

**T.C.
YÜZÜNCÜ YILÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**HİÇ TEDAVİ ALMAMIŞ OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK
TANILI OLGULARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA TEMEL
BEYİN YAPILARI VE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKS
EKSENLERİ ÜZERİNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ercan ATİLLA

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Abdullah YILDIRIM

VAN-2017

**T.C.
YÜZÜNCÜ YILÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**HİÇ TEDAVİ ALMAMIŞ OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK
TANILI OLGULARIN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASINDA TEMEL
BEYİN YAPILARI VE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKS
EKSENLERİ ÜZERİNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ercan ATİLLA

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

...../...../2017

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2017-5817 sayılı proje olarak destelenmiştir.

TEŞEKKÜR

Özellikle tezimin hazırlanması aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Abdullah YILDIRIM'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Pınar GÜZEL ÖZDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Emine Füsün AKYÜZ ÇİM hocalarıma, rotasyon yaptığım Nöroloji Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine asistanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca kısa süre birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden çok istifade ettiğim değerli hocam Doç. Dr. Adem AYDIN'a, kliniğimizdeki tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum mezun olmuş uzman doktor arkadaşlarıma, adlarını saymakla bitiremeyeceğim kliniğimiz bünyesindeki tüm çalışanlara destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Radyolojik görüntülemelerin değerlendirilmesindeki değerli katkılarından dolayı Uzm. Dr. Derya TÜRELİ'ye ve tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Murat BOYSAN'a, hizmetlerinden yararlandığımız Radyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalı'na teşekkür ederim.

Son olarak uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. Nuray ATİLLA'ya ve değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ercan ATİLLA
Van, 2017

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Tablolar.....	VII
Özet.....	1
Abstract.....	3
1.Giriş	5
2.Genel Bilgiler.....	7
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)	7
2.1.1. Tanım.....	7
2.1.2.Tarihçe.....	7
2.1.3.Epidemiyoloji.....	8
2.1.4.Klinik Özellikler.....	9
2.1.4.1 Tanı ve sınıflandırma.....	10
2.1.4.2 Semptomlar	12
2.1.4.3 Gidiş ve Sonlanış.....	15
2.1.4.4 Komorbidite	15
2.2. Obsesif -Kompulsif Bozukluk (OKB) Etiyolojisi	16
2.2.1. Genetik faktörler.....	16
2.2.2. Nöroimmunoloji.....	17
2.2.3. Nöroanatomi.....	18
2.2.4.Nörokimya.....	22
2.2.4.1.Serotonerjik sistem.....	22
2.2.4.2.Dopaminerjik sistem.....	24
2.2.4.3.Glutamaterjik sistem.....	26
2.2.4.4.Nöroendokrinolojik faktörler.....	27
2.2.5. Kuramlar.....	28
2.2.5.1. Psikanalitik kuram.....	28
2.2.5.2. Bilişsel-Davranışçı kuramlar.....	30
2.3. Obsesif -Kompulsif Bozukluk Tedavisi.....	32
2.4. Obsesif -Kompulsif Bozuklukta Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	36
2.5. Obsesif-Kompulsif Bozuklukta Nöroendokrinolojik Bulgular.....	50
3.YÖNTEM ve GEREÇLER.....	60
3.1. Katılımcılar ve Metod.....	60
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	61
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	61
3.2. Ölçme araçları.....	62
3.2.1. Sosyo-demografik Veri Formu ve Yarı-yapılandırılmış Görüşme Çizelgesi..	62
3.2.2.Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği.....	62
3.2.3.Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği.....	63
3.2.4.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği.....	63

3.2.5.Klinik Global İzlem Ölçeği.....	63
3.2.6. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme(SCID-1).....	63
3.3. İstatistiksel Analiz.....	63
4. BULGULAR.....	65
5. TARTIŞMA.....	74
6. KAYNAKLAR.....	85
7. EKLER.....	110
EK 1. Sosyodemografik Veri Formu.....	110
EK 2. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği.....	111
EK 3. Hamilton Anksiyete Ölçeği	112
EK 4.Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği.....	113
EK 5. Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI).....	114
8. ÖZGEÇMİŞ.....	115



