlerdir. Aynı zamanda kompulsiyonlar korkulan olay veya durumun gerçekleşmesini önlemek için yapılabilir. Kompulsiyonlar bu korkulan olay ve durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı düzeydedir [44].

Obsesyonlar ve kompulsiyonlar, her insanın günlük bilişsel repertuarının bir parçasıdır. Düşünceler, insanların zihnine kendiliğinden girer. Kültürel batıl inançlar veya dini ritüeller, insanları belki de takıntılı olarak kavramsallaştırılabilecek çok titiz ve kesin eylemler gerçekleştirmeye yönlendirir. Ancak bu normal biliş ve davranışı patolojik süreçten ayıran şey derecesi ve deneyimleyen kişi tarafından nasıl ele alındığıdır [45, 46]. Öyle ki OKB tanılı bir hastada obsesyonlar ve kompulsiyonlar, kişinin enerjisini ve

zamanını tüketir, günlük işlevselliğini belirgin şekilde bozar. Ayrıca hastalar obsesyonların veya kompulsiyonların kendi zihninin ürünleri olduğunu ve aşırı olduğunu genellikle kabul etseler de, içgörünün derecesi değişebilir. İlginç bir şekilde, çocukluk veya ergenlik döneminde içgörü tamamen eksik olabilir [47, 48].

Obsesyon ve kompulsiyonların klinik görünüşleri oldukça heterojendir. Kolayca tanınabilecek formdan, klinik olarak tecrübeli bir hekimi zorlayabilecek forma kadar çeşitlilik gösterebilir. Çeşitlilik yaşanan deneyimin biçimi ve içeriği ile ilişkili olabilir. Bazen kişinin yaşadığı deneyimin düşünce, düşünem, dürtüden hangisi olarak değerlendirileceği yeterince açık değildir. Ayrıca belirtiyi deneyimleyen kişinin yaşı, cinsiyeti, kişilik özellikleri, sosyokültürel özellikleri, ek tanıları gibi farklılıklar deneyimin biçim ve içeriğinde değişikliklere neden olabilir. Belki de bu çeşitlilik obsesyon ve kompulsiyonların ayrı fenomenler olduğu konusunda uzlaşmanın oldukça zaman almasına neden olmuştur [49]. Halihazırda bu çeşitlilik belirti boyutları konusunda da henüz uzlaşma sağlanamamış olmasının sebeplerindendir [44].

2.1.2. Tarihçe

Obsesyon ve kompulsiyonları tarihsel olarak ilk dini kaynaklarda, rituellerde görmek mümkündür [50]. İlk görüldüğü yazılı kaynak ise; dini temaların yer aldığı ‘Malleus Maleficarum (Şeytanın Çekici)’ adlı kitaptır [51]. Kitapta bir papazın kilisenin yakınından geçerken, dua ederken şeytani güçler nedeni ile dilini çıkarmaktan kendini alamaması tarif edilmiştir. Ortaçağdan beri de ‘obsessio, kompulsio, impulsio ve scrupulus’ gibi latince terimler Avrupa tıp toplulukları tarafından OKB ile ilişkili fenomenleri karşılamak için kullanılmıştır [52].

Obsesyon ve kompulsiyonun insanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülse de OKB tam klinik ve nozolojik tanımlamaya 1880'lerin sonunda ulaştı [53]. İlk kez 1838'de Esquirol tarafından bir vakada obsesyon ve kompulsiyon rapor edilmiştir. Tanımladığı vakanın düşüncelerini 'istem dışı, karşı konulamaz ve içgüdüsel aktivite' olarak, kişinin konumunu da 'bilincinin reddettiği, iradesinin bastıramadığı, mantığından ve duygularından kaynaklanmayan eylemlere zincirlenir' şeklinde tanımlamıştır. Esquirol, hastanın düşüncelerini karşı konulamaz olarak tanımlamasını içgörüsü olduğu şeklinde yorumlamış; karşı konulmazlığın ise iradedeki zayıflığın bir göstergesi olarak düşünmüştür [54].

Morel; OKB'yi 'delire emotif' olarak adlandırıp, 'entellektüel yetilerin katılımını gerektirmeyen, belirli bir sabit fikir ve anormal eylem tipi' şeklinde tanımlamıştır. Kendisinden önceki dönemde hakim olan obsesyon, kompulsiyon ve dürtüsel davranışların aynı değerlendirilmesi görüşüne ve hastaların iradesinde yetersizlik olduğu görüşüne karşı çıkmıştır. Duygusal durumun bozulmasının bir sonucu olarak obsesyon ve kompulsiyonun geliştiğini öne sürmüştür. Ayrıca klinik tablonun otonom sinir sisteminin karmaşık bir görünümü olduğunu ileri sürmüştür. Morel'in bir yandan içgörünün varlığını kabul etmesi, diğer yandan 'delire' kelimesini kullanması çelişkili bulunmuştur [52, 55]. Janet'in psikasteni kavramı, Morel'in tanımını çok yakından takip etmiştir [56, 57]. Morel'in görüşlerinin izlerini 1960'larda alandaki çalışmalarda (Beech ve Perigault) ve daha sonra OKB'nin duygusal bir bozukluk olarak sınıflandırıldığı DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı)'de görmekteyiz[58, 59].

OKB'nin klinik tanımının pekişmesinde 1875'te yayınlanan, 27 vakanın yer aldığı bildiri önemlidir. Bildiride sinsi başlangıç özelliğine ve zamanla semptom değiştirme

eğilimine değinilmiştir. OKB ‘içgörülü delilik’ in alt tipi olarak sınıflandırılmış; erken başladığı, kadınlarda daha sık olduğu, daha yüksek sosyal sınıflardan bireyleri etkilediği, daha zor ve katı kişiliklerde görüldüğü bildirilmiştir [60]. Legrand du Saulle’ün çizdiği OKB tanımının sınırlarını, Janet çalışmalarında devam ettirmiştir [57]. Janet, OKB’yi anatomik bir temele ihtiyaç duymayan, işlev bozukluğuna sebep olan zihinsel bir dışavurum olarak tanımlamıştır [61]. Obsesyonu tarif ederken tamamlanmamışlık hissinin öznel olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca fobiyi, obsesyonu ve kompulsiyonu ‘psikasteni’ kavramı içinde toplamış, oluş nedenlerinin benzer olduğunu ileri sürmüştür.

1830’lardan 1900’lere kadar OKB çeşitli hastalık sınıfları arasında yer değiştirmiş, diğer tanımlamalardan ayırmıştır. Tanının kategori anlamında geçirdiği bu değişim; psikopatolojiyi açıklayan teorilerde ve hastalığa özgü fenomenlerde de gerçekleşmiştir. Psikopatolojik süreci ile ilgili ortaya atılan ilk teoriler; iradedeki yetersizlik ile ilişkili olduğu yönündedir. Daha sonra emosyonel bir bozukluk olduğu düşünülmüş, en güncel teorilerde ise bilişsel süreçlerle ilgili bozukluk olduğuna değinilmiştir. Fenomenolojik açıdan da; obsesyonun, sanrıdan (delire); kompulsiyonun, her türlü paroksizmal, basmakalıp ve istemsiz eylemleri içeren bir semptom sınıfı olan dürtülerden (impulsion) ayrılma süreci gerçekleşmiştir [62].

Freud, obsesif kompulsif nevrozu fobik nevrozdan ayrı olarak ele almış ve obsesyonların agresif ve cinsel dürtülerden kaynaklandığını belirtmiştir. Bu dürtülerin yarattığı anksiyetenin gerileme (regresyon) ve karşıt tepki kurma gibi savunma mekanizmaları ile giderilmeye çalışıldığını ileri sürmüştür. Fobik nevrozların ve obsesif kompulsif nevrozların etiyolojisindeki psikodinamik düzeneklerin farklı olduğuna dikkat çekmiştir.

Obsesyon ve kompulsiyon, ilk DSM-I’de tanımlanmış ve tepki yaşantıları olarak değerlendirilmiştir. Tanımlama yapılırken biçim ve içerik açısından ayrıntıya girilmemiş, kabaca tarif edilmiştir [63]. DSM-III, obsesyon ve kompulsiyonları; sanrı, ruminasyon ve diğer zihinsel meşguliyetlerden ayıran ilk resmi sınıflama sistemidir[64].

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar biriktikçe, DSM’nin kavramsal tanımlamaları daha çok ayrıntılandırılmıştır. İlk kez 1975’te 82 OKB hastasının fenomenolojik bakış açısı ile obsesyon ve kompulsiyonları biçim, içerik açısından betimlenip, sıklık ve seyir bağlamında ele alınmıştır [65]. 1989’a gelindiğinde ise Goodman ve arkadaşları tarafından Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği(YBOKÖ), semptomların şiddetinin spesifik ve standart bir araç ile ölçmek için tasarlanmıştır. Ölçeğin yanısıra 8 ana obsesyon ve 7 ana kompulsiyon teması ile ‘Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği-Belirti Listesi (YBOKÖ-BL) oluşturulmuştur [66].

YBOKÖ belirti şiddetini belirlemede ve takipte klinisyenlere kolaylık sağlamış olsa da 1990’lara dek biçim ve içerik yönünden homojen alt grupların tanımlanması sorunu devam etmiştir. Bu amaçla faktör analizi yöntemleri kullanılmış; 107 hastadan oluşan bir örneklemede hem alt tipleri tanımlamak, hem de bu alt tiplerin komorbid durumlar ile ilişkisini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır [67]. Semptomlara yönelik boyutsal yaklaşımın genetik, nörobiyolojik incelemeler ve eştanı, tedaviye yanıt çalışmaları ile değerli olabileceği gösterilmiştir[68-70]. OKB semptom boyutlarını tanımlayan çalışmalarda rapor edilen faktör sayısı üç ila altı arasında değişmektedir [71]. Beş bin OKB hastasını içeren 21 çalışmanın meta-analizi OKB’nin dört faktör boyutlu çözümlemesini ortaya çıkarmıştır [72]. Benzer dört faktörlü yapı OKB’li çocuk, ergen ve yetişkinlerin yer aldığı, doğrulayıcı faktör analizinin yapıldığı bir çalışmada da gösterilmiştir [73]. Boyutsal yaklaşımın biriken literatür ile desteklenmesi, değerlendirme

araçları ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla obsesyon ve kompulsiyon semptomlarının boyutsallığını kapsayabilecek değerlendirme aracı olarak, Boyutsal Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği(BYBOKÖ) oluşturulmuştur [74]. BYBOKÖ ile OKB tanılı hem yetişkin, hem de çocuk hastalarda her bir semptom grubunun şiddetinin değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir.

2013 yılında DSM V ile OKB daha önce içinde bulunduğu ‘Anksiyete Bozuklukları’ grubundan ayrılmış ve ‘Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar’ tanı kategorisi oluşturulmuştur [75]. Bu düzenleme, OKB'nin anksiyete bozukluklarından farkını gösteren çalışmaların bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır [76]. Bu değişiklik, OKB'de anksiyetenin olmadığı anlamına gelmez; ancak anksiyete bozukluklarında sıklıkla bulunan belirgin fizyolojik uyarılma ile giden spesifik korkular, OKB formlarında daha az mevcuttur. Örneğin, temizlik ve simetri obsesyonları olan OKB hastaları, anksiyeteden kurtulmayı tarif etmek yerine, ilişkili ritüellerini “tam doğru” hissedene kadar uyguladıklarını bildirebilirler. Benzer şekilde, bulaş obsesyonları olan hastalar, hastalık gibi bir sonuçtan “korku” yaşamayabilirler; bunun yerine, ‘iğrenme’ tarifleyebilirler [77].

2.1.3.Epidemiyoloji

OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %1,9-3,3 arasında, bir yıllık yaygınlığı %0,7-2,1 arasında değişmektedir [3, 78]. Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre, bir yıllık yaygınlık %0,5 olarak tespit edilmiştir [79]. Bu yaygınlık oranları, 1980 sonrası yapılan epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Önceki çalışmalarda bildirilen oranlar; tedavi arayışı ile klinik başvurusu olan hasta populasyon verilerine dayanarak genel populasyon için yapılan tahminlerle bulunmuştur [3, 78]. 1952’de Rudin tarafından yapılan böyle bir çalışmada OKB’nin toplumda yaşam boyu yaygınlığı için yapılan tahmin %0,05 olarak

bildirilmiştir [80]. Yatarak veya ayaktan psikiyatrik tedavi alan hastaların sadece küçük bir azınlığının (%1 ila %4) OKB hastaları olduğu bulunmuştur [78]. Nüfus düzeyinde yüksek örneklemli çalışmalarda rapor edilen %1-3'e varan şaşırtıcı yaygınlık bildirimleri; önceki tahminlerden yaklaşık 25 ila 60 kat daha fazladır ve gelişmiş metodoloji kullanan, kültürler arası çalışmalar ile doğrulanmıştır [81-83]. Tespit edilen yüksek yaygınlık oranları; OKB'nin, fobiler, madde bağımlılığı ve majör depresyondan sonra dördüncü en yaygın psikiyatrik bozukluk olduğu anlamına gelmektedir[84].

Eski tarihli epidemiyolojik tahminler ve yüksek örneklemli çalışma bulguları arasındaki fark; hastaların belirtilerini gizleme eğiliminin olması ve hastaların az bir kısmında tedavi arayışı olması ile açıklanabilir [85-87]. 1998'de Nestadt ve arkadaşlarının yaptığı insidans çalışmasında OKB'si olan deneklerin çoğu ruh sağlığı sorunları için tedavi aramış olsa bile, hiçbirinin başvuru nedeninin obsesif-kompulsif belirtiler olmadığı tespit edilmiştir [88]. Yani belirtiler olsa dahi, görüşmede taranmadıkça, hastalar bunları şikayet olarak dile getirmemişler. Hastaların, belirtiler işlevlerini bozacak düzeye gelmeden ya da -anksiyete bozukluğu ve/veya duygudurum bozuklukları ile- komplike olmadan tedavi arayışında olmamalarının nedeni belirtilerini gizleme ya da yapısal bir özellik gibi görme eğilimi gibi görünmektedir. Ayrıca hastalar psikiyatrik bozukluklarla bağlantılı sosyal damgalanma korkuları nedeniyle belirtilerini paylaşmamaktadırlar [89]. Tüm bu bireysel ve toplumsal etkenler, hastaların belirti başlangıcı ile tanı alma arasında yıllarca zaman kaybetmelerine neden olmaktadır [90].

Amerika Birleşik Devletleri'nde Şubat 2001 ile Aralık 2003 arasında 9282 kişinin katılımı ile yapılan Ulusal Komorbidite Anketi çalışmasında; OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %2,3 olarak bulunmuş. Yine aynı çalışmada eşik altı obsesif-kompulsif belirtilerin yaygınlığı çok daha yüksek tespit edilmiştir [91]. OKB ve klinik tanı

kriterlerini tam karşılamayan hali ile obsesif-kompulsif belirtiler; her bireyi farklı şiddette etkiler. Ve yine birey özelinde de işlevselliği bozucu etkisi zaman içinde değişkenlik gösterebilir [92, 93]. İşlevsellik kaybının toplumsal maliyetinin ise yılda 8 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. [94, 95].

OKB'nin başlangıcı genellikle erken erişkinlik dönemindedir ve vakaların neredeyse yarısı çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır [91]. 40 yaş sonrası başlangıç çok beklenmemektedir [78]. Çocukluk çağında bazı vakalarda semptomlar epizodik seyir gösterebilmektedir [96, 97].

Cinsiyetler arasında OKB prevalansı açısından fark olup olmadığını inceleyen çalışmaların sonuçları değişkendir. Kadın ve erkek cinsiyette eşit görüldüğünü bildiren çalışmalar olduğu gibi [98, 99], kadınların daha çok etkilediğini gösteren [100] ve erkeklerin daha çok etkilediğini gösteren [101] çalışmalar vardır. Yedi ülkeyi kapsayan uluslararası bir çalışma, erişkin dönemde kadınların erkeklere göre biraz daha yüksek oranda etkilendiğini göstermiştir [102]. 2020 yılında yaklaşık 4.045 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, kadınların yaşamları boyunca erkeklerden daha fazla OKB yaşama riski altında olduğu sonucuna varılmıştır [103]. Çocuk ve ergen yaş grubunda cinsiyet dağılımını değerlendiren çalışmalarda ise, erkek cinsiyetin daha çok etkilendiği gösterilmiş [101, 104, 105]. Hasta bildirimine dayalı çalışmalara göre; OKB başlangıcı, erkeklerde çocukluk/ergenlik dönemine ve kadınlarda erken erişkinlik dönemine denk gelmektedir [106, 107].

2.1.4.Etiyoloji

İçinde bulunulan dönemde baskın olan sosyokültürel bakış açısı, entellektüel iklim, teknik imkanlar ve bilimsel yöntemler OKB'nin ortaya çıkmasında rol oynayan etkenlerin

önem sırasını değiştirmiştir. Günümüze kadar üzerinde çalışılan ve OKB'ye farklı açılardan bakmayı sağlayan etkenler şunlardır:

2.1.4.1.Psikososyal Etkenler

2.1.4.1.1.Toplumsal ve Kültürel Etkenler

Obsesyon ve kompulsiyonların gelişiminde bu etkenler ile ilgili iyi düzenlenmiş çalışmalar olmamakla birlikte; OKB'nin st sosyo-kültürel düzeydeki ve tuvalet eğitimine ařırđ düşkün, utanç, suçluluk, günah duyguları fazla gelişen ailelerde daha sık görüldüğü düşünülmektedir [50]. Dini inancın OKB zerindeki etkisinin incelendiği 2001 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise; hastaların %42'sinde dini içerikli obsesyonların olduğu ancak, dindarlık ile belirtiler arasında ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir [108].

2.1.4.1.2.Psikodinamik Etkenler

Hastanın deneyimini dinamik açıdan ele almak, klinisyene çeşitli yararlar sağlar. Belirtileri artıran nedenleri, tedaviye uyumla ilgili sorunları ve kişiler arası problemleri anlamaya yardım eder.

İlk olarak Westphal obsesyonun sanrıdan farklı olduğu görüşünü ortaya atmıştır. Freud, bu görüşe katılmakla birlikte, 1895'te "obsesyonel nevroz" terimini kullanmış; obsesyonel nevroz ile histeriyi nevrozların prototipi olarak kabul etmiştir. Freud'a göre, OKB hastası ödipal dönemin çatışmaları ile baş edemez, anksiyete duyar ve daha önceki psikoseksüel gelişim aşamalarından anal-sadistik döneme geriler (regresyon) [109]. Gerileme ile libidonun genital organizasyonu terk edilir; genital cinsel dürtünün yerini sadizm ve anal erotizm alır [110]. Psikanalitik açıdan, bilindiřđ dürtülerin örtük ve çarpıtılmış ikameleri obsesyon ve kompulsiyonlardır. Aynı zamanda obsesyon ve

kompulsiyonların, üstbenlik ile dürtüler arasındaki çatışmayı da ifade ettiği düşünülür [111].

Obsesyonel nevrozu olan hastaların, dürtüsel örgütlenmesinin psikoseksüel gelişim aşamalarından 1-3 yaş arası (anal-sadistik dönem) dönemine denk geldiği düşünülür. Bu dönemin önemli bir özelliği; çocuğun tuvaletini yapmayı-tutmayı (sfinkterini kullanmayı) öğrenmesidir. Yapma-yapmama gibi bu dönemde dürtü, duygu ve davranışlarda ikideğerlilik, ikirciklik (ambivalans) hakimdir. Bu ikideğerlilik, kendini özellikle eyleme geçmede kararsızlık ve eylemi yapma-yapmama konusunda tereddüt hali ile göstermektedir. Bu dönemde özellikle tuvalet eğitiminde, gelişen çatışmalar bu döneme saplanmaya (fiksasyona) ve anal karakter özelliklerine (cimrilik, aşırı titizlik, inatçılık, kararsızlık gibi) neden olur. Freud'a göre obsesyonel nevrozda bu anal karakter özellikleri belirginleşir.

OKB tanılı bireylerde düşüncede ve eylemde büyüsel (magic) düşünce semptomatolojiyi anlamada klinisyene yardımcı olur. Büyüsel düşünce düşünülen şeyin eylem haline dönüşebileceğine inanma ve bu durumdan korku, rahatsızlık duyma halidir. Hasta, kötü bir düşüncenin zihninden geçmesinin, o düşüncenin gerçekleşmesine neden olabileceğine, bu ihtimali artırabileceğine inanır. Kötü sonuçtan sorumlu olduğunu ve kötü sonucu engellemek için birşeyler yapma zorunluluğu olduğunu düşünür [50].

Obsesyonel nevrozda hasta dürtülerini sıklıkla yalıtma (Isolation), karşıt tepki kurma (Reaction formation) ve yapıp-bozma (Undoing) savunma düzenekleri ile bilinçdışında tutar [112]. Üstbenlik(süperego) regrese olur ve katı acımasız bir hale gelir. Benlik, saldırganlığı nesnelere yöneltemedikçe, saldırganlık üstbenlikten benliğe yani içedöner. Kişi kompulsif davranışları yapmak zorunda olduğunu düşünür. Benlik, sadistik üstbenliğin isteklerini yerine getirir.

2.1.4.1.3.Bilişsel Davranışçı Model

Davranışçı Yaklaşımın Temelleri

1950'lerde ve 1960'ların başlarında OKB'de idden kaynaklanan bilişlerin (düşünce, imge, dürtü, şüphe) sürekli, kontrolsüz bir şekilde egoya girdiği ve bu durumun hastaların zayıf egoları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kompulsif ritüellerin önemli bir savunma mekanizması olduğu, ego sınırlarını güçlendirdiği varsayımı hakimdir. Bu nedenle, ritüelleri önleme girişimlerinin, ego sınırlarının yıkılmasına neden olacağı ve hastayı psikoza götüreceği düşüncesi hakimdir [113]. Bir ritüelin kesintiye uğratılmaması, engellenmemesi konusunda katı bir düşünce hakimdir. Bu görüşlerin baskın olduğu bir atmosferin aksine Mowrer iki aşamalı kuramını geliştirmiştir. Ona göre, fobi ve obsesyonla karşıma çıkan kaçınma klasik koşullanma ile kazanılır, edimsel koşullanma ile davranış repertuarının bir parçası haline gelir [114]. Mowrer'e göre; kuramın ilk aşamasında koşullu uyaran olarak obsesyon oluşur, anksiyeteyi azalttığı fark edilen kompulsiyon bir pekiştirici olarak ortaya çıkar. Mowrer'in kuramına dayanarak, Rachman ve arkadaşlarının önerdikleri davranışsal teknikler dönemde hakim olan düşünceyle uyumlu değildi. Daha sonra Salkovski tarafından maruz kalma ve tepki önleme olarak adlandırılan ve bilinir hale gelen bu teknikler ilk tanımlandıklarında kabul görmemişlerdir.

Hodgson ve Rachman planladıkları klinik çalışmalarının ilkinde; bulaş obsesyonları olan hastalardan kendilerini kirletmelerini istemiş ve yıkamanın, tahmin ettikleri gibi, kaygıda azalma ile ilişkili olduğu göstermişlerdir [115]. Daha sonraki çalışmalarda; kompulsiyona benzer şekilde, kompulsiyonu yapmadan bir saat beklemenin de kaygıyı azalttığı gösterilmiş. 'Spontan sönümlenme' olarak bilinen bu fenomen, maruz kalma ve tepki önlemenin klinik ve bilimsel temelini oluşturmuştur [116, 117]. Çalışmaların bir başka uzantısında; provokasyon aşamasında araştırmacının varlığının

kaygı oluşmasında engelleyici bir faktör olduğu tespit edilmiş, hastanın kendi kendine yönettiği görevlerin tedaviye eklenmesi gerektiği vurgulanmıştır [118]. Bu sonuç, hastalara maruziyet tedavisinin bir parçası olarak ev ödevleri düzenlemeye ampirik temel sağlamıştır. Birbiri ile ilintili planlanan çalışmaların sonuçları tedavide ‘maruziyet ve tepki engelleme (exposure and response prevention-ERP)’ yaklaşımının temelini oluşturmuştur.

Bilişsel Davranışçı Kuram

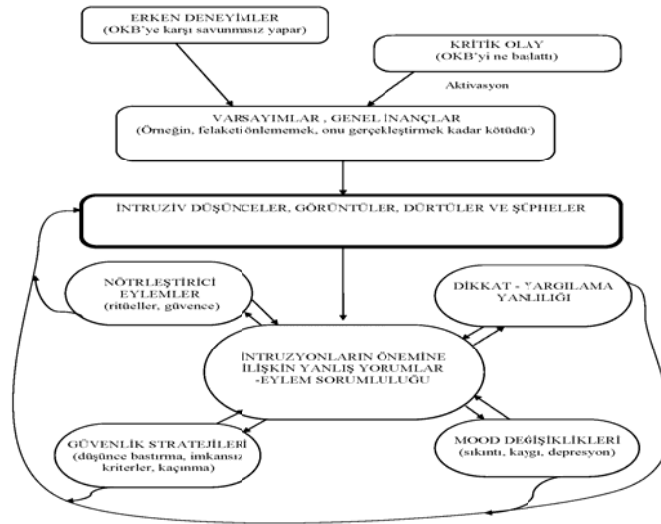
1977’de Rachman ve de Silva yaptıkları bir dizi çalışmada OKB hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırmıştır. İlk olarak, normal popülasyonda içerik açısından hastalarla benzer özellikte intruziv bilişlerin (düşünce, dürtü, imge, şüphe) %90 gibi yüksek bir oranda görüldüğü tespit edilmiştir [119]. Normal intruziv bilişler ile obsesif bilişler arasındaki farkın ise; hastaların, bu bilişlerin oluşumunu ve içeriğini yorumlamalarında olduğunu düşünmüşlerdir. Bilişsel davranışçı kurama göre; obsesif hastalar intruziv bilişlerin zihinlerine gelmesini, zarardan ya da zararın önlenmesinden sorumlu olduklarının göstergesi olarak yorumlarlar. Bu durum kişide kaygıya ve sıkıntıya sebep olur. İntruziv düşünceler, obsesyonlar, duygusal tepkiler, kompulsif davranışlar ve düşünce ritüelleri kendi içinde bir kısır döngü oluşturur [120-122]. İntruziv bilişler, kişi tarafından zorlayıcı ve benliğe yabancı (ego-distonik) olarak tanımlanır.

Jack Rachman, Mark Freeston, Paul Salkovskis, Bob Ladouceur ve diğer bilişsel davranışçı kuramcılarının katılımı ile yapılan bir toplantıda, bilişsel teori bağlamında, obsesif düşünce süreçlerinde görülen ‘abartılı sorumluluk’ kavramı şu şekilde tariflenmiştir:

‘Kişinin olumsuz sonuçlara sebep olmak ya da bunları önlemek için bir güce sahip olduğu inancı ve bu olumsuz sonuçların önlenmesinin gerekli olduğu algısının

birleşimidir. Şart olmamakla birlikte, bu sonuçların hayatın olağan akışında-gerçek dünyada ve/veya ahlaki anlamda olabilirliği (olma ihtimali) vardır' [123].

Bilişsel-davranışçı kurama göre; hasta intruziv bilişlerin zihnine gelmesini 'Oluşabilecek zararlardan ya da zararın önlenememesinden sorumluyum.' şeklinde yorumlar. Bu tür yorumlar, hem olumsuz duyguduruma (anksiyete ve depresyon dahil) hem de nötralize edici davranışlarda (kompulsif kontrol, yıkama, örtük-gizli ritüeller) bulunma motivasyonuna yol açar. Nötralize edici davranışlar aracılığı ile kısa dönemde hastanın obsesyonlar üzerinde algıladığı kontrol artar. Uzun dönemde hatalı yorumlamalar, nötralize edici davranışlar ve kaygılı, çökkün duygudurum; intruziv bilişlerin sıklığını, algılanan tehdidi, sorumluluk algısını artırır. Sonuç olarak olumsuz düşünme ve nötralize etme davranışları artar ve kısır bir döngü meydana gelmiş olur [121]. Bu döngü Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Obsesyonların kökenine ve sürdürülmesine ilişkin bilişsel hipotezi açıklayan entegre şematik model[122].

Bu etkilerin her biri yalnızca olumsuz inançların sürdürülmesine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda daha fazla intruziv biliş ve dolayısı ile daha fazla

zihinsel uğraşıya sebep olur. Net etki, intruziv düşüncelerin oluşumunun ve içeriğinin; duygusal, bilişsel ve davranışsal tepkilere yol açacak şekilde yanlış yorumlandığı kötüleşen bir sarmaldır [122].

Bilişsel davranışçı yaklaşıma göre, OKB’de ele alınması gereken bir diğer başlık ‘düşünce-eylem kaynaşması (füzyon)’ dır. Özellikle saldırganlık, dini, cinsel temalara sahip bilişlerde daha sık görülür [124]. Hastanın ahlaki olarak; obsesyonel düşüncesi ile düşünce içeriğindeki eylemi eşit olarak değerlendirmesi veya düşüncenin zihne gelmesinin içerikte yer alan, kabul edilemez eylemin olabilirliğini artırdığını düşünmesidir [120].

2.1.4.2. Biyolojik Etkenler

2.1.4.2.1. Nöropsikolojik Çalışmalar

OKB’yle ilişkili güncel araştırmalar, nöropsikolojik anormalliklerin OKB’nin seyrinde rol oynadığını düşündürmektedir. Semptomların altında yatan nöropsikolojik eksiklikleri tanımlamak için OKB hastalarının bilişsel eksikliklerini ortaya koyan çeşitli çalışmalar yapılmıştır [14, 125-128]. Nöropsikolojik işlevselliği değerlendirmek hem OKB’nin klinik yansımalarını, hem de nörobiyolojik etiyolojiyi anlamak için değerlidir. OKB’nin sınıflandırılması, değerlendirilmesi ve tedavisi için tarihsel olarak obsesyonların, kompulsyonların ve anksiyetenin varlığına odaklanılmış olsa da; bazı araştırmacılar, nöropsikolojik eksikliklerin klinik fenotip ve tedavi sonucu ile ilişkili olabileceğini varsaymaktadırlar [129].

2.1.4.2.1.1. Yürütücü İşlevler

Bilginin düzenlenmesi, öğrenilen bilginin kullanıma hazırlanması, hazırlanmış bir davranışın durdurulması, aynı anda farklı bilişsel işlevin yürütülmesi, yürütülen işlevlerin amaca uygunluğunun kontrol edilmesi gibi süreçlerin bütünüdür. Kavramsal düşünme,

planlama, yanıt inhibiyonu, karar verme ve kurulumu-seti değiştirme belli başlı yürütücü işlevlerdir [130]. Yürütücü işlevleri değerlendirmek için yapılan nöropsikolojik testlerin bazıları şunlardır; Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Kelime Akıcılığı Testleri, Ruff şekil Akıcılığı Testi, Nesne Değiştirme Testi, Bas/Basma Görevi (Go/No-Go), Hanoi Kulesi Görevi, Londra Kulesi Görevi, Iowa Kumar Oynama Görevi [50, 130].

Yürütücü işlevler yüksek düzey bilişsel yetiler olup, frontal korteks ve ilişkili devreler ile düzenlenmektedir. Görüntüleme alışmaları ile desteklendiği haliyle, OKB’de orbitofrontal korteks (OFK), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ASK) ve bunların bazal ganglionlarla olan bağlantılarında işlev bozukluğu olduğu, bozukluğun klinik yansıması olarak yürütücü işlevlerde bozulma olduğu düşünülmektedir [14].

Klinik olarak tekrarlar, perseverasyonlar olarak karşımıza çıkan davranış biçimleri, kurulumu-seti değiştirme bilişsel işlevinin bozulması ile ilişkilidir. Kurulumu değiştirme; bir durumun veya nesnenin bir niteliğine seçici olarak yanıt verme ve bir durumun bir yönünden diğerine geçebilme yeteneği olarak tanımlanır. Kurulumu-seti değiştirme, bilişsel esneklik ve soyutlama yetisi i içe kavramlar olup, WKET ile değerlendirilmektedir [131]. WKET, DLPFK işlevlerine duyarlı bir nöropsikolojik testtir. OKB hastalarında WKET performanslarında bozulma olduğunu gösteren çalışmalar [132-134] olduğu gibi, aksine sağlıklı kontrollere göre fark olmadığını gösteren çalışma sonuçları da mevcuttur[135-137].

DSM V ve YBOKÖ ile tanımlayıcı bir bakış açısı ile yapılan OKB tanımı, oldukça heterojen klinik görünümü karşılamakta yetersiz kalmaktadır. Heterojen yapı birçok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi OKB’de de etiyoloji, klinik seyir ve tedavi araştırma sonuçlarını bozucu bir faktör olarak ele alınmaktadır. Bu sorundan yola çıkan birçok araştırmacı, homojen alt gruplar tanımlamak amacı ile nörobiyolojik ve nöropsikolojik test

verilerine dayalı bir yaklaşımı benimsemişlerdir. Bu amaçla yürütülen çalışmalarda yanıt inhibisyonu test performansının, homojen alt grup tanımlamak için OKB’de endofenotipik bir belirteç olabileceği düşünülmüştür [125]. Yanıt inhibisyonu; mevcut durumun gerekliliklerinin değişimine uyum sağlamak için yürütücü kontrolü sağlayabilme yetisidir. Yanıt inhibisyonu; tekil bir yapı olmayıp davranışsal tepki engelleme ve bilişsel engelleme (kognitif inhibisyon) birleşiminden oluşur [138]. Davranışsal tepki engelleme; Bas/Basma görevi (Go/No-Go) ve Sinyali Durdurma göreviyle değerlendirilir. Bas/Basma görevi (Go/No-Go) kişinin yanıt engelleme, motor kısıtlama işlevini ölçerken; Sinyali Durdurma görevi ise zaten başlatılmış bir yanıtı engelleme, eylemi iptal etme işlevini ölçer. Bilişsel engelleme-kognitif inhibisyon işlevi ise Stroop testi ile değerlendirilir. Yanıt inhibisyonu değerlendirmesi için Bas/Basma görevinin (Go/No-Go) [139-142], Sinyali Durdurma görevinin [143-148], Stroop Testinin [148-154] kullanıldığı birçok çalışmada, OKB hastalarında istatistiksel olarak daha düşük performans bulunmuştur. OKB hastalarının uyarın değişimine uyumsuz oldukları, hedef olmayan uyarana hatalı yanıt verme eğiliminde oldukları meta-analizlerde gösterilmiştir [154-156]. Genel kanaatin aksine, az sayıda çalışmada ise, kontrollerle OKB hastaları arasında yanıt inhibisyonu açısından fark olmadığı kaydedilmiştir [149, 157, 158].

Planlama; bir dizi aşamalardan geçerek bir hedefe ulaşma, problem çözme gibi üst düzey bir bilişsel yetinin temel bileşenidir. OKB hastalarında kavramsal düşünme ve planlama yetilerini değerlendirme amacıyla Hanoi Kulesi görevi ve bu testten türetilen Londra Kulesi görevi kullanılmaktadır [159, 160]. İlaç kullanmayan OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında Londra Kulesi görev performansı açısından fark olup olmadığı, eş zamanlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemenin yapıldığı bir çalışmada değerlendirilmiştir [161]. Sonuçlar, kontrollere kıyasla OKB hastalarında planlama bozukluğu olduğunu göstermiştir. Fonksiyonel görüntüleme sonuçlarına göre; planlama

sırasında hastalarda, özellikle DLPFK ve kaudat çekirdekte, azalmış frontal-striatal yanıt; performans izlemede ve kısa süreli bellekte rol oynadığı bilinen ASK, ventrolateral prefrontal (VLPFK) ve parahipokampal korteks gibi beyin alanlarında kompensatuar olduğu düşünülen artmış aktivite gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarında, hastalarda tanımlanan frontal-striatal disfonksiyonun semptom şiddetinden bağımsız olması nedeni ile yürütücü bozukluğun OKB'de temel bir özellik olduğu vurgulanmıştır.

OKB hastalarında, yürütücü işlev eksikliklerine benzer şekilde karar verme yetilerinin bozulduğu düşünülmektedir. Ventromedial prefrontal korteksi (VMPFK) hasarlanan hastalarla benzer nöropsikolojik performans gözlenmesi, bu bölge ile OKB patofizyolojisinin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür [162, 163]. Iowa Kumar Oynama görevi, VMPFK hasarlarına duyarlı nöropsikolojik bir testtir [164]. Iowa Kumar Oynama görevinin kullanıldığı, 3 grubun (birinci grup, 34 OKB hastası; ikinci grup, 34 sağlıklı kontrol; üçüncü grup, 16 panik bozukluk hastası) verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; OKB hasta grubunun karar verme eksikliğinin özgül olarak bozulduğu ortaya konmuştur [165]. Ayrıca çalışmada düşük nöropsikolojik görev performansının farmakolojik tedaviye yanıtsızlığı öngördüğü de bulgular arasına kaydedilmiştir. Sonuçlar OKB'de VMPFK rolünü desteklemekle birlikte, literatürde OKB hastalarında karar verme yetisinin bozulmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [166, 167].

2.1.4.2.1.2. Görsel-Mekansal İşlevler

Görsel algısal işlevler, mekan ilişkisi ve motor işlevler bir bütün olarak yapılandırma işlevlerini oluşturur. Nöropsikolojik testlerde, iki veya üç boyutlu şekilleri kopyalama, nesne yerini belirleme, şekiller arasındaki farkı bulabilme, mekanda yön belirleme gibi görevlerle değerlendirilir[168]. Yapılandırma işlevlerini değerlendirmede; Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil testi, Yüz Tanıma testi, Saat Çizme testi, Üç Boyutlu Blok

Yapı testi, Hooper Görsel Düzenleme testi, Benton Çizgi Yönü Belirleme testi gibi araçlar kullanılabilir [50]. Görsel hafıza işlevinin değerlendirildiği ilk çalışmalarda; OKB hastalarının bozulmuş test performansları, frontal lob eksizyonu yapılmış ya da subkortikal alanların tutulumu ile giden patolojileri olan hastaların performansına niteliksel olarak benzer bulunmuş [137]. Bu benzerlikten yola çıkılarak OKB'nin patofizyolojisinde frontal-striatal sistemlerin yer alabileceği yorumu yapılmıştır.

Bir meta-analizde, 1980 ile 2012 yılları arasında yapılmış olan OKB'nin nöropsikolojik işlevler (görsel-uzamsal bellek, yürütücü işlev, sözel bellek, sözel akıcılık, işitsel dikkat) üzerine etkisinin incelendiği 88 çalışmanın verileri değerlendirilmiştir [154]. İncelenen bilişsel alanlar üzerine OKB'nin bozucu etkisinin en büyük olduğu alan karmaşık görsel uyaranları hatırlama işlevi olduğu anlaşılmıştır. OKB'de bozulma olduğuna dair en tutarlı raporların bulunduğu bilişsel alan, görsel bellektir [128, 169, 170]. Ancak bu tür bellek açıklarının, kendi başına bellek güçlüklerinden ziyade örgütsel strateji gibi yürütme işlevindeki bozulmalardan kaynaklandığı öne sürülmüştür [170].

2.1.4.2.1.3. Bellek

Bellek tekil bir fenomen olmayıp, birçok bağımsız süreci içinde barındırır [171]. Wechsler Bellek Ölçeği-III, California Sözel Öğrenme Testi-II, Benton Görsel Akılda Tutma testi, Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi gibi çeşitli araçlar ile bellek yetisi değerlendirilebilir. OKB hastalarında görülebilen emin olamama, tekrar tekrar kontrol etme gibi belirtiler, hastalarda bellek işlevlerinde bir bozukluk olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Bu doğrultuda, OKB hastalarında bellek işlevini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır.

OKB hastalarında sözel bellek işlev bozukluğunu değerlendiren çalışma sonuçları tutarsızdır. Çalışmaların sonuçları arasındaki tutarsızlığın birkaç nedeni olabilir. İlk olarak,

bu tutarsızlık kullanılan değerlendirme araçlarıyla ilgili olabilir [12]. California Sözel Öğrenme testinin kullanıldığı birçok çalışmada OKB hastalarında sözel bellek işlev bozukluğu olduğu sonucuna ulaşılmıştır [150, 172-174]. Yine Wechsler Bellek Ölçeği'nin kullanıldığı çalışmalar da işlev bozukluğuna işaret etmektedir [175-177]. Rey İşitsel Sözel Öğrenme testinin kullanıldığı çalışma sonuçları ise tutarsızdır. Bazı çalışmalar OKB hastalarında sözel bellek bozukluğu tespit ederken [152, 178, 179], bazı çalışmalar kontrolle hastalar arasında fark olmadığını göstermektedir [149, 180, 181]. İkinci olarak; bu tutarsızlık, sözel bellek işlevinin bilgiyi kodlama stratejileriyle yürütülen bir işlev olmasıyla ilişkili olabilir. Sözel bellek işlevini değerlendirmek için verilen görevlerde, bilgiyi kodlama becerileri kullanılır. Sözel verinin analizindeki ya da kodlamasındaki eksiklik, sözel bellek test sonuçlarına yansır, sözel belleğin bozulduğu şeklinde yorumlanabilir [125, 128, 182].

OKB'de sözel olmayan bellek işlev bozukluğu ile ilgili çalışma sonuçları, sözel bellek çalışmalarına göre daha tutarlıdır. Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil testi, sözel olmayan belleği değerlendirmede en sık kullanılan nöropsikolojik testtir. Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil testi; bilginin kodlama aşamasında kullanılan stratejileri düzenleme, bilgiyi hemen geri çağırma ve bilgiyi gecikmeli geri çağırma işlevlerini değerlendirmeye yarar. OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark olup olmadığını ortaya koymak için yapılan çalışmaların bir kısmı hem kodlama, hem de geri çağırma işlevinde bozulma olduğunu gösterir [183-185]. Bazı çalışmalar ise sadece geri çağırma işlevinde bozulma olduğunu göstermektedir [186-190]. Birçok araştırmacı; bu sonuçları, bellek işlevinden daha çok, bilgi kodlama stratejilerindeki bir bozulmayla ilişkilendirmeyi doğru bulmaktadır [184, 186, 188, 189].

Uzamsal bellek, sözel olmayan belleğin bileşenlerinden biri olup, yapılan birçok çalışmada OKB hastalarında bozulduğu sonucuna ulaşılmıştır [191-194]. Ancak uzamsal

bellek de tekil bir yapıda olmayıp, değerlendirmek amacıyla verilen görevlerde bilgi kodlama stratejileri ile birlikte ölçülmektedir. Dolayısıyla bilgi kodlama stratejilerinde olan bir bozukluk uzamsal bellek işlev bozukluğu varmış gibi yanlış değerlendirilebilir [192]. Bu amaçla bilgi kodlama stratejisi gerektirmeyen Penn Yüz Hafıza testinin kullanılması önerilmiştir. OKB hastalarında yapılan ölçümler kontrollerle benzer bulunmuştur [189, 195].

OKB hastalarda bellek işlevini (sözel ve sözel olmayan) değerlendiren çalışma sonuçları bir bozukluğa işaret ediyor olsa da, tespit edilen bu istatistiksel fark daha çok bilgi organizasyon becerileri ve yürütücü işlevlerdeki bozulmayla açıklanabilmektedir [154-156].

2.1.4.2.1.4. Dikkat

Dikkat, tekil bir yapı olmayıp odaklanmış dikkat, sürekli dikkat, seçici dikkat, bölünmüş dikkat bileşenlerinden oluşur [12]. Kısa Dikkat testi, İz Sürme testleri (Ave B formları), Hızlandırılmış İşitsel Seri Toplama testi, Conners Sürekli Performans testi gibi nöropsikolojik araçlar ile değerlendirilebilir.

OKB’de en sık odaklanmış dikkati değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla İz Sürme Testi-A formu sıklıkla kullanılan nöropsikolojik testtir. Bu alanda yapılan çalışmaların bazıları her hangi bir işlev bozukluğu saptamamış [196-198] olsa da, daha çok kanıt bulunan, meta-analitik verilerle desteklenen ve kabul gören görüş hastalarda odaklanmış dikkat bozukluğu olduğu yönündedir [156, 199-201]. Sürekli dikkat işlevinin incelendiği çalışmaların sonuçları, OKB hastalarında sürekli dikkatin bozulduğu hipotezini doğrulamaktadır [194, 195]. Seçici dikkat ve bölünmüş dikkat işlevleri az sayıda çalışmada incelenmiş olup sonuçlar birbirleri ile tutarsızdır [199, 201-203].

Seçici dikkat ve bölünmüş dikkat ile ilgili veriler çok güçlü olmasa da, OKB’de üniter bir yapı olarak dikkat işlevinde bozukluk olduğu düşünülmektedir [154, 155]. Ayrıca yapılan ek çalışmalarla bu işlev bozukluğunun psikotrop ilaç kullanımından ve psikiyatrik komorbiditelerden bağımsız olduğu anlaşılmıştır [152].

Nöropsikolojik çalışmaların sonuçlarından elde edilen önemli bilgilerden bir diğeri, OKB patogenezinde yer alan yapılar ve fonksiyonel beyin devreleri ile ilişkili bilgilerdir. Bu nedenle nöropsikolojik testlerle yapılan çalışmaların birçoğunda beyin devrelerine değinilmiştir. 2003 yılında, 19 OKB hastası fluoksetin tedavisi öncesi, sonrası ve 24 sağlıklı gönüllü nöropsikolojik batarya (Londra Kulesi görevi, Uzamsal alışma Belleği Testi, Dikkat-Set Değiştirme görevi, Stroop Testi) kullanılarak değerlendirilmiştir. OKB hastalarında semptomatik iyileşme sağlandıktan sonra dahi devam eden planlama, uzamsal bellek ve motor hız yetilerinde bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Bu düşük test performansı, önceki çalışmalarda ortaya konan OKB’de DLPFK-striatal devrenin kronik bir işlev bozukluğu olduğu görüşüne kanıt sağlamıştır. Bu sonuçlar, OKB’de bilişsel bozuklukların semptomlara ikincil olmadığı, hastalığın bir özelliği olduğu yorumunu beraberinde getirmiştir. Ayrıca tedavinin görev performansı üzerindeki küçük etkileri; serotoninin OFK ilişkili işlevlere, DLPFK ilişkili işlevlerden daha fazla aracılık ettiği şeklinde yorumlanmıştır [204].

2012’de lkemizde Tükel ve arkadaşları tarafından yapılan, OKB hastalarında nöropsikolojik işlevleri değerlendiren bir çalışmada, 72 OKB hastasının ile 54 sağlıklı kontrolun verileri karşılaştırılmıştır [150]. Kapsamlı nöropsikolojik bir batarya ile katılımcıların dikkat, sözel bellek, görsel-uzamsal görevler, yürütücü işlevler, psikomotor hız, planlama, sözel akıcılık ve seçici dikkat işlevleri değerlendirilmiştir. Hasta grubu, DLPFK ve OFK işlevlerinin ölçümünde yol gösterici olan yürütücü işlev testlerinde daha düşük performans göstermiştir. Ayrıca hasta grubunda bellek, görsel-uzamsal becerilerde

de eksiklik olduğu belirlenmiş ve bu eksiklik yürütücü işlev bozukluklarına ikincil olarak yorumlanmıştır.