KISALTMALAR

5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
ASK	: Anterior Singulat Korteks
ASO	: Antistreptokok Otoantikör
AVP	: Arjinin-Vazopressin
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BSKA	: Bölgesel Serebral Kan Akımı
CGI	: Klinik Global İzlem
COMT	: Katekolamin-o-Metil Transferaz
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DLPFK	: Dorsolateralprefrontal Korteks
DSM	: Ruh Hastalıkları Tanı ve İstatistik Kılavuzu
DST	: Deksametazon Supresyon Testi
DTG	: Diffüzyon Tensor Görüntüleme
ECA	: Epidemiologic Catchment Area
EKT	: Elektrokonsulsif Tedavi
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GPe	: Globus Pallidus externa
Gpi	: Globus Pallidus interna
GRIK	: Kainat tip Glutamat İyonotropik Reseptörü
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks
ICD	: International Classification of Disease
IFOF	: Inferior Fronto-Oksipital Fasikül
KSTK	: Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal devre
MAO-A	: Mono Amin Oksidaz-A
mCPP	: Metaklorofenilpiperazin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NAA	: N-Asetil-Aspartat
NIMH	: Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
OFK	: Orbitofrontal Korteks
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PANDAS	: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PFK	: Prefrontal korteks
ROI	: Region of Interest
SCID-1	: Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR
SGİ	: Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SLF	: Süperior Longitudinal Fasikül
SNe	: Substantia Nigra Pars Compacta
SNr	: Substantia Nigra Pars Reticularis
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSGİ	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
STN	: Subtalamik nükleus
THDOC	: Tetrahidrodeoksikortikosteron
TS	: Tourette Sendromu

TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VBM	: Voksel bazlı morfometri
VMPFK	: Ventromedial Prefrontal Korteks
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Y-BOKÖ	: Yale–Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	: Kortiko-striato-talamo-kortikal devredeki yapıların fonksiyonel ilişkileri	20
----------------	--	----

FİĞÜRLER DİZİNİ

Figür 1	: OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki bölgesel gri ve beyaz cevher hacim farklılıkları	45
Figür 2	: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü	71
Figür 3	: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü	71
Figür 4	: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü	72
Figür 5	: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü	72
Figür 6	: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü	73
Figür 7	: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü	73

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	: Sosyo-demografik değişkenler	65
Tablo 2	: Ölçek puanlarının OKB grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında parametrik olmayan karşılaştırması.	66
Tablo 3	: Ölçek skor ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması	66
Tablo 4	: OKB grubu ve kontrol grubu arasında hormon değerlerinin parametrik olmayan karşılaştırması	67
Tablo 5	: Hormon ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası parametrik olmayan karşılaştırması	68
Tablo 6	: Beyin görüntüleme ve sürrenal gland parametrelerinin gruplar arası karşılaştırması. Tekrarlı-ölçümlü beyin görüntüleme ve sürrenal gland parametrelerindeki değişimin	69
Tablo 7	: tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırması.	70

ÖZET

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) heterojen özelliklere sahip bir hastalık olup patofizyolojisini anlamaya yönelik yapılan hem nörokimyasal çalışmaların hem de nörogörüntüleme çalışmalarının sayısı her geçen gün artmaktadır. Tek başına nörotransmitter varsayımları patogenezi açıklamak için yeterli görülmemiş olup etyolojinin anlaşılmasına yönelik merkezinde Hipotalamo-pitüiter-adrenal(HPA) aksın yer aldığı nörohormonal çalışmalar bir dönem ilgi çekici olmuştur. Son dönemlerde beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle birlikte başta Kortiko-striato-talamo-kortikal(KSTK) devre olmak üzere çeşitli devrelerin patofizyolojide önemli olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada OKB'nin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen nörohormonları ve temel beyin yapılarını birlikte değerlendirerek tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri kliniğine başvuran 11 OKB hastası ve 8 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Tüm katılımcılara Sosyodemografik Veri Formu, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği(Y-BOKÖ), Hamilton Anksiyete Ölçeği(HAM-A),Hamilton Depresyon Ölçeği(HAM-D) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİ) uygulanmıştır. Başlangıçta tüm katılımcıların kan Adrenokortikotropik hormon(ACTH),Kortizol, Dehidroepiandrosteron-Sülfat(DHEA-S),Testosteron, Östradiol ve Progesteron seviyeleri ölçülmüştür. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve üst abdomen MRG yapılmıştır.12 haftalık ilaç tedavisi sonrası bütün tetkikler hem OKB hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde tekrarlanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda tedavi öncesinde DHEA-S, ACTH ve testosteronun kan düzeylerinde OKB hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark yokken tedavi sonrasında DHEA-S, ACTH ve testosteron değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür. Diğer hormonlar açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Tedaviyle birlikte bütün ölçek puanlarında düşme olduğu görülmüştür. Sağ hipokampus hacminde tedavi öncesi ölçümlerde grup farkı bulunmadığı halde tedavi sonrasında OKB'lilerin sağ hipokampal hacmisağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde artmıştır. Literatürle uyumlu olarak OKB hastalarında tedavi öncesinde sol hipokampal bölgenin hacmi kontrollere göre önemli ölçüde küçük bulunurken tedavi

sonrasında fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde OKB'lilerin sağ putamen hacmi sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu halde tedavi sonrasında kontrol ve hasta grupları arasındaki farklar ortadan kalkmıştır. Kaudat nükleus, talamus, globus pallidus, amigdala, nükleus akumbens hacimleri ve orbitofrontal girus beyaz cevher hacimleri ile ilgili anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sağ ve sol orbitofrontal korteks kalınlıkları açısından tedavi öncesi fark gözlenmezken tedavi sonrası karşılaştırıldığında, OKB hastalarında OFK kalınlığında azalma olduğu gözlenmiştir. Sürrenal bezlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç olarak OKB etyopatogenezinde hipotalamo-pitüiter-adrenal aks ve çeşitli beyin bölgeleri arasında bağlantısal ilişkiler kurulabilir. Bu bağlantıların daha net bir şekilde ifade edilebilmesi için geniş örneklemli, subgrupların oluşturulabildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks, nörohormon, nörogörüntüleme,

ABSTRACT

Obsessive compulsive disorder (OCD) is a disease with heterogeneous features and the number of neurochemical studies and neuroimaging studies which carrying out to understand the pathophysiology are increasing day by day. Only neurotransmitter assumptions were not sufficient to explain pathogenesis and neurohormonal studies involving the HPA axis at the center for understanding etiology have been of interest for some time. Recent developments in brain imaging techniques have revealed that various circuits, especially the Cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuit, are important in the pathophysiology. In this study, we aimed to evaluate changes in pre-treatment and post-treatment by evaluating neurohormones and basic brain structures thought to be involved in the pathophysiology of OCD.

11 Obsessive Compulsive Disorder (OCD) patients and 8 healthy volunteers who applied to the Psychiatry Clinic of Yüzüncü Yıl University Medical Faculty have been taken to the study. Sociodemographic Data Form, Yale-Brown Obsession Compulsion Scale (Y-BOCS), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), Hamilton Depression Scale (HAM-D) and Clinical Global Impression (CGI) scales were applied to all participants. Initially all participants' blood Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), Cortisol, Dehydroepiandrosteron-sulfate (DHEA-S), Testosterone, Estradiol and Progesterone levels were measured. Brain MR imaging and upper abdominal MR imaging were performed. After 12 weeks of drug therapy, all tests were repeated in both OCD patients and healthy controls.

As a result of our study, there was no significant difference in blood levels of DHEA-S, ACTH and testosterone between OCD patients and healthy controls before treatment but the values of DHEA-S, ACTH and testosterone decreased statistically after treatment. Significant difference was not observed in the other hormones. It was seen that all scale scores decreased with treatment. Even though there is no group difference in pre-treatment measurements in the right hippocampus volume, the right hippocampal volume of OCD patients after treatment was significantly increased compared to healthy controls. Consistentwith the literature, the left hippocampal region of the OCD patients was considerably smaller than the healthy controls before treatment

and no difference was observed after the treatment. Similarly, when the right putamen volume of OCD is lower than healthy controls, the differences between control and patient groups have disappeared after treatment. There were no significant differences in the volumes of caudate nucleus, thalamus, globus pallidus, amygdala, nucleus accumbens volumes and orbitofrontal gyrus white matter volumes. There was no difference in the right and left orbitofrontal cortex thickness before treatment, but there was a decrease in the OFC thickness in OCD patients after treatment. There was no statistically significant change in adrenal glands.

As a result, there may be linkages between OCD and various neurohormones and brain regions. It is clear that there is a need for studies with broad sampling and subgroups to clarify these linkages.

Key words: Obsessive-compulsive disorder, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, neurohormone, neuroimaging