Güncel bakış açısının OKB'ye kazandırdığı boyutsal yaklaşım, nöropsikolojik test çalışmalarına yansımıştır. Belirti boyutlarına göre, bilişsel işlevleri değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmekle birlikte bulaş - temizlik, yürütme işlevlerindeki performansla en fazla negatif korelasyon gösteren boyuttur. Patolojik kuşku-kontrol, simetri/düzen- sayma/tekrarlama/sıralama boyutları bazı görevlerde performans düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir [13]. Belirti boyutlarına göre bilişsel işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmada bulaş/temizlik boyutu ile bas/basma görevi (go/no-go) hataları arasında pozitif ve WKET doğru yanıtları arasında negatif korelasyon saptanmıştır [205]. Bazı çalışmalar ise belirti boyutlarına göre yürütücü işlevlerde farklılık olmadığını ortaya koymuştur [135, 189, 206].

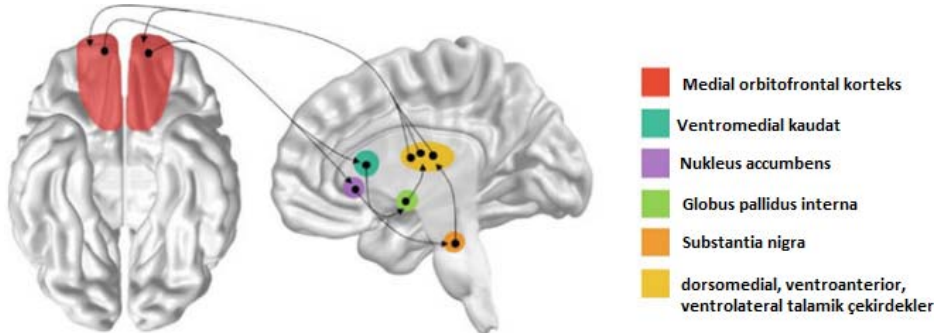
2.1.4.2.2. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

OKB ile ilgili görüntüleme çalışmalarından edindiğimiz bilgiler patogeneizde nörobiyolojik mekanizmaların yer aldığı hipotezini güçlendirmektedir. Nörobiyolojik bakış açısına temel oluşturan ilk hipotezler; kortikal, subkortikal yapılar ile ilişkili patolojileri olan hastalarda obsesif kompulsif belirtilerin görülmesine dayanmaktadır [207-210]. Beyin görüntüleme çalışmaları, nöropsikolojik çalışmaların katkılarıyla, OKB patogenezinde kortikal, subkortikal yapıların ve bu yapılar arasındaki bağlantıların önemini işaret etmektedir [211, 212].

1980'lerden günümüze nörogörüntüleme çalışmaları OKB ve ilişkili süreçleri kapsamlı bir şekilde ele almaktadır [213, 214]. Nörogörüntüleme tekniklerinin gelişimi alanla ilgili çalışmaları şekillendirmiştir. OKB ile ilişkili ilk nörogörüntüleme çalışmalarında; bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek

foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) gibi çeşitli araçlarla morфометrik ölçümlere ve glukoz metabolizmasına odaklanılmıştır [214, 215]. 1990'larda ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Yüksek çözünürlüklü yapısal MRG'nin gelişimi ile kortikal ve subkortikal yapıların hacimleri ve şekilleriyle ilgili incelemelerin yolu açılmıştır. Fonksiyonel MRG (fMRG)'nin gelişimi ise çeşitli bilişsel süreçleri incelemeye olanak tanımıştır [216, 217].

Görüntüleme çalışmalarında; OKB'de 5-HT2A, 5-HTT, 5-HT1B ve mGluR5 reseptör bağlanması ve florodeoksiglukoz alımı gibi nörokimyasal anormallikler ile en ilişkili bulunan anatomik yapıların dorsal kaudat ve OFK olduğu saptanmıştır [218-223]. Ayrıca semptom- nöropatoloji teorisi kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devresi tanımı içinde talamus, ventral striatum, dorsal putamen ve anterior singulat korteks gibi daha geniş bir yapı grubuna karşılık gelmektedir (Şekil 2'de görselleştirilmiştir) [224-226]. Semptom provakasyonu ile bu devrelerin aktive olduğu ve farmakoterapi, psikoterapi gibi tedaviler sonrası ise bu anormal aktivasyonun normale döndüğü gösterilmiştir [227].



Şekil 2:Obsesif-Kompulsif Bozukluğun Kortikostriatal Devresi.

Kaudat, orbitofrontal korteks, bazal ganglionlar, ventral striatum ve talamus, nörokimyasal, metabolik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında OKB'nin kortikostriatal devresinde yüksek oranda rol oynar ve bu nedenle OKB'deki nöroinflamasyon araştırmaları için aday yapılarıdır [228, 229].

OKB hastalarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığı vokal tabanlı morфометrik(VTM) ölçümlerin yapıldığı ilk yapısal MRG çalışmasında; hasta grubunda,

medial frontal girus, medial orbitofrontal korteks ve sol insula bölgelerinin daha küçük hacimli, putamenin ventral kısmı ve ön serebellumun ise daha büyük hacimli olduğu tespit edilmiştir [230]. Çalışmada ayrıca belirli klinik görünümlere sahip hastaların ortak özellikleri de olduğu bulgusuna ulaşılmıştır. Klinik tabloda saldırganlık obsesyonları ve kontrol kompulsiyonları olan hastaların sağ amigdala hacimlerinin daha küçük olduğu bulunmuştur. Daha yakın tarihli, geniş kapsamlı çalışmalar bu ilk çalışma bulgularını destekleyen kanıtlara ulaşmıştır [231]. 2009 yılında yapılan bir meta-analizde toplam 12 çalışmadan elde edilen 401 OKB hastasının ve 376 sağlıklı kontrolün VTM verileri değerlendirilmiştir [232]. Gruplar arasında global gri madde hacmi ölçümlerinde fark olmamakla birlikte; hasta grubunda, dorsomedial prefrontal korteks (DMPFK)/ dorsal anterior singulat korteks (DASK) hacimlerinde azalma, bilateral striatum (esas olarak ön putamen, kaudat çekirdeğe uzanan) hacimlerinde artış bulunmuştur. Bu morfolojik değişikliklerin hastalık şiddeti ile arttığı ve psikotrop kullanımı ile ilişkisiz olduğu bulunmuştur. Çalışma sonrası morfolojik değişikliklerin semptomların başlama zamanı ile ilişkisi ve bu değişikliklerin kompanseuar bir süreci başlatıp başlatmadığı sorusu gündeme gelmiştir.

Nörogörüntüleme çalışma sonuçları arasındaki varyasyonu en aza indirmek amacı ile 3 ktıadan 6 OKB merkezinden elde edilen morfometrik görüntüleme verileri 2010 yılında tek merkezde değerlendirilip analiz edilmiştir [213]. 412 OKB hastası ve 368 sağlıklı kontrolün verilerinin analiz sonuçları; OKB hastalarında DMPFK, DASK ve bilateral insula-operkulum hacminin daha düşük, serebellum hacminin daha büyük olduğunu göstermiştir. VTM verilerin yaş ile ilişkisine bakıldığında; OKB’de yaşla birlikte bazı bölgelerin (putamen) hacminin korunduğu ancak, bazı bölgelerin (temporal bölge) hacminin azaldığı görülmüştür. Yaşla bölgesel hacim değişikliklerinin hastalığın kronikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüş olup daha önceki ölçümler doğrulanmıştır

[230]. Aynı veri seti kullanılarak yapılan kovaryans analizinde; ventral-rostral putamen hacmi ile sol inferior frontal gyrus/operkulum hacimleri arasında artan kovaryans göstermiştir. Önceki bulgularla da uyumlu olarak, bu ilişki sadece yaşlı OKB hastalarında anlamlı bulunmuştur [233]. Ayrıca, amigdalanın sağ sentromedial-superfisiyal kısmı ile VMPFK arasında artan kovaryans gösterilmiş. Bu sonuç OKB’de limbik sistemin rolüne işaret eder ve emosyonel süreçlerle ilişkili yapılan fMRI çalışmalarının sonuçları ile tutarlıdır [234].

VTM yöntemler; voksel seviyesinde hacim veya gri madde yoğunluğu ölçüm yapar, yoğunluk farklılıklarını tespit eder [235]. VTM dışında FreeSurfer gibi kortikal yüzeyin geometrik modelinden morfometrik ölçüm yapan yüzey bazlı yöntemler geliştirilmiştir [236]. 2010 yılında tek merkezde değerlendirilip VTM ölçüm yapılan veri seti ile vertex-wise FreeSurfer kullanılarak yapılan bir çalışmanın sonuçları; OKB hastalarında frontal, presentral, posterior singulat, orta temporal, inferior parietal ve prekuneus girusta hacim azalması olduğunu göstermiştir [237]. Ayrıca parietal korteks hacminin kontrollere kıyasla OKB grubunda yaşla birlikte azaldığı anlaşılmıştır. Bu sonuçlar, OKB’nin frontostriatal modeline; patofizyolojide limbik, temporal ve parietal bölgelerin rolüne kanıt olarak değerlendirilmiştir.

Nörogörüntüleme yöntemlerinden bir diğeri difüzyon tensor görüntülemidir (DTG). DTG beyin dokularındaki suyun üç boyutlu difüzyon özelliklerinin analizi yoluyla beyaz maddenin mikroyapısal düzeyde incelenmesine izin veren bir MRG işlemidir [238]. 700 OKB hastası, 645 sağlıklı kontrol, 174 pediatrik OKB hastası ve 144 sağlıklı pediatrik kontrolün DTG ölçümlerinin analizi; OKB’de devrelerdeki bağlantıların eksikliğini öneren modellere uyumlu bir şekilde mikroyapısal değişiklikler olduğunu göstermiştir [239]. Bu mikroyapısal değişikliklerin daha erken hastalık başlangıç yaşı ve daha uzun hastalık süresi ile artış gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca pediatrik OKB hastalarında kontrollere

kıyasla herhangi bir mikroyapısal anormallik saptanmamıştır. Başka bir DTG kullanılan çalışmada; OKB'li hastalarda singulat demette, korpus kallozumda ve internal kapsülün ön kolunda beyaz madde bütünlüğünün azaldığı bulunmuştur [240].

Dinlenim ve belirti provakasyon yöntemleri kullanılarak yapılan fMRG, PET ve SPECT çalışmaları ile OKB'nin işlevsel görüntülemesi amaçlanmıştır. OKB'nin patofizyolojisini anlayabilmek için işlevsel nörogörüntüleme kullanılarak dört tip çalışma planlanmıştır: OKB hastaları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması, OKB hastalarının tedavi öncesinin ve sonrasının karşılaştırılması, dinlenim durumunu ve semptom provokasyonu görevi durumunun karşılaştırılması, bilişsel bir görev ve karşılaştırma koşulları sırasında hastaların taranması [241]. OKB'deki fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, diğer psikiyatrik hastalıklardaki bulgularla karşılaştırıldığında daha tutarlıdır ve KSTK devrenin patofizyolojideki yeri ile ilişkili görüşleri desteklemektedir [242].

2.1.4.2.3. Kalıtım Çalışmaları

Aile, ikiz ve segregasyon (ayrışım analizi) çalışmalarının biriken sonuçları; OKB etiolojisinde spesifik nörobiyolojik temeller olduğu ve bunlardan birinin genetik bir bileşen olduğunu göstermektedir.

OKB gibi karmaşık bozukluklardaki genotip-fenotip ilişkisini ve dolaylı olarak endofenotipleri ortaya çıkarmak önemlidir. Endofenotipler, belirli bir hastalıkla korelasyon gösteren değişkenler olarak tanımlanır. Endofenotipler, subklinik hastalıkla ortaya çıkabilir ve hastalığa yatkınlıkla sonuçlanan genlerin tanımlanmasına yardımcı olur. Gottesman ve Gould'a göre, bir özelliğin endofenotip olarak nitelendirilebilmesi için; kalıtsal olmalı, hastalıkla birlikte görülmüş olmalı ve hastaların etkilenmemiş akrabalarında genel popülasyondan daha yüksek oranda bulunmalıdır [243]. Bu anlamda, endofenotipleri belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmış ve adaylar belirlenmeye

alışılmıştır. Aynı zamanda endofenotipler tanılar arası bir kavram olarak da ele alınmıştır [244].

2.1.4.2.3.1. Aile ve İkiz alışmaları

1930'dan beri OKB'nin ailesel kümelenmesine kanıt olabilecek birçok çalışma yapılmıştır [245-249]. Ailesel kümelenmeyi görebilmek amacı ile OKB'li çocukların ailelerinin ve OKB'li erişkinlerin ailelerinin verileri çalışmalarda kıyaslanmıştır. Buna göre; OKB'li çocukların ailelerinde OKB tanılı birey oranı, anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [250, 251]. Yapılan bir başka çalışmada; OKB tanılı çocukların birinci derece akrabalarında, OKB tanılı erişkinlerin akrabalarına kıyasla, Tourette sendromu ve kronik tik bozukluğu görülme oranının yüksek olduğu saptanmıştır [252].

Taylor ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları, yayınlanmış 14 ikiz çalışmasının verilerinin metanalitik incelemesinde, obsesif kompulsif davranışların kalıtsallığı değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda; obsesif kompulsif davranışların ortaya çıkışının %40'ından eklemeli genetik faktörlerin, %51'inden paylaşılmayan çevresel faktörlerin sorumlu olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, OKB'nin ortaya çıkmasında paylaşılan çevrenin sınırlı bir katkısı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [253].

Bir genom çapında bağlantı çalışmasında, 219 aileden 966 kişinin verileri incelenmiş ve 1q, 3q, 6q, 7p, 15q kromozomlarında, istatistiksel anlamlılık seviyelerine ulaşmayan, olası risk lokusları tespit edilmiştir [254]. Aynı araştırmacı grubu tarafından yürütölen ek analizlerle kompulsif istiflemenin genomik belirteçlerle bağlantısı incelenmiştir. İki veya daha fazla akrabada istiflemenin olduğu ailelerin verileri değerlendirildiğinde; kromozom 14 üzerinde istatistiksel anlamlılık seviyelerine ulaşmayan, olası risk lokusları belirlenmiştir [255].

2.1.4.2.3.2. Moleküler Genetik Çalışmalar

OKB patofizyolojisine yönelik yapılan moleküler genetik çalışmalarında özellikle serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler ile ilgili kanıtlar bulunmuştur.

OKB'de serotonerjik sistem ile ilişkili moleküler genetik çalışmalarında çalışılan genlerden biri serotonin taşıyıcısı (5-HTT) genidir [256]. 13 vaka-kontrol ilişkilendirme çalışmasından 3000'den fazla deneğin verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde, OKB hastaları ve kontroller arasında 5-HTTLPR polimorfizminin genotipleri ve allel dağılımı karşılaştırılmıştır [257]. Analiz sonucunda, 5-HTTLPR'yi daha düşük eksprese eden kısa allel (SS) için homozigot olmanın (iki kopya taşıma olasılığının), OKB hastalarında kontrollere kıyasla daha sık görüldüğü bulunmuştur. Ayrıca heterozigot genotip (LS) ile OKB gelişimi arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Serotonerjik sistem ile ilişkili moleküler genetik çalışmalarında araştırılan genlerden bir diğeri 5HT1D β reseptör geni olmuştur. 5-HT1D β reseptörü, 5HT salınımının düzenlenmesinde yer alan bir terminal oto-reseptördür. 5HT1D β reseptör geninin G861C ve T371G polimorfizmleri 121 hasta ve aile bireylerinden oluşan popülasyonda değerlendirilmiştir [258]. Etkilenen deneklerde G861 alelinin daha sık görüldüğü istatistiksel olarak gösterilmiştir. Ayrıca G861 aleli taşıyanların belirti şiddetinin, istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmasa da, daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile 5HT1D β reseptörünün patogeneizde rolü olabileceği düşünülmüş, yeni tedavi seçenekleri geliştirmek için umut verici bir aday olarak önerilmiştir.

2012 yılında yapılan OKB genetik ilişkilendirme çalışmalarının kapsamlı bir meta-analizinde, 113 genom ilişki çalışmanın verilerinden elde edilen toplam 230 polimorfizm incelenmiştir [259]. Çalışmanın bulguları; OKB'nin çoklu genlerle ilişkili olduğunu göstermekle birlikte, insan serotonin taşıyıcı promoter bölgesi geni (SCL6A4) polimorfizmi; 5-HTTLPR ve serotonin 2A reseptör geni (HTR2A) polimorfizmleri ile

ilişkilendirilmiştir. Ayrıca çalışmada, katekolamin düzenlenmesinde yer alan polimorfizmler (COMT ve MAOA) erkek OKB hastalarında istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Yine dopaminerjik sistem ile ilişkili 2 gen (DAT1 ve DRD3) ile OKB arasında, istatistiksel olarak anlamlılık değerine ulaşamayan, ilişki saptanmıştır.

OKB patogeneğinde glutamat nörotransmisyon genetik değişkenlerinin incelendiği ilk çalışmalarda; glutamat reseptör genleri (GRIN2B, GRIK2) araştırılmış olup, son yıllardaki çalışmalar daha sıklıkla glutamat taşıyıcı geni (SCL1A1) üzerinde yoğunlaşmıştır [260-262]. 66 hasta ve ailelerinin genetik incelemesinde; SLC1A1 glutamat taşıyıcı geninin spesifik alelleri erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur [262].

2.1.4.2.4. Nörokimyasal Çalışmalar

1975'te serotonerjik etkinliği olan klomipraminin OKB tedavisinde etkin olduğunun gösterilmesi, patogeneğinde serotoninin rolünün araştırılmasının yolunu açmıştır [263]. Özellikle klomipraminin diğer trisiklik antidepresanlardan (TSA) daha güçlü serotonin taşıyıcı inhibitörü olması serotonine olan ilgiyi artırmıştır [264]. Bu bakış açısı ile yapılan başka bir çalışmada, klomipraminin OKB'de norepinefrin geri alım inhibisyonuna daha spesifik bir TSA olan desipraminden daha etkili olduğu gösterilmiştir [265]. 1990'da yapılan bir çalışma ise, fluvoksamin ve sertralın gibi seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) desipraminden daha üstün olduğunu göstermiştir [266]. Serotonerjik ilaçların birçok bozukluk tedavisinde yeri vardı ancak, burada özellikle önemli olan serotonin taşıyıcısına yüksek afinite ile bağlanan moleküllerin OKB'de daha etkin olmasıdır. Serotonin iddiasını güçlendiren bu fark olmuştur.

OKB patofizyolojisini aydınlatmak için birçok nörogörüntüleme, nöropsikolojik, genetik, moleküler çalışmalar yapılmıştır. Rafe çekirdekten (pons, mezensefalon) çıkan

serotonerjik nöronların, OKB patofizyolojisi ile ilişkili iki bölge olan OFK ve ventral striatuma projekte olduğu gösterilmiştir [267, 268]. Tedaviden yarar gören hastalarda yapılan beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesinde, serotonin ve serotonin metaboliti 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) seviyelerinin normal popülasyonla aynı seviyelere döndüğü gösterilmiştir [269]. Serotonerjik genlerdeki varyantların OKB ile ilişkisini ortaya koyan [259, 270] ve OKB’de orta beyin gibi alanlarda serotonin taşıyıcı reseptör bağlanmasının değiştiğini gösteren çalışmalar [271, 272] mevcuttur. Tüm bu bulguların aksine, bir çalışmada SSGİ’ye yanıt veren OKB hastaları kohortunda, akut triptofan tükenmesi (geçici olarak beyin 5-HT seviyelerini düşürür) depresif semptomları artırırken, obsesif kompulsif semptomlarda yükselmeye neden olmadığı anlaşılmıştır [273]. Görüntüleme çalışmalarında da çelişkili bulgular saptanmıştır. Bir PET görüntüleme çalışmasında, kullanılan radyoligandlarla, 5-hidroksitriptofan (5-HT) taşıyıcısına veya 5-HT_{2A} reseptörüne bağlanmada, OKB hastaları ve kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [274]. Bugüne kadar, OKB’de serotonin rolünün ne olduğu sorusuna kesin bir cevap bulunamamıştır. Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, bulgular arasında tutarlılığın olmadığı ve serotonin hipotezinin OKB patogenezinin tamamını kapsamadığı düşünülmektedir [275, 276]. Ayrıca güncel kılavuzlarda ilk sırada serotonerjik ajanların yer almasına rağmen OKB tedavisinde %30-40 gibi oranlara varan tedaviye direnç kavramı, patofizyolojide diğer nörotransmitterlerin de (dopamin veya glutamat gibi) yer alabileceğinin açık bir göstergesidir [277].

Dopaminerjik sistemin OKB’deki yeri ile ilgili sorular, tedavide dopamin D₂ antagonistlerinin SSGİ yanıtını güçlendirmek için başarı ile kullanılması sonrası önem kazanmıştır [276, 278]. Dopaminin stereotipik davranışlarda kilit bir role sahip olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir [279]. Ödül mekanizmalarında görev aldığı bilinen dopamin OKB ile ilişkili bilişsel ve emosyonel değişikliklerde de rol oynayabilir. OKB ile

ilişkili bozukluklar içinde tanımlanan Tourette sendromunda dopaminin rol aldığı yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur [280]. Genetik çalışmalarda OKB ile katekolaminerjik genlerdeki (COMT dahil) varyantlar arasında ilişki bulunmuştur [259, 270]. Ayrıca moleküler görüntüleme çalışmaları, OKB'de striatal dopamin D2 reseptörlerinde azalma gibi spesifik dopaminergic reseptörlerde değişiklikler olduğunu göstermiştir [272, 280].

Glutamat, santral sinir sisteminde (SSS) ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamaterjik nöronlar PFK'dan köken alır, striatuma projekte olur ve KSTK devresinde anahtar role sahiptir. OKB nörokimyası ile ilişkili daha güncel çalışmalar glutamaterjik sisteme odaklanmıştır [276]. OKB ile ilgili yapılan hayvan modelleri, BOS bulguları, genetik ve görüntüleme çalışma verileri glutamaterjik düzensizliğe kanıt sağlar [281, 282]. Ayrıca genetik çalışmalarda glutamaterjik genlerdeki (SLC1A1 ve GRIN2B gibi) varyantlar ile OKB arasında ilişkili bulunmuştur [283]. Genom çapındaki ilişkilendirme çalışmalarında OKB'de glutamaterjik sistem genleri (GRID2 ve DLGAP1 gibi) suçlanmıştır [284]. Tüm bu bulgulara rağmen OKB'de glutamat rolüne dair kesin bir açıklamaya ulaşılamamıştır.

2.1.4.2.5. İmmun Sistem Değişiklikleri- Çalışmaları

Güncel OKB etiyoloji çalışma alanlarından bir diğeri immün sistemdir. Yapılan birçok çalışma SSS ve immün sistem arasında komplike ve dinamik bir ilişki varlığını destekler niteliktedir [285, 286]. İmmün sistem değişiklikleri; Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, İnsan İmmün-yetmezlik Virusü (HIV) ensefalopatisi, multipl skleroz, transvers miyelit, depresyon, demans, şizofreni, travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluk, sosyal fobi ve OKB gibi birçok nöropsikiyatrik durumla ilişkili bulunmuştur [287-293]. Ayrıca büyük toplulukları etkileyen salgınlar bu ilişkiyi açıklamada yardımcı olmuştur. İnfluenza epidemisini takiben 1916-1927 yılları arasında

görülen letarjik ensefalit vakalarında (encephalitis lethargica, von Economo's ensefaliti); enfeksiyona ikincil gelişen subkortikal lezyonlar ile obsesif kompulsif belirtilerin birlikte seyrettiği gösterilmiştir [276, 294]. Letarjik ensefalit; ekstrapiramidal bozukluklar, miyoklonus, göz hareket bozuklukları, paralizi, deliryum, duygudurum değişiklikleri, diurnal ritm değişiklikleri, katatoni gibi akut nöropsikiyatrik belirtiler ile tanımlanmıştır. Post-ensefalitik hastalarda depresyon, mani, obsesif-kompulsif bozukluk ve hiperaktivite gibi psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkması, bazal gangliyonların duygudurum, kişilik ve obsesyonlarla ilişkili olabileceği görüşlerini ortaya çıkarmıştır.

Çocuklarda, A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonları; bağışıklık sistemi tepkileri, romatizmal ateş, nörolojik semptomlar (sydenham koresi gibi) ve psikiyatrik sendromlarla (OKB ve tik bozukluğu gibi) ilişkilendirilmiştir[295]. 1998'de Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüleri (National Institutes of Mental Health-NIMH) grubu streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar için PANDAS teriminin kullanımını önermiştir [25, 31, 296, 297]. Çocukluk çağında AGBHS enfeksiyonları çok sık görülmekle birlikte, enfeksiyonu geçiren çocukların sadece bir kısmında nöropsikiyatrik semptom görülmesi bireysel farklılıkların önemine işaret eder.

PANDAS'ta halen patogeneze tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, AGBHS hücre duvarındaki antijenlere karşı gelişen antikorların bazal ganglionlar, talamus ve putamende çapraz immunolojik reaksiyona sebep olduğu gösterilmiştir [298-300]. Biriken literatürde, streptokok enfeksiyonunun rolü ile ilgili tutarsız bulgular olması nedeniyle tanımlama pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom (PANS) şeklinde değiştirilmiştir. Böylece enfeksiyon, inflamasyon veya başka bir tetikleyici ile ilişkili olmasa dahi ortaya çıkan tüm akut OKB tabloları tanımlamaya dahil edilmiştir [301-306]. Ayrıca İsveç'te ülke çapında yapılan bir çalışmada; streptokok enfeksiyonu, OKB ve Tourette/kronik tik bozukluklarının çok daha ötesinde otoimmün bozukluklar arasında

ailesel bir bağlantı olduğunun gösterilmesi de tanımlama değişikliğinin yerinde olduğunu göstermiştir [27].

PANS'ta görülebilen nörolojik belirtilerden sydenham koresi; düzensiz, istemsiz hareketlerin tüm vücutta ya da bir vücut yarımında görüldüğü otoimmün hareket bozukluğudur. Azalmış kas tonusu, motor impersistans, dizartri, güçsüzlük ve tik gibi belirtiler görülebilmektedir. Obsesif kompulsif davranışlar, anksiyete, labilite, distraktibilite ve anoreksi sendromda görülebilen psikiyatrik belirtilerdir [307, 308]. AGBHS enfeksiyonunda; kalp kapakçıklarında lezyonlar, kardit, artrit, artralji, deri altı nodülleri ve eritema marginatum gibi multipl sistem tutulumuna ait semptomlar da klinik tabloda karşımıza çıkabilmektedir [309]. En sık başlangıç yaşı 5-15 yaş aralığı olup, kadın cinsiyet daha çok etkilenmektedir. AGBHS maruziyeti sonrası ortalama 4-8 haftalık süre kore ortaya çıkması için en riskli dönemdir. Genel olarak psikiyatrik belirtiler daha erken ortaya çıkma eğilimindedir. Nörolojik belirtilerin 1-6 ay süresi içinde düzeldiği görüşü olsa da, yapılan bir çalışmada vakaların %50'sinde 2 yıldan fazla süren nörolojik belirtiler olduğu belirlenmiştir [310].

PANS'ta inflamatuvar değişiklikleri ortaya koymak için çeşitli görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Glial proliferasyon ve morfolojik değişikliklere karşılık gelen, beynin yaralanma veya enfeksiyona verdiği tepki olan gliosis, görüntüleme teknikleri ile gösterilmek istenmiştir. Bu amaçla inflamatuvar süreçte hücrelerde görülebilen morfolojik değişikliklere odaklanılmış, aktive olmuş mikroglia ve astroglanın dış mitokondriyal membranında ekspresyonu artan bir protein olan translokator protein (TSPO) ile ilgili çalışmalar yapılmıştır [229]. Az miktarda vasküler endotelde de eksprese edildiği bildirilen TSPO'yu ölçme ya da görüntüleme yönteminin; aktive edilmiş mikroglia ve astroglanın yani gliosisin bir ölçümü anlamına geldiği bulunmuştur [229, 311]. Bu amaçla yapılan bir TSPO PET görüntüleme çalışması; 17 PANDAS ve 15 sağlıklı yetişkinin

verilerini kıyaslamış, bilateral kaudat ve bilateral lentiform çekirdekte bağlanmanın arttığını otoimmün-inflamatuar değişiklikler olduğunu göstermiştir [312].

AGBHS dışında başka mikrobiyolojik ajanlar, vaka bildirimi düzeyinde de olsa, obsesyon ve kompulsiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. 2008 yılında bildirilen bir olgu sunumunda, *mycoplasma pneumoniae* pnömonisi sırasında aniden başlayan obsesyon ve kompulsiyonları olan 5,5 yaş erkek hasta bildirilmiştir [313]. Olgunun ilgi çekici tarafı, oral klaritromisin tedavisi sonrası tüm obsesif kompulsif belirtilerin ortadan kalkmasıdır.

Tedavi süreçlerini değerlendirerek OKB patogeneziindeki immun sistem yanıt ilişkilerini ortaya koymak için çeşitli çalışmalar düzenlenmiştir. Birkaç çalışmanın sonuçları sydenham koresini hedef alan tedavilerin PANS şiddetini azalttığı göstermiştir. 23 hasta örneklemlili, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada; hastalara 12 ay süre ile azitromisin veya penisilin profilaksisi uygulanmıştır [314]. Azitromisin ve penisilin profilaksisinin streptokok enfeksiyonlarını ve nöropsikiyatrik semptom alevlenmelerini azalttığı bulunmuştur. Başka bir çalışmada plazma antikor seviyesini düşürmek amacı ile plazma aferizini yapıldığı 35 PANDAS vakası retrospektif olarak incelenmiştir [315]. Çalışma sonucunda plazma aferezi, 6 ay sonra %65 ve daha uzun süreli takipte %78’lik bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Terapötik plazma aferezi ağır şiddette seyreden PANDAS tablolarında etkin invaziv bir yöntem olarak bildirilmiştir. 95 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise; profilaktik veya nüks başlangıcından sonraki 30 gün içinde verilen nonsteroid antiinflamatuar tedavinin semptomların alevlenme süresini orta derecede azalttığı ve daha kısa alevlenme süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [316].

OKB ile ilişkisi gösterilen bir diğer otoimmün inflammatuar hastalık romatizal ateştir. Akut romatizmal ateş atakları sırasında obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkmaktadır [296]. Ailesel ilişkiyi gösterebilmek için yapılan genetik bir çalışmada OKB ve anksiyete bozukluğu hastalarının birinci derece akrabaları ile kontroller RF probandları

açısından karşılaştırılmıştır [317, 318]. OKB ve anksiyete bozukluğu hastalarının birinci derece akrabalarında RF probanlarının daha sık bulunduğu gösterimiştir. Genetik araştırmalarda bulunan ilginç bir bulgu da proinflamatuvar bir sitokin olan tmor nekroz faktör- α (TNF- α) geninin iki polimorfizminin hem OKB hem de romatizmal ateş ile ilişkili olduğudur [319].

Erişkin OKB hastalarında, immun sistem OKB ilişkisindeki belirsizlik devam etmekle birlikte literatürde çeşitli bilgiler mevcuttur. Diğer psikiyatrik bozukluklara kıyasla OKB’de çeşitli otoimmun hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir [296, 320-325]. OKB hastalarında yapılan çalışmalarda semptom şiddeti, azalmış periferik T-hücre seviyeleri ve anti-bazal ganglion antikorlarının yükselmiş seviyesi ilişkili bulunmuştur [326-328]. Bu ilişki otoimmunitenin OKB patofizyolojisinde yer aldığına kanıt olarak öne srlmştir. 20 OKB hastasının bağışıklık hücrelerinin flow sitometrisi ile ölçüldüğü bir çalışmada, hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre; CD4+ T lenfosit (helper-yardımcı T lenfosit) aktivitesinin azaldığı ve CD8+ T lenfosit (supresor T lenfosit) aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu değişiklikler stres göstergesi olarak değerlendirilmiştir [329]. Ayrıca yapılan çalışmalar ile OKB’de daha düşük IL-1 β , TNF- α seviyeleri ve daha az sayıda doğal öldürücü hücre (Natural Killer-NK) saptandığı da bildirilmiştir [330-332]. Yine immun sistem hipotezlerini destekler nitelikte bir bulgu olarak; OKB hastalarında, farklı SSGİ’ler ile başarılı tedaviden sonra immun sistemdeki değişikliklerin normalleştiği gösterilmiştir [333].

OKB patogenezinine yönelik immun sistem hipotezinin bir yönü serotonerjik sistem ile ilişkilidir [334, 335]. Yapılan bir hayvan deneyi sonuçları bu ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Serotonin öncülü olan, triptofanın katabolizmasında yer alan, allosterik enzimin (indolamin-2,3-dehidrojenaz (IDO)) aktivitesinin immun modülatörler (IFN- γ ve TNF- α) tarafından düzenlendiği gösterilmiştir [336]. Yani immun sistem aktivitesi serotonin

seviyelerinde düşüşe ve dolayısıyla psikiyatrik bozukluklara yatkınlığa neden olabilir. Ek olarak serotonin sentezine gidemeyip yıkım yolağına giren triptofandan santral sinir sistemine eksitotoksik etki gösteren kinurenin üretiminde de artış görülmüştür.

Son yıllarda nörokimyasal OKB çalışmalarında vurgulanan molekül olan glutamat, immun sistem ile ilişkili çalışmalarda ele alınmıştır. Glutamatın T-lenfosit fonksiyonunu modüle edebildiği ve otoimmun süreçleri tetikleyebildiği gösterilmiştir [337, 338]. OKB hastalarının BOS örnekleri ile yapılan bir araştırmada bazal ganglionlara ve talamusa karşı üretilen otoantikor yüksekliğiyle eş zamanlı glutamat ve glisin seviyelerinin de yüksek olduğu saptanmıştır [339].

OKB hastalarında bilişsel işlev bozuklukları ile sitokin seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile hastaların hafıza ve öğrenme işlevleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır [340, 341]. Küçük örneklerde çalışılmış olmakla birlikte yapılan çalışmalarda OKB hastalarında sTNFR1(soluble tumor necrosis factor receptor-1/çözünür tümör nekroz faktörü reseptörü-1), sTNFR2, CXCL8, CCL3'ün artan plazma seviyeleri bildirilmiştir [342-346].

OKB patogenezinde öngörülen immun sistem düzensizliğinin ya da bozukluğunun nöranal düzeyde nasıl etki gösterdiğini anlamak önemli bir diğer araştırma konusu olmuştur. Bir çalışmada OKB hastalarının serum örneklerinde tespit edilen antikorların nöronlarda kalmodulin bağımlı protein kinaz II aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Nöranal sinyal iletiminin antikor bağlanması ile değişebildiği anlamına gelen bu bulgu, OKB'de nöronal düzeyde neler olduğu sorusunun cevabı olarak düşünülmüştür [347, 348].

OKB patofizyolojisinde immun hipotez çerçevesinde, çocuk ve yetişkinde farklı mekanizmalarla ilgili bulgular olsa da, yeni antiobsesyonel ilaçların immun sistemi hedef alan moleküller olması önerilmiştir [31, 32, 296].

2.1.5. Tanı ve Klinik Özellikler

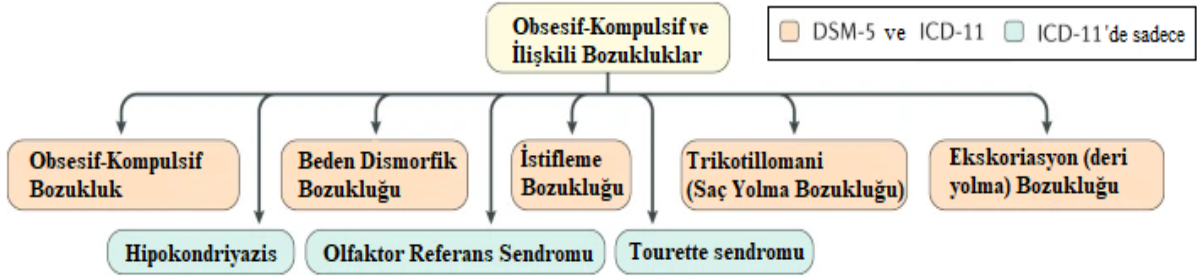
OKB, obsesyon ve kompulsiyon fenomenleri ile belirgin kronik bir bozukluktur. Hastaların çoğunda hem obsesyonlar, hem de kompulsiyonlar vardır; ancak fenomenlerden birinin varlığı tanı için yeterlidir. Klinik örneklemede hastaların değişen düzeyde içgörülerini olabilir. Semptomlar öznel sıkıntı yaratır, zaman alıcıdır, işlevselliği etkilemektedir. Kişi obsesyonları intruziv, girici olarak deneyimler ve onları görmezden gelmek, bastırmak veya başka bir düşünce veya eylemle etkisiz hale getirmek gibi girişimlerde bulunur. Kompulsiyonlar, obsesyonlara yanıt olarak yapılan, katı kuralları olan tekrarlayıcı davranış ya da zihinsel eylemlerdir. Kompulsiyonlar sıkıntıyı azaltmak ya da önlemek için yapılır ve doğası gereği zevk verici değildir. Ayırıcı tanıda bu durum önemlidir. Hasta tarafından 'istemsiz, zorlayıcı' olarak tariflenen yeme, kumar veya cinsel davranış gibi şikayetler kontrol edilemez olabilir, ancak geçmişte bir süre bu davranışlar haz verici olarak deneyimlenmiştir [349].

Hastalar genel olarak utandıkları ve bazen damgalanma endişesi ile intruziv düşüncelerini ve tuhaf davranışlarını açıklamak istemezler. Hastalara, tarama soruları yönelmek bu aşamada tanıya yardımcı olabilir [350]. Ancak tanı için tarama soruları, öz bildirim anketleri yeterli olmayıp ayrıntılı bir klinik değerlendirme yapılması gerekmektedir [66]. Klinik değerlendirme; semptom şiddeti, işlevsellikteki bozulmanın derecesi, eşlik edebilecek ek psikiyatrik patolojiler gibi bilgileri elde edebilecek düzeyde ayrıntılı olmalıdır. Ayrıca OKB hastalarının psikiyatri dışı alanlardaki hekimlere başvurması da nadir bir durum değildir. Hastalar bir dermatologa çatlamış eller, egzemalar; bir diş hekimine aşırı diş bakımına bağlı diş eti lezyonları, enfeksiyon hastalıkları hekimine immün yetmezlik ya da bulaşıcı bir hastalık kapmış olma endişesi ile başvurabilir [351]. Böyle durumlarda klinikler arası iş birliği, konsultasyon ile hastaların takip ve tedavisinin yapılması uygun olacaktır.

Günümüzde psikiyatrik hastalıkların tanı ve sınıflandırılmasında Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yayımladığı DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı ICD-10 (International Classification of Disease 10, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10) tanı sistemleri kullanılmaktadır. DSM-V, OKB'yi 'Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar' başlığı altında sınıflandırırken; ICD-10 'Nevrotik, Strese bağlı ve Somatoform bozukluklar' başlığı altında sınıflandırır [1, 352]. DSM-V'te kriterlerde herhangi bir süre belirtilmezken, ICD-10'da 'üst üste en az 2 hafta süreyle ve bu 2 haftanın çoğu gününde' şartı aranmaktadır. DSM-V'te zihinsel eylemlerin de kompulsiyon olabileceği vurgulanırken, ICD-10'da buna değinilmemiştir. Yine DSM-V'te içgörü, tik ilişkisi belirleyicileri yer alırken; ICD-10'da herhangi bir belirleyici yer almamaktadır. Tik belirleyicisi; başlangıç yaşı, komorbidite, seyir, ailesel geçiş paterni ve tedavi ile ilgili çalışmalara ve potansiyel etiyoloji ile ilgili farklılıklara dair biriken kanıtlar ile DSM-V'e eklenmiştir [353-355].

Güncel tanı ve sınıflandırma sistemlerinden bir diğeri de henüz günlük uygulamalarımızda çok yer edinmemiş olsa da ICD-11'dir [356]. 2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün bütün üyelerince onaylanan bu yeni versiyonda, OKB başlığı altına hipokondriyazis, olfaktor referans sendromu ve Tourette sendromu eklenmiştir (Şekil 3).

DSM-V'te 'Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar' tanı başlığında yer alan diğer tanıları; beden biçimsizlik (dismorfik) bozukluğu, kıl yolma bozukluğu (trikotilomani), deri yolma bozukluğu (ekskoriasyon) ve biriktiricilik bozukluğudur. Bu tanı başlığı altında yer alan bozuklukların ortak özelliği tekrarlayan davranışların olmasıdır (Şekil 3).



Şekil 3: DSM-V ve ICD-11 obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar başlığı;

obsesif-kompulsif bozukluk (önceden bir anksiyete bozukluğu olarak sınıflandırılıyordu), beden dismorfik bozukluğu (önceden somatoform bozukluk olarak sınıflandırılıyordu), trikotillomani (önceden dürtü kontrol bozukluğu olarak sınıflandırılıyordu), biriktirme bozukluğu ve deri yolma (ekskoriasyon) bozukluğu tanılarını içerir. Biriktirme bozukluğu ve deri yolma (ekskoriasyon) bozukluğu sınıflandırma sisteminde yenidir. ICD-11'de bu bölüm aynı zamanda Tourette sendromunu (nörogelişimsel bir bozukluk olarak da sınıflandırılır), hipokondriyazisi (aynı zamanda bir anksiyete bozukluğu olarak da sınıflandırılır) ve olfaktör referans sendromunu (sınıflandırma sisteminde yenidir) içerir[276, 357].

Obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar tanı başlığında yer alan diğer bozukluklar; OKB'ye benzer şekilde, yaygınlıkları tahmin edilenden daha çoktur, yeterince tanınmayan klinik tablolardır. Bazı obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar, uğraşılma-meşguliyetlerle ve kompulsif davranışlarla (beden dismorfik bozukluğu gibi) karakterizedir. Bazıları ise ağırlıklı olarak motor veya davranışsal semptomlarla (trikotillomani gibi) seyrederek.

OKB ve Tourette sendromunda bazı duyuşal fenomenler tariflenmektedir. 'Sensorimotor dürtüler (önsezi dürtüleri, premonitory urge)' ve 'tam doğru (just right)' algıları tanımlanan fenomenlerdir. Sensorimotor dürtüler (premonitory urge); genellikle belirli bir hareketten önce gelen rahatsız edici duygular veya duyumlardır. Tam doğru (just right) algıları ise; bir hastanın 'doğru' olduğu ve durabileceği hissi olana kadar kompulsiyonlarına devam etmesi olarak tanımlanır.

Aşağıda sıklıkla kullanılan tanı sistemleri olması nedeni ile DSM-V, ICD-10 tanı ölçütleri verilmiştir:

DSM-V Tanı Ölçütleri

Obsesif-Kompulsif Bozukluk

A. Obsesyonların kompulsiyonların ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Obsesyonlar(1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, kişide belirgin birsıkıntıveyakaygıyasebepolan, tekrarlayıcı ve sürekli imgeler, düşünceler ve itkiler.
2. Kişi bu imgeleri, düşünceleri, itkileri baskılamaya ya da bunlara aldırmamaya ya da bunları başka bir düşünce veya eylemle yüksüzleştirmeye çalışır.

Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Bireyin katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği ya da obsesyona tepki olarak ortaya koyduğu el yıkama, denetleyip durma, düzenleme gibi yinelemeli davranışlar ya da sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme, dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma vb. zihinsel eylemler.
2. Bu zihinsel eylemler veya davranışlar, yaşanan sıkıntı ya da kaygıyı azaltmak ya da bunlardan korunma ya da korkulan bir durum ya da olaydan sakınmak için yapılmaktadır. Fakat bu zihinsel eylem veya davranışların korunulacağı veya yüksüzleştireceği düşünülen durumlarla ilişkisi gerçekçi değildir ya da bu ilişki açıkça aşırı seviyededir.

Not: Bu davranışlar veya zihinsel eylemler küçük çocuklar tarafından da gerçekleştirilebilmektedir. Ancak çocuklar bu tür eylemlerinin amaçlarını ifade edemeyebilirler.

- A.** Obsesyon ve kompulsiyonlar kişinin zamanını alır (örneğin, günde 1 saatten fazla), klinik açıdan sıkıntıya ya da işle ilgili, toplumsal veya diğer alanlarında işlevsellikte azalmaya sebep olur.
- B.** Obsesyon ve kompulsiyonlar; başka bir sağlık durumunun, bir ilaç ya da kötüye kullanılan bir maddenin etkileriyle açıklanamaz.
- C.** Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun semptomları ile daha iyi açıklanamaz (örn. yaygın anksiyete bozukluğunda olduğu gibi aşırı kaygılar; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünüşle aşırı uğraşı; istifleme bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarıyla ilişkisini kesmekte güçlük ve onları elden çıkartmakta zorluk; trikotillomanide olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; stereotipik davranış bozukluğunda olduğu gibi tekrarlayıcı davranışlar; yeme bozukluklarında olduğu gibi törensel yeme davranışı; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarındaki gibi maddeleri ya da kumar oynamayı düşünüp durma; hastalık anksiyetesi bozukluğundaki gibi bir hastalığın olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarında olduğu gibi cinsel düşlemler veya itler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü kontrol ve davranım bozukluklarındaki gibi dürtüler; majör depresif bozukluklardaki gibi suçlulukla ilgili düşünsel uğraşlar; şizofreni ve psikoza giden diğer bozukluklardaki gibi sanrılaral uğraşlar ya da düşünce sokulması; otizm spektrum bozukluğundaki gibi tekrarlayıcı davranış örüntüleri).

İçgörüsü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, obsesif-kompulsif bozuklukla ilgili inançlarının kesinlikle ya da olasılıkla gerçek olmadığının farkındadır.

İçgörüsü kötü: Kişi, obsesif-kompulsif bozuklukla ilgili inançlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.

İçgörüsü yok/sanrısıl inanışlar: Kişi, takıntı obsesif-kompulsif bozuklukla ilgili inançlarının gerçek olduğuna kesinle inanmaktadır.

Tikle ilişkili: Kişinin geçmişte veya tanı aldığı sırada tik bozukluğu öyküsü vardır.

ICD-10 Tanı Ölçütleri

Kesin bir tanının konulabilmesi için obsesyonel belirtiler veya kompulsif hareketler üst üste en az 2 hafta süreyle ve bu 2 haftanın çoğu gününde görülmeli, gündelik işlevselliği önleyici ve sıkıntı verici nitelikte olmalıdır.

Ayrıca bu belirtilerin şu nitelikleri taşıması gerekmektedir:

- A.** Bu belirtiler bireyin kendi dürtüleri ya da düşünceleri olarak kabul edilirler, algılanırlar.
- B.** Bireyin bu düşünce ya da hareketlerden en az birine direnç gösteriyor olması gerekmektedir. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ve hareketler bulunabilir.
- C.** Bu düşünce ya da hareketi gerçekleştirme düşüncesi sadece bunaltı ya da gerginliği azaltacak düzeyde olmalı, haz verici olmamalıdır.
- D.** Düşünceler, dürtüler ve imgeler rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

Literatürde OKB ile ilgili araştırmalarda yer alan bir başka konu belirti boyutlarıdır. Obsesyon ve kompulsiyonun fenomenolojik açıdan tanımlarına kavuşması ile başlayan süreç, OKB'nin anksiyete bozukluklarından ayrılması ile devam etmiş ve nihayetinde belirtilere boyutsal bakışıma gereken önem verilmeye başlanmıştır. Araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte belirtilerin 3 ila 6 belirti boyutu altında kümelendirilebileceği ortaya konmuştur [70, 358].

Bulaş obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları, genelde birlikte bulunurlar. Ancak bazen hastada sadece biri bulunabilir ya da olgu özelinde belirti boyutunu tanımlamak zor olabilir. Vücut atıklarına, salgılara, çevre kirliliğine, yapışkan maddelere karşı görülen korku, rahatsızlık; kontaminasyon nedeni ile hastalanma ya da başkalarının hastalanmalarına neden olma kaygısı durumlarında bulaş obsesyonlarının varlığından bahsedebiliriz. Bulaş obsesyonlarına karşı rahatlamak için yapılan yıkama, tekrarlayan temizleme ve kaçınma davranışları da temizlik kompulsiyonlarına karşılık gelir. Literatürde 'iğrenme' ile ilişkili olabileceğine değinilmiştir [359].

Patolojik kuşku YBOKÖ- belirti listesinde farklı obsesyon ve kompulsiyonlarla ilişkili olarak verilmiştir. Klinik örneklerde bedensel obsesyonlar, saldırganlık obsesyonları ya da bulaş obsesyonları ile görülebilir. Hatta bazı araştırmacılar obsesif kompulsif spektrum bozuklukları içerisinde tanımlanan beden dismorfik bozukluk, yeme bozukluğu gibi birçok bozuklukta ortak bir klinik özellik olarak ele alınabileceğini düşünmüşlerdir [360].

Belirti boyutları çalışmalarında dini ve cinsel obsesyonlar sıklıkla aynı grupta yer almış olsalarda ayrı ayrı değeriendirilmeleri de mümkündür. Cinsel obsesyonlar; kişi tarafından kabul edilemez olarak düşünülen cinsel temalı düşünce ve imgelerdir. Kişi bu obsesyonlar zihnine geldiği için kendini suçlu hisseder, düşüncelerin zihne gelmesinin gerçek olma ihtimalini artırdığını düşünür ve bu obsesyonlardan kurtulmak ister. Dini

obsesyonlar; dini düşünce ve değerlere karşı kişi tarafından kabul edilemez düşünceler ve düşlemlerdir. Kaçınmalar, güven arama davranışı, tekrar tekrar sorma, belirli bir davranışı ya da sözcükleri tekrarlama sıklıkla şikayetlere eşlik eder. Hem cinsel hem de dini obsesyonlarda suçluluk ve günahkarlık düşünceleri görülebilir [72].

Eylemleri ile ilişkili kendine, başkalarına zarar verme, korkunç bir şey olmasından sorumlu olma ya da zararın önüne geçememe düşünceleri saldırganlık obsesyonlarında görülebilir. Kişi zararlı sonucun gerçekleşip gerçekleşmediğini kontrol etmek, emin olmak ister ve kaçınmalar belirtilere sıklıkla eşlik eder. Sayma, tekrarlama, yapma-bozma düzeneğinin kullanıldığı çok çeşitli kompulsiyonlar klinik tabloya eşlik edebilir.

Simetri, sıralama, düzen, sayma ile ilişkili obsesyon ve kompulsiyonlar klinik olarak hemen tanınabilecek formda olabileceği gibi diğer obsesyon ve kompulsiyon boyutları ile örtüşebilir. Hastalar ‘kesinlik ihtiyacı, mükemmeliyetçilik, tam-doğru oldu düşüncesi’ tariflerler.

İstiflemede ise kişi gerçek değerine ve işlevine bakmaksızın nesneleri elinden çıkaramama hali vardır. İstifleme ile ilgili biriken literatür bilgileri ayrı bir tanı olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle DSM- V ile ‘Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar’ başlığı altında müstakil bir tanı olarak ele alınmaya başlanmıştır. Daha kötü seyir, içgörünün daha kötü olması, tedaviye daha kötü yanıt alınması gibi açılardan diğer belirti boyutlarından ayrılır.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Aşırı derecede kontrol ya da tekrar tekrar yıkama kompulsiyonu olan hastada OKB tanısı koymak klinisyen açısından çok zor olmayabilir. Ancak bazen hastaların damgalanma endişeleri, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği ile ilgili kendilerini sorumlu, suçlu hissetmelerine ve belirtilerini gizlemelerine neden olur. Bazen de

belirtilerin içeriğinin bizar olması klinisyen açısından tanı koymada zorluklara neden olabilir. İçerik olarak gelen; ciddi bir hastalığa yakalanma konusunda aşırı endişe halinde, bir vücut parçasını kaybetme veya başka bir boyutta olma korkusu gibi temalarda tanı koymak zorlaşabilir. Bu nedenle OKB; psikoz, hastalık anksiyetesi bozukluğu ve stereotipik hareket bozukluğu gibi bir dizi başka psikiyatrik ve nörolojik patoloji ile karışabilir.

Anksiyete bozuklukları ile ayırıcı tanıda, obsesyonlar gerçekçi olmayan ya da çok abartılı kaygılar ile ilişkilidir ve çoğu zaman tabloya kompulsiyonlar eşlik eder. Depresif hastalar ise duygudurum ile uyumlu genellikle intruziv olarak deneyimlenmeyen ruminasyonlar tarif edebilirler. Çoğunlukla bu ruminasyonlara kompulsiyon eşlik etmez ve bu ruminasyonlar obsesyon olarak kabul edilmez [355].

Şizofreni başlangıç döneminde ve diğer psikotik bozukluklarda obsesyon ve kompulsiyonlar görülebilir. Ayırıcı tanıda psikotik tablolardaki diğer belirtilerin görüşme ve klinik izlemde tespit edilmesi önemlidir. İçerik açısından da şizofreni hastalarında temalar acayıptır ve stereotipi biçimindedir. Hastanın semptomlara atfettiği anlam farklıdır ve şizofrenide hasta bunaltı tarfilemez, duygulanımda küntlük vardır. Ayrıca şizofreni hastası belirtileri önlemeye çalışmaz, şikayet olarak dile getirmez, işlevselliğini kısıtladığını belirtmez. İçgörü OKB'nin ayırıcı tanısında diğer önemli bir noktadır. Kişi obsesyon ve kompulsiyonlarının içeriği tuhaf olsa dahi, çoğu zaman bu tuhaflığın farkındadır. Ancak DSM-5 bir belirleyici olarak farklı içgörü düzeyleri tarifler ve bu durum ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. OKB ve şizofreninin eştanı oranının yüksekliği de dikkate alınması gereken bir diğer noktadır [361].

Pierre Janet, OKB ve fobik bozuklukları aynı hastalık olarak ele almış ve ortak bir tanımlama için 'psikasteni' terimini kullanmıştır. Terimin tarihsel olarak önemi olsa da güncel yaklaşımda destek gören bir tanım değildir. Biriken literatür ile klinik özelliklere

dayanarak ve fenomenolojik açıdan obsesyon, kompulsiyon ve fobinin birbirlerinden farklı olduğu anlaşılmıştır. Fobik bozuklukta fobik nesneye, duruma özgü korku ön planda olup, yineleme davranışları olmaması ile OKB'den ayrılır.

Bazı durumlarda bulaş (özellikle mikrop bulaşı) obsesyonları, bedensel obsesyonlar ile hipokondriyazisi birbirinden ayırmak güç olabilir. Hipokondriyaziste bedensel belirtilerin yanlış yorumlanması, ciddi bir hastalığı olduğu düşüncesi, bu düşünce ile sürekli uğraşı, yeterli tıbbi değerlendirmeye rağmen devam eden hastalık düşünceleri ile karakterizedir. Buna karşılık, somatik obsesyonları olan bireylerde, kaygı tipik olarak gelecekte hastalığa yakalanmakla ilgilidir ve diğer obsesyonel içerikler de mevcuttur. Hastanın diğer semptomları, belirtilerine atfettiği anlam, eşlik eden ek obsesyon ve kompulsiyonların varlığı OKB ve hipokondriyazis ayrımında klinisyene yardımcı olabilecek özelliklerdir.

OKB ile beden dismorfik bozukluğu (BDM) ayırıcı tanısı bazı hastalarda zor olabilmektedir. BDM kişinin görünümünde bir bozukluk olduğunu düşünmesi ya da hafif bir bedensel kusra karşı yoğun bir bunaltı duyması ve bu kusur ile aşırı uğraşması söz konusudur. BDM'de kişinin ilgi ve uğraşısı bedeninde kusur olduğuna yoğunlaşmıştır ve bu uğraşılar çoğunlukla kişiye anlamsız, saçma gelmez. Hastanın düşünce içeriği değerlendirildiğinde; bir obsesyondan daha çok aşırı değer verilmiş düşüncesi olduğu, sanrıya göre daha az mantıksız, ancak uzun süreli bir inancı olduğu fark edilecektir [50].

İstifleme bozukluğu, obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar şemsiye tanımı altında yer alan tanılardan biridir. Çoğunlukla zayıf içgörü ile ilişkilendirilmiştir. OKB ile ayırıcı tanısında; eşyaların birikmesi, hasta veya etrafındakiler için güvenli olmayan bir ortamın (yangın, istila (böcek, kemirgen), düşme riski, küf ve hava kalitesi sorunları) oluşması gibi sonuçlar önemli klinik özelliklerdir [362].

OKB’de özellikle çocuk yaş grubunda önemli bir ayırıcı tanı Gilles de la Tourette gibi tik bozukluklarıdır. Tikler yineleyici karakterde, hızlı, amaca yönelik olmayan, istemsiz motor hareketler ya da ses çıkarma davranışdır. Tikler amaçsız olması, istemsiz olması, her hangi bir olayı önleme ya da sıkıntıyı azaltma gibi amaçlarının olmaması ile kompulsiyonlardan ayrışır.

Parkinson hastalığında görülebilen ‘punding’ olarak bilinen davranış yanlılıkla obsesif-kompulsif belirti olarak tanımlanabilir. ‘Punding’; karmaşık, uzun süreli, amaçsız ve basmakalıp bir davranış olarak tanımlanır ve genellikle rahatlatıcı olarak deneyimlenir. Bu davranışın kesintiye uğraması öfkeyle sonuçlanabilir. Tam olarak patofizyolojik mekanizması aydınlatılamamış olan punding, Parkinson hastalığının bir semptomu olarak tanımlanır, ancak antiparkinson ilaçları ve ketiapiin tarafından da indüklenabilir [363, 364].

Obsesyon ve kompulsiyonlar nöropsikiyatrik patolojilerilerde hastaların kliniğe ilk başvuru nedeni olabilir. Özellikle ileri yaş hastada yeni başlayan obsesyon ve kompulsiyonlarda, belirtilerin sekonder gelişebileceğini akılda tutmak önemlidir. Bir çalışmada, frontotemporal demans tanısı alan 29 hastanın %38’inde, Alzheimer hastalığı tanısı alan 48 hastanın %10’unda obsesyonlar ve kompulsiyonların başvuru şikayeti olduğu bildirilmiştir [365]. Nörogörüntüleme çalışmaları da bu bulguları desteklemektedir. Bir çalışmada 9’unda obsesyon ve kompulsiyon belirtileri olan 11 frontotemporal demans hastasına MRG ve VTM uygulanmış [366]. Çalışma sonucunda, bu hastalarda bilateral globus pallidus, sol putamen ve lateral temporal lobda (özellikle sol medial ve inferior temporal gyrus) gri cevher kaybı saptanmıştır. Bu hasta grubunda en sık görülen kompulsiyonların kontrol etme, istifleme, düzenleme, tekrarlama ve temizlik olduğu da çalışmada bildirilmiş. Primer psikiyatrik hastalığı olan hastalarda; obsesyonlar ve kompulsiyonlar, anksiyete ve depresyon ile ilişkilidir. Ancak frontotemporal demans tanılı

hastalarda, obsesyonlar ve kompulsiyonlara disinhibisyon, zayıf muhakeme ve apati gibi semptomlar eşlik eder.

Klinik değerlendirmede ve ayırıcı tanıda diğer önemli nokta hastaların kullandığı ilaçlardır. Bazı ilaçlar obsesif-kompulsif belirtileri başlatabilir ya da alevlendirebilir. Obsesif-kompulsif belirtiler ile en ilişkili farmakolojik ajan, klozapindir. İlişkili bulunan bir diğer molekül olanzapindir [367]. Ayrıca Parkinson tedavisinde kullanılan dopamin agonistleri reçete edildikten sonra hastalarda kompulsif alışveriş ve kumar oynama gibi belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmiş [368]. Bu hastalarda dopamin agonistlerinin neden olduğu kompulsif davranışlara dopamin D3 reseptörlerinin aracılık ettiği düşünülmüştür [369]. Amfetamin ve kokain gibi kötüye kullanım ile ilişkili maddeler de obsesyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer psikopatolojiler; yeme bozuklukları, hastalık anksiyete bozukluğu, psikotik bozukluklar, obsesif-kompulsif kişilik bozukluğudur.

2.1.7. Eştanı

OKB izole olarak bulunabileceği gibi nöropsikiyatrik komorbiditeler ile seyredebilir [370]. Duygudurum bozuklukları (depresyon, mani), anksiyete bozuklukları(fobiler, panik bozukluk), kişilik bozuklukları ve şizofreni gibi psikopatolojilerle birlikteliği sıktır. OKB ayrıca hareket bozukluklarına (özellikle tik bozuklukları), sol bazal ganglionları içeren serebrovasküler olaylara [371], travmatik beyin hasarına, progresif supranükleer palsilere [372] ve çeşitli demanslara [373, 374] eşlik edebilir.

1985 öncesi çalışmalarda en sık eştanının depresif bozukluklar olduğu tespit edilmiştir. 1985 sonrası daha güncel, daha sistematik, standartlaştırılmış tanı kriterlerini ve

yapılandırılmış araçları kullanan araştırmalarda da yine aynı sonuç elde edilmiştir [375]. Birçok alışma duygudurum bozukluklarının, anksiyete bozukluklarının ve psikotik bozuklukların OKB eştanısı olabileceğini göstermiştir [247, 376]. İzlem süresi 2 yıl olan prospektif bir çalışmada OKB’de yaşam boyu en sık görülen eştanıların majör depresif bozukluk (%55), sosyal fobi (%23), basit fobi (%21) ve yaygın anksiyete bozukluğu (%20) olduğu bildirilmiştir [377].

Eştanı söz konusu olduğunda bazen birincil tanıyı ayırt edebilmek zor olabilir. Bazen hastalar depresif yakınmalarını obsesyon ve kompulsiyonları ile ilişkilendirirler. Depresif belirtilerin başlangıcı ile OKB arasında zamansal ilişkinin incelendiği bir çalışmada, 150 hastanın hastane yatışı öncesi, sırası ve sonrası klinik tabloları incelenmiştir [378]. Çalışma sonuçları; önce OKB başlangıcı, bundan uzun süre sonra başlayan depresif belirtiler şeklindeki seyrin en sık (%38) görülen patern olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu patern; daha küçük OKB başlangıç yaşı, daha uzun hastalık süresi, daha kısa remisyon süresi ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, epizodik seyirli OKB’si olan 135 hastanın verileri değerlendirilmiştir [379]. Hastaların %27’sinde yaşam boyu bipolar afektif bozukluk II eştanısı olduğu ve ailede duygudurum bozukluğu öyküsü olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, epizodik OKB’nin duygudurum bozuklukları ile klinik bağlantılara sahip olduğuna kanıt olarak değerlendirilmiştir.

Mani hastalarında obsesif-kompulsif belirtiler nadiren ortaya çıkmakla birlikte; literatürde, bir bipolar hastada duygudurum semptomları ile ilişkili obsesif kompulsif belirtilerin geliştiği bildirilmiştir [380]. Vakanın obsesyon ve kompulsiyonlarının depresyon şiddeti ile doğru orantılı arttığı ve mani sırasında tamamen kaybolduğu aktarılmıştır. Yine yapılan birçok çalışmada bipolar hastalarda yüksek oranlarda (%21-35) OKB tanısının eşlik ettiği bulunmuştur [381-383].

Anksiyete bozuklukları ile OKB eşanı oranı çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir. Bir çalışmada; 711 panik bozukluk, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu olan örnekleme OKB sıklığı değerlendirilmiştir [384]. Örneklemin %11'inde OKB görüldüğü tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada 100 OKB hastası değerlendirilmiş ve yaşam boyu nispeten yüksek oranda anksiyete bozuklukları (%18 sosyal fobi, %12 panik bozukluğu ve %22 özgül fobi) tanısı aldıkları bildirilmiştir [78]. Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve OKB komorbiditesi, obsesyon ve YAB'daki endişeler arasında benzerlik olması nedeni ile ilgi çekici bir alandır. Yapılan bir çalışmada 381 OKB hastasının %20'sinde YAB olduğu saptanmıştır [385]. Özellikle kadın cinsiyette eşanın daha yüksek oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. YAB'ın OKB'de eşanı olarak görülmesi OKB şiddetini artırmadığı, ancak kararsızlığı ve patolojik sorumluluğu artırdığı saptanmıştır.

OKB hastalarının yaşam boyu tik riskinin %20, Tourette sendromu (TS) riskinin %7 olduğu bulunmuştur [386]. Kompulsiyon ve tik ayrımında hastanın davranışa bir amaç veya anlam atfettiğini değerlendirmek önemlidir. Örneğin; bir nesneye tekrar tekrar dokunma dürtüsü olan bir hasta, istenmeyen bir düşünce veya görüntüyü nötralize etme amacı tarifliyorsa, bu deneyim kompulsiyon olarak değerlendirilebilir. Karmaşık motor tik davranışında anlam atfetme görülmediği gibi genellikle motor davranıştan önce gelen sensorimotor dürtülerle (premonitory urge) karakterizedir [349, 387]. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi bir hastanın hem OKB tanısı hem de tik bozukluğu olabilir. Ayrıca komorbid tikleri olan hastalarda obsesif-kompulsif belirtilerin klinik sunumunun kendine özgü olabildiği de tespit edilmiştir [388, 389]. Şöyle ki, OKB ve TS eş tanıılı hastaların 'her şeyi doğru yapma' isteği ya da duygusu tanımladıkları; simetri, kesinlik elde etmek için tekrar davranışları sergiledikleri görülmüştür [390]. TS'nin eşlik etmediği OKB hastalarında ise kontaminasyon veya hastalık endişeleri daha yaygın bulunmuştur.

Bazı araştırmacılar anoreksiya nervoza ve bulimia nervoza gibi yeme bozukluklarının obsesif-kompulsif spektrum bozuklukları ailesinin bir üyesi olduğunu düşünmektedir [375, 391]. OKB hastalarında yaşam boyu yeme bozukluğu sıklığını tespit eden çalışmalarda hastaların %11 ila %17'sinin yeme bozukluğu yaşadığını gösterilmiştir [392-394]. Yine birincil yeme bozukluğu olan 93 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %37'sinin OKB kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir [395]. Ayrıca çalışmada yeme bozukluğuna eşlik eden OKB'nin tedaviyi etkilemediği ve yeme bozukluğundaki iyileşmeyle eş zamanlı obsesif-kompulsif semptomlarda da azalma olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise 12 yatan yeme bozukluğu hastasının verileri yatan, psikiyatrik hastalığı olan, randomize seçilmiş 12 hastanın verileri ile karşılaştırılmıştır [396]. Çalışmada; aşırı temizlik, aşırı düzenlilik, mükemmelliyetçilik, rijidite, değişim korkusu, cimrilik ve kendini beğenmişlik gibi obsesif-kompulsif özellikler ile yeme bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Eştanıda ilgi çekici bir başka konu psikotik bozukluklar ve OKB birlikteliğidir. Bir çalışmada; şizofreni, şizoaffektif bozukluklar, sanrılı bozukluk veya psikotik özellikli duygudurum bozuklukları olan 96 hastanın %24'ünün OKB tanı kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir [397]. OKB'de şizofreni eştanısının sıklığını tespit etmeye yönelik birçok çalışma yapılmış ve %7,8 ila %40,5 arasında değişen oranlarda birlikte seyrettikleri bulunmuştur [398, 399]. Yapılan birkaç çalışmanın sonuçları şizofrenide OKB eştanısının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir [400-402]. Yine OKB'ye eştanı olarak şizotipal kişilik bozukluğu olan hastaların tedavi yanıtlarının değerlendirildiği bir çalışma, eştanının daha kötü prognoz ve daha kötü psikotrop yanıtı ile ilişkili olduğu sonucunu vermiştir [403].

Retrospektif bir çalışmada ise OKB hastalarında şizofreni gelişimi incelenmiştir. Çalışmada OKB tanısı olanlarla genel populasyon arasında şizofreni gelişim riski

açısından fark olmadığı sonucuna varılmıştır [404]. Kesitsel bir çalışmada, 475 OKB hastasının psikotik belirtilerinin olup olmadığının değerlendirilmiş ve katılımcıların %14'ünün (%4-şizofreni eştanısı, %2-sanrılı bozukluk eştanısı, %3- şizotipal kişilik bozukluğu, %6-içgörünün olmadığı OKB) psikotik belirti tariflediği bulunmuştur [405]. Ayrıca çalışmada bu %6'lık kesimi oluşturan içgörüsüz OKB hastalarının epidemiyolojik faktörler, klinik seyir gibi özellikler açısından herhangi bir psikotik semptomu olmayan OKB hastalarına benzer olduğu tespit edilmiş. Yazarlar bu sonucu, klinisyenlerin esas olarak OKB'ye psikotik bozukluk eştanısı eşlik edip etmediğinin ayırt etmeleri gerektiği şeklinde yorumlamışlardır. Çünkü psikotik bozukluk eştanısının bulunduğu bir OKB, içgörüsüz OKB'den daha kötü bir prognoza sahip olabilir ve bunun tespit edilmesi önemlidir.

Bazı nörolojik bozukluklara obsesif-kompulsif belirtiler eşlik edebilir. Otozomal dominant kalıtılan, nörodejeneratif, bilişsel bozulma ve ilerleyici motor anormalliklerle seyreden Huntington hastalığında zamanla daha şiddetli olma eğiliminde olan obsesif-kompulsif belirtiler görülebilir [406]. Örneğin 2013 yılında 1993 Huntington hastalığı mutasyon taşıyıcısının yer aldığı çalışmada katılımcıların %13,2'sinde obsesif-kompulsif belirti saptandığı bildirilmiştir [407]. Huntington hastalığına eşlik eden obsesif-kompulsif belirtiler tespit edildiğinde tedavide bilişsel davranışçı terapiye (BDT) yetersiz yanıt alınmaktadır ve bu hasta grubunda SSGİ'ler daha iyi bir seçenek gibi görünmektedir [408].

Serebro-vasküler olaylar (SVO) sonrası OKB gelişebileceği çalışmalar ile tespit edilmiştir. 2016 yılında, 149 SVO geçiren hasta takip edilmiş ve hastaların %9'unda OKB tanısıyla uyumlu semptomlar ortaya çıktığı tespit edilmiştir [409]. İstatistiksel olarak, bir kontrol grubu ile kıyaslandığında bu oran anlamlı bulunmuştur. İlginç bir şekilde; literatürde anektodal bir olgu raporunda, SVO sonrası bir hastanın OKB semptomlarının

düzeldeği bildirilmiştir [410]. Raporda; 43 yaşındaki kadın hastanın, unilateral, non-dominant, posterior frontoparietal bölgede küçük bir enfaktüs geçirdikten sonraki haftalar içinde obsesyon ve kompulsiyonlarının tamamen çözüldüğü bilgisi yer almaktadır.

Yapılan bazı eştanı çalışmaları da patofizyolojik düzenekler ile ilgili çeşitli bilgiler sağlamıştır. 1994'te yayınlanan böyle bir çalışmada; yazarların frontal lob dejenerasyonuna sekonder demansı olan 3 hastasının ve literatürde tanımlanmış 46 frontal lob dejenerasyonu vakasının verileri değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları, hastaların %78'inin motor stereotiplerden karmaşık OKB'ye kadar değişen tekrarlayan davranışlar sergilediğini göstermiştir [411]. Bu verilerden yola çıkarak; frontal lob, kaudat nükleus ve globus pallidusun birleşik hasarının frontal lob dejenerasyonunda, idiyopatik OKB'de ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda görülebilen tekrarlayıcı davranışların sorumlusu olabileceği düşünülmüştür.

2.1.8. Klinik Seyir ve Prognoz

OKB, genç yaşta başlayan, sosyal işlevsellikte bozulma ile giden, kronikleşme ve nüks oranları yüksek ruhsal bozukluklardan biridir [412]. İşgücü kaybı ve morbidite ile sıklıkla ilişkilendirilmekle birlikte güncel bir çalışmada OKB mortaliteyle de ilişkilendirilmiştir [413]. Genel olarak belirti başlangıcı yavaş olup, belirtilerin klinik olarak anlamlı düzeye gelmesi, işlevselliği bozması yıllar alabilmektedir. Bazı hastalarda yaşam olayları gibi çeşitli stresörlerle ani başlangıçlı da görülebilmektedir [414].

Psikiyatrik bozukluklarda belirtilerin başlangıcından yeterli tedaviye ulaşana kadarki süre kritiktir; nüks oranı, suisit riski, sosyal işlevsellik gibi değişenlerin aracılığı ile klinik seyri belirler [415-417]. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarında belirtilerin başlangıcından yeterli tedavi almaya kadar geçen sürenin 87,5 ila 94,5 ay (yaklaşık 7-8 yıl) arasında değiştiği ve diğer ruhsal bozukluklara göre bu sürenin daha uzun olduğu

gösterilmiştir [418]. OKB hastaları damgalanma endişesi ve uygun tedaviler konusunda bilgi eksikliği nedeniyle tedaviye ulaşmada gecikme yaşamaktadırlar [419-422]. Ayrıca psikotik hastalıklardaki gibi erken tanı ve tedaviye yönelik geliştirilen yaklaşımların OKB’de olmaması da bu süreyi uzatan önemli bir faktördür [423-426].

OKB hastaları ile yapılan uzun dönem takip çalışmaları; erken başlangıç yaşı, sosyal işlevsellikteki bozulmanın yüksek düzeyde olması, zayıf içgörü, somatik obsesyonların varlığı, biriktirme kompulsiyonları varlığı ve obsesif-kompulsif kişilik bozukluğu eştanısının kötü prognostik faktörler olduğunu göstermektedir [360, 427-430]. Semptom başlangıcından yeterli tedaviye ulaşana kadarki sürenin kriter olarak kullanıldığı OKB çalışmalarında; bu sürenin farmakolojik tedaviye yanıt ile ters, suisit riski ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir [431, 432].

2.1.9. Tedavi

OKB için üç tedavi yöntemi mevcuttur: farmakoterapi, psikoterapi ve beyin modülasyonu. Bu modaliteler birbirleri ile kombine edilebilir, ancak sıklıkla tek bir yöntem kullanımı tercih edilir [433]. OKB için yerleşik birinci basamak tedavi seçenekleri; bilişsel davranışçı terapi (maruz kalma/tepki önleme) ve SSGİ’ dir [434, 435].

Farmakoterapide, SSGİ ve klomipramin önde gelen seçeneklerdir. FDA (ABD Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından OKB tedavisi için yalnızca klomipramin ve dört SSRI (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin) onaylanmış olmasına rağmen, tüm SSGİ’lerin benzer şekilde etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [436]. OKB farmakoterapisinde kullanılan ajanların depresyon veya anksiyete bozuklukları tedavisine göre daha yüksek doz ve daha uzun süre kullanılması önerilmektedir. OKB tedavi kılavuzlarında, depresyon için önerilen ilaç dozlarından 2 ila 3 kat daha yüksek dozlar

önerilmektedir [276, 436-438]. Tablo-1’de ilişkili dozlarla birlikte OKB için birincil ve ikincil farmakoterapötik seçenekler detaylandırılmaktadır.

İlaç Tedavisi	Standart depresyon dozları*	Standart OKB dozları*	Birinci ya da ikinci sıra tedavi önerisi	OKB tedavisi için FDA onaylı
Fluoksetin	40mg	80mg	Birinci	Evet
Sitalopram ^b	40mg	40mg	İkinci	Hayır
Klomipramin ^c	125mg	250mg	İkinci	Evet
Duloksetin	60mg ^d	120mg ^d	İkinci	Hayır
Essitalopram	20mg	40mg	Birinci	Hayır
Fluvoksamin	150mg	300mg	Birinci	Evet
Paroksetin	40mg	60mg	Birinci	Evet
Sertralin	100mg	200mg	Birinci	Evet
Venlafaksin	150mg	300mg	İkinci	Hayır

Tablo 1: Obsesif-Kompulsif Bozukluk için Önerilen Birincil Farmakolojik Tedavi Seçenekleri [439].

a: Dozlar 40mg fluoksetine eşdeğer dozlar olarak sunulmuştur [438, 440].b: QT uzaması potansiyeli ile ilişkili FDA uyarısı nedeni ile sitalopram 40mg’dan yüksek dozları önerilmez.c: OKB ‘de birincil etkililik olduğuna kanıtlara rağmen, klomipramin yüksek yan etki yükü nedeniyle ikinci seçenek ajan olarak önerilmektedir.d: Duloksetin doz eşdeğerlerine ilişkin veri mevcut olmayıp, dozlar majör depresyon FDA dozlarına dayanmaktadır.

SSGİ’lerinin çalışma mekanizması; presinaptik geri alımı azaltarak postsinaptik nöronda serotonin kullanılabilirliğini artırmaktır. Bu mekanizma üzerinden farmakolojik müdahalelere alınan yanıt, OKB patofizyolojisinde düzensiz serotonerjik nöral iletim hipotezinin altını çizmektedir [45]. SSGİ monoterapisi dışında, OKB’de ampirik desteğe sahip tek farmakolojik yaklaşım, özellikle kronik tik bozukluğu eştanısı olan hastalarda, antipsikotikle güçlendirmedir [441, 442].

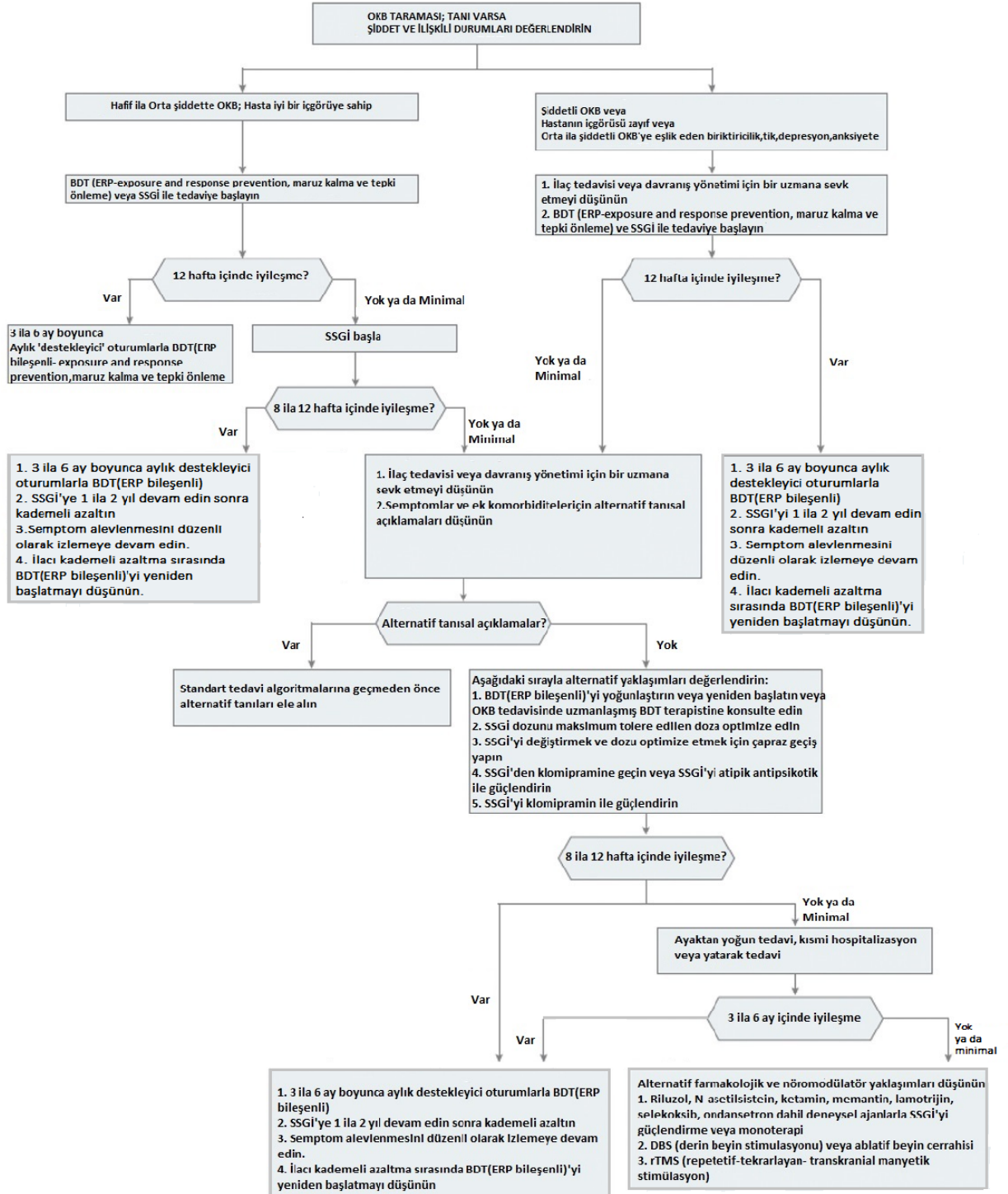
Hastaların %40 ila %60’ı tedaviye dirençlidir ve az sayıda hasta tam remisyona ulaşabilir [443, 444]. Bu dirençli vakalarda SSGİ ve yüksek doz klomipramin kombinasyonu ile yanıt alınabilir. Yararlı olduğu bildirilen başka bir strateji de SSGİ

'lerin haloperidol veya atipik bir antipsikotik ilaçla güçlendirilmesidir [45]. Yararı olabileceği bildirilen diğer ajanlar; buspiron, klonazepam, trazodon ve venlafaksindir [433]. Memantin, dirençli OKB vakalarında yararlı olduğu bildirilen bir diğer farmakolojik ajandır [445].

Tedavi yanıt öngörücüleri iyi aydınlatılamamış olmakla birlikte, bazı araştırmalarda; erken başlangıç yaşı, daha uzun süre ve şiddette seyreden obsesif-kompulsif belirtiler, psikososyal işlevsellikte daha çok düşüş, ileri yaş, ailede OKB öyküsünün olmaması, depresyon ve kişilik bozukluğu eştanısı, nörolojik muayenede anormal bulguların varlığı ve zayıf içgörü daha kötü tedavi yanıtıyla ilişkilendirilmiştir [446].

Şiddetli OKB'si olan hastaların tedavisinde beyin modülasyonu heyecan verici bir gelişmedir [447]. Elektrokonvülsif terapi (EKT) ve transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) az sayıda hastada faydalı olduğu bildirilmiş yöntemlerdir [448, 449]. Diğer tedavi biçimlerine dirençli hastalarda bir diğer tedavi seçeneği de derin beyin stimülasyonudur. Özellikle subtalamik nükleus veya nukleus akumbens stimülasyonu kullanılmış ve etkin olabileceği gösterilmiştir [450]. Bir çalışma, anteromedial globus pallidus internus'un (GPi) uyarılmasının OKB ve Tourette sendromlu hastalarda faydalı olabileceğini göstermiştir [451]. Tedaviye dirençli OKB hastalarında derin beyin stimülasyon teknikleri umut vericidir ancak, uzun vadeli tedavi etkileri bilinmeyen invaziv bir araştırma prosedürü olmaya devam etmektedir.

Diğer tedavi biçimlerini inceleyen klinik araştırmalar olmakla birlikte, kanıt temeli BDT ve farmakolojik tedavi veya ikisinin kombinasyonu en güçlü tedavi yöntemleridir [433, 452-454]. Şekil 4, önerilen tedavi algoritmasını göstermektedir.



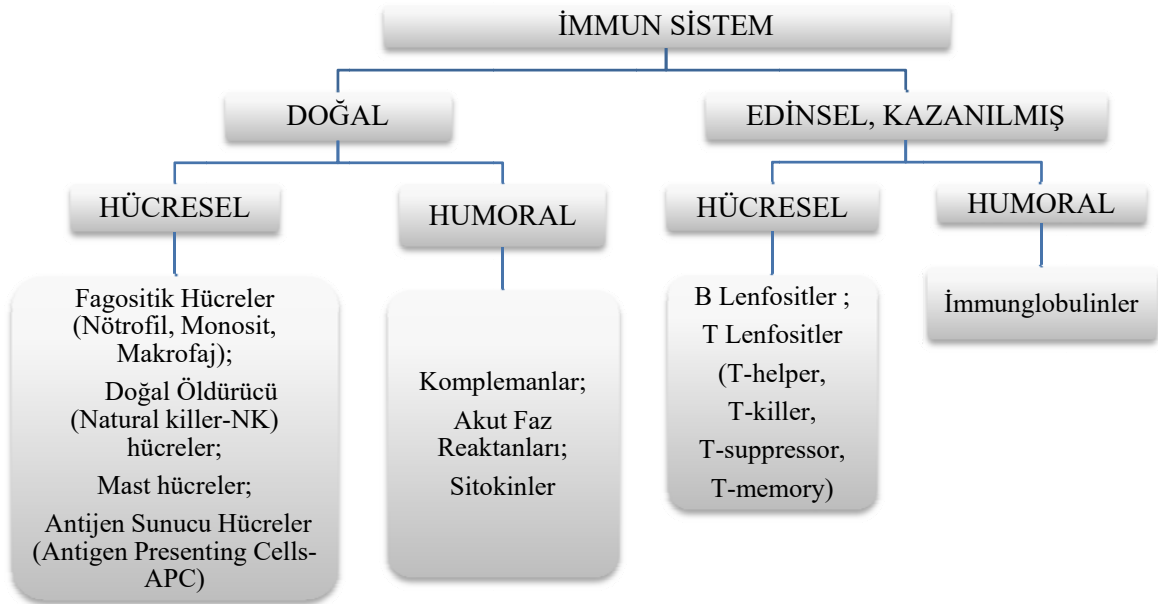
Şekil 4: Yetişkinlerde OKB için önerilen tedavi algoritması[354, 439].

BDT=bilişsel-davranışçı terapi; DBS = derin beyin uyarımı; ERP = maruz kalma/yanıtı önleme; rTMS = tekrarlayan transkranyal manyetik stimülasyon; SSGİ = seçici serotonin geri alım inhibitörü.**Notlar:1)** Obsesif-Kompulsif Envanter- Kısa Versiyon (OCI-R) tarafından belirlenen şiddet puanları: hafif (15-19 puan), orta (20-34) ve şiddetli (≥35). OCI-R skoruna veya klinik öyküye göre OKB'den şüpheleniliyorsa, obsesif-kompulsif ve ilişkili semptomların daha ileri değerlendirilmesi için Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği uygulanabilir.**2)** Belirli bir SSGİ'nin diğerine üstünlüğünü destekleyecek yeterli kanıt yoktur; hepsinin benzer etkinliğe sahip olduğu görülmektedir.

2.2. İmmun Sistem

Konak savunma mekanizmalarının bütünü immün sistemi oluşturur. İmmün sistem; etkileşimli lenfoid organlar, hücresel ve humoral faktörler ve sitokinler ağıdır. İmmün sistemin görevlerinin farkına en çok immün sistem patolojilerinde varmaktayız (düşük aktivite sonucu, şiddetli enfeksiyonlarda ve immün yetmezlik tümörlerinde; aşırı aktivite sonucu, alerjik durumlar ve otoimmün hastalıklar) [455].

İmmün sistem birbiriyle ilişkili olan, özgüllüğü ve cevap hızı gibi değişkenlerle birbirinden ayrılan iki kısma ayrılabilir. Şekil 5'te gösterildiği gibi görev alan komponentler, doğal-doğuştan gelen ve edinsele-kazanılmış immün sistemdir. Doğal immün yanıt hızlıdır, ilkel canlılarda bile tanımlanır, özgüllüğü düşüktür [456]. Edinsel immün yanıt ise yavaştır (birkaç gün veya hafta sürebilir), özgüldür ve hafızası vardır [457].



Şekil 5:İmmün sistem komponentleri.

2.2.1. Doğal ve Edinsel-Kazanılmış İmmunité

SSS'de ve aslında tüm periferik dokularda patojen yapılarla karşı savunma doğal ve edinsel-kazanılmış immun sistem mekanizmaları ile sağlanmaktadır. Sisteme patojen girişinden dakikalar sonra doğal, doğuştan gelen immun sistem hücrelerinin akut inflamatuvar yanıtı başlar. İnflamasyon alanında; damar geçirgenliğinde değişiklikler, immun sistem hücrelerinin göçü ve proinflamatuvar, antiinflamatuvar moleküllerin artışı gibi değişiklikler meydana gelir. Bu aşamada makrofaj, mast hücreleri, dentritik hücreler görev alır. Bu hücreler hareket edebilme yetenekleri sayesinde inflamasyon alanında patojenlerin tanımlanmasını ve yok edilmesini sağlar. Bu amaçla, öncelikle kendinden olan ve olmayan ayırt edilebilmeli ve patojen yapıları ortadan kaldırmalıdır. Doğal immun sistem yanıtı spesifik olmayıp bazen patojen yapılarla yanıt verirken, bir yandan konak dokuya zarar verebilir. Hızlı olma avantajına sahip immun sistem yanıtının dezavantajı spesifik yanıtının olmamasıdır [458].

Doğal immun sistem, Toll-benzeri reseptörlerinin (Toll-like reseptörler-TLR) yer aldığı örüntü tanıma yoluyla akut inflamatuvar yanıtı oluşturur. Antijen sunan hücrelerin (APC) (dentritik hücreler ve makrofaj) yüzeyinde yer alan TLR'lere patojen yapıların yüzeyinde bulunan patojenle ilişkili moleküller (PAMPs) (peptidoglikan, lipopolisakkarit gibi yapılar) bağlanır. TLR, PAMPs bağlanması sonucu APC'ler patojenleri fagosite eder ve patojenin bazı peptid yapılarını majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) aracılığı ile hücre yüzeyine yerleştirir. Böylece patojen yapının edinsel bağışıklık sistem elemanları tarafından tanınmasını sağlar. APC'ler tüm bu görevlerinin yanında inflamatuvar yanıtı daha da güçlendirmek için proinflamatuvar sitokin (örneğin, IL1 β , IL-6, TNFa), prostaglandin ve histamin salınımında görev alır [459].

Doğal immunitenin humoral komponentinde sitokinlerin yanı sıra kompleman sistemi yer alır. Kompleman sistemi; hücre lizisi, damar geçirgenliğinde artış (Böylece

antikorların, immun sistem hücre ve elemanlarının inflamatuvar dokuya geçişi kolaylaştırır.), kemotaksis ve APC'lerin aktive edilmesi gibi görevlerde yer alır. Kompleman sistemi APC'lerin aktive edilmesi ile patojen varlığını edinsel bağışıklık sistemine bildirir ve doğal bağışıklık ile edinsel bağışıklık sistemi arasında bağlantı sağlama görevini de yerine getirmiş olur.

Edinsel immun yanıt, patojene spesifik antijenin T ve B lenfositler tarafından tanınması ve yok edilmesi süreçlerinin bütünüdür. Hücresel edinsel immun yanıt; timusta, lenf nodlarında ve dolaşımda bulunan T lenfositlerce oluşturulur. Lenf nodlarına göç eden APC'ler T hücrelerinin patojene spesifik gelişmesine aracılık eder. T hücreleri çoğalır ve CD4+ T-yardımcı hücrelere (Th1), CD4+ Th2 ve CD8+ T hücrelerine farklılaşır. CD4+ Th1 hücreleri makrofajları aktivasyonunda, CD4+ Th2 hücreleri antikor yanıtı oluşumunda ve CD8+ T hücreleri sitotoksistide görev alır. Edinsel immun yanıtın diğer bileşeni olan humoral yanıt ise lenf dokularında, dalakta ve dolaşımda bulunan B hücreleri aracılık eder. Stimüle edilen B hücreleri antikor (immunglobulin) üreten ve salgılayan plazma hücrelerine farklılaşır [460]. T ve B hücrelerinin aynı antijen ile tekrar karşılaştığında hızlı bir yanıt oluşturmak için hafıza görevi yapan bellek T ve bellek B alt tipleri vardır. Yabancı olarak belirlenmiş patojenleri tanıma, hatırlama ve ortadan kaldırma işlevleri ile doğal ve edinsel bağışıklık birbirinden ayrışır [461].

Doğal ve edinsel bağışıklık; birçok noktada kesişir, ortak yolları kullanır, birbirini etkiler ve sağlıklı, yeterli bir immun yanıt için her biri vazgeçilmezdir.

Tablo 2 ve 3'te sırası ile bağışıklık yanıtına aracılık eden hücreler ve SSS'de görev alan bazı sitokinler verilmiştir.

DOĞAL VE EDİNSEL BAĞIŞIKLIĞA ARACILIK EDEN HÜCRELER	
HÜCRE	BAĞIŞIKLIK FONKSİYONU
DOĞAL BAĞIŞIKLIK	
Makrofaj	Fagositoz; APC'ler; sitokinler, GCSF, MCSF, interferonlar, TNF α ve β , TGF β salgılar
Mast hücresi	Heparin, histamin ve serotonin salınımı; lökotrienler, prostaglandinler ve PAF üretir
Dendritik Hücre	MHC II eksprese eder (APC'ler)
Bazofil	Heparin, histamin ve serotonin salınımı
Nötrofil	Fagositoz
Eozinofil	Fagositoz; Alerjik ve parazitik bağışıklık tepkilerinde yer alan histaminaz ve diğer enzimlerin salınımı
Doğal Öldürücü (Natural killer-NK) Hücreler	MHC I'i eksprese eder; Apoptoz
EDİNSEL BAĞIŞIKLIK	
T Hücreleri	Makrofaj aktivasyonu; Sitotoksikite; Hafıza
B Hücreleri	Antikorüretimi Hafıza

Tablo 2:İmmun yanıtta yer alan hücreler ve fonksiyonları [461].