1.GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) zihne istenmeden gelen, kişiye rahatsızlık veren, yineleyici özellikte, benliğe yabancı düşünceler, dürtüler ve düşlemler olarak tanımlanan obsesyonlar ve çoğu zaman obsesyonların neden olduğu anksiyeteyi azaltmak ya da korkulan sonuçları engellemek için yapılan, haz amacı olmayan, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı, tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemler olarak tanımlanan kompulsiyonların varlığı ile karakterize psikiyatrik bir hastalık olup ciddi işlevsellik kaybı ile giden ruhsal bozuklukların da başında gelmektedir (1,165). OKB'nin yakın gelecekte tüm ruhsal ve fiziksel hastalıklar arasında en fazla bozulmaya yol açacak ilk 10 hastalık arasında olacağı tahmin edilmektedir (165). Buna rağmen hem oluş nedenleri hem de tedavisi ile ilgili geldiğimiz noktanın çok yüz güldürücü olduğu söylenemez (166). Patogenezin açıklanmasında kullanılan serotonin eksikliği varsayımı bugün için yerini emosyonelişleme düzensizliğinin eşlik ettiği serotonin düzensizliği varsayımına bırakmış gibi gözükmemtedir (167). Ne olursa olsun tek başına nörotransmitter varsayımları patogenezi açıklamak için yeterli görülmemiş olup etyolojinin anlaşılmasına yönelik nörohormonal çalışmalar bir dönem ilgi çekici olmuştur. Nörogörüntüleme ve nörogörüntüleme ile eş zamanlı genetik çalışmaların öne çıkmasıyla nörohormonal çalışmalara olan ilginin kısmen azaldığından bahsedilebilir. Nörohormonal çalışmalarda tartışmanın merkezinde yer alan Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ile ilgili bilinenler çoğunlukla stresin nörobiyolojisinin aydınlatılmasıyla ilgili yürütülen çalışmalardan elde edilmiştir (92,168). Bu amaçla yapılan çalışmalarda adrenokortikotropin (ACTH) ve kortizol gibi hormonlar ön planda olmakla birlikte dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-SO4), progesteron, testosteron ve östradiol gibi nörosteroidler görece daha az çalışma konusu olmuştur (169). Amigdala, hipokampus ve hipofiz başta olmak üzere stresin nörobiyolojisinde öne çıkan beyin yapıları, bugün için OKB'de de ilgi odağı haline gelmiştir. OKB etyopatogenezinde çalışılan temel beyin alanları olan orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, talamus ve kaudat nükleus yanında bu alanlar da nörogörüntüleme tartışmalarının içerisinde yer almaktadır (170). OKB çok uzun süre anksiyete bozuklukları ile birlikte sınıflandırılmış olsa da, limbik lökotomiden diğer anksiyete bozukluklarından hatta şizofreniden bile daha çok fayda sağlanması oldukça dikkat

çekici bulunmuştur. Tüm bu nedenlerle OKB'nin oluş nedenlerini aydınlatmak için yapılan beyin görüntüleme çalışmaları diğer psikiyatrik bozukluklarla karşılaştırıldığında belirgin bir gelişme göstermiştir (171).

Bu çalışmamızda neredeyse tüm ruhsal bozukluklarla ilişkisi merak konusu olmuş HPA eksenini ile birlikte beyin görüntüleme verilerini hiç tedavi almamış OKB hastalarında (tedavi öncesi ve sonrası) ve sağlıklı kontrol grubunda eş zamanlı değerlendirilerek hem bu bozukluğun oluş nedenlerinin anlaşılmasına hem de güç olan tedavisinde yeni ipuçlarının ortaya çıkarılmasına katkı sunmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)

2.1.1. Tanım

Obsesif kompulsif bozukluk kişiye rahatsızlık veren, istenmeden zihne gelen, bireyin iradesi ile uzaklaştıramadığı, yineleyici özellikte, benliğe yabancı (ego-distonik) düşünceler, dürtüler ve düşlemler olarak tanımlanan obsesyonlar ve çoğu zaman obsesyonların neden olduğu anksiyeteyi azaltmak ya da korkulan sonuçları engellemek için yapılan, haz amacı olmayan, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı, tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemler olarak tanımlanan kompulsiyonların varlığı ile karakterize psikiyatrik bir hastalıktır. Başlangıçta obsesyonların neden olduğu sıkıntıyı gidermek amacıyla yapılan tekrarlayıcı davranışların kendisi bir süre sonra anksiyeteye neden olur. Çoğunlukla obsesyon ve kompulsiyonlar kişi tarafından aşırı ve anlamsız algılanırken bazı hastalar bu düşünce ve davranışları aşırı ve anlamsız algılamayabilir (1-5).

2.1.2. Tarihçe

Obsesyon veya kompulsiyon olarak nitelendirilebilecek belirtilere eski dini ve edebi metinlerde rastlanmaktadır. Bunların en bilineni Shakespeare'in ünlü eseri Macbeth'te geçmektedir. Lady Macbeth'in suçluluk duygularıyla beraber sıkça ellerini yıkadığından ve bir türlü kendisini temizlenmiş hissedememesinden bahsedilir. Obsesyon ve kompulsiyonların modern anlamda ilk kez melankolinin bir belirtisi olarak Jean Etienne Dominique Esquirol tarafından tanımlandığı bilinmektedir. Birçok klinisyen yaptıkları ilktanımlamalarda OKB'yi 'içgörüsü olan delilik' olarak adlandırmışlardır. OKB'nin ilk modern formülasyonunu yapan Westphal OKB'deki temel patolojinin akıl dışı düşünceler olduğunu belirtmiş ve bunları 'mental tikler' olarak adlandırmıştır. Obsesif fikirleri kişinin bilincine giren, inançlarına ters olan düşünceler olaraktanımlayan Westphal anlamsızlığın hasta tarafından da bilindiğini vurgulamış ve bu durumu kendini gerçekleştirememiş delilik olarak nitelendirerek psikotik düşünceden ayırmıştır. Freud ise obsesif kompulsif nevrozu fobik nevrozdan ayrı inceleyerek obsesyonların agresif ve cinsel dürtülerden kaynaklandığını belirtmiştir. Bu dürtülerin sebep olduğu anksiyetenin regresyon ve reaksiyon-formasyon gibi savunmamekanizmaları ile giderilmeye çalışıldığını ileri sürmüştür20.yüzyılın başında Pierre Janet fobi, obsesyon ve kompulsiyonları 'psikastenî' başlığı altında

toplamiş ve bunun kişinin düşünce ve davranışlarını denetlemesini engelleyen ruhsal yorgunluk ve irade zayıflaması sonucu ortaya çıktığını ileri sürmüştür. Janet'e göre psikasteni bilişsel işlevlerin bozulmasıyla ortaya çıkan anksiyete ve obsesif-kompulsif (OK) belirtilerin bir arada görüldüğü bir kavramdır (4,7,9).