(Antijen sunan hücreler (APC'ler); granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF); monosit koloni uyarıcı faktör (MCSF); tümör nekroz faktörü (TNF); dönüştürücü büyüme faktörü (TGF); trombosit aktive edici faktör (PAF); majör doku uyumluluk kompleksi (MHC))

Santral Sinir Sistemi ile İlişkili Bazı Sitokinler ve Biyolojik Aktiviteleri			
Sitokin	Biyolojik Aktivite	Beyinde Sekrete Edildiğine Kanıt	Beyinde Reseptörü Olduğuna Kanıt
İnterferon α	Antiviral, antiproliferatif, MHC ekspresyonu, pirojenik, antitumor	+	+
İnterferon β	Antiviral, antiproliferatif, MHC ekspresyonu, pirojenik, antitumor	?	+
İnterferon γ	Antiviral, makrofaj aktivasyonu, MHC ekspresyonu, pirojenik, antitumor, akut faz proteinlerinin	+	+

	indüksiyonu		
Tumor Nekroz Faktor α	Sitotoksik, T-hücre aktivasyonu, pirojenik, antitumor, septik şok	+	+
Tumor Nekroz Faktor β	Sitotoksik, T-hücre aktivasyonu, antitumor, septik şok	+	+
Eritropoetin	Eritroid hücre büyümesinin stimülasyonu	+	+
Granulosit Koloni Stimule Edici Faktor	Granulosit büyümesinin stimülasyonu	+	?
İnterlökin 1α	T, B ve endotelial hücre aktivasyonu; pirojenik; akut faz proteinlerinin indüksiyonu; hematopoez	+	+
İnterlökin 1β	T, B ve endotelial hücre aktivasyonu; pirojenik; akut faz proteinlerinin indüksiyonu; hematopoez	+	+
İnterlökin 2	T, B ve NK hücre aktivasyonu; antitumor	+	+
İnterlökin 3	Hematopoetik hücre büyümesi ve farklılaşması, hematopoez	+	+
İnterlökin 4	T, B ve NK hücre aktivasyonu; IgG ve IgE sınıf değiştirmesi; monosit supresyonu; antitumor	+	?
İnterferon 5	Eozinofil proliferasyonu ve farklılaşması, IgA üretimi, eozinofili	+	?
İnterlökin 6	IgG üretimi, T hücre aktivasyonu, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, pirojenik, hematopoez	+	+
İnterlökin 8	Nötrofil ve T hücre kemotaksisi	+	+
İnterlökin 10	Sitokin sentezinin inhibisyonu, T hücre proliferasyonu, septik şok inhibisyonu	+	+
İnterlökin 12	NK hücre büyümesinin stimülasyonu, IgE üretiminin azaltılması, parazit yükünün azaltılması	+	?

Tablo 3: Bazı sitokinler, biyolojik aktiviteleri ve SSSde kendilerinin ve reseptörlerinin yer aldığına dair kanıtlar [462].

Son yıllarda daha çok ilgi çeken bir konu olmakla birlikte immün sistem ve psikiyatrik hastalıklar ilişkisi çeşitli araştırmalarda ele alınmıştır. Özellikle inflamatuvar süreçlerde yükseldiği bilinen sitokinlerin çeşitli bozuklukların patofizyolojisinde yer alıp almadığı hipotezi sıklıkla test edilmiştir [463-465].

2.2.2. Lipokalinler

Lipokalin protein ailesi; Calycins (Kalisinler) protein superailisi üyesi olan küçük hücre dışı bir grup proteinin oluşturduğu bir ailedir. Kalisinler superailisinin diğer üye alt protein aileleri yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP'ler) ve avidinlerdir.

Lipokalinler, dizi düzeyinde büyük çeşitlilik gösterir. Diğer protein ailelerinin aksine üyelerinin aminoasit dizilerinin benzerliği %20'ye kadar düşmektedir. Dizilimdeki benzerlik düşük olsa da aile üyelerinin paylaştığı yapısal olarak korunmuş üç bölge vardır. Lipokalin aile üyeleri bu üç bölgeye sahip olma durumlarına göre gruplandırılır. Bu üç bölgenin üçüne de sahip lipokalinler 'çekirdek, öz lipokalinler' olarak adlandırılırken, bir ya da ikisine sahip olanlar 'aykırı lipokalinler' olarak gruplandırılır [466].

Her bir aile üyesi 'Şekil 6A'da gösterilen 'lipokalin kıvrımı' olarak adlandırılan sekonder ve tersiyer yapıya sahiptir. Lipokalin kıvrımı; internal ligand bağlama bölgesini çevreleyen, tek iplikli, hidrojen bağları ile birbirine bağlı sekiz anti-paralel β tabakanın oluşturduğu β varil (barrel) yapıya sahiptir [467]. Hidrofobik aminoasitler ile kaplı iç yüzeyi sayesinde, lipofilik maddeleri bağlama ve taşıma özelliğine sahiptir. İlk izole edildiğinde özel iç yüzeyi nedeni ile transport proteinler olarak tanımlanmışlardır. Zamanla yağ asidi bağlama, retinol bağlama ve taşıma, prostoglandin sentezi, hücre homeostaz regülasyonu, immun yanıt modülasyonu, tat alma, koku alma, feromon bağlama ve şifreli renklendirme (kriptik kolorizasyon, kamuflaj) gibi özellikli işlevlerde de yer aldıkları anlaşılmıştır. Lipokalin ailesinde yer alan bazı proteinler: retinol-bağlayıcı protein, retinoik asit bağlayıcı protein, major uriner protein, β -laktoglobulin, α_1 -mikroglobulin, apolipoprotein D, C8 γ (kompleman 8- γ alt birimi) lazorillo, prostoglandin D sentaz, odorant-bağlayıcı protein, von-Ebner bez proteini, α_1 -asit glikoprotein ve lipokalin-2 (nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin) dir [468].

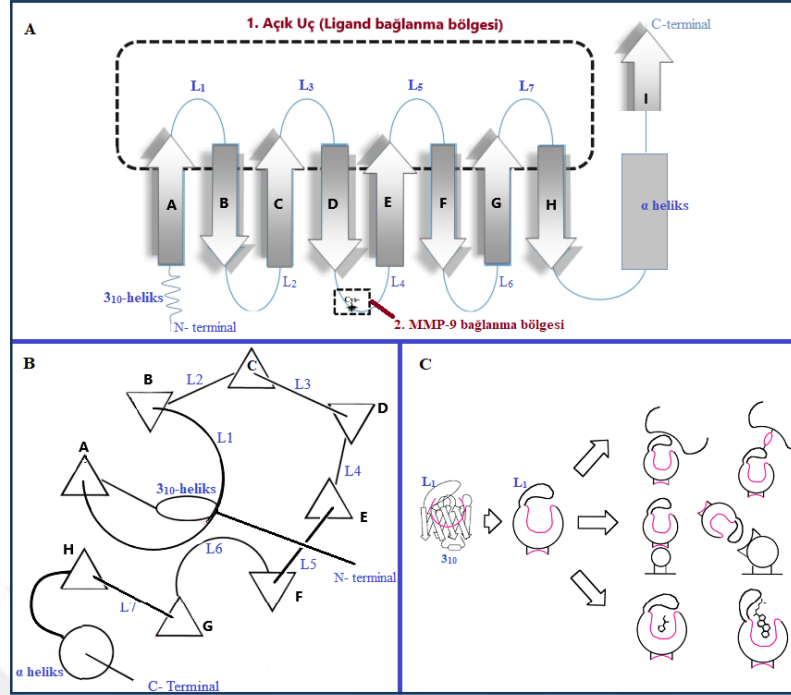
Aile üyesi LCN-2 aminoasit dizisi ilk izole edildiğinde bilinen herhangi bir insan proteiniyle eşleşmeyip; fare 24p3 (uterokalin) proteini ve rat α_2 -mikroglobulin ilişkili proteini aminoasit dizisi ile yüksek derecede benzerlik göstermiştir [469, 470]. İlk olarak uterokalin, fare böbrek hücre kültüründe SV40 enfeksiyonu sonrası indüklendiği fark edilip tanımlanmış ve daha sonra akut faz reaktanı olarak değerlendirilmiştir [471, 472].

Rat $\alpha 2$ -mikroglobulin ilişkili protein ise tesadüfen başka bir amaçla yürütülen tarama sırasında izole edilmiştir [473]. cDNA'sı onkogen neu tarafından indüklenen meme kanseri hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir ve buna istinaden 'neu ilişkili lipokalin' olarak da isimlendirilmiştir [474].

2.2.2.1.Lipokalin-2 (LCN2, Nötrofil jelatinazla ilişkili lipokalin, NGAL)

Lipokalin-2; gerek işlevi gerekse ilk izole edildiği çalışmalara istinaden; nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, 24p3, onkogen 24p3, p25, uterokalin, siderokalin, migrasyon uyarıcı faktör inhibitörü, insan nötrofil lipokalin (HNL), $\alpha 2$ -mikroglobulin ile ilişkili protein gibi birçok farklı isimlendirmesi olan bir glikoproteindir. 92 kDa'lık insan nötrofil jelatinaz/MMP-9 (matris metalopeptidaz 9)'a disülfid bağıyla kovalent bağlı 25 kDa'lık primer yapısında 198 aminoasit bulunan glikolize bir protein olarak tanımlanmıştır [466]. Sekonder yapısı ise; dokuz anti-paralel β tabaka, β tabakaları birbirine bağlayan yedi halka (loop), bir α sarmal (heliks) ve 3_{10} sarmal (heliks) konfigürasyonlardan oluşur. Dördüncü ve beşinci β tabakalar arasında spesifik bir sistein aminoasiti bulunur. Bu sistein aminoasiti MMP9'un bir sisteiniyle disülfid bağı aracılığıyla bağlanır ve kompleks oluşturur. β tabakalar ve halka yapıların arasında açık uç (open end) denilen, internal ligand bağlanma bölgesini içinde barındıran bir alan oluşur [468, 475]. İnternal ligand bağlanma bölgesini anti-paralel β tabakalar çevreler ve kap benzeri bir yapı meydana gelir. Diğer halkalardan daha büyük olan birinci halka da bu kap benzeri yapının üzerinde kapak işlevi görür. Kap benzeri yapı, bu yapı iç yüzeyinde yer alan internal ligand bağlanma bölgesi ve kapak yapısı işlevsellik açısından önemlidir.

LCN-2'nin sekonder yapısının farklı kesitlerinin şematik gösterimi ve işlevselliği ile ilgili mimari yapısı Şekil 6 da verilmiştir:



Şekil 6:Lipokalin-2'nin sekonder yapısı [468, 475].

A: Lipokalin-2'nin sekonder yapısı [468, 475]. Lipokalin-2; anti-paralel β tabakalardan (A-I), halkalardan-looplardan (L1-L7), bir α heliks-sarmal ve 310 heliks-sarmalden oluşur. L1, L3, L5 ve L7 hidrofobik ligandların bağlanmasına aracılık eden bir alan oluşturur. Bu bölgeye açık uç, internal ligand bağlama bölgesi denir. L2, L4, L6'nın oluşturduğu diğer uç kapalı uçtur. N-terminal polipeptit zincirini β tabakaya (A) bağlayan ve bu ucun kapanmasını önleyen 310 heliks bu bölgede bulunur. 4.(D) ve 5.(E) β tabakalar arasında spesifik bir sistein (Cys-87), MMP-9'un bir sistein kalıntısı ile disülfid bağı oluşturarak lipokalin-2-MMP-9 kompleksi oluşumunu sağlar. B: Lipokalin β varil (barrel) enine kesiti. β -tabakalar üçgenler olarak gösterilmiştir. Aşağıya bakan üçgenler, kağıdın düzlemine doğru yönü gösterir ve yukarı dönük olanlar, kağıt düzleminin tersine yönü gösterir. C: Lipokalinin işlevsellik açısından L1 halkası-loopu diğerlerinden daha büyük olup internal ligand bağlama bölgesini kısmen kapatmak için geriye kapanmış kapak gibi bir Ω loopu oluşturur.(Şekil aynı zamanda lipokalin protein aile üyelerinin ortak özelliği olan lipokalin kıvrımının göstermektedir.)

LCN-2, insanda üç farklı yapıda bulunur: 25-kDa monomer, 45-kDa homodimer (sağlıklı bireylerde en fazla bulunan form) ve 135-kDa MMP9'a disülfid-bağlı heterodimer olarak bulunur [466]. 25-kDa olarak izole edildiğinde, nötrofiller tarafından salgılanan bir jelatinaz ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bazal membran ve ekstraselüler matriks bileşenlerini yıkabilen bu jelatinaz MMP-9 olup, LCN-2 ile olan bu ilişkisi sayesinde inaktif şekilde stabilize kalabilmektedir [476].

Lipokalin-2'yi kodlayan LCN2 geni 9. kromozomdaki HSA9q34 alanında yer almaktadır [477]. LCN-2; insan nötrofillerinin geç granüllerinde, proinflamatuvar bir molekül olarak keşfedilmiştir [478, 479]. İmmun elektroskopisi ile yapılan bir çalışmada LCN-2'nin spesifik granül proteini olan laktoferrin ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir. LCN-2'nin granüllerden ekzositozu formil peptitler, LTB4 (lökotrien B4), PAF (trombosit aktive edici faktör), IL-8 (İnterlökin-8), C5a (Kompleman 5a), GM-CSF (Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör) gibi bir dizi enflamatuvar aracı tarafından aktive edilmesi ile gerçekleşmektedir [480].

Hayvan çalışmaları LCN-2'nin üç germ tabakasından köken alan yetişkin sağlıklı dokularda eksprese edilebildiğinin örneklerini sunmaktadır: yetişkin kıl folikülleri (ektoderm); böbrek, kan hücreleri (mezoderm); akciğer, timus, barsak (endoderm) [466]. Dot-blot hibridizasyon yöntemi ile yapılan insan çalışmalarında; kemik iliği, trakea, akciğer, mide, tükürük bezi, apendiks, timus korpüskülleri, böbrek proksimal tübülleri, kolon, prostat ve uterus gibi birçok sağlıklı dokuda düşük konsantrasyonda eksprese edildiği görülmüştür [481, 482]. Ekspresyonunu indükleyen esas faktör ise epitel hasarıdır. Örneğin bakteriyel enfeksiyonda hasta serumunda; barsak inflamasyonlarında (apendisit, divertikülit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi.) kolon epitel hücresinde [483]; periodontitis, Sjögren sendromunda hasta tükürük örneklerinde [484, 485]; astım, KOAH tanılı hastaların balgam örneklerinde [486] ve amfizematöz akciğer dokusunun bronkoalveolar lavaj sıvısında [487] yükselmiş olduğu görülür. İnflamasyon alanındaki epitel hücrelerinde tespit edilmesi ve diğer lokalize olduğu alanlar nedeni ile araştırmacılar tarafından, LCN-2'nin özellikle mikroorganizmalara açık alanlarda veya bu alanlara salgı yapan bezlerde yer aldığı şeklinde yorumlanmıştır [467]. LCN-2'nin hastalık şiddeti ile ilişkisi de incelenmiştir. İnflamatuvar barsak hastalıklarında serum düzeyi ile hastalık

şiddeti ilişkili bulunmaz iken, rektal diyaliz sıvısında ölçülen LCN-2 düzeyi ile korelasyon bulunmuştur [488].

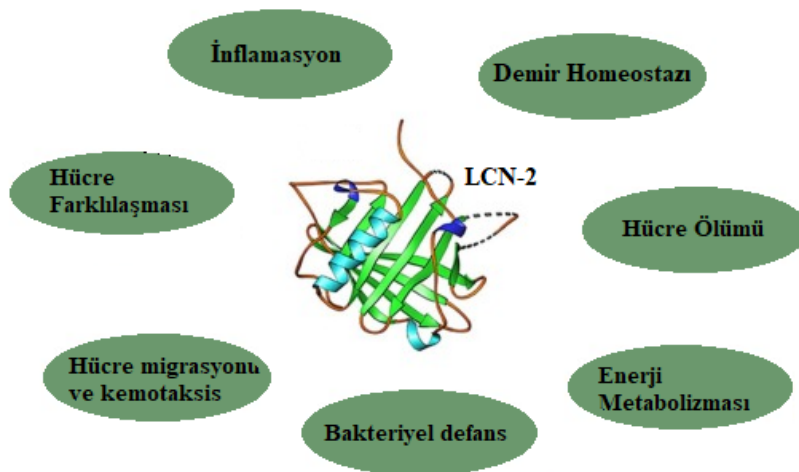
Peki birçok patolojik durumun LCN-2 düzeyini artırdığına dair biriken kanıtlar, sağlıklı bireylerde plazma ve serumda ölçülebilen konsantrasyonların kaynağının ne olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. Plazmada ve serumda ölçülebilen LCN-2'nin vasküler yaralanma sonrasında test tüpünde aktive olan nötrofillerden kaynaklandığı düşünülmüştür [467, 489]. Aynı durumun diğer nötrofil granül proteinleri için de geçerli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pıhtılaşma sırasında nötrofil aktivatörlerinin etkisi nedeniyle, serumdaki LCN-2 düzeyinin plazmadan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı bireylerde plazma LCN-2 seviyesinin ortalama 72 ng/ml (40-109 ng/ml) olduğunu da gösterilmiştir [470].

Boyutunun küçük, yapısının nispeten stabil olması ve sekrete edilen karakterde olması gibi nedenlerle LCN-2 ile ilgili yapılan ilk çalışmalar bazı durumlarda (iskemi sonrası gelişen akut böbrek yetmezliği, kanser, anemi gibi) biyobelirteç olarak kullanılabilirliğine yönelik olmuştur [490].

LCN-2'nin ilişkili olduğu dokular, yerleşim yerleri ve yapılan çalışmalarda mikroorganizma maruziyetine artmış yanıt vermesi inflamatuvar süreçlerde yer alabileceğini düşündürmüştür. Gerçekten de daha sonra yapılan çalışmalar ile doğal immün sistemin bir bileşeni olduğu ortaya konmuştur [491, 492]. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı dokuyu korur ve oksidatif stresi modüle eder. Bakteriyostatik etkisini sideroforlar aracılığıyla gösterir. Sideroforlar ortamdaki transferrin, ferritin ve laktoferrin gibi diğer demir bağlayan proteinlere göre demiri yüksek afinite ile bağlar, ortamdaki demiri tüketir. LCN-2, kap benzeri tersiyer yapısı sayesinde, demir yüklü sideroforları yakalar. Ortamda demirin olmaması bakteri büyümesinin inhibisyonu ile sonuçlanır (bakteriyostatik etki). LCN-2 serbest demiri bağlayamaz, ancak siderofor ile kompleks oluşturmuş demiri

bağlayabilir [37, 466, 493]. LCN-2 ayrıca demirin hücre içi ve dışı arasında taşınımını sağlayarak demire duyarlı olan genleri regüle eder.

LCN-2 ile ilişkili çalışmaların yapıldığı, yapısal ve işlevsel özellikleri açısından birçok bilgiyi bize sağlayan bir alan iskemik akut böbrek yetmezliği olmuştur. Akut iskemik böbrek hasarında biyobelirteç olarak serum ve idrar LCN-2 düzeylerinin güvenli bir seçenek olabileceği gösterilmiştir. İskemi sonrası LCN-2'nin proliferen olan epitel hücreleriyle özellikle proksimal tübülde biriktiği tespit edilmiştir [494]. Başka çalışmalarda LCN-2'nin epitelyal morfogenezde düzenleyici olduğu [495], demir taşıyıcı olarak da görev yapabildiğinin gösterilmesi [496]; hasarlı tübülde epitelizasyonu indüklemek için eksprese edildiğini düşündürmüştür [497]. Yine akut iskemik böbrek hasarında LCN-2'nin takip edildiği bir araştırma iskeminin şiddeti ile korele olduğu ve yüksek düzeylerin 28 günlük mortalitenin prediktörü olduğu anlaşılmıştır [498]. Yapılan bir çalışma ise sadece biyobelirteç olarak değil terapötik bir araç olarak da LCN-2'nin önemine işaret etmektedir. Eksojen verilen LCN-2'nin farelerde akut iskemik böbrek hasarını geriye çevirdiği ve epitel hücrelerinde rejenerasyonu sağladığı gösterilmiştir [499].



Şekil 7:LCN-2'nin görev aldığı çeşitli fizyolojik süreçler. [500].

2.2.2.1.1. Çeşitli Patolojiler ile LCN-2 İlişkisi

LCN-2'nin çeşitli patolojik durumlarla ilişkisine yönelik yapılan araştırmalar ile ilgili geniş bir literatür mevcuttur. Nötrofil spesifik granüllerinde yer alması nedeni ile sıklıkla inflamatuvar süreçlerle ilgili çalışılmıştır. Cilt ile ilişkili inflamatuvar hastalıklarda LCN-2 ekspresyonunda artış olduğu; psöriazis, egzema, parakeratoz hastalarında sağlıklı kontrollere göre LCN-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [501, 502]. Miyokardit LCN-2'nin ekspresyonunda artış görülen bir başka inflamatuvar süreçtir. Yapılan rat ve insan çalışmalarında, miyokarditte; kardiyomiyositler, vasküler duvar hücreleri ve fibroblastların proinflamatuvar süreçler sonunda LCN-2'nin ekspresyonunda belirgin bir artış olduğunu göstermiştir [503]. Doğal immun sistem elemanı rolü bilinerek kalp yetmezliği hasta grubunda LCN-2 seviyelerinin yüksek bulunması: kalp yetmezliği patogenezinde doğal immun sistem yanıtının önemli olduğuna bir işaret olarak yorumlanmıştır [34].

HIV ile enfekte hastalar ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir izlem çalışmasında; hastalarda kontrollere göre LCN-2 düzeylerinin düşük olduğu, tedaviye yanıt veren hastalarda düzeyinin kademeli olarak arttığı, tedavi edilmeyen hastalarda azaldığı, takip sırasında tüm aşamalarda nötrofil sayısı ile LCN-2 düzeyinin korele olduğu tespit edilmiş. Bu sonuçlar LCN-2 düzeyinin; fizyolojik işlev, tedavi yanıtı ve izlemi için bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermesi açısından önemlidir [504].

İskemik hastalıklar ve LCN-2 ilişkisi çalışılan bir başka alandır. Mortalite ve morbidite yükü bu derecede yüksek olan bir hastalık grubu için tanı, seyir ve tedavi için bir belirteç yahut terapötik bir hedef olabileceği hipotezi test edilmiştir. Serebrovasküler olaylar ile ilişkisinde özellikle aterosklerotik plak alanlarında ve çevre dokularda (plakla ilişkili makrofajlarda, endotel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde) LCN-2 ekspresyonunun artışı gösterilmiştir. Özellikle stabil olmayan plaklarda daha fazla eksprese edildiği ve bu artışların lokalize plak alanları ile sınırlı olduğu anlaşılmıştır [505].

2012 yılında ülkemizde yapılan, koroner hastalıklar ile LCN-2 arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada; akut miyokard infarktüsünde (AMI) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde serumda arttığı görülmüştür. Ancak ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz AMI hasta grupları arasında ise anlamlı bir fark olmadığı anlaşılmıştır. Çalışmada yine literatür ile uyumlu olarak nötrofil sayısının AMI hasta grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Plazma LCN-2 için >127ng/ml eşik değerinin üzeri değerlerin AMI riskinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu çok değişkenli istatistik analizin sonucu olarak çıkmıştır [506]. Bu sonuç LCN-2'nin tanısal bir araç olabileceğini göstermiştir.

Diyabetin mikrovasküler yapılara verdiği hasar ve kronik inflamatuvar süreçler ile ilişkisi bu alanda LCN-2 çalışılmasının yolunu açmıştır. İnsanlarda yapılan 26 saatlik sürekli insulin infüzyonu sonucunda LCN-2 artışı ile karşılaşılmıştır [507]. Bu artış insulin artışına up-regülasyon olarak yorumlanmıştır. Yine gestasyonel diyabet ve preeklampsi LCN-2 düzeylerini artıran metabolik durumlardır [508, 509]. Yapılan hayvan çalışmalarının birinde ise obezite fare modelinde yağ dokularında LCN-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir[510]. Burada artan düzeyler patogenezin bir parçası mı yoksa sürece bir yanıt mı olduğu sorusu ise halen cevapsızdır.

Alkol, metamfetamin ve fensiklidin gibi uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımları da LCN-2 seviyesini değiştirmektedir. Kronik alkol kullanımına bağlı akut faz reaktanlarında ve LCN-2 düzeylerinde artış olduğu, LCN-2'nin hepatik hasarda erken biyobelirteç adayı olabileceği gösterilmiştir [511]. Metamfetamin ve fensiklidin maruziyeti sonrası ratlarda yapılan genetik bir çalışmada da LCN2 geni ifadesinin down-regüle olduğu gösterilmiştir [512].

SSS tümörlerinin LCN-2 ile ilişkisi değerlendirildiğinde; ependimoma, nöroendokrin tümörler ve glioblastom tanılı hastaların idrar ve BOSTa bulunduğu, ancak sağlıklı kontrol örneklerinde bulunmadığı gösterilmiştir. Yine ependimom gibi benign

kitlelerde ve metastatik kitlelerde ekspresyon gösterilememiştir. Proliferasyonun bir belirteci olarak ki-67 boyamasının kullanıldığı bir çalışmada; daha yüksek proliferasyon ile LCN-2 ekspresyonunun pozitif korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır [513].

LCN-2'nin maligniteler ile ilişkisi dikkat çeken başka bir alan olmuştur. Akciğer adenokarsinomu, pankreas kanserlerinde (özellikle pankreatitin eşlik ettiği durumlarda), kolon, karaciğer, over kanserlerinde ve musin üreten kanserlerde yüksek oranda eksprese edildiği bulunmuştur [482, 514, 515]. İlginç bir şekilde, LCN-2 eksprese eden tümörlerin metastatik lenf nodlarında LCN-2 ekspresyonu gözlenmemiştir. Bu sonuç, LCN-2 sentezinin eşlik eden inflamatuvar süreç varlığında ancak neoplastik hücrede görüldüğü şeklinde yorumlanmıştır [467].

LCN-2'nin neoplastik tablolarda rolünün ne olabileceği ile ilgili de çalışılmıştır. Kanser modellerinde, LCN-2'nin rolünün iki yönlü olabileceğini düşündüren bulgular saptanmıştır [516]. Pankreas kanserlerinde invazyon ve anjiyogenezi inhibe ettiğini [517] gösteren çalışma sonuçlarına karşı; tiroit kanser hücrelerinde apoptozu azalttığı [518], meme ve kolon kanserinde proliferasyonu, metastazı artırdığını [516] gösteren çalışmalar da vardır.

Kanser çalışmalarında, LCN-2'ye özellikle tanı, prognoz ve tedavi etkinliği göstergesi olabilme potansiyeli nedeni ile odaklanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada kronik lenfositik lösemide tedavi edilmemiş hastalarda tanısal açıdan, remisyondaki hastalarda ise prediktif açıdan değerli olduğu ve apoptoz direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [519].

2.2.2.1.2. SSS patolojilerinde LCN-2

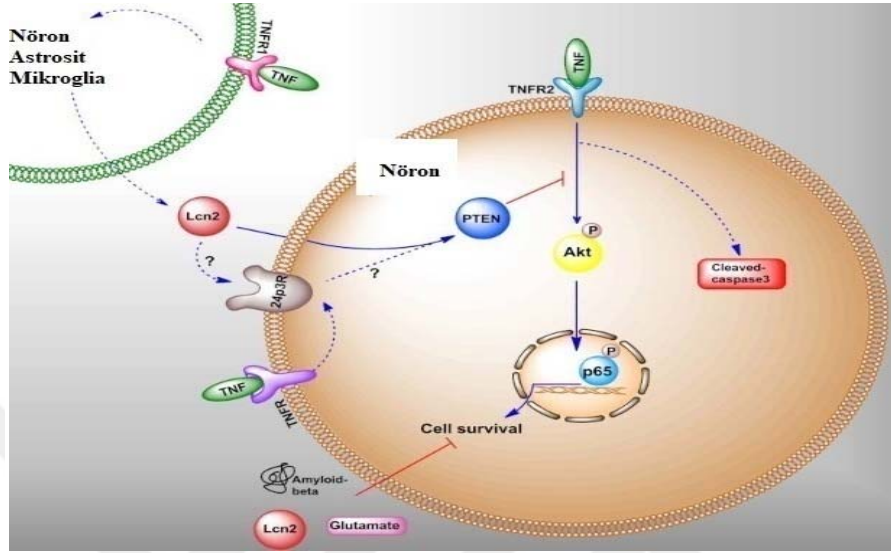
SSS'de LCN-2'nin işlevi nedir sorusuna birçok çalışmada cevap aranmıştır. Fizyolojik ve patolojik süreçlerde LCN-2'nin rolü halen bilinmemektedir. Fare modeli üzerinde yürütülen bir çalışmada LCN-2'nin hipokampal işlevleri düzenlemedeki rolü

incelenmiştir. LCN-2 nakavt farelerde yapılan bu çalışmada; LCN-2 eksikliğinin demir metabolizması aracılığıyla yetişkin nöral kök hücre proliferasyonu ve bağlantılarında bozulmaya neden olduğu saptanmıştır. Yabanıl tip farelere kıyasla bu farelerde hipokampal ilişkili bağlamsal korku ayrımı görevinde eksiklikler görülmüştür. Çalışmanın ikinci aşamasında ise LCN-2 nakavt farelere demir şelatörü olarak deferoksamin verilmiştir. Böylece demir metabolizmasının normale dönmesi ile oksidatif strese azalma, nöral kök hücre proliferasyonu ve gelişimi sağlanarak bağlamsal korku koşullanması gerçekleşmiştir. Çalışma özetle; LCN-2'nin demir aracılığı ile nörogenezde modülatör olduğunu ve hipokampal işlevlerin kontrolünde görev aldığını göstermektedir [520].

LCN-2'nin antiinflamatuvar rolünü inceleyen başka bir çalışmada fare sepsis modeli kullanılmıştır. 100'den fazla farklı sitokin proteomik profili kullanılarak yapılan ölçümlerde sepsiste SSS'de en çok LCN-2'nin arttığı görülmüştür. Deneyin 2. aşamasında ise LCN-2 nakavt ve kontrol grubu farelerin inflamasyona yanıtları karşılaştırılmıştır. LCN-2 nakavt farelerde inflamasyon durumunda proinflamatuvar moleküllerin yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, sistemik inflamasyonda LCN-2'nin SSS'de güçlü bir koruyucu faktör olduğu anlaşılmıştır. Burdan yola çıkaraksepsise bağlı SSS sekellerini sınırlamaya yönelik aday molekül çalışmalarında yer alabileceği düşünülmüştür [521].

Bir SSS patolojisi olan Alzheimer hastalığı ile ilişkisinin incelendiği bir deney hayvanı çalışması; inflamatuvar uyaranlara erken yanıtta LCN-2-mRNA'nın rol aldığını düşündürmüştür. Çalışmada SSS'de nöronlarda, astrositlerde ve mikrogliyalarda TNF- α uyarımıyla (TNF- α 'nın tip 1 reseptörü aracılığıyla) LCN-2 üretilebildiği gösterilmiştir [522]. Üretilen bu LCN-2; TNF- α -tip2 reseptörü aracılı nöroproteksiyon yolağını inhibe etmektedir. Alzheimer patogenezinde yer alan nöronal düzenleme ile ilgili bu değişiklikler Şekil 8'de sunulmuştur. Yakın tarihli başka bir çalışmada, Alzheimer'da yürütücü

işlevlerdeki bozulmanın LCN-2 ve nötrofil ilişkili bazı inflamatuvar faktörler ile öngörülebileceği gösterilmiştir [523]. Yani LCN-2 tanısal bir belirteç olmasının yanı sıra prognoz hakkında fikir vermektedir.



Şekil 8:Glutamat ve A β (β -amiloid) toksisitesine karşı LCN-2 aracılı nöron duyarlılığı.

TNFR1 reseptör sinyallerine yanıt olarak LCN-2 ekspresyonu nöron, astrosit ve mikrogliyalarda indüklenir. Ayrıca dolaylı olarak, Alzheimer ile ilişkili eksitotoksik faktörlere karşı LCN-2, TNFR2 aracılı nöroproteksiyonu inhibe edebilir.

Psikolojik stres sonrası sinir sistemindeki adaptif değişikliklerde LCN-2'nin rolünü inceleyen bir fare çalışması patofizyolojiye yönelik ipuçları vermiştir. Strese maruz kalan farelerde LCN-2'nin hipokampal nöronlarda dentritik çıkıntı sayısını azaltabildiği ve bu morfolojik değişiklik ile nöronal dinamikleri, olgunlaşmayı, uyarılabilirliği değiştirdiği gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışmada, LCN-2 nakavt ve yabanıl fareler arasındaki farkların incelenmesi sonucu LCN-2'nin strese verilen anksiyete yanıtının düzenlenmesinde rol alabileceği saptanmıştır [36].

LCN-2 nakavt fareler üzerine yapılan başka bir çalışmada, bu farelerin uzamsal öğrenmelerinin bozulduğu, anksiyöz ve depresif oldukları bulunmuştur [40]. Bilişsel işlevlerdeki bozulma ve emosyonel değişiklikler hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin hiperaktivasyonu ve değişen hipokampal nöronal mimari ile ilişkilendirilmiştir. Emosyon

ile ilişkili olduğu bilinen ventral hipokampusun granüler ve piramidal nöronlarının hipertrofik; hafıza, bilişle ilişkili dorsal hipokampus nöronlarının ise atrofik olduğu gözlenmiştir. Ek olarak LCN-2 nakavt farelerin hipokampal sinaptik uzun süreli-potansiyalizasyonunda (long-term potentiation-LTP) bozukluk gösterilmiştir.

LCN-2 ile ilişkisi çalışılan bir başka SSS patolojisi vasküler demanstır. Çalışmada sağlıklı, vasküler demanslı ve LCN-2 nakavt olan fareler gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak vasküler demans görülen hipokampal hasara ve bilişsel bozulmaya reaktif astrositlerden salgılanan LCN-2'nin aracılık ettiği göstermiştir [524].

Nöropsikiyatrik tutulum yapabilen bir diğer hastalık sistemik lupus eritematozudur. Kronik otoinflamatuar seyreden lupusun SSS tutulumunda LCN-2'nin görev alıp almadığı bir çalışmada test edilmiştir. Çalışma sonucunda, BOS LCN-2 düzeyinin nörolupusta biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [525].

Anti-retroviral tedavi alırken bile HIV ile enfekte bireylerde bilişsel işlevlerde bozulmalar görülebilmektedir. Nörodejenerasyonla ilişkisi birçok çalışmada gösterilen LCN-2'nin HIV'in SSS tutulumundaki rolü bir çalışmada araştırılmıştır. Deneysel amaçlı HIV ile enfekte edilen deney hayvanlarının incelendiği çalışmada; HIV'in SSS tutulumu ile serum LCN-2 yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Çalışmanın 2. bölümünde LCN-2'nin proinflamatuar mı yoksa, antiinflamatuar mı olduğu sorusuna cevap aranmıştır. Bu amaçla LCN-2 nakavt fareler deneysel amaçlı HIV ile enfekte edilmiştir. Bu farelerde nöronal hasarın gelişmediği, CCR5 ligandı olan ve nöroprotektif etkisi bilinen CCL4'ün düzeyinin arttığı görülmüştür. Çalışmanın sonuçları LCN-2'nin CCR5 aracılıklı nöroprotektif etkiyi ortadan kaldırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Yani LCN-2, HIV enfeksiyonun SSS tutulumunda tanısıl bir araç olarak kullanılabileceği gibi yeni tedavi geliştirme çalışmaları için umut vadeden bir moleküldür [526].

LCN-2'nin inflamatuvar hastalıklarda sıklıkla görülen depresif davranışlar (iştahsızlık, ilgi ve istek kaybı, hareketsiz kalma isteği gibi) ile ilişkisi bir fare modelinde çalışılmıştır. Yabanıl ve LCN-2 nakavt farelerin steril inflamasyona verdikleri yanıt karşılaştırılmış ve inflamatuvar hastalıklara eşlik eden depresif belirtilere LCN-2'nin eşlik ettiğine dair kanıtlar bulunmuştur [527]. İnsan çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İleri yaş depresyon tanılı hastalarda inflamatuvar belirteçlerin düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada depresif hastalarda LCN-2 düzeyi, sağlıklı bireylere ve belirtileri kısmi düzelen (bir ay öncesine kıyasla) depresif hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Tekrarlayan depresyonu olan hastaların LCN-2 düzeyleri de ilk epizot depresyon hastalarına göre daha yüksek ölçülmüştür. Ayrıca plazma LCN-2 düzeyinin; yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve bel çevresi parametreleri ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Çalışmanın sonunda LCN-2'nin ileri yaş depresyonunda biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [38]. Başka bir çalışmada ise LCN-2'nin ileri yaş depresyon hastalarında görülebilen bilişsel bozulmalar ile ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. İleri yaş depresyon hastalarının (n=369) verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada; LCN-2, CRP ve IL-6 düzeyleri ölçülmüştür. LCN-2 düzeyi ile belirli bilişsel alanlardaki bozulmaların cinsiyete özgü olduğu bulunmuştur. Yüksek LCN-2 düzeyleri, kadın hastalarda bozulmuş sözel bellek, düşük işlem hızı ile; erkeklerde daha kötü yanıt inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir [528].

Depresyon tedavisinde, tedavi yanıtı ile LCN-2 düzeyi arasında ilişki olup olmadığı bir çalışmada değerlendirilmiştir. LCN-2, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeyleri essitalopram tedavisine verilen yanıt ile korele bulunmuştur [529]. Bu sonuç, LCN-2'nin tedavi yanıtını öngörmede kullanılabileceğini düşündürmüştür.

LCN-2'nin farklı psikopatoloji tabloları ile ilişkisini karşılaştıran araştırmalar yapılmıştır. 2018'de yapılan böyle bir çalışmada şizofreni, anksiyete bozukluğu, unipolar depresyon ve bipolar afektif bozukluk tanıları olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubunun da yer aldığı çalışmada katılımcıların LCN-2, CRP, sitokin (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN- γ), toplam lökosit sayısı (WBC) ve nötrofilik granülosit yüzdesi (%Neu) gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda CRP, şizofreni grubunda LCN-2 ve IFN- γ , depresyon grubunda %Neu anlamlı yüksek bulunmuştur. Gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda ise şizofreni grubunun LCN-2 düzeyi, anksiyete bozukluğu grubuna ve unipolar depresyon grubuna göre yüksek ölçülmüştür. Bipolar afektif bozukluk grubunun unipolar depresyon grubuna göre daha yüksek LCN-2 düzeyi olduğu görülmüştür [39].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Evreni ve Örneklem

İleriye dönük planlanan araştırmamıza ‘Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ onayının alındığı 5 Ekim 2021 tarihi itibarı ile başlanmıştır (Karar No: 16/03, Tarih:05.10.2021). Çalışmanın evrenini Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği’ne Ekim 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında ayaktan başvuran hastalar oluşturmuştur. Bu dönemde toplamda 129 OKB hastası polikliniğe başvurmuş olup, bunlardan 64’ü araştırmacı psikiyatrist tarafından görüşmeye alınmıştır. Görüşmeye alınan hastalardan dördü nöropsikolojik testleri yapmak istememesi, biri okuma-yazması olmaması, ikisi nöropsikolojik testlere uyum sağlayamaması, dördü komorbid psikopatoloji tariflemesi ve üçü inflamatuvar hastalık tariflemesi (behçet, romatoid artrit, astım) nedeni ile çalışmaya dahil edilememiştir. Bu evrende yer alan, OKB tanısı olan, örneklem dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun, çalışmaya katılmayı kabul eden 50 katılımcı hasta grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu ise; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniği’ne Ekim 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında ayaktan başvuran, DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı almayan, tıbbi bir hastalığı olmayan, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun, çalışmaya katılmayı kabul eden 50 katılımcıyla oluşturulmuştur. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden her bir katılımcıya çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılmıştır. Tüm katılımcıların yazılı onamları ‘İlaç Dışı / Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yer Alacak Olan Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ ve ‘İlaç Dışı / Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yer Alacak Olan Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ ile

alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontroller için ayrı ayrı düzenlenmiş olan ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formları’ Ek3 ve Ek4’te sunulmuştur.

3.2. Çalışmaya Dahil Olma ve Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

Obsesif-kompulsif bozukluk grubunun çalışmaya dahil olma ölçütleri:

- 1- 18-64 yaş arası olmak
- 2- DSM-V tanı ölçütlerine göre OKB tanısı almış olmak
- 3- Herhangi bir sebeple (ek tanı, ilaç yan etkisi değerlendirme v.s.) kan tetkiki istenmiş olmak
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Obsesif-kompulsif bozukluk grubunun çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1- Obsesif-kompulsif bozukluk grubunun çalışmaya dahil olma ölçütlerini karşılamamak
- 2- DSM-V tanı ölçütlerine göre OKB’ye ek psikiyatrik bozukluk tanısı almış olmak
- 3- Nörolojik bir hastalık tanısı almış olmak
- 4- Alkol ve madde kötüye kullanımı tanısı almış olmak (yaşam boyu)
- 5- Mental retardasyon tanısı almış olmak
- 6- Morbid obezite ve kontrolsüz diyabet gibi inflamatuvar belirteçleri etkileyen metabolik hastalık tanısı almış olmak
- 7- Romatoid artrit, çölyak, Crohn gibi otoimmün hastalık tanısı almış olmak
- 8- Kronik inflamatuvar tıbbi bir hastalık tanısı almak
- 9- Son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmiş olmak
- 10- Okur-yazar olmamak

Sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil olma ölçütleri:

- 1- 18-64 yaş arası olmak
- 2- DSM-V tanı ölçütlerine göre her hangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak
- 3- Herhangi bir sebeple (rutin kontrol, tanı v.s.) kan tetkiki istenmiş olmak
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Sağlıklı kontrol grubunun çalışmadan dışlama ölçütleri:

- 1- Sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil olma ölçütlerini karşılamamak
- 2- Nörolojik bir hastalık tanısı almış olmak
- 3- Morbid obezite ve kontrolsüz diyabet gibi inflamatuvar belirteçleri etkileyen metabolik hastalık tanısı almış olmak
- 4- Romatoid artrit, çölyak, Crohn gibi otoimmün bir hastalık tanısı almış olmak
- 5- Kronik inflamatuvar tıbbi bir hastalık tanısı almak
- 6- Son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmiş olmak
- 7- Okur-yazar olmamak

Ekim 2021- Ocak 2022 tarihleri arasında 129 OKB hastası Psikiyatri polikliniğine başvurdu

Bu hastaların 64'ü ile araştırmacı psikiyatrist görüşme yaptı

Hastaların 4'ü testleri yapmak istemedi

1 hastanın okuma-yazması yoktu

2 hasta nöropsikolojik testlere uyum sağlayamadı

Hastaların 4'ü komorbid psikopatoloji tarifledi

3 hasta inflamasyonla seyreden hastalık (behçet, romatoid artrit, astım)

50 OKB hastasının verileri değerlendirildi

3.3. Çalışmanın Yöntemi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayakta başvuran, OKB grubu için belirlenen dahil olma ve dışlama ölçütlerine uygun, yazılı onamları alınan katılımcılar araştırmacı psikiyatrist tarafından görüşmeye alınmıştır. Her katılımcı ile demografik bilgilerini, tıbbi ve psikiyatrik öyküsünü içeren ayrıntılı psikiyatrik görüşme ve DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5)'ye göre tanısal değerlendirme yapılmıştır. Her katılımcı adına Sosyo-Demografik Veri Formu (Ek 5) araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Ayrıca araştırmacı tarafından gruptaki tüm katılımcılara Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği, Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği, Stroop Testi-TBAG ve İşitsel-Sözel Öğrenme Testi uygulanmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniği'ne ayakta başvuran, sağlıklı kontrol grubu için belirlenen dahil olma ve dışlama ölçütlerine uygun, yazılı onamları alınan gönüllüler araştırmacı psikiyatrist tarafından görüşmeye alınmıştır. Her katılımcı ile demografik bilgilerini, tıbbi ve psikiyatrik öyküsünü içeren ayrıntılı psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Her katılımcı adına Sosyo-Demografik Veri Formu (Ek 5) araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Ayrıca araştırmacı tarafından gruptaki tüm katılımcılara Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği, Stroop Testi-TBAG ve İşitsel-Sözel Öğrenme Testi uygulanmıştır.

Hem OKB grubu, hem de sağlıklı kontrol grubu katılımcılarından başka bir sebeple alınmış olan serum örnekleri 'İlaç Dışı / Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yer Alacak Olan Hastalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' ve 'İlaç Dışı / Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yer Alacak Olan Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' ile alınmış olan yazılı onamları dahilinde çalışmada kullanılmak üzere uygun koşullarda saklanmıştır (ek istem yapılmamış, ek kan alma işlemi ve girişim uygulanmamıştır). Örneklerin sabah 09.00-10.00 saatleri arasında açken alınmış olan

venöz kandan 10 dakika boyunca 4 °C'de 3.000 rpm'de santrifüjlenerek elde edilen serumlar olup olmadığı araştırmacı tarafından kontrol edilmiştir. Analize kadar, serum örnekleri eppendorf tüplerine alikotlanıp -80°C'de saklanmıştır. Ticari bir ELISA kiti ile üretici talimatlarına uygun olarak LCN-2'nin serum konsantrasyonu ölçülmüştür. Tüm katılımcılara ait serum örneklerine yönelik biyokimyasal testler Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda uygulanmıştır. Ayrıca katılımcıların beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil yüzdesi (%Neu), hesaplanmış olan nötrofil/lenfosit oranları (NLO), ELISA kiti ile ölçülen serum LCN-2 düzeyleri, yapılan nöropsikiyatrik test sonuçları kaydedilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda; immun sistem ile ilgili bir bozukluk, kronik inflamatuvar bir hastalık ya da yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküde ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Araştırmanın tüm masrafları araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

3.4.Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

3.4.1.Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

OKB ve sağlıklı kontrol grubu katılımcılarının sosyodemografik ve klinik bilgilerini tespit etmek amacı ile araştırmacılar tarafından hazırlanan bir formdur. Araştırmacı psikiyatrist tarafından görüşmelerde katılımcılardan alınan bilgiler dahilinde doldurulmuştur. Form aracılığıyla katılımcıların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim seviyesi (yıl), mesleği, yaşadığı yer, birlikte yaşadığı kişiler, alışkanlıkları (sigara, alkol, madde kullanımı, ilaç kötüye kullanımı), tıbbi ve psikiyatrik öyküsü, hastane yatış öyküsü bilgilerinin çalışmada kullanılmak üzere elde edilmesi amaçlanmıştır. Formda yer alan tanı alınan yaş, belirtilerin başlaması ile ilk psikiyatri başvurusu arasında geçen süre, hastalık süresi ve hastalık semptom profili maddeleri sadece OKB hastası grubunda yer alan katılımcılar için doldurulmuştur.

Form ‘EKLER’ bölümünde ‘Ek 5: Sosyodemografikve Klinik Bilgi Formu’ başlığı altında sunulmuştur.

3.4.2. DSM-5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme(SCID 5- CV)

Psikiyatrik görüşmeyi standardize etmek, yapılandırmak ve DSM-V içeriğinde yer alan tanıları başlıklar halinde değerlendirmek amacı ile geliştirilmiştir[530]. Tanısal güvenilirliği artırma, standardizasyona katkıda bulunmak ve araştırmalar arasında karşılaştırma yapmaya katkıda bulunma gibi avantajları vardır. DSM-V tanı ölçütlerine uygun olarak tanısal değerlendirme yapmak için klinisyenlere yardımcı olmaktadır. Görüşme içeriğine bakıldığında 32 tanı kategorisi ayrıntılı olarak, 16 tanı kategorisi ise yalnızca araştırmacı sorular ile değerlendirilmektedir. Genel değerlendirmenin ardında yer alan 10 modülden (Duygudurum dönemleri, Psikoz belirtileri ve eşlik eden belirtiler, Psikozla giden bozuklukların ayırıcı tanısı, Duygudurum bozukluklarının ayırıcı tanısı, Madde kullanım bozuklukları, Kaygı bozuklukları, takıntı-zorlantı bozukluğu ve Örselenme sonrası gerginlik bozukluğu, Erişkin dikkat eksikliği/aşırı hareketlilik bozukluğu, O sıradaki diğer bozukluklar için tarama, Uyum bozuklukları) oluşmaktadır. SCID-V’in Türkçe’ye uyarlanması ve güvenilirliği araştırmasının sonucu hem klinik uygulamada hem de araştırmalarda güvenilir biçimde kullanılabileceği gösterilmiştir (Tanı uyuma oranı ve kappa katsayısı sırasıyla şizofreni için %99.4 ve 0.93, bipolar I bozukluk için %99.4 ve 0.96, major depresif bozukluk için %94.5 ve 0.89, panik bozukluğu için %98.3 ve 0.84, yaygın anksiyete bozukluğu için %96.2 ve 0.89, obsesif kompulsif bozukluk için %98.3 ve 0.87, travma sonrası stres bozukluğu için %98.9 ve 0.89, alkol kullanım bozukluğu için %99.4 ve 0.96, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu için %100.0 ve 1.00 hesaplanmıştır)[531].

Form ‘EKLER’ bölümünde ‘Ek 6: DSM5 Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme(SCID 5)’ başlığı altında sunulmuştur (Sadece 10 modülde yer alan tanı başlıkları sunulmuştur).

3.4.3. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) ve Belirti Kontrol Listesi

YBOKÖ; görüşmede edinilen bilgiler doğrultusunda obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetini ve içeriğini değerlendirmeye yardımcı olmak için geliştirilmiştir [66]. Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması da yapılan ölçek 19 maddeden oluşmaktadır [532]. Ölçeğin ilk 10 maddesinin puanlarının toplanması ile elde edilen değer, hastalık şiddetini belirlemede kullanılır. İlk 5 madde obsesyonlar ile ilgili, sonraki 5 madde ise kompulsiyonlar ile ilgili değerlendirme için düzenlenmiştir. Çalışmamızda YBOKÖ toplam puanının yanı sıra obsesyonlarla ilişkili maddelerin puan toplamı olarak YBOKÖ-O ve kompulsiyonlarla ilişkili maddelerin toplamı olarak YBOKÖ-K değerlerini de istatistiksel hesaplamalarda kullandık.

İçgörü, kaçınma, kararsızlık, patolojik sorumluluk, yavaşlama, patolojik kuşku, genel şiddet, genel düzelme ve güvenilirlik diğer maddelerde değerlendirilen klinik özelliklerdir. Her bir madde 0 ila 4 arasında bir puan alır ve toplam puan 0-40 arasında değişmektedir. Toplam ölçek puanına göre derecelendirme: 0-7 subklinik, 8-15 hafif, 16-23 orta, 24-31 şiddetli, 32-40 çok şiddetli şeklindedir. Ayrıca ölçeğin devamında yer alan belirti listesi obsesyon ve kompulsiyonların içeriği ile ilgili de bilgi edinmeye yardımcı olmaktadır. Böylece obsesyon ve kompulsiyonların türü belirlenebilmektedir.

Ölçek ve belirti listesi ‘EKLER’ bölümünde ‘Ek 7: Yale-BrownObsesyon Kompulsiyon Ölçeği ve Belirti Kontrol Listesi’ başlığı altında sunulmuştur.

3.4.4. Stroop TBAG Testi

1935 yılında ilk Stroop tarafından deneysel bir görev olarak geliştirilen testin daha sonra çeşitli formları düzenlenmiştir[533]. Çalışmada kullandığımız test Stroop testi TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu olup orjinal Stroop testi ile Victoria formunun birleşiminden oluşmaktadır. Test algısal kurulumu değiştirebilme becerisini ve odaklanmış dikkati ölçmektedir. Algısal kurulumu değiştirme; bozucu bir etki altında değişen talepler doğrultusunda alışılmış davranış örüntüsünü değiştirebilmeyi, alışılan davranışı bastırabilmeyi, ketleme yapabilmeyi ölçmektedir. Burada bahsedilen bozucu etki, kelimenin ifade ettiği renk ile kelimenin yazılışında kullanılan renk farklı olduğunda ortaya çıkar ve Stroop etkisi olarak isimlendirilir. Stroop etkisi renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır[534].

Stroop testi daha çok sol frontal lob ve orbitofrontal korteks hasarlarına duyarlı olup bu bölgeleri değerlendirmek için kullanılabilir. Testin malzemeleri 4 uyarıcı kart ve kayıt formudur. Beş bölümden oluşan testte katılımcıdan sırayla; renk isimlerine ilişkin siyah olarak yazılmış kelimeleri okuması (1. kart), renk isimlerine ilişkin renkli basılmış kelimeleri okuması (2. kart), şekillerin rengini söylemesi (3. kart), renkli olarak basılmış renk ismi olmayan kelimelerin rengini söylemesi (4. kart) ve renkli olarak basılmış renk isimlerine ilişkin kelimelerin rengini söylemesi (2. kart) görevlerini yapması istenir. Bu görevler sırasında uygulayıcı kronometre tutar. Kayıt formuna her bölüm ile ilgili görevi tamamlama süresi, yaptığı hata sayısı ve düzelttiği hata sayısı not edilir.

Çalışmamızda Stroop TBAG kayıt formunda her bölüm için yer alan ilgili görevi tamamlama süresi, yaptığı hata sayısı, düzelttiği hata sayısı değerleriyle Jensen tarafından geliştirilen faktör 1 ve faktör 2 puanları kullanılmıştır [535]. Renk söyleme faktörü olarak da bilinen faktör 1 [Bölüm 3 tamamlama süresi/ (Bölüm 3 tamamlama süresi+ Bölüm 1

tamamlama süresi)] formülü ile hesaplanır. Bozucu etki olarak bilinen faktör 2 ise (Bölüm 5 tamamlama süresi- Bölüm 3 tamamlama süresi) formülü ile hesaplanır.

Testin kayıt formu ‘EKLER’ bölümünde ‘Ek 8:Stroop Testi Kayıt Formu’ başlığı altında sunulmuştur.

3.4.5. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test, AVL T)

İlk olarak Rey tarafından 1940’da geliştirilen test 1959’da Taylor tarafından düzenlenmiştir [536]. 1996’da testin Türk toplumuna uyarlama çalışmaları Genç-Açıkgöz ve arkadaşlarınca yapılmıştır [537].

Test sözel öğrenme ve serbest hatırlama türü belleği, tanıma belleğini, ileriye ve geriye doğru bozucu etkiyi, anlık ve gecikmeli hatırlamayı ölçmek için kullanılan nöropsikolojik bir testtir. Farklı 15’er kelimededen oluşan A ve B listesi, tanıma listesi ve kayıt formlarından oluşmaktadır. A listesi ile teste başlanır. İlk olarak A listesinde bulunan 15 kelimeyi uygulamacı okur ve liste bittiğinde hastanın listeden hatırladığı kelimeleri sırasına dikkat etme zorunluluğu olmadan söylemesi istenir. Hasta hatırladığı kelimeleri sayarken kayıt formuna uygulayıcı; hastanın hatırladığı her kelimeyi, hastanın listede olmadığı halde söylediği her kelimeyi, söylediği kelimeyi tekrarladığında yaptığı her tekrarı ve hastanın söyleyip söylemediğini sorma miktarını kaydeder. Bu ilk tekrar ile ilgili toplamlar A₁ olarak kabul edilir. Aynı görev tekrarlanır ve A₂, A₃, A₄, A₅ olarak kaydedilir. Daha sonra B listesine geçilir ve aynı görev tekrarlanır. Hastanın B listesi için hatırladığı kelimeler bittiğinde, katılımcı A listesinden hastanın hatırladığı kelimeleri sorar. A₆ olarak kaydettiği bu görev öncesi hastaya A listesi okunmamıştır ve araya bozucu bir etki girmiştir. Daha sonra teste 20 dakikalık bir ara verilir, bu sürede hastanın kelimeleri hatırlaması engellenir ve benzer işlevleri değerlendirmeyen yapılacak başka nöropsikolojik test var ise onlar tamamlanır. Daha sonra hastanın A listesinden hatırladığı kelimeleri

söylenmesi istenir ve görev ile ilgili kayıtlar A₇ olarak kaydedilir. Daha sonra tanıma listesine geçilir. Tanıma listesi 50 tane kelimenin bulunduğu bir listedir. Listede farklı kelimelerle birlikte A ve B listesinde olan kelimeler karışık olarak verilmiştir. Hastanın her bir kelimeyi değerlendirmesi A listesinde mi yoksa B listesinde mi olan bir kelime olduğunu tanıma listesinde belirtmesi istenir. Hasta değerlendirdiği kelimenin her iki listede de olmadığını düşünüyorsa yanına '-' işareti koyması, kelimeyi hatırlıyor ancak hangi listede olduğunu hatırlayamıyorsa yanına '+' işareti koyması istenir. Testin orijinal formunda öğrenme yeteneği (A₁-A₅) ve serbest hatırlama (A₆-A₇) ilgili bölümlerde kaydedilen doğru toplamı ile değerlendirilmektedir. Tanıma listesinde orijinal formda sadece A veya B listesinde olduğu hatırlanan kelimeler puanlanmaktadır. Test Türkçe'ye uyarlanırken ek puanlamalar eklenmiştir.

Testin kayıt formu 'EKLER' bölümünde 'Ek 9: İşitsel Sözel Öğrenme Testi- Öğrenme ve Serbest Hatırlama için Kayıt Formu' başlığı altında sunulmuştur.

3.4.6. Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği

İlk olarak Gross tarafından 'ortak süreç modeli'nde duygu düzenlemede bilişin rol aldığı öne sürülmüştür[538]. Daha sonra model Garnefski, Kraaij ve Spinhoven tarafından ele alınmış; bilişlerin (Cognitions) ya da bilişsel (Cognitive) süreçlerin duyguları düzenlemede vazgeçilmez olduğunu söylemişlerdir. Geliştirdikleri model çerçevesinde başa çıkmanın bilişsel yönünü ve duygu düzenlemede kullanılan stratejileri değerlendirmek için Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği'ni (Cognitive Emotion Regulation Questionnaire) 2001 yılında geliştirmişlerdir[539]. Türkçeye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 2010'da Onat ve arkadaşları tarafından yapılmış, cronbach α ,784 ve test-r-test güvenilirlik katsayısı ise 1,00 olarak bulunmuştur[540]. 36 maddeden, 9 alt boyuttan oluşan, beşli derecelendirilmiş, Likert tipi (1 = bana hiç uygun değil, 2= bana

birazcık uygun, 3= bana kısmen uygun, 4= bana çok uygun, 5= bana tamamiyle uygun) bir ölçektir. Her bir alt boyut dört maddeden oluşmaktadır. Alt boyutlar şunlardır:

1. *Kendini suçlama boyutu (self-blame)*: Yaşadıklarından dolayı kendini suçlayıcı düşünceleri,
2. *Kabul etme boyutu (acceptance)*: Yaşadıklarını kabul etme düşüncelerini,
3. *Düşünceye odaklanma boyutu (rumination)*: Olumsuz olaylarla ilişkili olarak duygu ve düşünceler üzerinde sürekli düşünmeyi,
4. *Pozitif tekrar odaklanma boyutu (positive refocusing)*: Gerçek olay yerine memnuniyet verecek konular üzerine düşünmeyi,
5. *Plana tekrar odaklanma boyutu (refocus on planning)*: Olayla başa çıkmak için hangi adımları atacağını düşünmeyi,
6. *Pozitif yeniden gözden geçirme boyutu (positive reappraisal)*: Olaya kişisel gelişim açısından olumlu bir anlam yüklemeyi,
7. *Bakış açısına yerleştirme boyutu (putting into perspective)*: Diğer olaylarla karşılaştırıldığında yaşanan olayın ağırlığını hafifletmede rol oynayan düşünceleri,
8. *Yıkım boyutu (catastrophising)*: Yaşanan olayların dehşetini açıkça vurgulayan düşünceleri,
9. *Diğerlerini suçlama (other-blame)*: Yaşadıklarından dolayı diğerlerini suçlayıcı düşünceleri değerlendirmeye yardımcı olur.

Ölçek 'EKLER' bölümünde 'Ek 10: Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği' başlığı altında sunulmuştur.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için

tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma ve minimum-maksimum değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” testi ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal değişkenlerin analizinde ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı analizinde “Independent Samples t” testi, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı analizinde ise “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” koşulu sağlandığı durumlarda “Chi Square” test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise “Fisher’s Exact Test” istatistiği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İki sayısal veri arasındaki korelasyon analizi normal dağılım uygunluğuna göre “Pearson” veya “Spearman” testi ile incelenmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmada 18-64 yaş arası, OKB tanısı olan 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 katılımcıdan elde edilen veriler analiz edilmiştir. Analizden elde edilen bulgular aşağıda başlıklar halinde sunulacaktır.

4.1. Yaş

Araştırmada verileri değerlendirilen OKB tanılı hastaların yaş ortalaması $32,18 \pm 11,35$; sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $36,30 \pm 12,09$ 'dur. Gruplardaki katılımcıların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,115$) (Tablo 4).

	OKB	Sağlıklı Kontrol	p*
	Ort. $\pm$ SS (min.-max.)	Ort. $\pm$ SS (min.-max.)	
YAŞ	$32,18 \pm 11,35$ (18-54)	$36,30 \pm 12,09$ (18-64)	0,115

*: Mann-Whitney U Testi

Tablo 4: OKB ve sağlıklı kontrol grubunun yaş dağılımı. (Ort.:Ortalama, mean; SS:standart sapma; min.:minimum değer; max.:maksimum değer)

4.2. Cinsiyet

Araştırmada yer alan OKB tanılı hastaların %52'si (n=26) kadın, %48'i (n=24) erkek; sağlıklı kontrol grubu katılımcılarının %48'i (n=24) kadın, %52'si (n=26) erkektir. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,689$) (Tablo 5)

	OKB	Sağlıklı Kontrol	p*
	n (%)	n (%)	
Kadın	26 (%52)	24 (%48)	0,689
Erkek	24 (%48)	26 (%52)	

*: Pearson Chi-Square

Tablo 5: OKB ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.

4.3. Eğitim Seviyesi

Araştırmada verileri değerlendirilen OKB tanılı hastaların eğitim seviyesi (eğitim aldığı yıl) ortalaması $11,96 \pm 3,82$; sağlıklı kontrollerin eğitim seviyesi (eğitim aldığı yıl ortalaması) $12,94 \pm 3,31$ 'dir. Gruplar arasında katılımcıların eğitim seviyesi (eğitim aldığı yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,289$) (Tablo 6).

	OKB	Sağlıklı Kontrol	p*
	Ort. $\pm$ SS (min.-max.)	Ort. $\pm$ SS (min.-max.)	
Eğitim Seviyesi(Yıl)	11.96 $\pm$ 3.82 (5-16)	12.94 $\pm$ 3,31 (5-17)	0,289

*: Mann-Whitney U Testi

Tablo 6: OKB ve sağlıklı kontrol grubunun eğitim seviyesi (eğitim aldığı yıl) dağılımı.

4.4. Medeni Durum

Araştırmada yer alan OKB tanılı hastaların %58'i (n=29) bekar, %42'si (n=21) evli; sağlıklı kontrollerin %34'ü (n=17) bekar, %64'ü (n=32) evli ve %2'si (n=1) duldur. Medeni durum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Hasta grubunda daha çok bekar bulunuyorken, kontrol grubunda anlamlı olarak daha çok evli bulunmaktadır ($p=0,027$) (Tablo 7).

	OKB	Sağlıklı Kontrol	p*
	n (%)	n (%)	
BEKAR	29 (%58)	17 (%34)	0,027
EVLİ	21 (%42)	32 (%64)	
DUL	0	1 (%2)	

*: Fisher's Exact Test

Tablo 7: OKB ve sağlıklı kontrol grubunun medeni durum dağılımı.

4.5. OKB Grubunda; Şikayetlerin Başladığı Yaş, Tanısız Geçen Süre (Yıl), Tanı Alınan Yaş, Hastalık Süresive YBOKÖ Puanları

50 katılımcıdan oluşan OKB hasta grubunda şikayetlerin başladığı yaş ortalaması $22,3 \pm 7,99$; belirtilerin başlamasından bir psikiyatrist tarafından değerlendirilip tanı almasına kadar geçen süre(yıl) ortalaması $3,50 \pm 3,09$; tanı alınan yaş ortalaması $25,80 \pm 9,12$; hastalık süresi ortalaması $10,08 \pm 8,03$; ve YBOKÖ toplam puanının ortalaması $18,24 \pm 6,46$ olarak hesaplandı (Tablo8).

OKB Grubu	min.	max.	Ort. (mean)	SS
Şikayetlerin Başladığı Yaş	13	44	22,3	7,99
Tanısız Geçen Süre-Yıl	0	15	3,50	3,09
Tanı Alınan Yaş	16	49	25,80	9,12
Hastalık Süresi-Yıl	1	32	10,08	8,03
YBOKÖ	3	32	18,24	6,46

Tablo 8:OKB grubunda şikayetlerin başladığı yaş, tanısız geçen süre (yıl), tanı alınan yaş, hastalık süresi (yıl) ve YBOKÖ puanının dağılımı.

4.6. OKB GrubundaObsesyon ve Kompulsiyon Belirti Boyutları

OKB grubunda yer alan katılımcıların belirti boyutları değerlendirildiğinde; %42'sinde bir belirti boyutu, %30'unda iki belirti boyutu, %20'sinde üç belirti boyutu, %8'inde dört belirti boyutu saptandı (Tablo 9). Her bir belirti boyutu açısından yaygınlık değerlendirildiğinde; hastaların % 54'ünde bulaş obsesyonları-temizlik kompulsiyonları, %46'sında patolojik kuşku-kontrol kompulsiyonları, %36'sında dini obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar, %20'sinde saldırganlık obsesyonları ve ilişkili kompulsiyonlar, %18'inde cinsel obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar, %16'sında simetri,düzen obsesyonları- sayma, tekrarlama, sıralama kompulsiyonları, %4'ünde istifleme obsesyonları ve kompulsiyonları saptandı (Tablo 10).

	OKB Grubu Belirti Boyutu Sayısı	
	n	%
Bir belirti boyutu tanımlanan hastalar	21	42.0
İki belirti boyutu tanımlanan hastalar	15	30.0
Üç belirti boyutu tanımlanan hastalar	10	20.0
Dört belirti boyutu tanımlanan hastalar	4	8.0

Tablo 9:OKB hastalarında tanımlanan belirti boyutu sayısı dağılımı.

	OKB Grubu Belirti Boyutlarının Yaygınlığı	
	n	%
Bulaş Obsesyonları- Temizlik Kompulsiyonları	27	54.0
Patolojik Kuşku-Kontrol Kompulsiyonları	23	46.0
Dini Obsesyonlar ve İlişkili Kompulsiyonlar	18	36.0
Cinsel Obsesyonlar ve İlişkili Kompulsiyonlar	9	18.0
Saldırganlık Obsesyonları ve İlişkili Kompulsiyonlar	10	20.0
Simetri, Düzen Obsesyonları- Sayma, Tekrarlama, Sıralama Kompulsiyonları	8	16.0
İstifleme Obsesyonları ve Kompulsiyonları	2	4.0
Bedensel Obsesyonlar ve İlişkili Kompulsiyonlar	0	-

Tablo 10: OKB hastalarında tanımlanan belirti boyutlarının dağılımı.

4.7. OKB Grubunda Tedavi Kullanımı ve Kullanılan Tedavi Seçenekleri

OKB hasta grubunda yer alan katılımcıların %80'i (n=40) tedavi alırken, %20'si her hangi bir tedavi almamaktaydı. Tedavi alan hastaların tamamı farmakolojik tedavi kullanmaktaydı. Hastaların %46'sı (n=23) SSRI grubu bir ilaç, %24'ü (n=12) SSRI grubu bir ilaç ile ikinci kuşak bir antipsikotik (İKA) kombinasyonu, %4'ü (n=2) SSRI grubu bir ilaç ile birinci kuşak antipsikotik (BKA) kombinasyonu, %4'ü (n=2) trisiklik antidepresan (TCA) grubu bir ilaç ile ikinci kuşak bir antipsikotik kombinasyonu ve %2'si (n=1) SSRI grubu bir ilaç ile TCA kombinasyonu kullanmakta idi (Tablo 9).

	OKB Grubu- Tedavi	
	n	%
Tedavi Almıyor	10	20.0
SSGİ	23	46.0
SSGİ+İKA	12	24.0
SSGİ+BKA	2	4.0
TCA+İKA	2	4.0
SSGİ+TCA	1	2.0
Total	50	100.0

Tablo 11: OKB grubunda tedavi kullanımı ve kullanılan tedaviler.

4.8. Gruplar Arasında Stroop TBAG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

OKB tanılı hasta ve sağlıklı kontrollerin Stroop TBAG test sonuçları karşılaştırıldığında; STP1SÜRE (Bölüm1 tamamlama süresi) OKB grubunda ortalama $11,25 \pm 3,66$; kontrol grubunda ortalama $9,08 \pm 1,74$ 'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**$p < 0,001$**). STP2SÜRE (Bölüm2 tamamlama süresi) OKB grubunda ortalama $11,53 \pm 3,20$; kontrol grubunda ortalama $9,33 \pm 1,79$ 'dur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**$p < 0,001$**). STP3SÜRE (Bölüm3 tamamlama süresi) OKB grubunda ortalama $14,61 \pm 3,62$; kontrol grubunda ortalama $11,81 \pm 2,44$ 'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**$p < 0,001$**). STP4SÜRE (Bölüm4 tamamlama süresi) OKB grubunda ortalama $18,65 \pm 7,69$; kontrol grubunda ortalama $14,89 \pm 3,60$ 'tır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**$p = 0,007$**). Grupların Stroop TBAG test sonuçlarına ilişkin hesaplanan diğer istatistiksel değerler Tablo 12'de sunulmuştur.

STROOP TBAG	OKB Grubu Ort. $\pm$ SS	Kontrol Grubu Ort. $\pm$ SS	p
STP1SÜRE (sn.)	11.25 $\pm$ 3.66	9.08 $\pm$ 1.74	<0.001*
STP1HATA	0	0	1.000*
STP1DÜSA	0	0	1.000*
STP2SÜRE (sn.)	11.53 $\pm$ 3.20	9.33 $\pm$ 1.79	<0.001*
STP2HATA	0	0	1.000*
STP2DÜSA	0.06 $\pm$ 0.24	0.08 $\pm$ 0.57	0.325*
STP3SÜRE (sn.)	14.61 $\pm$ 3.62	11.81 $\pm$ 2.44	<0.001*
STP3HATA	0.04 $\pm$ 0.20	0.02 $\pm$ 0.14	0.560*
STP3DÜSA	0.10 $\pm$ 0.36	0.08 $\pm$ 0.34	0.702*
STP4SÜRE (sn.)	18.65 $\pm$ 7.69	14.89 $\pm$ 3.60	0.007*
STP4HATA	0.02 $\pm$ 0.14	0	0.317*
STP4DÜSA	0.20 $\pm$ 0.50	0.12 $\pm$ 0.39	0.369*
STP5SÜRE (sn.)	30.57 $\pm$ 16.74	25.14 $\pm$ 6.92	0.127*
STP5HATA	0.38 $\pm$ 0.64	0.24 $\pm$ 0.48	0.302*
STP5DÜSA	1.12 $\pm$ 1.24	1.04 $\pm$ 1.14	0.873*
STP FAKTÖR1	0.57 $\pm$ 0.06	0.56 $\pm$ 0.04	0.801§
STP FAKTÖR2	15.96 $\pm$ 14.35	13.32 $\pm$ 5.43	0.945*

*: Mann-Whitney U Testi, §: Independent Samples T Testi

Tablo 12: Gruplar Arasında Stroop TBAG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

(STPxSÜRE: Bölüm x tamamlama süresi(saniye, sn.), STPxHATA: Bölüm x hata sayısı, STPxDÜSA: Bölüm x düzeltme sayısı).

4.9. Gruplar Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test, AVL T) Sonuçlarının Karşılaştırılması

OKB tanılı hasta ve sağlıklı kontrollerin AVL T sonuçları karşılaştırıldığında; A5/Ö-SH:D (A listesi öğrenme/serbest hatırlama, 5. tekrar: doğru puanı) OKB grubunda ortalama 11.26 $\pm$ 2.00; kontrol grubunda ortalama 12.30 $\pm$ 1.86'dır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,005**). B/Ö-SH:D (B listesi öğrenme/serbest hatırlama:doğru puanı) OKB grubunda ortalama 5.06 $\pm$ 1.82; kontrol grubunda ortalama 6.04 $\pm$ 1.78'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,006**). GruplarınAVLT sonuçlarına ilişkin hesaplanan diğer istatistiksel değerler Tablo 13'te sunulmuştur.

AVLT	OKB Grubu Ort. $\pm$ SS	Kontrol Grubu Ort. $\pm$ SS	p*
A1/Ö-SH:D	6.08 $\pm$ 1.68	6.66 $\pm$ 1.71	0.086
A2/Ö-SH:D	8.54 $\pm$ 2.09	8.98 $\pm$ 1.77	0.182
A3/Ö-SH:D	9.98 $\pm$ 2.16	10.52 $\pm$ 1.84	0.223
A4/Ö-SH:D	10.82 $\pm$ 2.12	11.34 $\pm$ 1.86	0.254
A5/Ö-SH:D	11.26 $\pm$ 2.00	12.30 $\pm$ 1.86	0.005
A1-A5/Ö-SH:D	9.34 $\pm$ 1.71	9.94 $\pm$ 1.43	0.081
B/Ö-SH:D	5.06 $\pm$ 1.82	6.04 $\pm$ 1.78	0.006
A6/Ö-SH:D	9.64 $\pm$ 2.61	10.10 $\pm$ 2.44	0.382
A7/Ö-SH:D	9.04 $\pm$ 2.59	9.96 $\pm$ 2.52	0.093
A/TH:D	13.88 $\pm$ 1.95	14.20 $\pm$ 1.18	0.975
B/TH:D	7.42 $\pm$ 3.39	8.22 $\pm$ 2.97	0.388

*: Mann-Whitney U Testi

Tablo 13:Gruplar Arasında AVLT Sonuçlarının Karşılaştırılması

(A_x/Ö-SH:D=A listesi öğrenme/serbest hatırlama,x. tekrar: doğru puanı; A1-A5/Ö-SH:D= A listesi öğrenme/serbest hatırlama, 1-5.tekrarlar: doğru ortalaması; B/Ö-SH:D= B listesi öğrenme/serbest hatırlama:doğru puanı; A/TH:D= A listesi tanıyarak hatırlama: doğru puanı; B/TH:D= B listesi tanıyarak hatırlama: doğru puanı).

4.10. Gruplar Arasında Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği (BDDÖ)

Sonuçlarının Karşılaştırılması

OKB tanılı hasta ve sağlıklı kontrollerin BDDÖ sonuçları karşılaştırıldığında; ölçeğin kendini suçlama alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 13.12 $\pm$ 3.54; kontrol grubunda ortalama 11.24 $\pm$ 3.05'tir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,006**). Düşünceye odaklanma (rumination) alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 15.22 $\pm$ 3.14; kontrol grubunda ortalama 13.08 $\pm$ 3.48'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,003**). Pozitif tekrar odaklanma alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 10.10 $\pm$ 3.98; kontrol grubunda ortalama 13.60 $\pm$ 4.23'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p<0,001**). Plana tekrar odaklanma alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 14.08 $\pm$ 3.69; kontrol grubunda ortalama 16.54 $\pm$ 2.84'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (**p<0,001**). Pozitif

yeniden gözden geçirme alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 12.86 ± 3.97 ; kontrol grubunda ortalama 16.36 ± 2.70 'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bakış açısına yerleştirme alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 12.74 ± 3.55 ; kontrol grubunda ortalama 14.20 ± 3.36 'dır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.037$). Yıkım (catastrophising) alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 11.50 ± 4.20 ; kontrol grubunda ortalama 8.28 ± 3.42 'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Diğerlerini suçlama alt boyut puanları OKB grubunda ortalama 10.52 ± 3.45 ; kontrol grubunda ortalama 8.52 ± 2.87 'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$). Grupların BDDÖ sonuçlarına ilişkin hesaplanan diğer istatistiksel değerler Tablo 14'te sunulmuştur.

BDDÖ	OKB Grubu Ort. $\pm$ SS	Kontrol Grubu Ort. $\pm$ SS	p
Kendini Suçlama	13.12 ± 3.54	11.24 ± 3.05	0.006*
Kabul Etme	13.24 ± 3.16	13.04 ± 3.41	0.920*
Düşünceye Odaklanma (Rumination)	15.22 ± 3.14	13.08 ± 3.48	0.003*
Pozitif Tekrar Odaklanma	10.10 ± 3.98	13.60 ± 4.23	<0.001*
Plana Tekrar Odaklanma	14.08 ± 3.69	16.54 ± 2.84	<0.001*
Pozitif Yeniden Gözden Geçirme	12.86 ± 3.97	16.36 ± 2.70	<0.001*
Bakış Açısına Yerleştirme	12.74 ± 3.55	14.20 ± 3.36	0.037[§]
Yıkım (Catastrophising)	11.50 ± 4.20	8.28 ± 3.42	<0.001*
Diğerlerini Suçlama	10.52 ± 3.45	8.52 ± 2.87	0.006*

*: Mann-Whitney U Testi, §: Independent Samples T Testi

Tablo 14: Gruplar Arasında BDDÖ Sonuçlarının Karşılaştırılması.

4.11. Gruplar Arasında LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

OKB tanılı hasta ve sağlıklı kontrollerin LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri karşılaştırıldığında; serum LCN-2 düzeyi OKB grubunda ortalama 196.57

± 60.35 ; kontrol grubunda ortalama 117.87 ± 59.17 'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p<0,001**). Nötrofil lökosit yüzdesi OKB grubunda ortalama 59.9 ± 8.1 ; kontrol grubunda ortalama 56.7 ± 7.3 'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,038**). Nötrofil/ Lenfosit oranı OKB grubunda ortalama 2.17 ± 1.13 ; kontrol grubunda ortalama 1.77 ± 0.61 ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,018**). Grupların LCN-2 ve biyokimyal test sonuçlarına ilişkin hesaplanan diğer istatistiksel değerler Tablo 15'te sunulmuştur.

	OKB Grubu		Kontrol Grubu		p*
	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
WBC	7.21 ± 1.90	6.75 (4.14-13.44)	7.34 ± 1.94	7.12 (4.54-14.28)	0.699
%Neu	59.9 ± 8.1	60.3 (39.1-83.5)	56.7 ± 7.3	56.2 (35.5-70.4)	0.038
NLO	2.17 ± 1.13	2.00 (0.82-8.43)	1.77 ± 0.61	1.74 (0.68-3.31)	0.018
LCN-2	196.57 ± 60.35	189.87 (89.68-329.84)	117.87 ± 59.17	108.07 (38.08-324.37)	<0.001

*: Mann-Whitney U Testi

Tablo 15:Gruplar Arasında WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçlarının Karşılaştırılması.

4.12.Gruplarda Yaş ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin Korelasyonu

Yaş ile beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi, nötrofil lenfosit oranı ve LCN-2 düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde; kontrol grubunda yaş ile nötrofil yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (**r=0,447; p=0,001**). Kontrol grubunda yaş ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (**r=0,467; p=0,001**). Hasta, kontrol gruplarında yaşa göre biyokimyasal test sonuçlarının dağılımlarına ilişkin diğer veriler Tablo 16'da sunulmuştur.

GRUP YAŞ	WBC		%Neu		NLO		LCN-2	
	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
OKB	0.163	0.259	0.155	0.283	0.172	0.231	0.148	0.306
KONTROL	-0.005	0.974	0.447	0.001	0.467	0.001	-0.069	0.635

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 16: Hasta, Kontrol Gruplarında Yaş ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçlarının Korelasyonu

4.13. Gruplarda Cinsiyet ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri Arasındaki İlişki

Cinsiyet ile beyaz küre sayısı, nötrofil yüzdesi, nötrofil lenfosit oranı ve LCN-2 düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde; OKB grubunda erkeklerde beyaz küre sayısı kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (**p=0,039**). Hasta, kontrol gruplarına ilişkin diğer veriler Tablo 17’de sunulmuştur.

		Kadın		Erkek		p
		Ortalama± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama± Standart Sapma	Ortanca (Min-Max)	
HASTA	WBC	6.77 ± 2.03	6.56 (4.14-13.44)	7.68 ± 1.68	7.04 (5.64-11.07)	0.039*
	%Neu	61.70 ± 8.10	61.90 (43.10-83.50)	58.00 ± 7.80	58.00 (39.10-69.60)	0.105 [§]
	NLO	2.40 ± 1.41	2.06 (1.08-8.43)	1.93 ± 0.65	1.80 (0.82-3.27)	0.162*
	LCN-2	196.58 ± 59.61	194.38 (107.81-329.84)	196.55 ± 62.43	184.80 (89.68-307.08)	0.954*
KONTROL	WBC	6.98 ± 1.71	6.56 (4.85-11.47)	7.67 ± 2.11	7.30 (4.54-14.28)	0.294*
	%Neu	57.60 ± 7.50	57.80 (35.5-70.4)	55.90 ± 7.20	55.80 (43.2-70.4)	0.411 [§]
	NLO	1.83 ± 0.66	1.74 (0.68-3.31)	1.72 ± 0.56	1.72 (0.95-3.21)	0.600*
	LCN-2	119.18 ± 64.43	110.85 (44.79-324.37)	116.67 ± 55.13	106.70 (38.08-260.28)	0.961*

*: Mann-Whitney U Testi, [§]: Independent Samples T Testi

Tablo 17: Hasta, Kontrol Gruplarında Cinsiyet ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçlarının Karşılaştırılması

4.14. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda YBOKÖ puanları ile Stroop TBAG test sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; bölüm 3 hata sayısı ile YBOKÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,291$; $p = 0,040$). Bölüm 5 hata sayısı ile YBOKÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,285$; $p = 0,044$). Bölüm 3 hata sayısı ile YBOKÖ-obsesyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,285$; $p = 0,045$). OKB grubunda YBOKÖ puanları ile Stroop TBAG test sonuçlarına ilişkin hesaplanan istatistiksel değerler 18’de sunulmuştur.

OKB Grubu						
STROOP TBAG	YBOKÖ		YBOKÖ-O		YBOKÖ-K	
	r	p*	r	p*	r	p*
STP1SÜRE (sn.)	-0.094	0.515	-0.039	0.790	-0.103	0.479
STP1HATA	-	-	-	-	-	-
STP1DÜSA	-	-	-	-	-	-
STP2SÜRE (sn.)	0.009	0.950	0.083	0.569	-0.017	0.906
STP2HATA	-	-	-	-	-	-
STP2DÜSA	0.064	0.657	0.065	0.655	0.112	0.439
STP3SÜRE (sn.)	-0.085	0.557	-0.050	0.732	-0.055	0.705
STP3HATA	-0.291	0.040	-0.285	0.045	-0.239	0.094
STP3DÜSA	-0.027	0.852	-0.019	0.895	-0.050	0.732
STP4SÜRE (sn.)	0.036	0.803	0.081	0.576	0.051	0.723
STP4HATA	-0.129	0.371	-0.110	0.448	-0.125	0.387
STP4DÜSA	0.015	0.919	-0.019	0.897	0.024	0.868
STP5SÜRE (sn.)	0.001	0.992	0.073	0.616	0.021	0.883
STP5HATA	0.285	0.044	0.279	0.050	0.277	0.051
STP5DÜSA	0.048	0.740	0.062	0.671	0.092	0.526
STP FAKTÖR1	-0.106	0.463	-0.112	0.438	-0.075	0.607
STP FAKTÖR2	0.010	0.946	0.083	0.564	0.021	0.884

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 18: OKB grubunda YBOKÖ puanları ile Stroop TBAG test sonuçları arasındaki ilişki.

4.15. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile AVL T Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda YBOKÖ puanı ile AVL T puanları arasındaki ilişki incelenmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 19’da sunulmuştur.

OKB Grubu						
AVLT	YBOKÖ		YBOKÖ-O		YBOKÖ-K	
	r	p*	r	p*	r	p*
A1/Ö-SH:D	-0.068	0.641	-0.034	0.816	-0.046	0.749
A2/Ö-SH:D	-0.197	0.171	-0.143	0.321	-0.143	0.323
A3/Ö-SH:D	-0.109	0.452	-0.115	0.425	-0.070	0.630
A4/Ö-SH:D	-0.095	0.514	-0.092	0.527	-0.045	0.759
A5/Ö-SH:D	-0.149	0.303	-0.181	0.209	-0.113	0.434
A1-A5/Ö-SH:D	-0.155	0.284	-0.144	0.317	-0.106	0.464
B/Ö-SH:D	0.065	0.656	0.131	0.364	0.044	0.761
A6/Ö-SH:D	-0.116	0.421	-0.134	0.355	-0.083	0.568
A7/Ö-SH:D	0.013	0.928	0.005	0.971	0.038	0.794
A/TH:D	0.086	0.551	0.098	0.499	0.127	0.381
B/TH:D	-0.061	0.676	-0.016	0.913	-0.010	0.947

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 19: OKB grubunda YBOKÖ puanları ile AVL T sonuçları arasındaki ilişki.

4.16. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda YBOKÖ puanları ile BDDÖ puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; BDDÖ’nün kendini suçlama alt boyut puanı ile YBOKÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,419$; $p=0,002$). BDDÖ’nün düşünceye odaklanma (rumination) alt boyut puanı ile YBOKÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,506$; $p<0,001$). BDDÖ’nün pozitif yeniden gözden geçirme alt boyut puanı ile YBOKÖ toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,310$; $p=0,027$). BDDÖ’nün kendini suçlama alt boyut puanı ile

YBOKÖ-obsesyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,475$; $p<0,001$). BDDÖ'nün düşünceye odaklanma (rumination)alt boyut puanı ile YBOKÖ-obsesyonpuanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,476$; $p<0,001$). BDDÖ'nün pozitif yeniden gözden geçirme alt boyut puanı ile YBOKÖ-obsesyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r= -0,315$; $p=0,026$). BDDÖ'nün kendini suçlama alt boyut puanı ile YBOKÖ-kompulsiyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,389$; $p=0,005$). BDDÖ'nün kabul etmealt boyut puanı ile YBOKÖ-kompulsiyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,282$; $p=0,047$). BDDÖ'nün düşünceye odaklanma (rumination)alt boyut puanı ile YBOKÖ-kompulsiyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,478$; $p<0,001$). BDDÖ'nün pozitif yeniden gözden geçirme alt boyut puanı ile YBOKÖ-kompulsiyon puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r= -0,296$; $p=0,037$).OKB grubunda YBOKÖ puanları ile BDDÖ puanlarına ilişkin hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 20'de sunulmuştur.

OKB Grubu						
BDDÖ	YBOKÖ		YBOKÖ-O		YBOKÖ-K	
	r	p*	r	p*	r	p*
Kendini Suçlama	0.419	0.002	0.475	<0.001	0.389	0.005
Kabul Etme	0.246	0.085	0.210	0.143	0.282	0.047
Düşünceye Odaklanma (Rumination)	0.506	<0.001	0.476	<0.001	0.478	<0.001
Pozitif Tekrar Odaklanma	-0.072	0.617	-0.085	0.560	-0.104	0.470
Plana Tekrar Odaklanma	0.004	0.977	-0.049	0.737	-0.016	0.915
Pozitif Yeniden Gözden Geçirme	-0.310	0.027	-0.315	0.026	-0.296	0.037
Bakış Açısına Yerleştirme	-0.109	0.451	-0.113	0.435	-0.094	0.514
Yıkım (Catastrophising)	0.208	0.148	0.208	0.148	0.187	0.193
Diğerlerini Suçlama	-0.032	0.825	-0.098	0.500	-0.024	0.868

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 20:OKB grubunda YBOKÖ puanları ile BDDÖ sonuçlarının ilişkisi.

4.17. OKB Grubunda YBOKÖ Puanları ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin İlişkisi

OKB grubunda YBOKÖ puanları ile LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,010$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 21’de sunulmuştur.

OKB Grubu						
	YBOKÖ		YBOKÖ-O		YBOKÖ-K	
	r	p*	r	p*	r	p*
WBC	0.003	0.981	0.047	0.744	-0.034	0.812
%Neu	0.224	0.118	0.264	0.064	0.236	0.098
NLO	0.217	0.130	0.271	0.057	0.223	0.119
LCN-2	-0.124	0.390	-0.074	0.609	-0.083	0.565

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 21: OKB grubunda YBOKÖ puanları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki

4.18. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda hastalık süresi (yıl) ile Stroop TBAG test sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; hastalık süresi ile bölüm 2 tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,295$; $p=0,038$). Hastalık süresi ile bölüm 3 tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,432$; $p=0,002$). Hastalık süresi ile bölüm 4 tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,516$; $p<0,001$). Hastalık süresi ile bölüm 4 düzette sayı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,496$; $p<0,001$). Hastalık süresi ile bölüm 5 tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=0,406$; $p=0,003$).

Hastalık süresi ile Stroop test-faktör2 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r= 0,323$; $p=0,022$).OKB grubunda hastalık süresi (yıl) ile Stroop TBAGtest sonuçlarına ilişkin hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 22’de sunulmuştur.

STROOP TBAG	Hastalık Süresi	
	r	p*
STP1SÜRE (sn.)	0.232	0.105
STP1HATA	-	-
STP1DÜSA	-	-
STP2SÜRE (sn.)	0.295	0.038
STP2HATA	-	-
STP2DÜSA	-0.038	0.793
STP3SÜRE (sn.)	0.432	0.002
STP3HATA	0.142	0.325
STP3DÜSA	0.132	0.362
STP4SÜRE (sn.)	0.516	<0.001
STP4HATA	-0.124	0.390
STP4DÜSA	0.496	<0.001
STP5SÜRE (sn.)	0.406	0.003
STP5HATA	0.161	0.264
STP5DÜSA	0.239	0.094
STP FAKTÖR1	0.164	0.256
STP FAKTÖR2	0.323	0.022

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 22:OKB Grubunda, Hastalık Süresi ile Stroop TBAG Test Sonuçları Arasındaki İlişki.

4.19. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile AVL T Sonuçlarının İlişkisi

OKB’de hastalık süresi (yıl) ile AVL T sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; hastalık süresi ile A listesi öğrenme/serbest hatırlama, 1. tekrar doğru puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,430$; $p=0,002$). Hastalık süresi ile A listesi öğrenme/serbest hatırlama, 2. tekrar doğru puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,285$; $p=0,045$). Hastalık süresi ile B listesi öğrenme/serbest hatırlama doğru puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,450$; $p=0,001$). OKB

grubunda hastalık süresi (yıl) ile AVLTPuanlarına ilişkin hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 23’te sunulmuştur.

AVLT	Hastalık Süresi	
	r	p*
A1/Ö-SH:D	-0.430	0.002
A2/Ö-SH:D	-0.285	0.045
A3/Ö-SH:D	-0.276	0.052
A4/Ö-SH:D	-0.116	0.424
A5/Ö-SH:D	-0.071	0.624
A1-A5/Ö-SH:D	-0.261	0.067
B/Ö-SH:D	-0.450	0.001
A6/Ö-SH:D	-0.222	0.122
A7/Ö-SH:D	-0.257	0.072
A/TH:D	0.010	0.946
B/TH:D	-0.276	0.052

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 23: OKB Grubunda, Hastalık Süresi ile AVLTPuanları Arasındaki İlişki.

4.20. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda hastalık süresi ile BDDÖ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). İstatistiksel değerler Tablo 24’te sunulmuştur.

BDDÖ	Hastalık Süresi	
	r	p*
Kendini Suçlama	-0.067	0.645
Kabul Etme	0.106	0.463
Düşünceye Odaklanma (Rumination)	-0.071	0.626
Pozitif Tekrar Odaklanma	-0.043	0.767
Plana Tekrar Odaklanma	-0.150	0.297
Pozitif Yeniden Gözden Geçirme	-0.232	0.104
Bakış Açısına Yerleştirme	0.053	0.713
Yıkım (Catastrophising)	0.161	0.263
Diğerlerini Suçlama	0.217	0.130

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 24: OKB grubunda, Hastalık Süresi ile BDDÖ Sonuçları Arasındaki İlişki.

4.21. OKB Grubunda Hastalık Süresi ile LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin İlişkisi

OKB grubunda hastalık süresi ile LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 25'te sunulmuştur.

	Hastalık Süresi	
	r	p*
WBC	-0.038	0.793
%Neu	-0.043	0.766
NLO	-0.043	0.769
LCN-2	0.121	0.404

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 25: OKB grubunda Hastalık Süresi ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki

4.22. OKB Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile Stroop TBAG test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 26'da sunulmuştur.

STROOP TBAG	WBC		%Neu		NLO		LCN-2	
	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
STP1SÜRE (sn.)	0.146	0.312	0.040	0.784	0.052	0.718	0.244	0.087
STP1HATA	-	-	-	-	-	-	-	-
STP1DÜSA	-	-	-	-	-	-	-	-
STP2SÜRE (sn.)	0.089	0.537	0.085	0.558	0.071	0.626	0.148	0.305
STP2HATA	-	-	-	-	-	-	-	-
STP2DÜSA	-0.137	0.342	0.085	0.559	0.079	0.587	0.050	0.732
STP3SÜRE (sn.)	0.034	0.813	0.026	0.858	-0.031	0.832	0.155	0.284
STP3HATA	-0.187	0.192	-0.014	0.922	-0.042	0.770	0.262	0.066
STP3DÜSA	-0.154	0.285	0.011	0.939	-0.020	0.889	0.023	0.872
STP4SÜRE (sn.)	0.045	0.759	0.135	0.351	0.084	0.563	0.199	0.165
STP4HATA	0.233	0.104	0.139	0.337	0.104	0.473	-0.064	0.657
STP4DÜSA	0.100	0.489	-0.039	0.787	-0.069	0.635	0.138	0.339
STP5SÜRE (sn.)	-0.043	0.766	0.038	0.792	0.006	0.965	0.210	0.144
STP5HATA	0.142	0.324	0.218	0.128	0.187	0.193	-0.030	0.838
STP5DÜSA	-0.096	0.506	0.004	0.976	-0.026	0.855	0.142	0.326
STP FAKTÖR1	0.051	0.723	0.028	0.845 [§]	0.043	0.767	0.028	0.846 [§]
STP FAKTÖR2	-0.074	0.609	0.001	0.994	-0.022	0.878	0.216	0.131

*: Spearman Korelasyon Testi, §: Pearson Korelasyon Testi

Tablo 26: OKB grubunda WBC, %Neu, NLO, LCN-2 ile Stroop TBAG Test Sonuçları Arasındaki İlişki.

4.23. OKB Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile AVL T Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile AVL T sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 27’de sunulmuştur.

AVLT	WBC		%Neu		NLO		LCN-2	
	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
A1/Ö-SH:D	0.070	0.628	-0.033	0.818	0.018	0.902	-0.070	0.628
A2/Ö-SH:D	-0.086	0.555	-0.161	0.263	-0.131	0.364	-0.026	0.859
A3/Ö-SH:D	-0.054	0.711	-0.119	0.410	-0.088	0.542	-0.257	0.072
A4/Ö-SH:D	-0.039	0.790	0.072	0.619	0.067	0.642	-0.168	0.244
A5/Ö-SH:D	-0.108	0.456	-0.041	0.778	-0.039	0.788	-0.176	0.222
A1-A5/Ö-SH:D	-0.071	0.624	-0.099	0.495	-0.073	0.615	-0.152	0.291
B/Ö-SH:D	0.035	0.807	0.081	0.576	0.097	0.504	-0.218	0.129
A6/Ö-SH:D	-0.016	0.913	-0.040	0.785	-0.038	0.796	-0.154	0.285
A7/Ö-SH:D	0.079	0.584	0.012	0.936	0.032	0.825	-0.189	0.188
A/TH:D	-0.006	0.970	0.061	0.673	0.089	0.537	-0.033	0.821
B/TH:D	0.076	0.602	0.019	0.894	0.033	0.819	0.123	0.394

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 27: OKB grubunda WBC, %Neu, NLO, LCN-2 ile AVL T Sonuçları Arasındaki İlişki.