OKB 1952'de yayınlanan Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (American Psychiatric Association, APA) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabında (DSM- I) Obsesif-Kompulsif Reaksiyon; 1968'de DSM-II'de Obsesif-Kompulsif Nevroz ve 1980'de DSM- III'de Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) olarak yer almıştır. DSM - IV ve DSM-IV-TR' de "Anksiyete Bozuklukları" , ICD-10' da "Nevrotik, Strese Bağlı ve Somatoform Bozukluklar" içinde sınıflandırılmıştır. DSM-5'te ise OKB, "Anksiyete Bozuklukları" grubundan çıkarılmış ve "Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" şeklinde yeni bir başlık altında sınıflandırılmıştır (6,10-16).

DSM-5'te OKB tanı ölçütleri ile ilgili bazı değişiklikler yapılmıştır. OKB DSM-IV'te "Anksiyete Bozuklukları" başlığı altında yer alırken, DSM-5'te, "OKB ve ilişkili bozukluklar" (Beden algı bozukluğu, Biriktiricilik bozukluğu, Saç yolma bozukluğu, Deri yolma bozukluğu, Maddenin/ilacın yol açtığı OKB ve ilişkili bozukluk vs.) şeklinde ayrı bir başlık altında tanımlanmıştır. A tanı kriterinde obsesyonlar tanımlanırken kullanılan "uygunsuz"sözcüğü yerine obsesyonların intruzif niteliğini vurgulamak için "zorlayıcı" sözcüğü ile birlikte "çoğu kişide" ifadesi de eklenmiştir. Ayrıca obsesyonları tanımlayan dört madde ikiye indirilmiş, 2. ve 4. maddeler çıkartılarak tanım sadeleştirilmiştir."Obsesyon ya da kompulsiyonların aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etme" ile ilgili B tanı kriteri tümden çıkartılmış; DSM-IV'te içgörü ile ilgili olan "içgörüsü az" şeklinde ifade edilen belirteç, DSM-5'te "içgörüsü iyi ya da çok iyi", "içgörüsü kötü", "içgörüsü yok/sanrısız düzeyde" şeklinde düzenlenmiştir. Ayrıca DSM-IV'te tanımlanmayan, "tikle ilişkili" şeklinde bir ek tanımlayıcı daha getirilmiştir (2,14,15).

2.1.3. Epidemiyoloji

OKB'nin yaklaşık 40 yıl öncesine kadar nadir olarak görüldüğü ve tedaviye dirençli olduğu düşünülmekteydi. Modern araştırma ve çalışmalar ise OKB'nin görülme sıklığının daha yüksek olduğunu vurgulamaktadır. Hafif olguların hekime

başvurmaması, hastalığı gizleme eğilimi, hastalığı benimseme gibi nedenlerden dolayı OKB'nin gerçek sıklığını belirlemek güç görünmektedir. OKB'nin yaşam boyu görülme sıklığı oranı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Kuzey ve Orta Avrupa'da yapılan çalışmalar yaşam boyu görülme sıklığının %2,6 ve %3,2 arasında değiştiğini göstermektedir (17). Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)'nde yapılan geniş epidemiyolojik araştırmalarda (*Epidemiologic Catchment Area* = ECA araştırmaları, 1985) OKB'de yüksek prevalans oranları saptanmış olup bu çalışmalarda bir aylık prevalans %1,3; yaşam boyu prevalans %1,9-2,5 olarak bulunmuştur. Ergenlerle yapılmış epidemiyolojik bir çalışmada da yaşam boyu OKB prevalansı %1,9 olarak saptanmıştır(18).