4.24. OKB Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi

OKB grubunda LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile BDDÖ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 28’de sunulmuştur

BDDÖ	WBC		%Neu		NLO		LCN-2	
	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
Kendini Suçlama	0.172	0.234	0.104	0.472	0.133	0.357	-0.076	0.602
Kabul Etme	-0.217	0.129	0.185	0.198	0.144	0.318	-0.189	0.188
Düşünceye Odaklanma (Rumination)	0.015	0.920	0.065	0.652	0.057	0.693	-0.041	0.777
Pozitif Tekrar Odaklanma	-0.077	0.594	-0.060	0.677	-0.077	0.597	0.069	0.634
Plana Tekrar Odaklanma	0.006	0.967	-0.250	0.081	-0.228	0.112	-0.062	0.668
Pozitif Yeniden Gözden Geçirme	-0.116	0.422	-0.157	0.277	-0.143	0.324	0.040	0.782
Bakış Açısına Yerleştirme	-0.087	0.549	0.085	0.558 [§]	0.100	0.490	0.104	0.473
Yıkım (Catastrophising)	-0.081	0.577	0.026	0.859	0.012	0.935	-0.167	0.247
Diğerlerini Suçlama	-0.265	0.063	-0.100	0.489	-0.108	0.456	-0.162	0.260

*: Spearman Korelasyon Testi, §: Pearson Korelasyon Testi

Tablo 28: OKB grubunda WBC, %Neu, NLO, LCN-2 ile BDDÖ Sonuçları Arasındaki İlişki

4.25. Kontrol Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile Stroop TBAG Test Sonuçlarının İlişkisi

Kontrol grubunda LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile Stroop TBAG test sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; nötrofil yüzdesi ile bölüm 1 tamamlama süresiarasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r= 0,285$; $p=0,045$). Nötrofil yüzdesi ile bölüm 2 tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r= 0,340$; $p=0,016$). Nötrofil yüzdesi ile bölüm 4 düzeltme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r= 0,350$; $p=0,013$). Nötrofil yüzdesi ile bölüm 5 tamamlama süresiarasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r= 0,287$; $p=0,043$). Nötrofil/lenfosit oranı ile bölüm 1 tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r=0,332$; $p=0,019$). Nötrofil/lenfosit oranı ile bölüm 2 tamamlama süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r=0,365$; $p=0,009$). Nötrofil/lenfosit oranı ile bölüm 4 tamamlama süresi

arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r=0,294$; $p=0,038$). Nötrofil/lenfosit oranı ile bölüm 4 düzetme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r=0,334$; $p=0,018$). LCN-2 düzeyi ile bölüm 4 düzetme sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r=0,369$; $p=0,008$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 29’da sunulmuştur.

KONTROL STROOP TBAG	WBC		%Neu		NLO		LCN-2	
	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
STP1SÜRE (sn.)	0.121	0.404	0.285	0.045	0.332	0.019	-0.044	0.763
STP1HATA	-	-	-	-	-	-	-	-
STP1DÜŞA	-	-	-	-	-	-	-	-
STP2SÜRE (sn.)	0.072	0.621	0.340	0.016	0.365	0.009	-0.004	0.980
STP2HATA	-	-	-	-	-	-	-	-
STP2DÜŞA	0.223	0.120	0.153	0.287	0.183	0.203	-0.109	0.452
STP3SÜRE (sn.)	0.072	0.618	0.242	0.090	0.239	0.094	0.034	0.816
STP3HATA	0.094	0.516	0.173	0.229	0.144	0.320	0.124	0.392
STP3DÜŞA	-0.114	0.431	0.098	0.497	0.087	0.548	0.278	0.051
STP4SÜRE (sn.)	-0.045	0.754	0.277	0.052	0.294	0.038	0.017	0.905
STP4HATA	-	-	-	-	-	-	-	-
STP4DÜŞA	0.090	0.536	0.350	0.013	0.334	0.018	0.369	0.008
STP5SÜRE (sn.)	0.073	0.616	0.287	0.043	0.277	0.051	0.069	0.633
STP5HATA	-0.017	0.904	-0.028	0.846	-0.005	0.974	0.000	0.998
STP5DÜŞA	0.193	0.179	0.248	0.083	0.215	0.133	0.047	0.745
STP FAKTÖR1	0.060	0.679	-0.053	0.717	-0.081	0.577	-0.009	0.949 [§]
STP FAKTÖR2	0.035	0.808	0.244	0.087	0.221	0.124	0.081	0.577

*: Spearman KorelasyonTesti, §: Pearson KorelasyonTesti

Tablo 29:Kontrol Grubunda Stroop TBAG Test Sonuçları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2Sonuçları Arasındaki İlişki.

4.26. Kontrol Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile AVLT Sonuçlarının İlişkisi

Kontrol grubunda LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile AVLT sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; nötrofil yüzdesi ile A listesi öğrenme/serbest hatırlama 2. tekrar doğru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlınegatif yönlü bir ilişki

saptanmıştır($r=-0,306$; $p=0,031$). Nötrofil/lenfosit oranı ile A listesi tanıyarak hatırlama doğru puanı arasında istatistiksel olarak anlamlınegatif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r= -0,313$; $p=0,027$). LCN-2 düzeyi ileA listesi tanıyarak hatırlama doğru puanı arasında istatistiksel olarak anlamlınegatif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r=-0,286$; $p=0,044$). Hesaplananistatistiksel değerler Tablo 30’da sunulmuştur.

KONTROL AVLT	WBC		%Neu		NLO		LCN-2	
	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
A1/Ö-SH:D	0.120	0.408	-0.216	0.132	-0.185	0.199	0.018	0.903
A2/Ö-SH:D	-0.146	0.313	-0.306	0.031	-0.258	0.070	-0.047	0.747
A3/Ö-SH:D	0.107	0.461	-0.060	0.679	-0.047	0.745	0.004	0.979
A4/Ö-SH:D	0.015	0.918	-0.073	0.614	-0.077	0.596	-0.032	0.823
A5/Ö-SH:D	-0.030	0.836	-0.155	0.282	-0.166	0.249	-0.076	0.602
A1-A5/Ö-SH:D	0.035	0.809	-0.187	0.194	-0.175	0.224	-0.019	0.896
B/Ö-SH:D	-0.098	0.498	-0.195	0.174	-0.211	0.141	-0.004	0.975
A6/Ö-SH:D	-0.038	0.794	-0.194	0.178	-0.223	0.120	-0.028	0.848
A7/Ö-SH:D	-0.036	0.804	0.010	0.943	0.002	0.990	-0.073	0.612
A/TH:D	-0.077	0.594	-.284*	0.046	-0.313	0.027	-0.286	0.044
B/TH:D	-0.112	0.437	-0.154	0.285	-0.180	0.211	-0.138	0.340

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 30:Kontrol Grubunda AVLT Sonuçları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki

4.27. Kontrol Grubunda LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametreleri ile BDDÖ Sonuçlarının İlişkisi

Kontrol grubunda LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile BDDÖ sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; nötrofil yüzdesi ile kendini suçlama alt boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r= -0,349$; $p=0,013$). Nötrofil/lenfosit oranı ile kendini suçlama alt boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r= -0,331$; $p=0,019$). LCN-2 düzeyi ile düşünceye odaklanma (rumination) alt boyutu arasında istatistiksel

olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır($r=-0,360$; $p=0,010$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 31’de sunulmuştur.

KONTROL BDDÖ	WBC		%Neu		NLO		LCN-2	
	r	p*	r	p*	r	p*	r	p*
Kendini Suçlama	0.020	0.890	-0.349	0.013	-0.331	0.019	-0.091	0.530
Kabul Etme	0.005	0.972	-0.221	0.123	-0.198	0.169	-0.141	0.329
Düşünceye Odaklanma (Rumination)	0.024	0.868	-0.040	0.782	-0.108	0.453	-0.360	0.010
Pozitif Tekrar Odaklanma	0.066	0.647	0.076	0.600	0.038	0.792	-0.217	0.130
Plana Tekrar Odaklanma	0.067	0.645	-0.212	0.140	-0.191	0.184	-0.255	0.074
Pozitif Yeniden Gözden Geçirme	-0.041	0.775	-0.145	0.316	-0.166	0.250	-0.225	0.117
Bakış Açısına Yerleştirme	-0.158	0.273	-0.119	0.410	-0.180	0.211	-0.128	0.376
Yıkım (Catastrophising)	0.040	0.780	-0.086	0.553	-0.075	0.607	-0.099	0.492
Diğerlerini Suçlama	0.019	0.894	-0.187	0.193	-0.149	0.303	0.238	0.096

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 31:Kontrol Grubunda BDDÖ Sonuçları ile WBC, %Neu, NLO, LCN-2 Sonuçları Arasındaki İlişki

4.28. OKB Grubunda LCN-2 ile Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerinin İlişkisi

OKB grubunda LCN-2 ile nötrofil ilişkili hemogram parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Hesaplanan istatistiksel değerler Tablo 32’de sunulmuştur.

	LCN-2	
	r	p*
WBC	0.235	0.101
%Neu	0.098	0.497
NotrLenfst	0.162	0.108

*: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 32:OKB grubunda LCN-2 ile WBC, %Neu, NLO Sonuçları Arasındaki İlişki.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OKB tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait veriler değerlendirildi, birbirleriyle karşılaştırıldı. Çalışmamızın ilk amacı; LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri (WBC, %Neu, NLO) açısından gruplar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesidir. Ayrıca LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametreleri ile hastalık belirtileri, belirtilerin şiddeti ve nöropsikolojik test performansı arasındaki ilişki de incelendi. İnflamasyonda yer aldığı bilinen LCN-2'nin OKB etiolojisindeki olası rolleri nöropsikolojik testler aracılığı ile ortaya konmaya çalışıldı. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla OKB etiolojisinde immun sistemin rolünü bir biyobelirteç olan LCN-2 ve nöropsikolojik testler ile inceleyen ilk çalışmadır.

5.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

OKB hastalarının ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri incelendi. Sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edilirken yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi parametreleri açısından, hasta grubuna benzer olmalarına dikkat edildi. Bu seçimin sebebi gruplar arasında karşılaştırma yaparken karıştırıcı değişkenleri en aza indirmektir. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi değişkenleri inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini ve kişilerin nöropsikolojik test performanslarını değiştirebilmektedir [541].

Gruplar arasında medeni durum açısından karşılaştırma yapıldığında; kontrol grubuna kıyasla hasta grubunun evli olma oranlarının belirgin düşük olduğu görüldü. Epidemiyolojik çalışmalarda; OKB'nin medeni durumla ilişkili olup olmadığı açık değildir [542]. Bu durum, medeni durumu etkileyen faktörlerin ve obsesif kompulsif belirtilerin çok değişkenli, heterojen yapıda olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte,

psikiyatrik bozuklukların sosyoekonomik ve kültürel değişkenler aracılığıyla yakın ilişkileri olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [543]. Ayrıca OKB kişiler arası problemlerle, aile ve evlilik sorunları ile ilişkili bulunmuştur [544, 545]. Başka bir çalışmada da biriktiriciliğin evli olmama ile ilişkili olduğu, kirlenme ve saldırganlık obsesyonlarının ise yakın ilişkilerin kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir [546, 547]. Çalışmamızdaki bu istatistiksel fark OKB'nin yakın ilişkiler kurmada bozulmalara neden olabildiğine kanıt olarak değerlendirildi.

5.2. Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda şikayetlerin başladığı yaş, tanısız geçen süre, tanı alınan yaş gibi klinik özellikler ayrıntılı olarak ele alındı. Literatüre bakıldığında OKB'nin toplumsal maliyetini etkileyen bu konunun vurgulanmasının önemli olduğu düşünüldü. Diğer psikopatolojilerle kıyaslandığında OKB; daha erken yaşta başlayan, işlevselliği yavaş yavaş bozan, belirtiler kronikleştiğinde ve işlevsellikte ciddi kayıp olduğunda tedavi arayışına girilen bir bozukluk olarak görünmektedir. Belirtiler başlamış olmasına rağmen, hastalar belirtilerini normalize ederek tedavisiz uzun yıllar geçirirler. Bu süre literatürde 'tedavi edilmeyen süre (duration of untreated illness, DUI)' olarak adlandırılır ve tedavi yanıtı, nüks oranı, özkıyım riski, sosyal işlevsellik gibi önemli faktörleri etkiler. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarında bu sürenin 87,5 ila 94,5 ay gibi çarpıcı değerler arasında değiştiği ve diğer ruhsal bozukluklara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir [418]. Çalışmamızda bu süre ortalama $3,50 \pm 3,09$ yıl olarak hesaplandı; hastaların %25'inde bu sürenin 5 yıldan daha uzun olduğu bulundu.

Alandaki epidemiyolojik çalışmalar doğrultusunda OKB'nin genç erişkinlik döneminde başlayan bir psikopatoloji olduğunu söyleyebiliriz [90, 91]. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar da literatür ile uyumlu olup şikayetlerin başladığı yaş ortalama

22,3±7,99 ve tanı alınan yaş ortalama 25,80±9,12 olarak hesaplandı.

Psikiyatrik görüşmede hastaların yarısından fazlası 2 veya daha fazla belirti boyutu tarifledi. Çalışmamızdaki bu bulgu, 2013 yılında OKB Araştırma Grubu'nun çalışma sonuçları ile uyumludur [44]. Hastalarda en sık bulaş-temizlik olmakla birlikte sırasıyla patolojik kuşku-kontrol, dini, saldırganlık, cinsel, simetri ve istifleme belirti boyutları saptadık. Literatüre bakıldığında OKB hastalarında belirti boyutlarının yaygınlığının değerlendirildiği çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir [548-550].

Çalışmamızda yer alan OKB hastalarının tamamı daha önce tanı almış olmalarına rağmen %20'si tedavi almıyordu. Bu alanda yapılmış bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde, hastaların sadece %14 ila %56'sının tedavi aradığı ve %10 kadarının kanıta dayalı tedavi alabildiği bulunmuştur [10]. Bu oranlar, genç erişkin nüfusta işlev kaybına neden olan OKB ile ilgili farkındalığın artırılması gerektiğini düşündürmektedir.

OKB tedavisindeki kanıta dayalı yöntemler farmakolojik ajanlar ve bilişsel davranışçı terapidir [435]. Bizim çalışmamızdaki hastaların %80'inin tedavisi farmakolojik bir ajanlaydı ve bunların yarısından fazlası SSGİ grubu bir antidepresan kullanmaktaydı.

5.3. Nöropsikolojik Test Sonuçlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda OKB etiyolojisinde inflamatuvar bir molekül olan LCN-2'nin rolünü araştırırken, nöropsikolojik testlerden yararlandık. Nöropsikolojik testleri kullanma amacımız; LCN-2'nin bilişsel süreçlerde görev aldığına dair literatürde yer alan bulguları OKB hastalarında test edebilmektir. Bu amaçla çalışmamızda ilk olarak; dikkat, bilgi işleme hızı, yanıt inhibisyonu ve tepkiyi değiştirebilme becerisini ölçen Stroop testini kullandık. Sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında Stroop test

performansınındaha düşük olduğunu gösterdik. Ek olarak, OKB hastalarında hastalık süresi uzadıkça test performansının daha da düştüğünü ortaya koyduk. Bu bulgular literatürde yer alan çalışma sonuçları ile uyumludur [551-553]. Sağlıklı bireylere kıyasla Stroop testindeki bu bozulma, OKB hastalarında gördüğümüz perseveratif, stereotipik davranışlarla ve bilişsel esnekliğin azalmış olması ile ilişkili olabilir. Diğer yandan; hastalık süresinin bilişsel işlevleri daha çok bozduğunun gösterilmesi, tanı alma süresi uzun ve kanıta dayalı tedaviye ulaşma oranları düşük olan OKB’de farkındalığın artırılması gerektiğine vurgu yapmaktadır.

Çalışmamızda OKB hastalarında değerlendirmeyi amaçladığımız bir diğer bilişsel alan sözel bellekti. Bu amaçla öğrenme/serbest hatırlama türü belleği, tanıma türü belleği ve ileriye-geriye doğru bozucu etkiyi ölçebilen AVL T’yi çalışmamızda kullandık [534]. Hastalarda sağlıklı kontrollere göre öğrenme/serbest hatırlama türü bellek ve ileriye doğru bozucu etki ile ilişkili puanları daha düşük bulduk. Ayrıca hastalık süresi arttıkça; hem öğrenme/serbest hatırlama türü bellek hem de ileriye doğru bozucu etki ile ilişkili puanların daha çok düştüğünü gösterdik. Sonuçlarımız, AVL T ile OKB hastalarında yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Yapılan bir metaanalizde de OKB hastalarında öğrenme/serbest hatırlama türü bellek kusurları olduğu gösterilmiştir [154, 179].

Hastalarda hem Stroop hem de AVL T’de test performansı ile hastalık şiddeti arasında belirgin bir ilişki saptamadık. Bu bulgu, OKB’de bilişsel bozuklukların semptomlara ikincil olmadığını, hastalığın bir özelliği olduğunu gösteren çalışma sonuçları ile tutarlıdır. Tedavi sonrası bilişsel değerlendirme yapan çalışmalarda işlev bozukluklarının devam ettiği gösterilmiştir [204]. Bu nedenle bilişsel işlev bozukluklarına sebep olan mekanizmaları anlamak, hastalığın etiyolojisini net bir şekilde ortaya koymaya yardımcı olabilir. Aynı zamanda işlev bozukluklara yönelik tedaviler

geliştirmek, hastaları tam iyileşmeye ulaştırabilir.

Hastaların kontrollere göre AVL'T'de daha düşük performans göstermiş olmaları, sözel veri analizi ya da bilgi kodlama strateji eksiklikleri ile ilişkili olabilir. AVL'T sırasında uygulayıcı tarafından işitsel bir veri seti verilmekte, sonra kişinin veri setinden hatırladıklarını söylemesi istenmektedir. Bu görev sırasında hastanın veriyi alması, kodlaması ve sonrasında bir veri olarak sunması gerekir. Dolayısıyla testte sadece bellek değil; aynı zamanda dikkat, çalışma belleği, bilgi kodlama stratejileri gibi karmaşık bir süreç ölçülmektedir. Bu durum belleğin üniter bir yapıda olmaması ile ilişkilidir [171]. Bu nedenle bellek ile ilişkili çalışmaları ve sonuçlarımızı bu çerçevede ele almak daha doğru görünmektedir [152, 174, 554, 555].

Bilişsel duygu düzenleme, çalışmamızda konu ettiğimiz bir diğer bilişsel işlevdir. Bilişsel duygu düzenleme işlevini 'ortak süreç modeli' çerçevesinde ele aldık. Ortak süreç modeli duygu düzenlemeyi; olumsuz duygular ile baş etmek için kullanılan zihinsel stratejiler olarak tanımlar ve bilişlerin önemine vurgu yapar (bilişsel duygu düzenleme-cognitive emotion regulation) [539]. Bilişsel duygu düzenleme becerilerini OKB hastalarında test etmek istememizin nedenlerinden biri LCN-2 ile ilişkili literatür verileridir. LCN 2'nin emosyonel süreçlerde yer aldığına dair davranışsal, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve morfolojik kanıtlar hayvan deneyi modellerinden elde edilmiştir [40]. Bu amaçla hem OKB, hem de kontrol grubunda bilişsel duygu düzenleme becerilerinin çeşitli değişkenlerle ilişkisini inceledik. İlk olarak gruplar arasında bilişsel duygu düzenleme becerileri arasında fark olup olmadığını değerlendirdik. Tablo 14'te sunulan istatistiksel değerlerden de anlaşılacağı üzere, hastaların kontrollere göre; yaşadıklarından dolayı daha çok kendilerini suçladıklarını, olumsuz olaylarla ilgili sürekli düşündüklerini, yaşanan olayların dehşetini vurgulayan düşüncelere sahip olduklarını ve diğerlerine karşı

suçlayıcı düşüncelere daha çok sahip olduklarını gösterdik. Diğer yandan, kontrol grubuna göre; pozitif tekrar odaklanma, plana tekrar odaklanma, pozitif yeniden gözden geçirme ve bakış açısına yerleştirme becerilerinin daha düşük olduğunu tespit ettik. Hastalık süresi ile BDDÖ alt boyut puanları arasında bir ilişki saptamadık. Ancak hastalık şiddeti arttıkça suçluluk düşüncelerinin, ruminatif düşüncelerin daha da arttığını ve olaylara olumlu anlam yükleme becerilerinin daha da azaldığını gördük. Bilişsel duygu düzenleme becerilerindeki bu eksiklik hastaların hem obsesyon hem de kompulsiyon belirti şiddetleri ile ilişkiliydi. Bu sonuçlar OKB hastalarının bilişsel duygu düzenleme becerilerinin sağlıklı kontrollere göre daha uyumsuz olduğuna kanıt sağlamaktadır ve alandaki çalışma sonuçları ile uyumludur [18, 556-559].

Bilişsel duygu düzenlemede gösterdiğimiz eksiklikler; ruminatif düşüncelere, bilişsel çarpıtmalara ve aşırı sorumluluk algısına sebep olabilir. Bu eksiklikler OKB’de en sık görülen eştanının majör depresif bozukluk olmasını da açıklar [375, 377]. Bilişsel duygu düzenleme eksikliklerinin hem doğrudan hem de dolaylı olarak, eştanı riskini artırarak, hastalık yükünde artışa neden olabilir.

Literatürdeki nörogörüntüleme tekniklerinin ve nöropsikolojik testlerin kullanıldığı çalışmalar; OKB’nin OFK, DLPFK, ASK işlevlerinde bozukluklar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmada incelediğimiz bilişsel işlevler ve kullandığımız nöropsikolojik testler (Stroop TBAG, AVLT, BDDÖ) bu kortikal alan fonksiyonları ile ilişkilidir. Dolayısıyla bulgularımız OKB hastalarında OFK, DLPFK, ASK işlevlerinde bozulmalar olduğu literatür bilgisine kanıt sağlamaktadır [534, 560].

5.4. LCN-2 ve Nötrofil İlişkili Hemogram Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızın birincil amacı doğrultusunda, OKB patofizyolojisinde inflamatuvar bir molekül olan LCN-2'nin rolünü incelemek için gruplar arası karşılaştırmalar yaptık. LCN-2, NLO ve %Neu değerlerinin OKB hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı ve daha yüksek olduğunu bulduk. Bu sonuç, az sayıda OKB hastası ile yapılmış olan bir keşif çalışmasının sonucu ile uyumludur [561]. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla OKB hastalarında LCN-2 düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu gösteren ve LCN-2'nin bilişsel işlevler ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Hasta ve kontrol grubunda yaş ile serum LCN-2 düzeyi, WBC, %Neu, NLO değerleri arasında ilişkili olup olmadığını inceledik. Literatürde serum LCN-2 düzeyinin yaş ile arttığına dair kanıtlar olmakla birlikte, biz çalışmamızda bu iki parametre arasında ilişki saptamadık. Yaş ile serum LCN-2 düzeyi arasında, pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmaların örneklem özelliklerini değerlendirdik. Bu çalışmalar; yaş ortalaması yüksek örneklemelerde [562, 563] ya da çok sayıda (n=368) hastanın verilerinin yer aldığı çocuklarda (<18) yapılmıştı [564]. Bulgularımızın literatürden farklı olmasının örneklem yaş ortalaması ve boyutuyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Literatürde serum LCN-2 düzeyi açısından cinsiyetler arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Ratlarda LCN-2 salınımının östrojenle ilişkili olduğu, menstrual döngü boyunca düzeyinin değiştiği [565], doğum ile ilişkili lokal inflamatuvar yanıtta görev aldığı ve dişilerde daha yüksek miktarda üretildiği gösterilmiştir [566, 567]. Ancak bazı çalışmalar ise erkek farelerde daha yüksek miktarda üretildiğini saptamıştır [568, 569]. Hayvan deneylerine benzer şekilde, insanlarda yapılan çalışma sonuçları da tutarsızdır.

Serum LCN-2 düzeyi bazı çalışmalarda erkeklerde [563], bazılarında kadınlarda yüksek saptanmıştır [570]. Aynı zamanda cinsiyetler arasında fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur [571]. Çalışmamızda hem OKB, hem kontrol grubunda yaptığımız karşılaştırmada, cinsiyetler arasında serum LCN-2 düzeyi açısından fark olduğuna dair kanıt bulamadık.

OKB hastalarında serum LCN-2 düzeyi ile bilişsel testler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirdik. Hastaların serum LCN-2 düzeyleri ile Stroop TBAG testi, AVLT ve BDDÖ puanlarını ayrı ayrı korelasyon analizi yaptık. Ancak LCN-2 düzeyinin bilişsel işlevler ile ilişkili olduğuna dair bulgu saptamadık. Bu durum OKB hasta örnekleminin büyüklüğüyle, kullanılan nöropsikolojik testlerin faktör yapısıyla, hastaların büyük çoğunluğunun ilaç tedavisi kullanmakta iken çalışmaya alınması ile ilişkili olabilir.

Sağlıklı bireylerde immün sistem-nöropsikolojik işlevler arasındaki ilişkiyi anlamak için kontrol grubumuzun serum LCN-2 düzeyi, WBC, %Neu, NLO değerleri ile nöropsikolojik test sonuçlarının korelasyonuna baktık. Nöropsikolojik testler geliştirilirken yapılan geçerlilik çalışmalarında; sadece hasta örneklerinde değil, sağlıklı kontrollerde de belirli işlevleri ölçmek için bu testlerden yararlanılabileceği gösterilmiştir [572]. İlk olarak Stroop TBAG test sonuçları ile yaptığımız karşılaştırmada; %Neu ve NLO değerleri arttıkça, Stroop TBAG test performansının bozulduğunu saptadık. Bu bulgu, sağlıklı bireylerde dikkat, bilgi işleme hızı, yanıt inhibisyonu ve tepkiyi değiştirebilme becerilerinin %Neu ve NLO ile negatif yönde korelasyon gösterdiğine kanıttır. Kontrol grubunun AVLT puanları ile yapılan karşılaştırmada ise; tanıma türü bellek işlevi ile LCN-2 ve NLO'nun negatif yönde korelasyon gösterdiğini saptadık. BDDÖ alt boyut puanlarını karşılaştırdığımızda ise;

%Neu ve NLO değerleri arttıķa kontrol grubunda suçluluk dūřuncelerinin arttığını saptadık. Aynı zamanda LCN-2 dūzeyi arttıķa ruminatif dūřuncelerin bu grupta arttığını gōsterdik. Kontrol grubunda saptadığımız bu istatistiksel veriler hasta grubundan farklı olarak kontrol grubunda ilaē kullanımının olmaması ile ilişkili olabilir. İlaē kullanımı karıştırıcı faktōrū ortadan kalktığında; nōropsikolojik test performansları ile serum LCN-2 dūzeyi ve nōtrofil ilişkili kan parametreleri arasındaki ilişkiye, daha net ulaşmak mōmkōn gōrōnmektedir.

Son yıllarda sıkķa ēalıřılan belirti boyutlarını ēalıřmamızın amaēları ēerēevesinde ele aldık. Hastaların %42'si bir belirti boyutu tariflerken, %30'u iki, %20'si ūē ve %8 I dōrt belirti boyutu tarifledi. Ortak belirti alt boyutlarını tarifleyen hastalarla homojen alt gruplar oluşturulması amaēlansa da mōmkōn olmadı, nōropsikolojik test sonuēları ve biyokimyasal parametreler aēısından boyutlar arası karışlaştırma yapılamadı. Bu durumun az sayıda hastanın bulunduğu bir ōrnekleme ēalıřmamız ve homojen alt gruplar elde edememiz ile ilişkili olduğu dūřōnōldō. Literatūrde de boyutlar arasında karışlaştırma yapan ēalıřmalarda benzer sorunlarla karışlaşılmıştır [550].

5.5. ēalıřmanın Kısıtlılıkları

ēalıřmamızın kısıtlılıklarından ilki tedavi iēin psikiyatri kliniğine başvuran OKB hastalarından oluşan bir ōrnekleme ēalıřmamızdı. Tedavi arayışının dūřōk olduğu bir psikopatoloji olması nedeniyle elde ettiğimiz sonuēlar genellenemez. Toplum temelli ēalıřmalarından elde edilecek sonuēlarla bulgularımız arasında fark olabilir. Yine sağlıklı kontrol grubumuz da genel dahiliye polikliniğine başvuranlardan ēalıřma kriterlerine uygun olanların belirlenmesi ile oluşturulmuştur. Bu nedenle kontrol grubu verilerinin de

genellenmesi mümkün değildir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir diğeri kesitsel olmasıdır. Farklı yaş grupları arasında karşılaştırmaya da imkan verebilecek, prognoz ve tedavi yanıtı gibi değişkenleri incelemeye yönelik izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Hasta örneklemizin büyük bir kısmı farmakolojik bir tedavi kullanmaktaydı. Bu durum karıştırıcı bir faktör olarak hem biyokimyasal ölçümlere hem de bilişsel testlere yansımış olabilir ve çalışma kısıtlılıklarımızdandır. BDDÖ'nin öz bildirime dayalı olması bir diğer kısıtlılıktır. Yanlılık olabileceği için daha objektif bilişsel duygu düzenleme ölçeklerinin kullanıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇLAR

Obsesif kompulsif bozukluk; yaşam kalitesini düşürebilen, tedavi arayışının düşük olduğu bir psikopatolojidir. Çalışmamızda ele almamızın sebeplerinden biri; stigmatizasyonun yüksek olduğu bir bozukluk olmasıdır. Damgalamaya ek birçok faktörün etkisiyle belirtilerin başlangıcından tanıya, tedaviye ulaşana kadar yıllarca zaman kaybedilen ve tedaviye direncin yüksek olduğu bir hastalıktır. OKB'ye yönelik farkındalığı, ilgiyi artırmayı ve literatüre katkı sağlayabilmeyi amaçladık.

Çalışmamızda, son yıllarda çok çalışılan ve umut vadeden bir alan olan OKB-immun sistem ilişkisine odaklandık. Alanda yapılan hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen bulgular doğrultusunda bir yandan etiyolojiyi değerlendirirken, diğer yandan tanı, takip ve tedavi çalışmalarına temel oluşturabilecek kanıtlar elde etmeyi hedefledik. Bu amaçla inflamatuvar bir molekül olan LCN-2'nin OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla arttığına dair hipotezimizi test ettik. İstatistiksel hesaplamalar sonucunda hastalarda daha yüksek serum LCN-2 düzeyi olduğunu saptadık ($p<0,001$). Aynı zamanda inflamatuvar değişikliklerin OKB'de nörobilişsel işlevlerde değişikliğe sebep olduğu hipotezimizi test ettik. Böylece endofenotipik özellikler belirlemeyi ve bu özellikleri etiyolojik faktörler ile ilişkilendirmeyi hedefledik. OKB hastalarında, LCN-2 ile nöropsikolojik işlevler arasındaki ilişkiyi ilk kez ele alınmış olması çalışmamızı özgün kılmaktadır. Bir biyobelirteç olarak LCN-2'nin OKB'de kullanılabilmesi için farklı psikopatolojilerde, daha büyük örneklemelerde değerlendirilmesi gerekir.

Dikkat, işleme hızı, sözel bellek ve duygu düzenleme işlevlerinin OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre bozulmuş olduğunu gösterdik. Yapılacak çalışmalarda diğer bilişsel işlevlerde ve farklı yaş gruplarında ele alınması yararlı olabilir. Böylece bilişsel işlevleri en çok etkileyen faktörleri belirlemek ve bu doğrultuda yeni

tedavi seçenekleri geliştirmek mümkün olabilir. Hastalarda saptamış olduğumuz, duygu düzenleme becerileri eksikliği tedavi müdahalelerini şekillendirebilir. Hastalar, mevcut tedavilerine eklenen duygu düzenleme becerileriyle ilgili müdahalelerden yarar görebilir. Böylece hastalık yükünü azaltmak, ortaya çıkabilecek eştanılara karşı hastayı korumak ve hastanın baş etme mekanizmalarını güçlendirmek mümkün olabilir.

N rokimya çalışmalardan elde edilen bulguların klinik özellikler ile bağdaştırılması önemlidir. Psikopatolojiyi daha ayrıntılı olarak anlamamız ve hastaya anlatmamız mümkün olabilir. Psikoeğitim amaçlı hasta ile görüşme yaparken davranışlarının kimyasal nedenlerini ortaya koymak suçluluk düşüncelerini, içselleştirilmiş damgalamayı azaltabilir. Bu da tedavi açısından daha olumlu sonuçlara götürebilir.

7. KAYNAKÇA

1. AmerikanPsikiyatriBirliği, *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı(DSM-5)*, çev. Köroğlu E. 2013, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 129 – 141.
2. Rasmussen, S.A. and J.L. Eisen, *The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder*. J Clin Psychiatry, 1994. **55 Suppl**: p. 5-10; discussion 11-4.
3. Karno, M., et al., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(12): p. 1094-9.
4. Bebbington, P.E., *Epidemiology of obsessive-compulsive disorder*. Br J Psychiatry Suppl, 1998(35): p. 2-6.
5. Geller, D.A., *Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents*. Psychiatr Clin North Am, 2006. **29**(2): p. 353-70.
6. Sadock, B.J., V.A. Sadock, and P. Ruiz, *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry*. 2015: Wolters Kluwer.
7. Yaryura-Tobias, J.A. and F.A. Neziroglu, *Obsessive-compulsive Disorder Spectrum: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 1997: American Psychiatric Press.
8. Murray, C.J., A.D. Lopez, and D.T. Jamison, *The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions*. Bull World Health Organ, 1994. **72**(3): p. 495-509.
9. Dell'Osso, B., et al., *Differences in latency to first pharmacological treatment (duration of untreated illness) in anxiety disorders: a study on patients with panic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder*. Early Interv Psychiatry, 2013. **7**(4): p. 374-80.
10. Torres, A.R., et al., *Treatment seeking by individuals with obsessive-compulsive disorder from the british psychiatric morbidity survey of 2000*. Psychiatr Serv, 2007. **58**(7): p. 977-82.
11. World Health, O., *The global burden of disease : 2004 update*. 2008, World Health Organization: Geneva.
12. Benzina, N., et al., *Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder*. Curr Psychiatry Rep, 2016. **18**(9): p. 80.
13. Cameron, D.H., et al., *Neuropsychological performance across symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder: a comment on the state and critical review of the literature*. Expert Rev Neurother, 2020. **20**(5): p. 425-438.
14. Kuelz, A.K., F. Hohagen, and U. Voderholzer, *Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review*. Biol Psychol, 2004. **65**(3): p. 185-236.
15. Yazici, K.U. and I.P. Yazici, *Decreased theory of mind skills, increased emotion dysregulation and insight levels in adolescents diagnosed with obsessive compulsive disorder*. Nord J Psychiatry, 2019. **73**(7): p. 462-469.
16. Oatley, K. and P.N. Johnson-Laird, *Cognitive approaches to emotions*. Trends Cogn Sci, 2014. **18**(3): p. 134-40.
17. Salkovskis, P.M., *Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis*. Behav Res Ther, 1985. **23**(5): p. 571-83.

18. Yap, K., et al., *Emotion regulation difficulties in obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychol, 2018. **74**(4): p. 695-709.
19. Goodwin, R., et al., *Helpseeking and access to mental health treatment for obsessive-compulsive disorder*. Acta Psychiatr Scand, 2002. **106**(2): p. 143-9.
20. Mayerovitch, J.I., et al., *Treatment seeking for obsessive-compulsive disorder: role of obsessive-compulsive disorder symptoms and comorbid psychiatric diagnoses*. Compr Psychiatry, 2003. **44**(2): p. 162-8.
21. Marazziti, D. and L. Dell'Osso, *Why have early investigational therapies of obsessive-compulsive disorder failed to materialise?* Expert Opin Investig Drugs, 2015. **24**(4): p. 455-8.
22. Dantzer, R., et al., *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Nat Rev Neurosci, 2008. **9**(1): p. 46-56.
23. Khandaker, G.M., R. Dantzer, and P.B. Jones, *Immunopsychiatry: important facts*. Psychol Med, 2017. **47**(13): p. 2229-2237.
24. Swedo, S.E., J.F. Leckman, and N.R. Rose, *From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome)*. Pediatr Therapeut, 2012. **2**(2): p. 113.
25. Swedo, S.E., et al., *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(2): p. 264-71.
26. Alsheikh, A.M. and M.M. Alsheikh, *Obsessive-Compulsive Disorder With Rheumatological and Inflammatory Diseases: A Systematic Review*. Cureus, 2021. **13**(5): p. e14791.
27. Mataix-Cols, D., et al., *A total-population multigenerational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive-compulsive disorder and Tourette's/chronic tic disorders*. Mol Psychiatry, 2018. **23**(7): p. 1652-1658.
28. Pérez-Vigil, A., et al., *The link between autoimmune diseases and obsessive-compulsive and tic disorders: A systematic review*. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **71**: p. 542-562.
29. Fluitman, S.B., et al., *Disgust affects TNF-alpha, IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2010. **35**(6): p. 906-11.
30. Westwell-Roper, C., et al., *Severe symptoms predict salivary interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α levels in children and youth with obsessive-compulsive disorder*. J Psychosom Res, 2022. **155**: p. 110743.
31. Murphy, M.L. and M.E. Pichichero, *Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS)*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2002. **156**(4): p. 356-61.
32. Teixeira, A.L., et al., *Searching for the immune basis of obsessive-compulsive disorder*. Neuroimmunomodulation, 2014. **21**(2-3): p. 152-8.
33. Parikh, C.R. and P. Devarajan, *New biomarkers of acute kidney injury*. Crit Care Med, 2008. **36**(4 Suppl): p. S159-65.
34. Yndestad, A., et al., *Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure*. Eur Heart J, 2009. **30**(10): p. 1229-36.

35. Lee, S., et al., *A dual role of lipocalin 2 in the apoptosis and deramification of activated microglia*. J Immunol, 2007. **179**(5): p. 3231-41.
36. Mucha, M., et al., *Lipocalin-2 controls neuronal excitability and anxiety by regulating dendritic spine formation and maturation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(45): p. 18436-41.
37. Xiao, X., B.S. Yeoh, and M. Vijay-Kumar, *Lipocalin 2: An Emerging Player in Iron Homeostasis and Inflammation*. Annu Rev Nutr, 2017. **37**: p. 103-130.
38. Naudé, P.J., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel inflammatory marker associated with late-life depression*. J Psychosom Res, 2013. **75**(5): p. 444-50.
39. Wei, L., et al., *Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients*. J Affect Disord, 2018. **226**: p. 307-312.
40. Ferreira, A.C., et al., *Lipocalin-2 is involved in emotional behaviors and cognitive function*. Front Cell Neurosci, 2013. **7**: p. 122.
41. Attwells, S., et al., *Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder*. JAMA Psychiatry, 2017. **74**(8): p. 833-840.
42. Cosco, T.D., et al., *Immune Aberrations in Obsessive-Compulsive Disorder: a Systematic Review and Meta-analysis*. Mol Neurobiol, 2019. **56**(7): p. 4751-4759.
43. Mitchell, R.H. and B.I. Goldstein, *Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2014. **53**(3): p. 274-96.
44. Lütfullah, B., *Obsesif Kompulsif Bozukluğun Fenomenolojisi*, in *Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar*, D.M.M. Tükel R., Editor. 2021, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları: Ankara.
45. Drubach, D.A., *Obsessive-compulsive disorder*. Continuum (Minneap Minn), 2015. **21**(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry): p. 783-8.
46. Corcoran, K.M. and S.R. Woody, *Appraisals of obsessional thoughts in normal samples*. Behaviour Research and Therapy, 2008. **46**(1): p. 71-83.
47. Selles, R.R., E.A. Storch, and A.B. Lewin, *Variations in symptom prevalence and clinical correlates in younger versus older youth with obsessive-compulsive disorder*. Child Psychiatry Hum Dev, 2014. **45**(6): p. 666-74.
48. Storch, E.A., et al., *Insight in pediatric obsessive-compulsive disorder: associations with clinical presentation*. Psychiatry Res, 2008. **160**(2): p. 212-20.
49. Jakes, I., *Theoretical Approaches to Obsessive-Compulsive Disorder*. Problems in the Behavioural Sciences. 1996, Cambridge: Cambridge University Press.
50. O, Ö.M. and U. A., *Ruh Sağlığı Ve Bozuklukları*. 14 ed. 2016, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 364-379.
51. Maxwell-Stuart, P.G., *The Malleus Maleficarum*. 2013: Manchester University Press.
52. Berrios, G., *Obsessional disorders during the 19th century: Terminological and classificatory issues*. Anatomy of Madness, ed. P.R. in Bynum WF, Shepard M (eds). Vol. 1. 1985, London: Tavistock. 166-187.
53. Berrios, G.E., *Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century*. Compr Psychiatry, 1989. **30**(4): p. 283-95.
54. Esquirol, J., *Des Maladies Mentales Considerees Sous les Rapports Medical, in Hygienique et Medico-Legal* 1838: Paris, Bailliere.

55. Morel, B.-A., *Du Delire emotif, nevrose du systeme nerveux ganglionnaire visceral, par le Dr Morel*. Vol. 1. 1866, Paris: P. Asselin.
56. Janet, P.R.F., *Les obsessions et la psychasthenie*. 1903, Paris: Alcan.
57. Pitman, R.K., *Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903). Review and commentary*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(3): p. 226-32.
58. Association, A.P., *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (edition 3, revised)* 1987, Washington DC.
59. Beech, H. and J. Perigault, *Toward a theory of obsessional disorder*. Beech, HR (a cura di) Obsessional States. London: Methuen, 1974.
60. Legrand du, S., *La Folie du Doute (Avec Delire du Toucher)*. . 1875, Paris: Adrien Delahaye.
61. Baruk, H., *La psychiatrie française de Pinel à nos jours*. 1967: Presses Universitaires de France.
62. Dagonet, H., *Des impulsions dans la folie et de la folie impulsive*. Ann Med Psycho. 1870, Paris.
63. Association, A.P., *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 1952, Washington DC.
64. Association, A.P., *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition*. 1980, Washington DC.
65. Akhtar, S., et al., *A phenomenological analysis of symptoms in obsessive-compulsive neurosis*. Br J Psychiatry, 1975. **127**: p. 342-8.
66. Goodman, W.K., et al., *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability*. Arch Gen Psychiatry, 1989. **46**(11): p. 1006-11.
67. Baer, L., *Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders*. J Clin Psychiatry, 1994. **55 Suppl**: p. 18-23.
68. Mataix-Cols, D., A. Pertusa, and J.F. Leckman, *Issues for DSM-V: how should obsessive-compulsive and related disorders be classified?* Am J Psychiatry, 2007. **164**(9): p. 1313-4.
69. Leckman, J.F., M.H. Bloch, and R.A. King, *Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective*. Dialogues Clin Neurosci, 2009. **11**(1): p. 21-33.
70. Leckman, J.F., S.L. Rauch, and D. Mataix-Cols, *Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: implications for the DSM-V*. CNS Spectr, 2007. **12**(5): p. 376-87, 400.
71. Pinto, A., et al., *Further development of YBOCS dimensions in the OCD Collaborative Genetics study: symptoms vs. categories*. Psychiatry Res, 2008. **160**(1): p. 83-93.
72. Bloch, M.H., et al., *Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(12): p. 1532-42.
73. Stewart, S.E., et al., *Four-factor structure of obsessive-compulsive disorder symptoms in children, adolescents, and adults*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. **47**(7): p. 763-772.
74. Rosario-Campos, M.C., et al., *The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(5): p. 495-504.

75. Association, A.P., *DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 : American Psychiatric Association* 5th edition ed. 2013, Washington, DC.
76. Phillips, K.A., et al., *Should an obsessive-compulsive spectrum grouping of disorders be included in DSM-V?* *Depress Anxiety*, 2010. **27**(6): p. 528-55.
77. Husted, D.S., N.A. Shapira, and W.K. Goodman, *The neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder and disgust*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006. **30**(3): p. 389-99.
78. Rasmussen, S.A. and J.L. Eisen, *The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder*. *Psychiatr Clin North Am*, 1992. **15**(4): p. 743-58.
79. Erol, N., et al., *Türkiye ruh sağlığı profili raporu*. Birinci baskı, Ankara, 1998.
80. Rüdin, E., *Ein Beitrag zur Frage der Zwangskrankheit, insbesondere ihrer hereditären Beziehungen*. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1953. **191**(1): p. 14-54.
81. Hwu, H.G., E.K. Yeh, and L.Y. Chang, *Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule*. *Acta Psychiatr Scand*, 1989. **79**(2): p. 136-47.
82. Orley, J. and J.K. Wing, *Psychiatric disorders in two African villages*. *Arch Gen Psychiatry*, 1979. **36**(5): p. 513-20.
83. Väisänen, E., *Psychiatric disorders in Finland*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1975. **263**: p. 22-33.
84. Robins, L.N., et al., *Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites*. *Arch Gen Psychiatry*, 1984. **41**(10): p. 949-58.
85. Fineberg, N.A., et al., *Remission of obsessive-compulsive disorders and syndromes; evidence from a prospective community cohort study over 30 years*. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2013. **17**(3): p. 179-87.
86. Torres, A.R., et al., *Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000*. *Am J Psychiatry*, 2006. **163**(11): p. 1978-85.
87. Kohn, R., et al., *The treatment gap in mental health care*. *Bull World Health Organ*, 2004. **82**(11): p. 858-66.
88. NESTADT, G., et al., *Incidence of Obsessive-Compulsive Disorder in Adults*. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 1998. **186**(7): p. 401-406.
89. Fullana, M.A., et al., *Obsessions and compulsions in the community: prevalence, interference, help-seeking, developmental stability, and co-occurring psychiatric conditions*. *Am J Psychiatry*, 2009. **166**(3): p. 329-36.
90. Hollander, E., et al., *Psychosocial Function and Economic Costs of Obsessive-Compulsive Disorder*. *CNS Spectrums*, 1997. **2**(10): p. 16-25.
91. Ruscio, A.M., et al., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication*. *Mol Psychiatry*, 2010. **15**(1): p. 53-63.
92. Abramowitz, J.S., et al., *Assessment of obsessive-compulsive symptom dimensions: development and evaluation of the Dimensional Obsessive-Compulsive Scale*. *Psychol Assess*, 2010. **22**(1): p. 180-98.
93. Wittchen, H.U., et al., *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011. **21**(9): p. 655-79.

94. Whiteford, H.A., et al., *Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010*. The Lancet, 2013. **382**(9904): p. 1575-1586.
95. DuPont, R.L., et al., *Economic costs of obsessive-compulsive disorder*. Medical interface, 1995. **8**(4): p. 102-109.
96. Storch, E.A., et al., *Clinical features of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and hoarding symptoms*. Compr Psychiatry, 2007. **48**(4): p. 313-8.
97. Murphy, T.K., et al., *Clinical Factors Associated with Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*. The Journal of Pediatrics, 2012. **160**(2): p. 314-319.
98. Canals, J., et al., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in Spanish school children*. J Anxiety Disord, 2012. **26**(7): p. 746-52.
99. Valleni-Basile, L.A., et al., *Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(7): p. 898-906.
100. Fineberg, N.A., et al., *A prospective population-based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology*. Int J Psychiatry Clin Pract, 2013. **17**(3): p. 170-8.
101. Mathis, M.A., et al., *Gender differences in obsessive-compulsive disorder: a literature review*. Braz J Psychiatry, 2011. **33**(4): p. 390-9.
102. Weissman, M.M., et al., *The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group*. J Clin Psychiatry, 1994. **55 Suppl**: p. 5-10.
103. Fawcett, E.J., H. Power, and J.M. Fawcett, *Women Are at Greater Risk of OCD Than Men: A Meta-Analytic Review of OCD Prevalence Worldwide*. J Clin Psychiatry, 2020. **81**(4).
104. Mancebo, M.C., et al., *Juvenile-onset OCD: clinical features in children, adolescents and adults*. Acta Psychiatr Scand, 2008. **118**(2): p. 149-59.
105. Hollingsworth, C.E., et al., *Long-term outcome of obsessive-compulsive disorder in childhood*. J Am Acad Child Psychiatry, 1980. **19**(1): p. 134-44.
106. Dell'Osso, B., et al., *Childhood, adolescent and adult age at onset and related clinical correlates in obsessive-compulsive disorder: a report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS)*. Int J Psychiatry Clin Pract, 2016. **20**(4): p. 210-7.
107. Swedo, S.E., et al., *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases*. Arch Gen Psychiatry, 1989. **46**(4): p. 335-41.
108. Tek, C. and B. Ulug, *Religiosity and religious obsessions in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Research, 2001. **104**(2): p. 99-108.
109. May-Tolmann, U., *'Obsessional neurosis': a nosographic innovation by Freud*. History of Psychiatry, 1998. **9**(35): p. 335-353.
110. Tükel R. , T.V., Demet M.M., *Obsesif-Kompulsif Bozukluğun Patogenezi. Anksiyete Bozuklukları*. Ed. R. Tükel. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2006, Ankara. s:299-338.
111. Fenichel, O., *Nevrozların Psikanalitik Teorisi(1945)*. Tuncer S.(çev.). 1974, İzmir Ege Üniversitesi Matbaası.

112. Freud, S., *Psikopatoloji Üzerine Histerik Fantaziler- Paranoya- Ketlenmeler, Semptomlar ve Kaygı (1926)*(çev. Budak S.) (6. Baskı). 2021, İstanbul: Öteki Yayınevi.
113. Salkovskis, P.M., *Understanding and treating obsessive-compulsive disorder*. Behav Res Ther, 1999. **37 Suppl 1**: p. S29-52.
114. Mowrer, O., *On the dual nature of learning—a re-interpretation of" conditioning" and" problem-solving."*. Harvard educational review, 1947.
115. Rachman, S., R. Hodgson, and I.M. Marks, *The treatment of chronic obsessive-compulsive neurosis*. Behav Res Ther, 1971. **9**(3): p. 237-47.
116. Rachman, S., P. De Silva, and G. Röper, *The spontaneous decay of compulsive urges*. Behav Res Ther, 1976. **14**(6): p. 445-53.
117. Röper, G. and S. Rachman, *Obsessional-compulsive checking: experimental replication and development*. Behav Res Ther, 1976. **14**(1): p. 25-32.
118. Rachman, S.H.R.J., *Obsessions and compulsions*. 1980, Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.
119. Rachman, S. and P. de Silva, *Abnormal and normal obsessions*. Behav Res Ther, 1978. **16**(4): p. 233-48.
120. Rachman, S., *A cognitive theory of obsessions: elaborations*. Behav Res Ther, 1998. **36**(4): p. 385-401.
121. Salkovskis, P.M., *Cognitive-behavioural factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems*. Behav Res Ther, 1989. **27**(6): p. 677-82; discussion 683-4.
122. Salkovskis, P.M., E. Forrester, and C. Richards, *Cognitive-behavioural approach to understanding obsessional thinking*. Br J Psychiatry Suppl, 1998(35): p. 53-63.
123. Salkovskis, P., et al., *Defining responsibility in obsessional problems: Proceedings of the Smith College Women's Room—after the Toronto Cafeteria*. Unpublished manuscript, 1996.
124. Rachman, S., *Obsessions, responsibility and guilt*. Behav Res Ther, 1993. **31**(2): p. 149-54.
125. Chamberlain, S.R., et al., *The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2005. **29**(3): p. 399-419.
126. Melloni, M., et al., *The extended fronto-striatal model of obsessive compulsive disorder: convergence from event-related potentials, neuropsychology and neuroimaging*. Frontiers in human neuroscience, 2012. **6**: p. 259.
127. Menzies, L., et al., *Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2008. **32**(3): p. 525-549.
128. Olley, A., G. Malhi, and P. Sachdev, *Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review*. Journal of affective disorders, 2007. **104**(1-3): p. 15-23.
129. D'Alcante, C.C., et al., *Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2012. **39**(2): p. 310-317.

130. Tükel R., D.M.M., *Obsesif Kompulsif Bozukluğun Patogenezi*, in *Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar*, M.M.D. Raşit Tükel, Editor. 2021, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları: Ankara.
131. Berg, E.A., *A simple objective technique for measuring flexibility in thinking*. The Journal of general psychology, 1948. **39**(1): p. 15-22.
132. Anderson, P., *Assessment and Development of Executive Function (EF) During Childhood*. Child Neuropsychology, 2002. **8**(2): p. 71-82.
133. Cavedini, P., et al., *Executive Dysfunctions in Obsessive-Compulsive Patients and Unaffected Relatives: Searching for a New Intermediate Phenotype*. Biological Psychiatry, 2010. **67**(12): p. 1178-1184.
134. Okasha, A., et al., *Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2000. **101**(4): p. 281-285.
135. Abbruzzese, M., S. Ferri, and S. Scarone, *Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex*. Psychiatry Research, 1995. **58**(1): p. 37-43.
136. Henry, J., *A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder*. Cognitive Neuropsychiatry, 2006. **11**(2): p. 156-176.
137. Purcell, R., et al., *Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function*. Biological psychiatry, 1998. **43**(5): p. 348-357.
138. van Velzen, L.S., et al., *Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders*. Frontiers in human neuroscience, 2014. **8**: p. 419.
139. Herrmann, M.J., et al., *Reduced response-inhibition in obsessive-compulsive disorder measured with topographic evoked potential mapping*. Psychiatry research, 2003. **120**(3): p. 265-271.
140. Kim, M.S., et al., *Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive-compulsive disorder*. Depression and anxiety, 2007. **24**(1): p. 22-31.
141. Maltby, N., et al., *Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study*. Neuroimage, 2005. **24**(2): p. 495-503.
142. Roth, R.M., et al., *Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 2007. **62**(8): p. 901-909.
143. Morein-Zamir, S., et al., *Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: extending the endophenotype?* Psychological medicine, 2010. **40**(2): p. 263-272.
144. Boisseau, C.L., et al., *Behavioral and cognitive impulsivity in obsessive-compulsive disorder and eating disorders*. Psychiatry research, 2012. **200**(2-3): p. 1062-1066.
145. de Wit, S.J., et al., *Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder*. American journal of psychiatry, 2012. **169**(10): p. 1100-1108.
146. Kang, D.-H., et al., *Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive-compulsive disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013. **40**: p. 340-346.
147. Menzies, L., et al., *Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder*. Brain, 2007. **130**(12): p. 3223-3236.

148. Penades, R., et al., *Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder*. European Psychiatry, 2007. **22**(6): p. 404-410.
149. Rao, N.P., et al., *Are neuropsychological deficits trait markers in OCD?* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008. **32**(6): p. 1574-1579.
150. Tükel, R., et al., *Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder*. Comprehensive Psychiatry, 2012. **53**(2): p. 167-175.
151. Bannan, S., et al., *Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry research, 2002. **110**(2): p. 165-174.
152. Rajender, G., et al., *Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2011. **124**(2): p. 152-161.
153. Moritz, S., M. Kloss, and L. Jelinek, *Negative priming (cognitive inhibition) in obsessive-compulsive disorder (OCD)*. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 2010. **41**(1): p. 1-5.
154. Shin, N., et al., *Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis*. Psychological medicine, 2014. **44**(6): p. 1121-1130.
155. Abramovitch, A., J.S. Abramowitz, and A. Mittelman, *The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis*. Clinical psychology review, 2013. **33**(8): p. 1163-1171.
156. Snyder, H.R., et al., *Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis*. Clinical Psychological Science, 2015. **3**(2): p. 301-330.
157. Boone, K.B., et al., *Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder*. Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology, 1991.
158. Krishna, R., et al., *Neuropsychological performance in OCD: a study in medication-naïve patients*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. **35**(8): p. 1969-1976.
159. Shallice, T., *Specific impairments of planning*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences, 1982. **298**(1089): p. 199-209.
160. Anzai, Y. and H.A. Simon, *The theory of learning by doing*. Psychological review, 1979. **86**(2).
161. van den Heuvel, O.A., et al., *Frontal-Striatal Dysfunction During Planning in Obsessive-Compulsive Disorder*. Archives of General Psychiatry, 2005. **62**(3): p. 301-309.
162. Shallice, T. and M.E. Evans, *The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation*. Cortex, 1978. **14**(2): p. 294-303.
163. Milner, B., M. Petrides, and M. Smith, *Frontal lobes and the temporal organization of memory*. Human neurobiology, 1985. **4**(3): p. 137-142.
164. Bechara, A., et al., *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex*. Cognition, 1994. **50**(1-3): p. 7-15.
165. Cavedini, P., et al., *Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes*. Neuropsychologia, 2002. **40**(2): p. 205-211.
166. Watkins, L.H., et al., *Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder*. Psychol Med, 2005. **35**(4): p. 571-82.

167. Nielen, M.M., et al., *Decision making performance in obsessive compulsive disorder*. J Affect Disord, 2002. **69**(1-3): p. 257-60.
168. Benton, A. and D. Tranel, *Visuoperceptual, visuospatial, and visuoconstructive disorders*, in *Clinical neuropsychology*, 3rd ed. 1993, Oxford University Press: New York, NY, US. p. 165-213.
169. Muller, J. and J.E. Roberts, *Memory and attention in obsessive-compulsive disorder: a review*. Journal of anxiety disorders, 2005. **19**(1): p. 1-28.
170. Savage, C.R., et al., *Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 1999. **45**(7): p. 905-916.
171. Squire, L.R. and A.J. Zola-Morgan, *Conscious and unconscious memory systems*. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2015. **7**(3): p. a021667.
172. Deckersbach, T., et al., *Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies*. Bipolar disorders, 2004. **6**(3): p. 233-244.
173. De Geus, F., et al., *Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2007. **61**(1): p. 45-53.
174. Segalas, C., et al., *Verbal and nonverbal memory processing in patients with obsessive-compulsive disorder: its relationship to clinical variables*. Neuropsychology, 2008. **22**(2): p. 262.
175. Exner, C., et al., *Metacognition and episodic memory in obsessive-compulsive disorder*. Journal of Anxiety Disorders, 2009. **23**(5): p. 624-631.
176. Li, B., et al., *Neuropsychological study of patients with obsessive-compulsive disorder and their parents in China: searching for potential endophenotypes*. Neuroscience bulletin, 2012. **28**(5): p. 475-482.
177. Martin, V., et al., *Comparative cognitive profiles of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia*. Archives of clinical neuropsychology, 2008. **23**(5): p. 487-500.
178. Kashyap, H., et al., *Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: are executive functions the key deficit?* Comprehensive Psychiatry, 2013. **54**(5): p. 533-540.
179. Spalletta, G., et al., *Brain microstructural changes and cognitive correlates in patients with pure obsessive compulsive disorder*. Brain and Behavior, 2014. **4**(2): p. 261-277.
180. Lennertz, L., et al., *Antisaccade performance in patients with obsessive-compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2012. **262**(7): p. 625-634.
181. Schmidtke, K., et al., *Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 1998. **43**(9): p. 666-673.
182. Deckersbach, T., et al., *Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder*. Bipolar Disorders, 2005. **7**(2): p. 166-175.
183. Boldrini, M., et al., *Selective cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2005. **111**(2): p. 150-158.

184. Jang, J.H., et al., *Nonverbal memory and organizational dysfunctions are related with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Research, 2010. **180**(2): p. 93-98.
185. Lacerda, A.L.T., et al., *Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2003. **27**(4): p. 657-665.
186. Katrin Kuelz, A., et al., *Neuropsychological Impairment in Obsessive-Compulsive Disorder—Improvement Over the Course of Cognitive Behavioral Treatment*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2006. **28**(8): p. 1273-1287.
187. Kim, M.-S., et al., *Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2003. **123**(2): p. 109-123.
188. Mataix-Cols, D., et al., *Relation of Neurological Soft Signs to Nonverbal Memory Performance in Obsessive-Compulsive Disorder*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2003. **25**(6): p. 842-851.
189. Penadés, R., et al., *Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res, 2005. **133**(1): p. 81-90.
190. ROH, K.S., et al., *Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: A naturalistic study*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2005. **59**(5): p. 539-545.
191. Bersani, G., et al., *Olfactory identification deficits and associated response inhibition in obsessive-compulsive disorder: on the scent of the orbitofronto-striatal model*. Psychiatry Research, 2013. **210**(1): p. 208-214.
192. Chamberlain, S.R., et al., *A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania*. Neuropsychologia, 2007. **45**(4): p. 654-662.
193. de Vries, F.E., et al., *Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder*. Biological Psychiatry, 2014. **76**(11): p. 878-887.
194. Trivedi, J., et al., *Neurocognitive dysfunction in patients with obsessive compulsive disorder*. African Journal of Psychiatry, 2008. **11**(3): p. 204-209.
195. Aigner, M., et al., *Cognitive and emotion recognition deficits in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry research, 2007. **149**(1-3): p. 121-128.
196. Gambini, O., M. Abbruzzese, and S. Scarone, *Smooth pursuit and saccadic eye movements and Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Research, 1993. **48**(3): p. 191-200.
197. Kivircik, B.B., et al., *Event-related potentials and neuropsychological tests in obsessive-compulsive disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2003. **27**(4): p. 601-606.
198. Zhang, J., X. Yang, and Q. Yang, *Neuropsychological dysfunction in adults with early-onset obsessive-compulsive disorder: the search for a cognitive endophenotype*. Braz J Psychiatry, 2015. **37**(2): p. 126-32.
199. Wiederhold BK, R.G., *A study demonstrating the reliability and the far better ecological validity of a virtual reality paradigm to assess cognitive functioning in OCD.*, in *Annu. Rev. Cybertherapy Telemed. 2014 Posit. Change Connect.* 2014. p. 199:40.

200. Moritz, S., et al., *Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2002. **17**(5): p. 477-483.
201. Armstrong, T., D.H. Zald, and B.O. Olatunji, *Attentional control in OCD and GAD: Specificity and associations with core cognitive symptoms*. Behaviour Research and Therapy, 2011. **49**(11): p. 756-762.
202. Koch, J. and C. Exner, *Selective attention deficits in obsessive-compulsive disorder: The role of metacognitive processes*. Psychiatry Research, 2015. **225**(3): p. 550-555.
203. Johannes, S., et al., *Discrepant target detection and action monitoring in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2001. **108**(2): p. 101-110.
204. Nielen, M.M.A. and J.A. Den Boer, *Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits*. Psychological Medicine, 2003. **33**(5): p. 917-925.
205. Ribeiro Preto, P., et al., *Relations Between Executive Functions and Different Symptomatic Dimensions in Obsessive Compulsive Disorder / Relações Entre Funções Executivas e Diferentes Dimensões Sintomatológicas no Transtorno Obsessivo-Compulsivo*. Paidéia (Ribeirão Preto), 2015. **25**: p. 229-239.
206. Hashimoto, T., et al., *Deficits in auditory P50 inhibition in obsessive-compulsive disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(1): p. 288-96.
207. Cummings, J.L., *Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits*. 1995.
208. Cummings, J.L. and K. Cunningham, *Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease*. Biological psychiatry, 1992. **31**(3): p. 263-270.
209. Laplane, D., et al., *Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions: a neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study*. Brain, 1989. **112**(3): p. 699-725.
210. Eslinger, P.J. and A.R. Damasio, *Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR*. Neurology, 1985. **35**(12): p. 1731-1731.
211. Aouizerate, B., et al., *Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology*. Progress in neurobiology, 2004. **72**(3): p. 195-221.
212. Endres, D., et al., *Immunological causes of obsessive-compulsive disorder: is it time for the concept of an "autoimmune OCD" subtype?* Translational psychiatry, 2022. **12**(1): p. 1-14.
213. van den Heuvel, O.A., et al., *An overview of the first 5 years of the ENIGMA obsessive-compulsive disorder working group: The power of worldwide collaboration*. Hum Brain Mapp, 2022. **43**(1): p. 23-36.
214. Behar, D., et al., *Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder*. The American journal of psychiatry, 1984.
215. Rubin, R.T., et al., *Regional 133xenon cerebral blood flow and cerebral 99mTc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment*. Biological psychiatry, 1995. **38**(7): p. 429-437.

216. Thorsen, A.L., et al., *Emotional processing in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of 25 functional neuroimaging studies*. Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 2018. **3**(6): p. 563-571.
217. Remijnse, P.L., et al., *Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder*. Archives of general psychiatry, 2006. **63**(11): p. 1225-1236.
218. Adams, K.H., et al., *Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2005. **8**(3): p. 391-401.
219. Akkus, F., et al., *Metabotropic glutamate receptor 5 binding in patients with obsessive-compulsive disorder*. International journal of neuropsychopharmacology, 2014. **17**(12): p. 1915-1922.
220. Hesse, S., et al., *The serotonin transporter availability in untreated early-onset and late-onset patients with obsessive-compulsive disorder*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2011. **14**(5): p. 606-617.
221. Matsumoto, R., et al., *Reduced serotonin transporter binding in the insular cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: A [¹¹C] DASB PET study*. Neuroimage, 2010. **49**(1): p. 121-126.
222. Pittenger, C., et al., *OCD is associated with an altered association between sensorimotor gating and cortical and subcortical 5-HT_{1b} receptor binding*. Journal of affective disorders, 2016. **196**: p. 87-96.
223. Wong, D.F., et al., *Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET*. Neuropsychopharmacology, 2008. **33**(6): p. 1239-1251.
224. Bloch, M., et al., *A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder*. Molecular psychiatry, 2006. **11**(7): p. 622-632.
225. Pittenger, C., M.H. Bloch, and K. Williams, *Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment*. Pharmacology & therapeutics, 2011. **132**(3): p. 314-332.
226. Saxena, S., et al., *Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder*. The British Journal of Psychiatry, 1998. **173**(S35): p. 26-37.
227. Anticevic, A., et al., *Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry, 2014. **75**(8): p. 595-605.
228. Fettes, P., L. Schulze, and J. Downar, *Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: promising therapeutic targets in psychiatric illness*. Frontiers in systems neuroscience, 2017. **11**: p. 25.
229. Meyer, J., *Inflammation, Obsessive-Compulsive Disorder, and Related Disorders, in The Neurobiology and Treatment of OCD: Accelerating Progress*, N.A. Fineberg and T.W. Robbins, Editors. 2021, Springer International Publishing: Cham. p. 31-53.
230. Pujol, J., et al., *Mapping Structural Brain Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder*. Archives of General Psychiatry, 2004. **61**(7): p. 720-730.

231. van den Heuvel, O.A., et al., *The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems*. Brain, 2008. **132**(4): p. 853-868.
232. Radua, J. and D. Mataix-Cols, *Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder*. British Journal of Psychiatry, 2009. **195**(5): p. 393-402.
233. Subirà, M., et al., *Structural covariance of neostriatal and limbic regions in patients with obsessive-compulsive disorder*. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 2016. **41**(2): p. 115-123.
234. Milad, M.R., et al., *Deficits in conditioned fear extinction in obsessive-compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit*. JAMA psychiatry, 2013. **70**(6): p. 608-618.
235. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry—the methods*. Neuroimage, 2000. **11**(6): p. 805-821.
236. Fischl, B. and A.M. Dale, *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000. **97**(20): p. 11050-11055.
237. Fouché, J.-P., et al., *Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: Multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres*. British Journal of Psychiatry, 2017. **210**(1): p. 67-74.
238. Basser, P., *Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-MRI tensor*. 1996, vol.
239. Piras, F., et al., *White matter microstructure and its relation to clinical features of obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA OCD Working Group*. Transl Psychiatry, 2021. **11**(1): p. 173.
240. Koch, K., et al., *Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD): a review*. J Psychiatr Res, 2014. **54**: p. 26-35.
241. Parmar, A. and S. Sarkar, *Neuroimaging Studies in Obsessive Compulsive Disorder: A Narrative Review*. Indian J Psychol Med, 2016. **38**(5): p. 386-394.
242. Milad, M.R. and S.L. Rauch, *Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways*. Trends in cognitive sciences, 2012. **16**(1): p. 43-51.
243. Gottesman, II and T.D. Gould, *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(4): p. 636-45.
244. Delorme, R., et al., *Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder*. Eur Psychiatry, 2007. **22**(1): p. 32-8.
245. Black, D.W., et al., *A blind re-analysis of the Iowa family study of obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry research, 2013. **209**(2): p. 202-206.
246. Fyer, A.J., et al., *A direct interview family study of obsessive-compulsive disorder. I*. Psychol Med, 2005. **35**(11): p. 1611-21.
247. Kringlen, E., *OBSESSIVE NEUROTICS: A LONG-TERM FOLLOW-UP*. Br J Psychiatry, 1965. **111**: p. 709-22.
248. Luxenburger, H., *Heredität und Familientypus der Zwangsneurotiker*. Arch Psychiatr, 1930. **91**: p. 590-594.
249. Rasmussen, S.A. and M.T. Tsuang, *Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry, 1986. **143**(3): p. 317-22.

250. Nestadt, G., et al., *A family study of obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(4): p. 358-63.
251. Pauls, D.L., et al., *Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective*. Nat Rev Neurosci, 2014. **15**(6): p. 410-24.
252. do Rosario-Campos, M.C., et al., *A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. **136b**(1): p. 92-7.
253. Taylor, S., *Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies*. Clin Psychol Rev, 2011. **31**(8): p. 1361-72.
254. Shugart, Y.Y., et al., *Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(8): p. 763-70.
255. Samuels, J., et al., *Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(3): p. 493-9.
256. Hemmings, S.M. and D.J. Stein, *The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr Clin North Am, 2006. **29**(2): p. 411-44.
257. Lin, P.Y., *Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007. **31**(3): p. 683-9.
258. Mundo, E., et al., *5HT1Dbeta Receptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study*. Mol Psychiatry, 2002. **7**(7): p. 805-9.
259. Taylor, S., *Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies*. Mol Psychiatry, 2013. **18**(7): p. 799-805.
260. Arnold, P.D., et al., *Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **174**(4): p. 530-8.
261. Delorme, R., et al., *Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive compulsive disorder*. Neuroreport, 2004. **15**(4): p. 699-702.
262. Stewart, S.E., et al., *Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007. **144b**(8): p. 1027-33.
263. Yaryura-Tobias, J. and F. Neziroglu, *The action of chlorimipramine in obsessive-compulsive neurosis: a pilot study*. Curr Ther Res, 1975. **17**(1): p. 111-6.
264. Szechtman, H., et al., *The Psychopharmacology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Preclinical Roadmap*. Pharmacol Rev, 2020. **72**(1): p. 80-151.
265. Leonard, H.L., et al., *Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: a double-blind crossover comparison*. Archives of General Psychiatry, 1989. **46**(12): p. 1088-1092.
266. Goodman, W.K., et al., *Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine*. Archives of General Psychiatry, 1990. **47**(6): p. 577-585.

267. Saxena, S., et al., *Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder*. Neuropsychopharmacology, 1999. **21**(6): p. 683-693.
268. Michelsen, K.A., J. Prickaerts, and H.W. Steinbusch, *The dorsal raphe nucleus and serotonin: implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer's disease*. Progress in brain research, 2008. **172**: p. 233-264.
269. Baumgarten, H.G. and Z. Grozdanovic, *Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder*. British Journal of Psychiatry, 1998. **173**(S35): p. 13-20.
270. Taylor, S., *Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis*. American journal of medical genetics part B: neuropsychiatric genetics, 2016. **171**(3): p. 325-332.
271. Kim, E., et al., *Altered serotonin transporter binding potential in patients with obsessive-compulsive disorder under escitalopram treatment:[11C] DASB PET study*. Psychological medicine, 2016. **46**(2): p. 357-366.
272. Nikolaus, S., et al., *Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders-results from in vivo imaging studies*. Reviews in the Neurosciences, 2010. **21**(2): p. 119-140.
273. Barr, L.C., et al., *Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors*. Archives of general psychiatry, 1994. **51**(4): p. 309-317.
274. Simpson, H.B., et al., *Serotonin 2A receptors in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [11C] MDL 100907*. Biological psychiatry, 2011. **70**(9): p. 897-904.
275. Bandelow, B., et al., *Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2017. **18**(3): p. 162-214.
276. Stein, D.J., et al., *Obsessive-compulsive disorder*. Nature Reviews Disease Primers, 2019. **5**(1): p. 52.
277. Marazziti, D., et al., *The glutamate and the immune systems: new targets for the pharmacological treatment of OCD*. Current Medicinal Chemistry, 2018. **25**(41): p. 5731-5738.
278. Ducasse, D., et al., *D2 and D3 dopamine receptor affinity predicts effectiveness of antipsychotic drugs in obsessive-compulsive disorders: a metaregression analysis*. Psychopharmacology, 2014. **231**(18): p. 3765-3770.
279. Kalueff, A.V., et al., *Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience*. Nature Reviews Neuroscience, 2016. **17**(1): p. 45-59.
280. Goodman, W.K., et al., *Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder?* The Journal of clinical psychiatry, 1990.
281. Goodman, W.K., E.A. Storch, and S.A. Sheth, *Harmonizing the neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder*. American Journal of Psychiatry, 2021. **178**(1): p. 17-29.
282. Brennan, B.P., et al., *A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 2013. **73**(1): p. 24-31.
283. Stewart, S., et al., *Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1*.

- American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2013. **162**(4): p. 367-379.
284. Arnold, P.D., et al., *Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis*. Molecular psychiatry, 2018. **23**(5): p. 1181-1181.
 285. Marazziti, D., et al., *The cytokine profile of OCD: pathophysiological insights*. Int J Interferon Cytokine Mediat Res, 2015. **7**: p. 35-42.
 286. Kerr, D., et al., *The immune system and neuropsychiatric diseases*. International Review of Psychiatry, 2005. **17**(6): p. 443-449.
 287. Brambilla, F., L. Bellodi, and G. Perna, *Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with panic disorder: effect of alprazolam therapy*. Psychiatry research, 1999. **89**(1): p. 21-27.
 288. Dell'Osso, L., et al., *Depression, serotonin and tryptophan*. Current pharmaceutical design, 2016. **22**(8): p. 949-954.
 289. Kaplin, A.I., et al., *IL-6 induces regionally selective spinal cord injury in patients with the neuroinflammatory disorder transverse myelitis*. The Journal of clinical investigation, 2005. **115**(10): p. 2731-2741.
 290. Hinze-Selch, D. and T. Pollmächer, *In vitro cytokine secretion in individuals with schizophrenia: results, confounding factors, and implications for further research*. Brain, Behavior, and Immunity, 2001. **15**(4): p. 282-318.
 291. Maes, M., et al., *Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events*. Biological psychiatry, 1999. **45**(7): p. 833-839.
 292. Rapaport, M.H. and M.B. Stein, *Serum interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptor levels in generalized social phobia*. Anxiety, 1994. **1**(2): p. 50-53.
 293. Wilson, C.J., C.E. Finch, and H.J. Cohen, *Cytokines and cognition—the case for a head-to-toe inflammatory paradigm*. Journal of the American Geriatrics Society, 2002. **50**(12): p. 2041-2056.
 294. Cheyette, S.R. and J.L. Cummings, *Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 1995. **7**(2): p. 125-134.
 295. Marazziti, D., F. Mucci, and L.F. Fontenelle, *Immune system and obsessive-compulsive disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2018. **93**: p. 39-44.
 296. Murphy, T.K., M.W. Sajid, and W.K. Goodman, *Immunology of obsessive-compulsive disorder*. Psychiatric Clinics, 2006. **29**(2): p. 445-469.
 297. Swedo, S.E., et al., *Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever*. American Journal of Psychiatry, 1997. **154**(1): p. 110-112.
 298. Mercadante, M.T., et al., *The psychiatric symptoms of rheumatic fever*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(12): p. 2036-2038.
 299. Perlmutter, S.J., et al., *Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood*. The Lancet, 1999. **354**(9185): p. 1153-1158.
 300. Husby, G.v., et al., *Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever*. The Journal of experimental medicine, 1976. **144**(4): p. 1094-1110.

301. Baytunca, M.B., T. Donuk, and S. Erermis, *Evaluation of a Neuropsychiatric Disorder: From PANDAS to PANS and CANS*. Turk Psikiyatri Dergisi, 2016. **27**(2).
302. Chang, K., et al., *Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2015. **25**(1): p. 3-13.
303. Gerardi, D.M., et al., *PANDAS and Comorbid Kleine-Levin Syndrome*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2015. **25**(1): p. 93-98.
304. Murphy, T.K., et al., *Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2015. **25**(1): p. 14-25.
305. Toufexis, M.D., et al., *Disordered eating and food restrictions in children with PANDAS/PANS*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2015. **25**(1): p. 48-56.
306. Orefici, G., et al., *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS)*, in *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*, J.J. Ferretti, D.L. Stevens, and V.A. Fischetti, Editors. 2016, University of Oklahoma Health Sciences Center© The University of Oklahoma Health Sciences Center.: Oklahoma City (OK).
307. Dean, S.L. and H.S. Singer, *Treatment of Sydenham's chorea: a review of the current evidence*. Tremor and Other Hyperkinetic Movements, 2017. **7**.
308. Walker, K.G. and J.M. Wilmshurst, *An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions*. Therapeutic advances in neurological disorders, 2010. **3**(5): p. 301-309.
309. Lee, J.L., et al., *Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century*. Autoimmunity reviews, 2009. **9**(2): p. 117-123.
310. Cardoso, F., et al., *Persistent Sydenham's chorea*. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 1999. **14**(5): p. 805-807.
311. Betlazar, C., et al., *Cellular sources and regional variations in the expression of the neuroinflammatory marker translocator protein (TSPO) in the normal brain*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(9): p. 2707.
312. Kobayashi, M., et al., *11C-DPA-713 has much greater specific binding to translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain than 11C-(R)-PK11195*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2018. **38**(3): p. 393-403.
313. Ercan, T.E., et al., *Mycoplasma pneumoniae infection and obsessive-compulsive disease: a case report*. J Child Neurol, 2008. **23**(3): p. 338-40.
314. Snider, L.A., et al., *Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders*. Biological psychiatry, 2005. **57**(7): p. 788-792.
315. Latimer, M.E., et al., *Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2015. **25**(1): p. 70-75.
316. Brown, K.D., et al., *Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: an observational study of patients followed by an academic community-based*

- pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome clinic*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017. **27**(7): p. 619-628.
317. Dale, R.C., *Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2005. **47**(11): p. 785-791.
 318. Ravindran, A.V., et al., *Circulating lymphocyte subsets in obsessive compulsive disorder, major depression and normal controls*. Journal of affective disorders, 1999. **52**(1-3): p. 1-10.
 319. Hounie, A.G., et al., *Obsessive-compulsive spectrum disorders and rheumatic fever: a family study*. Biological psychiatry, 2007. **61**(3): p. 266-272.
 320. da Rocha, F.F., H. Correa, and A.L. Teixeira, *Obsessive-compulsive disorder and immunology: A review*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008. **32**(5): p. 1139-1146.
 321. Dinn, W.M., et al., *Obsessive-compulsive disorder and immunocompetence*. The International Journal of Psychiatry in Medicine, 2001. **31**(3): p. 311-320.
 322. Hoekstra, P.J. and R.B. Minderaa, *Tic disorders and obsessive-compulsive disorder: is autoimmunity involved?* International Review of Psychiatry, 2005. **17**(6): p. 497-502.
 323. Miguel, E.C., et al., *Obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 1995. **7**(4): p. 507-510.
 324. Placidi, G., et al., *Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients*. Neuropsychobiology, 1998. **38**(4): p. 222-225.
 325. Tinelli, E., et al., *Structural brain MR imaging changes associated with obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis*. American Journal of Neuroradiology, 2013. **34**(2): p. 305-309.
 326. Konuk, N., et al., *Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder*. Mediators of inflammation, 2007. **2007**.
 327. Nicholson, T.R., et al., *Prevalence of anti-basal ganglia antibodies in adult obsessive-compulsive disorder: cross-sectional study*. The British Journal of Psychiatry, 2012. **200**(5): p. 381-386.
 328. Sayyah, M., et al., *A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry research, 2011. **189**(3): p. 403-406.
 329. Marazziti, D., et al., *Immunological alterations in adult obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry, 1999. **46**(6): p. 810-4.
 330. Brambilla, F., et al., *Plasma interleukin-1 β and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders*. Biological psychiatry, 1997. **42**(11): p. 976-981.
 331. Denys, D., et al., *Decreased TNF- α and NK activity in obsessive-compulsive disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(7): p. 945-952.
 332. Kawikova, I., et al., *Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with tourette syndrome: a preliminary study*. Biological psychiatry, 2007. **61**(3): p. 273-278.
 333. Marazziti, D., et al., *Normalisation of immune cell imbalance after pharmacological treatments of patients suffering from obsessive-compulsive disorder*. Journal of psychopharmacology, 2009. **23**(5): p. 567-573.

334. Marazziti, D., et al., *Past, present and future drugs for the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Current medicinal chemistry, 2010. **17**(29): p. 3410-3421.
335. Marazziti, D., et al., *Latest advancements on serotonin and dopamine transporters in lymphocytes*. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2010. **10**(1): p. 32-40.
336. Lestage, J., et al., *The enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is induced in the mouse brain in response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen*. Brain, Behavior, and Immunity, 2002. **16**(5): p. 596-601.
337. Pacheco, R., et al., *Role of glutamate on T-cell mediated immunity*. Journal of neuroimmunology, 2007. **185**(1-2): p. 9-19.
338. Rotge, J., et al., *The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms*. Neuroscience, 2010. **165**(2): p. 408-417.
339. Bhattacharyya, S., et al., *Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(12): p. 2489-2496.
340. Pickering, M. and J.J. O'Connor, *Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus*. Progress in brain research, 2007. **163**: p. 339-354.
341. Albeni, B.C. and M.P. Mattson, *Evidence for the involvement of TNF and NF- κ B in hippocampal synaptic plasticity*. Synapse, 2000. **35**(2): p. 151-159.
342. De Mathis, M.A., et al., *Early onset obsessive-compulsive disorder with and without tics*. CNS spectrums, 2009. **14**(7): p. 362-370.
343. Hanna, G.L., et al., *Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands*. American journal of medical genetics, 2002. **114**(5): p. 541-552.
344. Himmerich, H., M. Berthold-Losleben, and T. Pollmächer, *The relevance of the TNF-alpha system in psychiatric disorders*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 2009. **77**(6): p. 334-345.
345. Lochner, C., et al., *Cluster analysis of obsessive-compulsive symptomatology: identifying obsessive-compulsive disorder subtypes*. Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences, 2008. **45**(3): p. 164.
346. Tükel, R., et al., *Influence of age of onset on clinical features in obsessive-compulsive disorder*. Depression and anxiety, 2005. **21**(3): p. 112-117.
347. Kirvan, C.A., et al., *Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea*. Nature medicine, 2003. **9**(7): p. 914-920.
348. Kirvan, C.A., et al., *Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea*. Autoimmunity, 2006. **39**(1): p. 21-29.
349. Goodman, W.K., et al., *Obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr Clin North Am, 2014. **37**(3): p. 257-67.
350. Storch, E.A., et al., *Florida obsessive-compulsive inventory: Development, reliability, and validity*. Journal of Clinical Psychology, 2007. **63**(12): p. 1265-1265.
351. Rapoport, J.L., *The Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder*. JAMA, 1988. **260**(19): p. 2888-2890.
352. Öztürk MO, U.B.ç.e.Ç.F., Kaplan İ, Özgen G, Öztürk MO, Rezaki M, Uluğ B(çevirenler), *Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması*. 1993, Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını.

353. de Vries, F.E., et al., *Tic-Related Versus Tic-Free Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical Picture and 2-Year Natural Course*. J Clin Psychiatry, 2016. **77**(10): p. e1240-e1247.
354. Hirschtritt, M.E., M.H. Bloch, and C.A. Mathews, *Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment*. Jama, 2017. **317**(13): p. 1358-1367.
355. Richter, P.M.A. and R.T. Ramos, *Obsessive-Compulsive Disorder*. Continuum (Minneap Minn), 2018. **24**(3, behavioral neurology and psychiatry): p. 828-844.
356. (WHO), W.H.O., *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*, World Health Organization (WHO) 2019/2021 <https://icd.who.int/browse11.2019/2021>.
357. Prado, H.d.S., et al., *Sensory Phenomena in Obsessive-Compulsive Disorder and Tic Disorders: A Review of the Literature*. CNS Spectrums, 2008. **13**(5): p. 425-432.
358. Cullen, B., et al., *Factor analysis of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale in a family study of obsessive-compulsive disorder*. Depress Anxiety, 2007. **24**(2): p. 130-8.
359. Olatunji, B.O., et al., *Disgust vulnerability and symptoms of contamination-based OCD: descriptive tests of incremental specificity*. Behav Ther, 2010. **41**(4): p. 475-90.
360. Hollander, E., et al., *Obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders: diagnostic and dimensional issues*. CNS spectrums, 2007. **12**(S3): p. 5-13.
361. Swets, M., et al., *The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates*. Schizophr Res, 2014. **152**(2-3): p. 458-68.
362. Pertusa, A., et al., *Refining the diagnostic boundaries of compulsive hoarding: a critical review*. Clin Psychol Rev, 2010. **30**(4): p. 371-86.
363. Lin, C.I., et al., *Punding following posterior cerebral artery infarction: a case report and literature review*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017. **13**: p. 981-985.
364. Zhang, G., et al., *Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease*. Front Aging Neurosci, 2014. **6**: p. 318.
365. Mendez, M.F., et al., *Compulsive behaviors as presenting symptoms of frontotemporal dementia*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1997. **10**(4): p. 154-7.
366. Perry, D.C., et al., *Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia*. Eur J Neurol, 2012. **19**(6): p. 911-7.
367. Fonseka, T.M., M.A. Richter, and D.J. Müller, *Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the experimental literature*. Curr Psychiatry Rep, 2014. **16**(11): p. 510.
368. McKeon, A., et al., *Unusual compulsive behaviors primarily related to dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13**(8): p. 516-9.
369. Seeman, P., *Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors*. Synapse, 2015. **69**(4): p. 183-9.
370. Brady, C.F., *Obsessive-compulsive disorder and common comorbidities*. J Clin Psychiatry, 2014. **75**(1): p. e02.

371. Lopez-Rodriguez, F., I. Gunay, and N. Glaser, *Obsessive compulsive disorder in a woman with left basal ganglia infarct: A case report*. Behav Neurol, 1997. **10**(2): p. 101-3.
372. Karnik, N.S., M. D'Apuzzo, and M. Greicius, *Non-fluent progressive aphasia, depression, and OCD in a woman with progressive supranuclear palsy: neuroanatomical and neuropathological correlations*. Neurocase, 2006. **12**(6): p. 332-8.
373. Pompanin, S., et al., *Late-onset OCD as presenting manifestation of semantic dementia*. Gen Hosp Psychiatry, 2012. **34**(1): p. 102.e1-4.
374. Potvin, O., et al., *Anxiety disorders, depressive episodes and cognitive impairment no dementia in community-dwelling older men and women*. Int J Geriatr Psychiatry, 2011. **26**(10): p. 1080-8.
375. Attiullah, N., J.L. Eisen, and S.A. Rasmussen, *Clinical Features of Obsessive-Compulsive Disorder*. Psychiatric Clinics of North America, 2000. **23**(3): p. 469-491.
376. Pollitt, J., *Natural history of obsessional states; a study of 150 cases*. Br Med J, 1957. **1**(5012): p. 194-8.
377. Eisen, J.L., et al., *Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study*. J Clin Psychiatry, 1999. **60**(5): p. 346-51; quiz 352.
378. Welner, A., et al., *Obsessive-compulsive neurosis: record, follow-up, and family studies. I. Inpatient record study*. Compr Psychiatry, 1976. **17**(4): p. 527-39.
379. Perugi, G., et al., *Episodic course in obsessive-compulsive disorder*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998. **248**(5): p. 240-4.
380. Gordon, A. and S.A. Rasmussen, *Mood-related obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar affective disorder*. J Clin Psychiatry, 1988. **49**(1): p. 27-8.
381. Chen, Y.W. and S.C. Dilsaver, *Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders*. Psychiatry Res, 1995. **59**(1-2): p. 57-64.
382. Cosoff, S.J. and R.J. Hafner, *The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder*. Aust N Z J Psychiatry, 1998. **32**(1): p. 67-72.
383. Krüger, S., et al., *Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder*. J Affect Disord, 1995. **34**(2): p. 117-20.
384. Steketee, G., et al., *Predictors of course in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res, 1999. **89**(3): p. 229-38.
385. Abramowitz, J.S. and E.B. Foa, *Worries and obsessions in individuals with obsessive-compulsive disorder with and without comorbid generalized anxiety disorder*. Behav Res Ther, 1998. **36**(7-8): p. 695-700.
386. Eapen, V., et al., *Obsessive compulsive symptoms in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder: differences by diagnosis and family history*. Am J Med Genet, 1997. **74**(4): p. 432-8.
387. Miguel, E.C., et al., *Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome*. Br J Psychiatry, 1997. **170**: p. 140-5.
388. Holzer, J.C., et al., *Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients*. Br J Psychiatry, 1994. **164**(4): p. 469-73.

389. Petter, T., M.A. Richter, and P. Sandor, *Clinical features distinguishing patients with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder from patients with obsessive-compulsive disorder without tics*. J Clin Psychiatry, 1998. **59**(9): p. 456-9.
390. Leckman, J.F., et al., *"Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome*. Am J Psychiatry, 1994. **151**(5): p. 675-80.
391. McElroy, S.L., K.A. Phillips, and P.E. Keck, Jr., *Obsessive compulsive spectrum disorder*. J Clin Psychiatry, 1994. **55 Suppl**: p. 33-51; discussion 52-3.
392. Fahy, T.A., A. Osacar, and I. Marks, *History of eating disorders in female patients with obsessive-compulsive disorder*. Int J Eat Disord, 1993. **14**(4): p. 439-43.
393. Yilmaz, Z., et al., *Examination of the shared genetic basis of anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder*. Mol Psychiatry, 2020. **25**(9): p. 2036-2046.
394. Kasvikis, Y.G., et al., *Past history of anorexia nervosa in women with obsessive-compulsive disorder*. International Journal of Eating Disorders, 1986. **5**(6): p. 1069-1075.
395. Thiel, A., et al., *Thirty-month outcome in patients with anorexia or bulimia nervosa and concomitant obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(2): p. 244-9.
396. Rothenberg, A., *Eating disorder as a modern obsessive-compulsive syndrome*. Psychiatry, 1986. **49**(1): p. 45-53.
397. Cassano, G.B., et al., *Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders*. The Journal of clinical psychiatry, 1998. **59** 2: p. 60-8.
398. Porto, L., et al., *A Profile of Obsessive-Compulsive Symptoms In Schizophrenia*. CNS Spectrums, 1997. **2**(3): p. 21-25.
399. Eisen, J.L., et al., *Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(2): p. 271-3.
400. Berman, I., et al., *Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia*. Compr Psychiatry, 1995. **36**(1): p. 6-10.
401. Bermanzohn P, S.S., *Comorbidity in schizophrenia. Presented at the 148th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. 1995: Miami.
402. Ws, F. and M. Th, *The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 1986. **143**: p. 437-441.
403. Jenike, M.A., et al., *Concomitant obsessive-compulsive disorder and schizotypal personality disorder*. Am J Psychiatry, 1986. **143**(4): p. 530-2.
404. Goodwin, D.W., S.B. Guze, and E. Robins, *Follow-up studies in obsessional neurosis*. Arch Gen Psychiatry, 1969. **20**(2): p. 182-7.
405. Eisen, J.L. and S.A. Rasmussen, *Obsessive compulsive disorder with psychotic features*. J Clin Psychiatry, 1993. **54**(10): p. 373-9.
406. Epping, E.A., et al., *Longitudinal Psychiatric Symptoms in Prodromal Huntington's Disease: A Decade of Data*. Am J Psychiatry, 2016. **173**(2): p. 184-92.
407. van Duijn, E., et al., *Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY)*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(12): p. 1411-8.
408. Videnovic, A., *Treatment of huntington disease*. Curr Treat Options Neurol, 2013. **15**(4): p. 424-38.
409. Cumming, T.B., et al., *The High Prevalence of Anxiety Disorders After Stroke*. Am J Geriatr Psychiatry, 2016. **24**(2): p. 154-60.

410. Diamond, A. and W.G. Ondo, *Resolution of severe obsessive--compulsive disorder after a small unilateral nondominant frontoparietal infarct*. Int J Neurosci, 2011. **121**(7): p. 405-7.
411. Ames, D., et al., *Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1994. **6**(2): p. 100-13.
412. Dell'Osso, B., et al., *Clinical features associated with increased severity of illness in tertiary clinic referred patients with obsessive compulsive disorder*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2017. **21**(2): p. 131-136.
413. Meier, S.M., et al., *Mortality Among Persons With Obsessive-Compulsive Disorder in Denmark*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(3): p. 268-274.
414. Perris, F., et al., *Duration of untreated illness predicts 3-year outcome in patients with obsessive-compulsive disorder: A real-world, naturalistic, follow-up study*. Psychiatry Research, 2021. **299**: p. 113872.
415. Altamura, A., et al., *Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study*. Schizophrenia Research, 2003. **60**(1): p. 47-55.
416. Bhullar, G., et al., *Untreated illness and recovery in clients of an early psychosis intervention program: a 10-year prospective cohort study*. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2018. **53**(2): p. 171-182.
417. Penttilä, M., et al., *Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis*. The British Journal of Psychiatry, 2014. **205**(2): p. 88-94.
418. Dell'Osso, B., et al., *Differences in duration of untreated illness, duration, and severity of illness among clinical phenotypes of obsessive-compulsive disorder*. CNS spectrums, 2015. **20**(5): p. 474-478.
419. Belloch, A., et al., *To seek advice or not to seek advice about the problem: the help-seeking dilemma for obsessive-compulsive disorder*. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 2009. **44**(4): p. 257-264.
420. Thornicroft, G., et al., *Key lessons learned from the INDIGO global network on mental health related stigma and discrimination*. World Psychiatry, 2019. **18**(2): p. 229-230.
421. Leichsenring, F., L. Sarrar, and C. Steinert, *Drop-outs in psychotherapy: a change of perspective*. World Psychiatry, 2019. **18**(1): p. 32.
422. Volpe, U., et al., *Pathways to mental health care in Italy: results from a multicenter study*. International Journal of Social Psychiatry, 2014. **60**(5): p. 508-513.
423. Birchwood, M., *Early intervention in schizophrenia: Theoretical background and clinical strategies*. British Journal of Clinical Psychology, 1992. **31**(3): p. 257-278.
424. McGorry, P.D., E. Killackey, and A. Yung, *Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions*. World psychiatry, 2008. **7**(3): p. 148.
425. Bloch, M.H., et al., *Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder*. Depression and anxiety, 2013. **30**(8): p. 716-722.
426. Eisen, J.L., et al., *Five-year course of obsessive-compulsive disorder: predictors of remission and relapse*. The Journal of clinical psychiatry, 2013. **74**(3): p. 7286.
427. Erzegovesi, S., et al., *Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder*. Journal of clinical psychopharmacology, 2001. **21**(5): p. 488-492.