Valleni-Basile ve ark.'nın çalışmasında ise ergenlerde OKB prevalansı %0,7, subklinik OKB prevalansı ise %19 olarak bildirilmiştir (19). Elde edilen bulgular OKB'nin fobiler, madde kullanımı ve major depresif bozukluktan sonra en sık rastlanan psikiyatrik bozukluk olduğunu ortaya koymuştur (20). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırması'nda OKB'nin 1 yıl içerisindeki yaygınlığı % 0,5 olarak saptanmıştır (21). Doğan ve arkadaşlarının Sivas İl Merkezi'nde yaptıkları bir çalışmada ise OKB'nin biraylık yaygınlığı %2,6, yaşam boyu yaygınlığı ise %3,7 olarak bulunmuştur (22). Yapılan güncel epidemiyolojik çalışmalarda OKB'nin yaşam boyu prevalansının %2-3 olduğu bölgesel farklılıklar olmakla birlikte epidemiyolojik çalışma sonuçlarının genelde birbiriyle uyumlu olduğu görülmektedir. OKB erişkin bireylerde cinsiyetler açısından benzer sıklıkta görülmekte fakat ergenlerde erkeklerde daha sık görülmektedir. Başlangıç yaşı ortalama 20 olup erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 19, kadınlarda ortalama başlangıç yaşı ise 22'dir. OKB semptomları hastaların büyük kısmında genç yaşta başlamakta(2/3'ünde semptomlar 25 yaş öncesinde başlar). Hastaların % 15'inden azında 35 yaşından sonra başlamaktadır. Nadiren erken çocukluk çağında başlayan vakalar da bildirilmiştir. OKB bekârlarda evlilere oranla daha sık görülmekle birlikte bu durum daha çok OKB hastalarının sosyal yaşamlarında yaşadıkları zorlukla ilişkili gibi görülmektedir (23,24).

2.1.4. Klinik özellikler

Heterojen bir özellik gösteren komorbid durumlar içerebilen sıklıkla obsesyon ve kompulsiyonlardan oluşan OKB'nin kliniğine bakıldığında en sık kirlenme-bulaşma

obsesyonları görülmektedir. Mikrop, dışkı, idrar, meni vb. şeylerin bulaştığını/bulaşacağını düşünen hasta anksiyete yaşar ve temizlenme kompulsiyonlarıyla bu anksiyete giderilmeye çalışılır. Vücut bölgelerini (sıklıkla elleri) veya çeşitli nesneleri defalarca ve uzun süre yıkama davranışı görülür. Hasta bunun aşırı ve anlamsız olduğunu bilmesine karşın kendisine engel olamaz ve gün içerisinde çok uzun zamanlarını bu kompulsif davranışlarıyla geçirebilir. Çeşitli kaçınma davranışlarının da eklenmesiyle günlük yaşam aktiviteleri ciddi olarak etkilenir. Kirlenme-bulaşma obsesyonları dışında kuşku obsesyonları beraberinde kontrol kompulsiyonları, simetri/düzen obsesyonları, dinsel obsesyonlar, cinsel obsesyonlar, saldırganlık obsesyonları, somatik obsesyonlar OKB'de görülen belli başlı obsesyon tipleridir. Bu obsesyonlarla birlikte bazı motor ve mental kompulsif davranışlar görülebilir (7,25).

2.1.4.1 Tanı ve sınıflandırma

Güncel tanı ve sınıflandırma sistemleri olan Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) yayınladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı DSM-5'te ve Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) yayınladığı Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması ICD-10' da OKB için farklı tanı kriterleri belirlenmiştir (2,16).

DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)' te OKB; OKB ve ilişkili bozuklar başlığı altında tanımlanmıştır(2).

Tanı Ölçütleri;

A. Obsesyonların, kompulsiyonların ya da her ikisinin birlikte varlığı: Obsesyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

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

2. Kişi bu düşünce, dürtü ve düşlemlerine önem vermemeye ya da baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirmeye çalışır.

Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (el

yıkama, düzene koyma, kontrol etme gibi) ya da zihinsel eylemler (dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma gibi)

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

B. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (ör. günde 1 saatten fazla zaman alır) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini, toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini bozar.

C. Bu bozukluk bir madde kullanımı ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D. Başka bir eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir.

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının kesinlikle ya da olasılıkla gerçek olmadığına ya da gerçek olabileceğinin ya da olmayabileceğinin ayırımındadır.

İçgörüsü kötü: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.

İçgörüsü yok/sanrısız inanışlar: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

Tikle ilişkili: Kişinin o sırada ya da geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü vardır.

ICD-10 (International Classification of Disease)' da OKB "Nevrotik, Strese Bağlı ve Somatoform Bozukluklar" grubu içinde yer almaktadır.

Tanı ölçütleri (16)

Obsesyonel belirtiler veya kompulsif hareketler, en az iki hafta (üst üste 2 hafta) süre ile çoğu günler bulunmalı, sıkıntı verici ve gündelik etkinlikleri önleyici nitelikte olmalıdır.

Obsesyonel belirtiler aşağıda belirtilen niteliklere sahip olmalıdır:

- a. Bunlar, kişinin düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanırlar.