428. Keeley, M.L., et al., *Clinical predictors of response to cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder*. Clinical psychology review, 2008. **28**(1): p. 118-130.
429. Slade, M. and A. Sweeney, *Rethinking the concept of insight*. World Psychiatry, 2020. **19**(3): p. 389.
430. Tükel, R., et al., *Clinical predictors of response to pharmacotherapy with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2006. **60**(4): p. 404-409.
431. Albert, U., et al., *Duration of untreated illness and response to SRI treatment in obsessive-compulsive disorder*. European Psychiatry, 2019. **58**: p. 19-26.
432. Dell'Osso, B., et al., *Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and remission in obsessive-compulsive disorder*. The world journal of biological psychiatry, 2010. **11**(1): p. 59-65.
433. Koran, L.M., et al., *Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(7 Suppl): p. 5-53.
434. Deacon, B.J. and J.S. Abramowitz, *Cognitive and behavioral treatments for anxiety disorders: A review of meta-analytic findings*. Journal of clinical psychology, 2004. **60**(4): p. 429-441.
435. Koran, L. and H. Simpson, *Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
436. Issari, Y., et al., *Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis*. J Clin Psychiatry, 2016. **77**(5): p. e605-11.
437. Fineberg, N.A., et al., *Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatment and beyond*. Aust N Z J Psychiatry, 2013. **47**(2): p. 121-41.
438. Furukawa, T.A., et al., *Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis*. Lancet Psychiatry, 2019. **6**(7): p. 601-609.
439. Mathews, C., *Obsessive-Compulsive Disorders*. Continuum (Minneap Minn), 2021. **27**(6): p. 1764-1784.
440. Hayasaka, Y., et al., *Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials*. J Affect Disord, 2015. **180**: p. 179-84.
441. Dold, M., et al., *Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2013. **16**(3): p. 557-574.
442. McDougle, C.J., et al., *Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics*. Archives of general psychiatry, 1994. **51**(4): p. 302-308.
443. Öst, L.-G., et al., *Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014*. Clinical psychology review, 2015. **40**: p. 156-169.
444. Simpson, H.B., et al., *Response versus remission in obsessive-compulsive disorder*. Journal of Clinical Psychiatry, 2006. **67**(2): p. 269-276.

445. Haghighi, M., et al., *In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant memantine improved symptoms in inpatients suffering from refractory obsessive-compulsive disorders (OCD)*. Psychopharmacology (Berl), 2013. **228**(4): p. 633-40.
446. Shetti, C.N., et al., *Clinical predictors of drug nonresponse in obsessive-compulsive disorder*. J Clin Psychiatry, 2005. **66**(12): p. 1517-23.
447. Aronson, J.P., H.A. Katnani, and E.N. Eskandar, *Neuromodulation for obsessive-compulsive disorder*. Neurosurg Clin N Am, 2014. **25**(1): p. 85-101.
448. Hanisch, F., et al., *Maintenance electroconvulsive therapy for comorbid pharmacotherapy-refractory obsessive-compulsive and schizoaffective disorder*. Eur J Med Res, 2009. **14**(8): p. 367-8.
449. Gomes, P.V., et al., *A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012. **24**(4): p. 437-43.
450. Lipsman, N., P. Giacobbe, and A.M. Lozano, *Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder: neurocircuitry and clinical experience*. Handb Clin Neurol, 2013. **116**: p. 245-50.
451. Nair, G., et al., *The anteromedial GPi as a new target for deep brain stimulation in obsessive compulsive disorder*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(5): p. 815-21.
452. Association, A.P., *Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd.pdf. Published July 2007. Accessed July 21, 2021. .
453. Excellence, N.I.f.H.a.C., *Obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment*. nice.org.uk/guidance/cg31. Published November 29, 2005. Accessed July 21, 2021. .
454. Greist, J.H., et al., *WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults*. CNS Spectr, 2003. **8**(8 Suppl 1): p. 7-16.
455. Parkin, J. and B. Cohen, *An overview of the immune system*. The Lancet, 2001. **357**(9270): p. 1777-1789.
456. Metchnikoff, E., *Sur la lutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes*. Ann. Inst. Pasteur, 1887. **1**: p. 321-336.
457. Delves, P.J. and I.M. Roitt, *The immune system*. New England journal of medicine, 2000. **343**(1): p. 37-49.
458. Ransohoff, R.M. and M.A. Brown, *Innate immunity in the central nervous system*. The Journal of clinical investigation, 2012. **122**(4): p. 1164-1171.
459. O'Connell, P.J., et al., *A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells*. Blood, 2006. **107**(3): p. 1010-1017.
460. Shapiro-Shelef, M. and K. Calame, *Regulation of plasma-cell development*. Nature Reviews Immunology, 2005. **5**(3): p. 230-242.
461. Baganz, N.L. and R.D. Blakely, *A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin*. ACS Chem Neurosci, 2013. **4**(1): p. 48-63.
462. Ziad Kronfol, M.D. , and Daniel G. Remick, M.D., *Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(5): p. 683-694.

463. Connor, T.J. and B.E. Leonard, *Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders*. Life sciences, 1998. **62**(7): p. 583-606.
464. Licinio, J. and M.-L. Wong, *The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection*. Molecular psychiatry, 1999. **4**(4): p. 317-327.
465. Penninx, B.W., et al., *Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study*. Biological psychiatry, 2003. **54**(5): p. 566-572.
466. Chakraborty, S., et al., *The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1826**(1): p. 129-69.
467. Kjeldsen, L., J.B. Cowland, and N. Borregaard, *Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology, 2000. **1482**(1): p. 272-283.
468. Flower, D.R., *The lipocalin protein family: structure and function*. Biochemical Journal, 1996. **318**(1): p. 1-14.
469. Flower, D.R., A.C.T. North, and T.K. Attwood, *Mouse oncogene protein 24p3 is a member of the Lipocalin protein family*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1991. **180**(1): p. 69-74.
470. Kjeldsen, L., et al., *Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase*. Journal of Biological Chemistry, 1993. **268**(14): p. 10425-10432.
471. Hraba-Renevey, S., Turler, H., Kress, M., Salomon, C., Weil, R., *SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism*. Oncogene, 1989. **4**(5): p. 601-608.
472. Liu, Q. and M. Nilsen-Hamilton, *Identification of a new acute phase protein*. J Biol Chem, 1995. **270**(38): p. 22565-70.
473. Chan, Y.-L., V. Paz, and I.G. Wool, *The primary structure of rat α_2 globulin-related protein*. Nucleic Acids Research, 1988. **16**(23): p. 11368-11368.
474. Stoesz, S.P., Gould, M.N., *Overexpression of neu-related lipocalin (NRL) in neu-initiated but not ras or chemically initiated rat mammary carcinomas*. Oncogene, 1995. **11**(11): p. 2233-2241.
475. Flower, D.R., A.C. North, and T.K. Attwood, *Structure and sequence relationships in the lipocalins and related proteins*. Protein Sci, 1993. **2**(5): p. 753-61.
476. Triebel, S., et al., *A 25 kDa α_2 -microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase*. FEBS Letters, 1992. **314**(3): p. 386-388.
477. Chan, P., et al., *Comparative Mapping of Lipocalin Genes in Human and Mouse: The Four Genes for Complement C8 γ Chain, Prostaglandin-d-Synthase, Oncogene-24P3, and Progesterone-Associated Endometrial Protein Map to HSA9 and MMU2*. Genomics, 1994. **23**(1): p. 145-150.
478. Xu, S.Y., et al., *Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 1994. **54**(5): p. 365-376.

479. Kjeldsen, L., et al., *Isolation and Characterization of Gelatinase Granules From Human Neutrophils*. Blood, 1994. **83**(6): p. 1640-1649.
480. Kjeldsen, L., et al., *Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Matrix Protein of Specific Granules in Human Neutrophils*. Blood, 1994. **83**(3): p. 799-807.
481. Cowland, J.B. and N. Borregaard, *Molecular Characterization and Pattern of Tissue Expression of the Gene for Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from Humans*. Genomics, 1997. **45**(1): p. 17-23.
482. Friedl, A., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression*. Histochemical Journal, 1999. **31**(7): p. 433-441.
483. Nielsen, B.S., et al., *Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases*. Gut, 1996. **38**(3): p. 414.
484. Konttinen, Y., et al., *Matrix metalloproteinase (MMP)-9 type IV collagenase/gelatinase implicated in the pathogenesis of Sjögren's syndrome*. Matrix Biology, 1998. **17**(5): p. 335-347.
485. Ingman, T., et al., *Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients*. Journal of Clinical Periodontology, 1994. **21**(1): p. 26-31.
486. Keatings, V.M. and P.J. Barnes, *Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(2): p. 449-53.
487. Finlay, G.A., et al., *Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients*. Thorax, 1997. **52**(6): p. 502-506.
488. Nielsen, O.H., et al., *Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis*. The American Journal of Gastroenterology, 1999. **94**(10): p. 2923-2928.
489. Lollike, K., et al., *Lysozyme in human neutrophils and plasma. A parameter of myelopoietic activity*. Leukemia, 1995. **9**(1): p. 159-164.
490. Axelsson, L., M. Bergenfeldt, and K. Ohlsson, *Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin*. Scand J Clin Lab Invest, 1995. **55**(7): p. 577-88.
491. Magnusson, N.E., et al., *Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is associated with kidney function in uraemic patients before and after kidney transplantation*. BMC nephrology, 2012. **13**(1): p. 1-8.
492. Pedersen, K.R., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): validation of commercially available ELISA*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2010. **70**(5): p. 374-382.
493. Goetz, D.H., et al., *The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition*. Mol Cell, 2002. **10**(5): p. 1033-43.
494. Mishra, J., et al., *Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury*. Journal of the American Society of Nephrology, 2003. **14**(10): p. 2534.
495. Gwira, J.A., et al., *Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro*. Journal of Biological Chemistry, 2005. **280**(9): p. 7875-7882.

496. Yang, J., et al., *An iron delivery pathway mediated by a lipocalin*. Molecular cell, 2002. **10**(5): p. 1045-1056.
497. Mishra, J., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery*. The Lancet, 2005. **365**(9466): p. 1231-1238.
498. Kùmpers, P., et al., *Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. R9.
499. Mishra, J., et al., *Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin*. Journal of the American Society of Nephrology, 2004. **15**(12): p. 3073-3082.
500. Dekens, D.W., et al., *Lipocalin 2 as a link between ageing, risk factor conditions and age-related brain diseases*. Ageing Research Reviews, 2021. **70**: p. 101414.
501. Mallbris, L., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin*. Exp Dermatol, 2002. **11**(6): p. 584-91.
502. Nomura, I., et al., *Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **112**(6): p. 1195-202.
503. Ding, L., et al., *Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis*. Circ J, 2010. **74**(3): p. 523-30.
504. Landrø, L., et al., *Decreased serum lipocalin-2 levels in human immunodeficiency virus-infected patients: increase during highly active anti-retroviral therapy*. Clin Exp Immunol, 2008. **152**(1): p. 57-63.
505. te Boekhorst, B.C., et al., *Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics*. Cardiovasc Res, 2011. **89**(3): p. 680-8.
506. Sahinarslan, A., et al., *Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease*. Coron Artery Dis, 2011. **22**(5): p. 333-8.
507. Tan, B.K., et al., *Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin*. Diabetes Care, 2009. **32**(1): p. 129-31.
508. D'Anna, R., et al., *First trimester serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gestational diabetes*. Diabet Med, 2009. **26**(12): p. 1293-5.
509. D'Anna, R., et al., *Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(12): p. 1370-3.
510. Wang, Y., et al., *Lipocalin-2 Is an Inflammatory Marker Closely Associated with Obesity, Insulin Resistance, and Hyperglycemia in Humans*. Clinical Chemistry, 2007. **53**(1): p. 34-41.
511. Bykov, I., et al., *Effect of chronic ethanol consumption on the expression of complement components and acute-phase proteins in liver*. Clin Immunol, 2007. **124**(2): p. 213-20.
512. Ouchi, Y., Y. Kubota, and C. Ito, *Serial Analysis of Gene Expression in Methamphetamine- and Phencyclidine-Treated Rodent Cerebral Cortices: Are*

- There Common Mechanisms?* Annals of the New York Academy of Sciences, 2004. **1025**(1): p. 57-61.
513. Barresi, V., G. Tuccari, and G. Barresi, *NGAL immunohistochemical expression in brain primary and metastatic tumors*. Clin Neuropathol, 2010. **29**(5): p. 317-22.
 514. Bartsch, S. and H. Tschesche, *Cloning and expression of human neutrophil lipocalin cDNA derived from bone marrow and ovarian cancer cells*. FEBS Letters, 1995. **357**(3): p. 255-259.
 515. Furutani, M., et al., *Identification of a neutrophil gelatinase-associated lipocalin mRNA in human pancreatic cancers using a modified signal sequence trap method*. Cancer Letters, 1998. **122**(1-2): p. 209-214.
 516. Bauvois, B. and S.A. Susin, *Revisiting Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Cancer: Saint or Sinner?* Cancers (Basel), 2018. **10**(9).
 517. Tong, Z., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel suppressor of invasion and angiogenesis in pancreatic cancer*. Cancer Res, 2008. **68**(15): p. 6100-8.
 518. Iannetti, A., et al., *The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(37): p. 14058-63.
 519. Bauvois, B., et al., *Relation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Overexpression to the Resistance to Apoptosis of Tumor B Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Cancers (Basel), 2020. **12**(8).
 520. Ferreira, A.C., et al., *Lipocalin-2 regulates adult neurogenesis and contextual discriminative behaviours*. Mol Psychiatry, 2018. **23**(4): p. 1031-1039.
 521. Kang, S.S., et al., *Lipocalin-2 protects the brain during inflammatory conditions*. Mol Psychiatry, 2018. **23**(2): p. 344-350.
 522. Wu, Z.L., et al., *Comparative analysis of cortical gene expression in mouse models of Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2006. **27**(3): p. 377-86.
 523. Bawa, K.K., et al., *A peripheral neutrophil-related inflammatory factor predicts a decline in executive function in mild Alzheimer's disease*. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 84.
 524. Kim, J.-H., et al., *Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia*. Glia, 2017. **65**(9): p. 1471-1490.
 525. Mike, E.V., et al., *Lipocalin-2 is a pathogenic determinant and biomarker of neuropsychiatric lupus*. J Autoimmun, 2019. **96**: p. 59-73.
 526. Ojeda-Juárez, D., et al., *Lipocalin-2 mediates HIV-1 induced neuronal injury and behavioral deficits by overriding CCR5-dependent protection*. Brain, Behavior, and Immunity, 2020. **89**: p. 184-199.
 527. Vichaya, E.G., et al., *Lipocalin-2 is dispensable in inflammation-induced sickness and depression-like behavior*. Psychopharmacology (Berl), 2019. **236**(10): p. 2975-2982.
 528. Naudé, P.J.W., et al., *Sex-specific associations between Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cognitive domains in late-life depression*. Psychoneuroendocrinology, 2014. **48**: p. 169-177.
 529. Zhou, J., et al., *Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify Inflammatory Biomarkers of a Response to Escitalopram in Patients With Major Depressive Disorder*. Front Psychiatry, 2021. **12**: p. 593710.

530. First MB, W.J., Karg RS, Spitzer RL New York: New York State Psychiatric Institute., *Structured Clinical Interview for DSM-V Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV)*. 2015, Washington DC: American Psychiatric Association.
531. Bayad, S., et al., *DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin (SCID-5) Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirliği*. 2018.
532. Karamustafaloğlu, K., et al., *Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması*. Bursa Savaş Ofset, 1993. **86**.
533. Stroop, J.R., *Studies of interference in serial verbal reactions*. Journal of Experimental Psychology, 1935. **18**(6): p. 643-662.
534. Karakaş, S., Erdoğan Bakar, E., Doğutepe Dinçer, E., *Bilnot-Yetişkin (Cilt I): Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları*. 2013, Konya: Eğitim Yayınevi.
535. Jensen, A.R., *Scoring the Stroop Test*. Acta Psychologica, 1965. **24**(5): p. 398-408.
536. A, R., *L' examen Clinique en Psychologie (second ed)*. 1970, Paris: Presses Universitaires de France.
537. Genç-Açıkgöz D, K.S., *AVLT'nin Türk diline uyarlanmasına ilişkin bir çalışma. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi*. 1996: İstanbul.
538. Gross, J.J., *Antecedent- and response-focused emotion regulation: Divergent consequences for experience, expression, and physiology*. Journal of Personality and Social Psychology, 1998. **74**(1): p. 224-237.
539. Garnefski, N., V. Kraaij, and P. Spinhoven, *Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems*. Personality and Individual Differences, 2001. **30**(8): p. 1311-1327.
540. Onat, O.v.O., M., *Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları*. M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi 2010. **31**: p. 123 - 143.
541. Karakas S. , E.B.E., Doğutepe Dinçer E., *Bilnot - Yetişkin-Yetişkinlerde Stroop TBAG Test Formu Süre Puanları için Norm Değerleri*. Vol. Cilt II. 2013, Konya: Eğitim Kitabevi Yayınları.
542. Fontenelle, L.F. and G. Hasler, *The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(1): p. 1-15.
543. Breslau, J., et al., *A multinational study of mental disorders, marriage, and divorce*. Acta Psychiatr Scand, 2011. **124**(6): p. 474-86.
544. O'Connor, J., R. Fuller, and M. Fell, *Interpersonal disturbance in OCD and its place in the professional consultation*. Irish Journal of Psychological Medicine, 2004. **21**(3): p. 104-109.
545. Riggs, D.S., H. Hiss, and E.B. Foa, *Marital distress and the treatment of Obsessive Compulsive Disorder*. Behavior Therapy, 1992. **23**(4): p. 585-597.
546. Abbey, R.D., J.R. Clopton, and J.D. Humphreys, *Obsessive-compulsive disorder and romantic functioning*. Journal of Clinical Psychology, 2007. **63**(12): p. 1181-1192.
547. Wheaton, M., et al., *Characterizing the hoarding phenotype in individuals with OCD: associations with comorbidity, severity and gender*. J Anxiety Disord, 2008. **22**(2): p. 243-52.
548. Besiroglu, L., et al., *Longitudinal assessment of symptom and subtype categories in obsessive-compulsive disorder*. Depression and Anxiety, 2007. **24**(7): p. 461-466.

549. Hisato Matsunaga , M.D., Ph.D. , et al., *Symptom Structure in Japanese Patients With Obsessive-Compulsive Disorder*. American Journal of Psychiatry, 2008. **165**(2): p. 251-253.
550. Mataix-Cols, D., M.C. Rosario-Campos, and J.F. Leckman, *A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(2): p. 228-38.
551. Nakao, T., et al., *Duration effect of obsessive–compulsive disorder on cognitive function: a functional MRI study*. Depression and Anxiety, 2009. **26**(9): p. 814-823.
552. Martínez-Esparza, I.C., et al., *Executive Functioning and Clinical Variables in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder*. Brain Sci, 2021. **11**(2).
553. Gross-Isseroff, R., et al., *Alternation learning in obsessive-compulsive disorder*. Biol Psychiatry, 1996. **39**(8): p. 733-8.
554. Deckersbach, T., et al., *The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder*. Psychotherapy and psychosomatics, 2000. **69**(2): p. 101-107.
555. Sawamura, K., et al., *Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2005. **59**(5): p. 527-532.
556. Eichholz, A., et al., *Self-compassion and emotion regulation difficulties in obsessive–compulsive disorder*. Clinical Psychology & Psychotherapy, 2020. **27**(5): p. 630-639.
557. Fergus, T.A. and J.R. Bardeen, *Emotion regulation and obsessive–compulsive symptoms: A further examination of associations*. Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 2014. **3**(3): p. 243-248.
558. Versace, A., et al., *Reduced focal fiber collinearity in the cingulum bundle in adults with obsessive-compulsive disorder*. Neuropsychopharmacology, 2019. **44**(7): p. 1182-1188.
559. Thorsen, A.L., et al., *Emotion Regulation in Obsessive-Compulsive Disorder, Unaffected Siblings, and Unrelated Healthy Control Participants*. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2019. **4**(4): p. 352-360.
560. Karakas, H.M., *Kognitif nöroradyolojik yöntem ve yaklaşımlar: Multidisipliner Yaklaşımla Beyin ve Kognisyon (edt) by S Karakaş, H Aydın, C Erdemir, Ç Özesmi*. 2000, Ankara: Çizgi Tıp.
561. Raposo-Lima, C., et al., *Elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin among OCD patients: an exploratory study*. BMC Psychiatry, 2021. **21**(1): p. 272.
562. Maurizi, A., et al., *Lipocalin 2 serum levels correlate with age and bone turnover biomarkers in healthy subjects but not in postmenopausal osteoporotic women*. Bone Rep, 2021. **14**: p. 101059.
563. De la Chesnaye, E., et al., *[Gender differences in lipocalin 2 plasmatic levels are correlated with age and the triglyceride/high-density lipoprotein ratio in healthy individuals]*. Gac Med Mex, 2016. **152**(5): p. 612-617.
564. Bennett, M.R., et al., *Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers*. Pediatr Nephrol, 2015. **30**(4): p. 677-85.
565. Huang, H.L., S.T. Chu, and Y.H. Chen, *Ovarian steroids regulate 24p3 expression in mouse uterus during the natural estrous cycle and the preimplantation period*. J Endocrinol, 1999. **162**(1): p. 11-9.

566. Kasik, J.W. and E.J. Rice, *An increase in expression of the lipocalin 24p3 is found in mouse uterus coincident with birth*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1995. **173**(2): p. 613-617.
567. Liu, Q., J. Ryon, and M. Nilsen-Hamilton, *Uterocalin: a mouse acute phase protein expressed in the uterus around birth*. Mol Reprod Dev, 1997. **46**(4): p. 507-14.
568. Gouweleeuw, L., et al., *Differences in the association between behavior and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in male and female rats after coronary artery ligation*. Physiol Behav, 2016. **163**: p. 7-16.
569. Meyers, K., et al., *Lipocalin-2 deficiency may predispose to the progression of spontaneous age-related adiposity in mice*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 14589.
570. Latoch, E., et al., *Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors*. Cancer Chemother Pharmacol, 2020. **86**(6): p. 741-749.
571. Li, D., et al., *Lipocalin-2 Variants and Their Relationship With Cardio-Renal Risk Factors*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 781763.
572. Karakas S. , E.B.E., Doğutepe Dinçer E., *Bilnot - Yetişkin- Geçerlilik Araştırmaları*. 2013, Eğitim Kitabevi Yayınları: Konya. p. 98- 102.

8. ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi ve Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla seyreden, işlevsellikte bozulmaya neden olan, toplumsal maliyeti yüksek, kronik bir bozukluktur. Yaşam boyu yaygınlığı %1,9-3,3 arasında değişir. Diğer psikopatolojilere göre; tedavi arayışı düşük, tedaviye direnç yüksektir. Çalışmamızda OKB hastalarında inflamatuvar bir molekül olan lipokalin-2 (LCN-2)'nin bilişsel işlevler ile ilişkisini incelemeyi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık.

Psikiyatri polikliniğine başvuran 50 OKB hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer 50 sağlıklı gönüllü, kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm katılımcılar araştırmacı psikiyatrist tarafından görüşmeye alındı. Bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla; Stroop TBAG Testi, İşitsel-Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test - AVLT), Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği (BDDÖ) uygulandı. Hastaların ve sağlıklı kontrollerin lökosit sayısı (WBC), nötrofil yüzdesi (%Neu), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve serum LCN-2 düzeyleri ölçüldü. Bilişsel test sonuçları, serum LCN-2 ve nötrofil ilişkili hemogram parametre düzeyleri korelasyon analizine tabi tutuldu.

Sağlıklı kontrol grubuna göre, OKB hastalarında serum LCN-2 düzeyinin, %Neu ve NLO değerlerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Nöropsikolojik test sonuçlarına göre; hastaların dikkat, bilgi işleme hızı, yanıt inhibisyonu, tepkiyi değiştirebilme ve öğrenme/serbest hatırlama türü bellek işlevlerinin kontrollerden daha düşük olduğu sonucuna ulaştık. Aynı zamanda hastaların bilişsel duygu düzenleme becerilerinin

kontrollere göre daha uyumsuz olduğunu gösterdik. Ancak hastalarda serum LCN-2 düzeyi ile bilişsel işlev eksiklikleri arasında ilişki olduğuna dair kanıt bulamadık.

Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile OKB hastalarında LCN-2 ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımız, OKB etiyopatogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığına kanıt sağlamaktadır. Aynı zamanda sonuçlarımız, yeni ilaç geliştirme çalışmaları için iyi bir seçenek olarak LCN-2'yi işaret etmektedir. OKB'ye bağlı bilişsel bozulmanın LCN-2 ile ilişkisini aydınlatmak için toplum temelli, daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler:Obsesif kompulsif bozukluk, lipokalin-2, bilişsel işlevler

9. ABSTRACT

The Relationship Between Serum Lipocalin-2 Levels and Cognitive Functions in Patients with Obsessive Compulsive Disorder and Compared with Healthy

Obsessive compulsive disorder (OCD) is a chronic disorder with high public cost, causing impairment in functionality, accompanied by obsessions or compulsions. OKB's lifetime prevalence varies between 1,9-3,3%. According to other psychiatric disorders; treatment seeking is less, treatment resistance is high. In our study, we aimed to examine the relationship of lipocalin-2 (LCN-2), an inflammatory molecule, with cognitive functions in OCD patients and compared with healthy controls.

50 OCD patients who applied to the psychiatry outpatient clinic were included in the study. As the control group, 50 healthy volunteers who were similar to the patients in terms of age, gender and education level were determined. All participants were interviewed by the research psychiatrist. Stroop TBAG Test, Auditory Verbal Learning Test, and Cognitive Emotion Regulation Scale was applied to assess cognitive functions. Leukocyte value (WBC), percentage of neutrophils (%Neu), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and serum LCN-2 levels were measured in patients and healthy controls. Correlation analysis was performed with neuropsychological test results, serum LCN-2 and neutrophil related hemogram parameter levels.

We found that serum LCN-2 levels, %Neu and NLR values were higher in OCD patients compared to the healthy control group. According to neuropsychological test results; we concluded that patients' attention, information processing speed, response inhibition, ability to change response, and learning/free recall type memory functions are lower than controls. And we showed that patients' cognitive emotion regulation skills were

more maladaptive than controls. However, we did not find any evidence of a relationship between serum LCN-2 level and cognitive dysfunction in patients.

To our knowledge, our study is the first to examine the relationship between LCN-2 and cognitive functions in OCD patients. Our findings provide evidence that inflammatory processes are involved in the pathogenesis of OCD. On the other hand, our results show that LCN-2 is a convenient option for new drug development studies. Population-based studies with larger samples are needed to clarify the relationship between cognitive impairment and LCN-2 in OCD patients.

Keywords: Obsessive compulsive disorder, lipocalin-2, cognitive functions

10. EKLER

Ek – 1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi ve Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılması,			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞIHAN/KIRIKKALE			
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733			
	FAKS	0 318 224 07 86			
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şadiye Visal BUTURAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Psikiyatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi ve Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılması,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Ekim 2021	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (2 Adet)	Ekim 2021	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLUŞU RAPOR FORMU	Ekim 2021	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BAŞVURU FORMU	Ekim 2021	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SİGORTA
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	ILAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 16/03	Tarih: 05.10.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki			Katılım	İmza
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Aydanur EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi ve Sağlıklı Gönüllüler ile Karşılaştırılması,						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
Doç. Dr. Mehmet Küçük DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Oğuz EROĞLU	Acil Tıp	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Nesrin BÜYÜK TÖRTÜP GÖKAÇINAR	Göz Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Uzman Dr. Hüseyin KANDI MİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐
Dr. Öğrt. Üyesi Funda Bulut ARIKAN	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐
Uzr. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek – 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta)

“İLAÇ DIŞI / GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK OLAN “HASTALAR” İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi Ve Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde “Obsesif Kompulsif Bozukluk” hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Doç. Dr. Şadiye Visal Buturak sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Araştırmanın Amacı,obsesif kompulsif bozukluk tanısı olan kişilerin kanlarındaki bazı maddelerin düzeylerini incelemek, obsesif-kompulsif bozukluğun oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bu maddelerin düzeyleri ile kişilerin günlük yaşamdaki becerileri üzerine etkisini değerlendirmek ve hastalığa sahip olmayan bireylerle arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.
- Bu amaçla çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış 50 kişinin alınması planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Çalışma yöntemi:Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin(alışılmış) tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden daha önce alınmış olan kanda (5 ml) "lipokalin-2" isimli maddenin düzeyi biyokimya laboratuvarında ölçülecektir. Aynı zamanda sizin işitsel-görsel öğrenme ve duygu düzenleme becerilerinizi değerlendirmek için size kağıt-kalem ile yapılacak testler uygulanacaktır. Araştırmanın öngörülen süresi 6 ayla 1 yıl arasında olarak planlanmıştır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin(alışılmış) tetkik ve tedavi işlemlerinizi sırasında sizden alınan kandan elde edilmiş materyallerle yapılacak bir çalışma olması ve başka bir girişim yapılmaması sebebiyle bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Psikiyatrik bozukluklarda, tanı değerlendirmesi ve mevcut tanının günlük becerilerdeki etkisini değerlendirmek amaçlı çeşitli maddelerin kan değerleri araştırılmıştır.

Bu çalışma, ‘lipocalin-2’ isimli maddeninkandaki düzeyi ile obsesif kompulsif bozukluk tanısı, bozukluğun derecelendirilmesi, bozukluğun günlük becerilere etkisini ortaya koymayı amaçlaması açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Öznur ARSLAN

GÖREVİ: Araş. Gör. Doktor

TELEFON:

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında, Dr.Öznur ARSLAN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).*

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Öznur ARSLAN'ı numaralı telefonda arayabileceğimi ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden kendisine ulaşabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı: Öznur ARSLAN, Araştırma Görevlisi Doktor

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

Ek – 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı Kontrol)

“İLAÇ DIŞI / GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA YER ALACAK OLAN “GÖNÜLLÜLER” İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fakültemizde, Doç. Dr. Şadiye Visal Buturak’ın sorumlu araştırmacısı olduğu, “Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Bilişsel İşlevlerle İlişkisi Ve Sağlıklı Gönüllüler İle Karşılaştırılması” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı obsesif kompulsif bozukluk tanısı olan kişilerin kanlarındaki bazı maddelerin düzeylerini incelemek, obsesif-kompulsif bozukluğun oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bu maddelerin düzeyleri ile kişilerin günlük yaşamdaki becerileri üzerine etkisini değerlendirmek ve hastalığa sahip olmayan bireylerle (Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Dahiliye Polikliniği’ne başvurup rutin kan tetkiki istenmiş kişilerden gönüllü olan ve DSM-5 e göre yapılandırılmış klinik görüşme SCID-5’e göre yapılan psikiyatrik değerlendirme sonrası psikiyatrik tanısı olmayan sağlıklı gönüllü bireyler çalışmaya alınacaktır.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, çalışma konusunu oluşturan hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin de (*veya/duruma göre diğer bireylerin de*) katılımına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, hastaneye gelme nedeniniz için yapılan rutin (alışılmış) işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, rutin (alışılmış) tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (5ml) ‘lipokalin-2’ isimli maddenin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.

Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır ve gönüllülük esasına dayalıdır. Eğer katılmak istemez iseniz hastanedeki rutin tetkik ve tedaviniz devam edecektir. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

KÜTF Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Öznur ARSLAN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “kontrol grubu” olarak çalışmaya katılmayı ve bana ait olan kan örneğinin kullanımına ve bu örnekten elde edilecek olan serum örneklerinin saklanması için gerekli biyokimyasal işlemlere izin veriyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Öznur ARSLAN’ı numaralı telefonda arayabileceğimi ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden kendisine ulaşabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Öznur ARSLAN, Araştırma Görevlisi Doktor

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Ek – 4:Sosyodemografikve Klinik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

1.Ad-soyad:

Tarih:

2.Cinsiyeti: (1) Erkek (2) Kadın

3. Yaşı:

4.Medeni durum: (1) Bekar (2) Evli (3)Boşanmış/Ayrı (4)Dul(Eşi hayatta değil)

5.Eğitim Seviyeniz(yıl):

6. Mesleği-İşi:(1)Çalışmıyor(2)Ev hanımı (3)İşçi (4) Memur (5) Emekli (6) Öğrenci (7) Diğer

7. Yaşadığınız Yer:(1) Köy-Kasaba (2) İlçe (3) İl (4) Diğer

8. Birlikte Yaşadığı Kişiler: (1) Tek başına(2) Aile üyelerinden biriyle(3)Çekirdek aile(anne-baba-çocuklar) (4) Geniş aile(A-B-Ç ve aile büyükleri-kardeşler) (5)Arkadaş/partner

9. Alışkanlıkları: (0)Yok (1) Sigara (2) Alkol(3) Sigara+alkol (4) Uyuşturucu Madde:..... (5) İlaç:.....

10. İlk tanı aldığı yaş:

11.Belirtilerin başlaması ile ilk psikiyatrik başvuru arasında geçen süre:

12. Hastalık süresi (klinik olarak anlamlı belirtilerin başladığı tarihten bugüne kadar yıl olarak geçen süre):

13.Şu anda psikiyatrik tedavi görüyor musunuz? (0) Hayır (1) Evet

15. Daha önce psikiyatrik tedavi gördünüz mü? (0) Hayır (1) Evet

14. Şu anda kullanmakta olduğu psikiyatrik ilaçlar:

15. Daha önce kullanmış olduğu psikiyatrik ilaçlar:

16. Klomipramin kullanım öyküsü: (0) Hayır (1) Evet

16.Düzenli psikofarmakolojik tedavi süresi:.....

17. Kontrol muayenelerinize düzenli gelir misiniz? (0) Hayır (1) Evet

18. Hastaneye yatış öyküsü: (1) Yok (2) Var **Hastaneye yatış sayısı:**

19. Birinci veya ikinci derece akrabalarınızda psikiyatrik hastalık tanısı almış olan var mı?

(0) Hayır (1) Evet (yakınlık derecesi, kim olduğu, tanısı.....)

23. Hastanın klinik içgörüsü:

(0) İyi (1) Kötü (2) Yok

24. Hastalık semptom profili:

(0) Saldırganlık obsesyonları ve ilişkili kompulsiyonlar

(1) Cinsel obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar

(2) Dini obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar

(3) Kirlenme obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları

(4) Simetri – düzen obsesyonları ve sayma, tekrarlama, sıralama kompulsiyonları

(5) İstifleme obsesyonları ve kompulsiyonları

(6) Patolojik kuşku ve kontrol kompulsiyonları

(7) Bedensel obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar

(8) Diğer (.....)

25. Sürekli tedavi gerektiren bedensel hastalık tanınız var mı?

(0) Hayır (1) Evet (tanı:.....)

26. Sürekli kullanmak zorunda olduğunuz psikiyatri dışı ilacınız var mı?

(0) Hayır (1) Evet (tanı:.....)

Ek – 5: DSM5 Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi(SCID 5)

TANILAR

	Şuanda	Yaşam boyu
DUYGUDURUMEPIZODLARI		
Major depresif epizod	? - +	? - +
Manikepizod	? - +	? - +
Hipomanik Epizod	? - +	? - +
Distimik bozukluk	? - +	? - +
Genel tıbbi durumabağılı duygudurumbozukluğu	? - +	? - +
Maddekullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu	? - +	? - +
PSIKOTIKSEMPTOMLAR		
Hezeyanlar	? - +	? - +
Hallüsinasyonlar	? - +	? - +
Dezorganizekonuşmavedavranış	? - +	? - +
Katatonik davranış	? - +	? - +
Negatif semptomlar	? - +	? - +
PSIKOTIKBOZUKLUKLAR		
Şizofreni	? - +	? - +
Şizofreniformbozukluk	? - +	? - +
Şizoaffektif bozukluk		
Sanrısız bozukluk	? - +	? - +
Kısapsikotik bozukluk	? - +	? - +
Genel tıbbi durumabağılı psikotik bozukluk	? - +	? - +
Maddekullanımının yol açtığı psikotik bozukluk	? - +	? - +
Başkatürlüadlandırılamayan psikotik bozukluk	? - +	? - +
DUYGUDURUMBOZUKLUKLARI		
BipolarIbozukluk	? - +	? - +
BipolarIIbozukluk	? - +	? - +
Başkatürlüadlandırılamayan bipolarbozukluk		
Major depresifbozukluk	? - +	? - +
Başkatürlüadlandırılamayan depresifbozukluk	? - +	? - +
MADDEKULLANIMBOZUKLUKLARI		
Alkol kullanımbozukluğu	? - +	? - +
Sedatif/hipnotik anksiyolitik kullanımbozukluğu	? - +	? - +
Kanabiskullanım bozukluğu	? - +	? - +
Uyarıcıkullanımbozukluğu		
Opiyat kullanım bozukluğu	? - +	? - +
Fensiklidin kullanımbozukluğu	? - +	? - +
Başkahallüsinojen kullanımbozukluğu	? - +	? - +
Uçucularkullanım bozukluğu	? - +	? - +
Diğer maddekullanım bozukluğu	? - +	? - +
ANKSIYETEVEDİĞERBOZUKLUKLAR		

Panik bozukluğu	? - +	? - +
Agorafobi	? - +	? - +
Toplumsal kaygıbozukluğu	? - +	? - +
Yaygınanksiyetebozukluğu	? - +	? - +
OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK ve TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU		
Obsesif-kompulsifbozukluk	? - +	? - +
Travmasonrası stresbozukluğu	? - +	? - +
ERİŞKİN DİKKATEKSİKLİĞİ/HİPERAKTİVİTEBOZUKLUGU		
Erişkin dikkateksikliği/hiperaktivitebozukluğu	? - +	? - +
DİĞER BOZUKLUKLAR/TANIOLCUTU OLMADANİÇERİLEN HASTALIKLAR		
Adetöncesidisiforibozukluğu	? - +	? - +
Ozgül fobi		
Ayrılmanksiyetesibozukluğu	? - +	? - +
Biriktiricilik bozukluğu	? - +	? - +
Bedenalgısı bozukluğu	? - +	? - +
Trikotillomani	? - +	? - +
Deriyolmabozukluğu	? - +	? - +
Uykusuzluk bozukluğu	? - +	? - +
Aşırıuykululuk bozukluğu	? - +	? - +
Anoreksiyanetroza		
Bulimiyanevroza	? - +	? - +
Kaçınan/ kısıtlıyiecekalmı	? - +	? - +
Bedensel belirti bozukluğu	? - +	? - +
Hastalık kaygısı bozukluğu	? - +	? - +
Aralıklıpatlayıcıbozukluk	? - +	? - +
Kumaroynamabozukluğu	? - +	? - +
Uyumbozukluğu	? - +	? - +

Ek –6: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği

HastanınAdı,Soyadı:	Tarih:
HastanınYaşıveCinsiyeti:	Değerlendirici:

YALE–BROWNOBSESYONKOMPÜLSİYON ÖLÇEĞİ (Y–BOCS)

		Puan		
1.OBSESİFDÜŞÜNCELERLEGEÇENZAMAN	(0-			
2.OBSESİFDÜŞÜNCELERİNYAŞAMİETKİLEMESİ	(0-			
3.OBSESİFDÜŞÜNCELERLEBİRLİKTEOLANRAHATSIZLIKHİSSİ	(0-			
4.OBSESİFDÜŞÜNCELEREDİRENÇGÖSTERME	(0-			
5.OBSESİFDÜŞÜNCELERÜZERİNDEKİKONTROLUNDERECESİ	(0-			
6.KOMPULSİFDAVRANIŞLARİÇİNHARCANANSÜRE	(0-			
7.KOMPULSİFDAVRANIŞLARINYAŞAMİETKİLEMESİ	(0-			
8.KOMPULSİFDAVRANIŞLABİRLİKTEOLANRAHATSIZLIKHİSSİ	(0-			
9.KOMPULSİFHAREKETLEREDİRENÇGÖSTERME	(0-			
10.KOMPULSİFDAVRANIŞLARÜZERİNDEKİKONTROLUNDERECE	(0-			
11.HASTANİNOBSESYONVEKOMPULSİYONLARINABAKIŞAÇISI	(0-			
12.KAÇINMA	(0-			
13.KARARSIZLIĞİNDERECESİ	(0-			
14.AŞIRISORUMLULUKDUYMA	(0-			
15.HAREKETLERDEBELİRGİNAZALMAVERAHATSIZLIKHİSSİ	(0-			
16.PATALOJİKKUŞKU	(0-			
17.GENELŞİDDET	(0-			
18.GENELDÜZELME	(0-			
19.GÜVENİLİRLİK	(0-			
TOPLAM PUAN				

Ek – 7: Stroop Testi Kayıt Formu

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

Adı Soyadı : Uygulayıcının
Doğum Tarihi :/...../..... Adı Soyadı :
Yaşı : Uygulama Tarihi :/...../.....
Cinsiyeti : Uygulama Yeri :
Eğitim Düzeyi :

**Bölüm I: Siyah Basılmış
Renk İsmi Okuma**

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

**Bölüm II: Renkli Basılmış
Renk İsmi Okuma**

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

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

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

**Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan
Kelime Rengi Söyleme**

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

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

**Bölüm V: Renk İsmi Olan
Kelime Rengi Söyleme**

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

İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ

Ad Soyad	:	Cinsiyet	:	Uygulayıcının Adı Soyadı	:
Doğum Tarihi	:	Yaş	:	Uygulama Tarihi ve Saati	:
Eğitim Düzeyi	:	El Tercihi	:	Uygulama Yeri	:
		Sol	Sağ	Her ikisi	

[illegible]

¹ Orijinal AVLT'nin öğrenme yeteneği (A1-A5) ve serbest hatırlama (A6-A7) ile ilgili bölümlerinde sadece doğru tepkiler ("doğru toplamı") puanlanmaktadır. Diğer dört puan, testin Türk kültürüne uyarlaması çalışmalarında eklenmiş olup bunların kullanımı isteğe bağlıdır. Bu puanlar kullanılmak istendiğinde, gerekli notlar, her tekrar (A1-A5, B, A6, A7) için ayrılmış alana yazılmalıdır.

² Her tekrarda, doğru tekrar için ilgili kelimenin yanına "✓" işareti, tekrarlanan kelimenin yanına "*" işareti koyun.

İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ
TANIMA LİSTESİ

BAHÇE	DAĞ	PİL	KİTAP	GÖZLÜK
ZİL	KASA	AYAKKABI	KİLİT	BAĞ
SÖZLÜK	KALEM	ÖĞRENCİ	ARMUT	BUZ
PARMAK	BULUT	YAĞMUR	OKUL	ALTIN
BABA	EV	PERDE	BURUN	DENİZ
HAVLU	HALI	FIRIN	ANAHTAR	KEPEK
YALI	ÇİÇEK	RENK	KAHVE	EL
ELMA	EKMEK	DÜĞME	MASA	İLİK
BANYO	DEFTER	AY	TUŞ	ANNE
KÖPEK	BÖCEK	TUZ	BALIK	KUŞ

Ek – 9: Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği

BİLİŞSEL DUYGU DÜZENLEME ÖLÇEĞİ

Her bir ifadeye ne ölçüde katıldığınızı belirtmek için kutucuklardan sizin için en uygun olanına (X) işareti koyunuz.

BAŞIMA KÖTÜ BİR OLAY GELDİĞİNDE	Hiç bir zaman	Nadiren	Ara Sıra	Sıklıkla	Her Zaman
1. Bunun suçlusu benim diye düşünürüm.					
2. Artık bu olayın olup bittiğini kabul etmek zorunda olduğumu düşünürüm.					
3. Bu yaşadığım ile ilgili ne hissettiğimi düşünürüm.					
4. Yaşadıklarımın daha hoş olan şeyleri düşünürüm.					
5. Yapabileceğim en iyi şeyi düşünürüm.					
6. Bu olaydan bir şey öğrenebileceğimi düşünürüm.					
7. Her şey çok daha kötü olabilirdi diye düşünürüm.					
8. Yaşadığım olayın başkaların başına gelenden daha kötü olduğunu düşünürüm.					
9. Bu olayda başkalarının suçu olduğunu düşünürüm.					
10. Bu olayın tek sorumlusunun ben olduğumu düşünürüm.					
11. Durumu kabullenmek zorunda olduğumu düşünürüm.					
12. Zihnim yaşadığım olay hakkında ne düşündüğüm ve hissettiğimle sürekli meşgul olur.					
13. Olayla hiç ilgisi olmayan hoş şeyler düşünürüm.					
14. Bu durumla en iyi nasıl başa çıkabileceğimi düşünürüm.					
15. Başımdan geçenlerin bir sonucu olarak daha güçlü bir insan haline gelebileceğimi düşünürüm.					
16. Diğer insanların çok daha kötü tecrübeler geçirdiklerini düşünürüm.					
17. Başıma gelen olayın ne kadar korkunç olduğunu düşünür dururum.					
18. Başımdan geçen olaydan başkalarının sorumlu olduğunu düşünürüm.					

19. Bu olayda yaptığım hataları düşünürüm.

20. Bu olayla ilgili hiçbir şeyi değiştiremeyeceğimi düşünürüm.

21. Bu olayla ilgili neden böyle hissettiğimi anlamak isterim

22. Başımdan geçen olay yerine hoş bir şeyler düşünürüm.

23. Bu durumu nasıl değiştireceğimi düşünürüm.

24. Bu durumun olumlu yanlarının da olduğunu düşünürüm.

25. Diğer şeylerle karşılaştırıldığında bunun kadar da kötü olmadığını düşünürüm.

26. Yaşadığım bu şeyin bir insanın başına gelebilecek en kötü şey olduğunu düşünürüm.

27. Bu olayda diğerlerinin yaptığı hataları düşünürüm.

28. Esas sebebin kendimle ilgili olduğunu düşünürüm.

29. Bununla yaşamayı öğrenmem gerektiğini düşünürüm.

30. Bu durumun bende uyandırdığı duygularla boğuşurum.

31. Hoş olayları düşünürüm.

32. Yapabileceğim en iyi şeyle ilgili bir plan düşünürüm.

33. Bu durumun olumlu yanlarını ararım.

34. Kendime hayatta daha kötü şeylerinde olduğunu söylerim.

35. Sürekli bu durumun ne kadar korkunç olduğunu düşünürüm.

36. Esas sebebin başkalarıyla ilgili olduğunu düşünürüm.