- b. Bu düşünceler ya da hareketlerden en az birine karşı, kişi, direnç gösteriyor olmalıdır.
Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler veya hareketler bulunabilir.
- c. Bu hareketi yerine getirme düşüncesi haz verici olmamalıdır (yalnızca gerginlik ya da bunaltının giderilmesi söz konusudur).
- d. Düşünceler, imgeler ve dürtüler, rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

ICD-10' da OKB ile ilgili alt başlıklar şunlardır:

- F42.0 Obsesyonel düşünceler veya kurmaların (ruminasyonların) baskın olduğu tip
- F42.1 Kompulsif hareketlerin (obsesyonel törenlerin) baskın olduğu tip
- F42.2 Obsesyonel düşüncelerin ve hareketlerin birlikte olduğu, karışık tip
- F42.8 Başka obsesif kompulsif bozukluklar
- F42.9 Obsesif kompulsif bozukluk, belirlenmemiş

DSM-5 ve ICD-10' da belirtilen OKB tanı kriterleri arasındaki farklılıklara değinmek gerekirse ICD-10' da belirtilerin en az iki hafta süre ile görülmesinin gerektiği belirtilirken, DSM-5' te süre ile ilgili bir gereklilik yoktur. ICD-10' da obsesyon ve kompulsiyonlar ayrı ayrı tanımlanmamışken DSM-5'te ayrı tanımlamalar yapılmış ve ayrıca farklı olarak zihinsel eylemler de kompulsiyon olarak tanımlanmıştır. ICD-10' da içgörünün olması şartı varken DSM-5'te içgörü şartı aranmaz ve OKB için içgörünün farklı dereceleri tanımlanmıştır. ICD-10'da en azından bir obsesyon ya da kompulsiyona direnç gösterilmesi gerektiği ve haz verici deneyimlerin obsesyon ve kompulsiyon olamayacağı belirtilmiştir. DSM-5'te bu gereklilikler tanımlanmamıştır (26).

2.1.4.2. Semptomlar

Obsesyon ve kompulsiyonların özelliklerine baktığımızda yaygınlığı çeşitli coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte içerik ve temalarının genellikle benzer olduğu görülmektedir. Obsesyon ve kompulsiyonların beraber görüldüğü klinik durum OKB'nin en sık görülen şekliyen sadece obsesyon ya da sadece kompulsiyonların görüldüğü durumlar da vardır(27,28). OKB hastalarının %40'ında sadece obsesyon, %30'unda sadece kompulsiyon ve %30 kadarında da hem obsesyon hem de kompulsiyon görülmekle beraber çeşitli epidemiyolojik klinik çalışmalarda hastaların %75'inden fazlasında obsesyonlar ve kompulsiyonların birlikte görüldüğü

saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak da yardım arayışının obsesyon ve kompulsiyonların birlikte görüldüğü durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (3).

Obsesyonların görülme sıklığına bakıldığında; OKB’de yaklaşık olarak hastaların % 50’sinde bulaşma, %40’ında kuşku obsesyonları görülürken; somatik, simetri ve agresif obsesyonların her biri %30 oranında görülür. Cinsel obsesyonlar %25 ve dinsel obsesyonlar da %10 oranında görülür. Hastaların %70’inde iki ya da daha fazla obsesyon tipi bir arada görülür. Kompulsiyonlar ise; kontrol etme %60, yıkama %50, sayma %35, sorma-anlatma ya da dua etme %35, simetri ve düzen %30, biriktirme %20 oranlarında görülür (3).

Bulaşma obsesyonları: Kirlenme ya da kontaminasyon obsesyonları olarak da adlandırılan bulaşma obsesyonları en sık görülen obsesyon türüdür. Hastalar kir, mikrop, idrar, meni, feçes vb. maddelerin bulaşmasından korkar ve bu maddelerin olduğu düşünülen yerlere dokunduğunda hatta bunu düşündüğünde bile ciddi anksiyete yaşar. Bu obsesyonların neden olduğu sıkıntı temizleme kompulsiyonları ile giderilmeye çalışılır. Başlangıçta kısa süreler alabilen kompulsif temizleme davranışı kişinin gün içerisinde çok fazla zamanını almaya başlar. En sık tekrarlayıcı ve uzun süreli el yıkamaları görülür. Beraberinde vücudunun diğer bölgelerini, elbiseleri, çevresindeki nesneleri, eşyaları sıkça yıkama davranışları da görülebilir. Bir süre sonra kaçınma davranışları da gelişebilir. Özellikle bu hastaların temizlikle ilgili uğraşları obsesyonları ile sınırlı olup gerçek anlamda temiz ve bakımlı oldukları söylenemez (5,7,24).

Kuşku obsesyonları: Kuşku obsesyonları bir eylemin yapılıp yapılmadığından emin olamama durumu olarak ifade edilir. Bu hastalar, kapı, pencere, musluk, ocak, elektronik aletlerin elektrik bağlantıları ile ilgili düğmeler vb. bir çok şeyi kapatıp kapatmadığından bir çok eylemi yapıp yapmadığından emin olamazlar. Aslında kişinin hayatı ile ilgili bir çok alanda kuşku obsesyonlarına rastlanılabilir. Kuşku obsesyonları genellikle tehlike içeren durumlarla ilgili olsa da bazen hiç de önemli olmayan durumlarla ilgili de olabilir. Gerçekleşme olasılığının çok düşük olduğu durumlarda bile bir felaket olacağı endişesini duyan hastalarda bazen saatlerce sürebilen kontrol etme kompulsiyonları ortaya çıkar. Kontrol etme kompulsiyonları en sık görülen kompulsiyon türüdür (3,7,29).

Simetri, düzen obsesyonları: Simetri ve düzen obsesyonları görülen hastalar olayların veya nesnelerin tam istedikleri düzende olmaları gerektiğini düşünürler. Simetri ve düzen obsesyonları ego-sintonik olarak yaşanır ve bu tür obsesyonları olan hastalarda obsesyonel yavaşlık ya da büyüsel düşünce ön plandadır .Ayrıntılarla fazlaca ilgilenme ve birtakım felaketleri engelleyeceğini düşündüğü ritüelleri gerçekleştirme kişinin günlük yaşamı ile ilgili problemlere neden olur(3).

Somatik obsesyonlar: Hipokondriyazisten ayrımı güç olsa da kişinin kendi sağlığı ya da ölüm olasılığı ile ilgili endişe duyduğu görülür. OKB'de görülebilecek diğer obsesyon ve kompulsiyonların varlığı ile hipokondriyazisten ayırt edilebilir. Genellikle kanser, AİDS, kalp hastalığı gibi güncel hastalıklarla ilgili olduğu görülmektedir. Beraberinde sıklıkla kontrol etme ve güvence arama ritüelleri vardır (3,30).

Saldırganlık obsesyonları: Kişinin zihnine sık sık kendisine, yakınlarına veya başka birine zarar vereceği ile ilgili düşünceler ya da korkutucu görüntüler, imgeler gelir. Utanılacak bir şeyi yapmaktan korkan bu kişiler zarar vermekten korktukları için sevdikleri kişilerle yalnız kalmaktan kaçınabilirler veya zarar verebileceğini düşündükleri bıçak, makas gibi sivri nesnelerden uzak durabilirler. Bazı hastalarda ise arabaların önüne atlamaktan veya kendini yüksekten atmaktan korkma gibi daha çok kendine zarar vermekten korkma düşünceleri görülebilir(30,31).

Cinsel obsesyonlar: Kabul edilemez ve utanç verici olarak nitelenen cinsel düşünce, dürtü ve imgelerdir. Ensestiyöz obsesyonlar ya da eşcinsellik obsesyonları şeklinde görülebilir (7,30).

Dinsel obsesyonlar: Günah ve benzeri rahatsız edici dini temaların sık sık hastanın zihnine gelmesi şeklinde görülen dinsel obsesyonlar dine bağlılığı yüksek olan bireylerde suçluluk duygularına neden olur.Bu türdeki obsesyonlar toplumumuzda batı toplumlarına göre daha sık görülmektedir..Bu obsesyonların neden olduğu yoğun sıkıntı hissi nedeniyle sık sık dua okuma, tövbe etme, abdest alma,namaz kılma şeklinde davranışlar görülebilir (28,30).

OKB hastalarında obsesyon ve kompulsiyonların dışında obsesyon ve kompulsiyonların doğrudan veya dolaylı etkileriyle birtakım belirtiler görülebilir. Aşırı temizlik uğraşları nedeniyle ellerinde kontakt dermatit görülebilir. Aşırı derecede denetimli olan ve en küçük bir eksiklik bırakmak istemeyen kişiler ilişkilerinde aşırı

kuralcı olmaları nedeniyle sıkıcı bulunabilirler. Genelde anksiyöz görünen bu hastalarda izolasyon (yalıtma) düzeneğinin de sık kullanıldığı görülmektedir (1).

2.1.4.3. Gidiş ve sonlanış

OKB'de çoğunlukla belirtilerin ani başladığı ifade edilse de yavaş ve sinsî bir başlangıç gösterdiğini ifade eden yayınlar da mevcuttur. OKB hastalarının %50-70'inde belirtiler gebelik, bir yakınının kaybı ya da cinsel bir sorun gibi stres yaratıcı bir olaydan sonra ortaya çıkar (24). Birçok hasta başlangıçta obsesyon ve kompulsiyonlarını saçma ve anlamsız bulduğundan belirtilerini gizleme eğilimindedir. Bu sebeple belirtilerin başlaması ile doktora başvuru arasındaki süre ortalama 5-10 yılı bulabilmektedir. Beraberinde veya sonrasında görülebilen depresyon gibi ek tanı durumlarında daha erken hastane başvuruları olabilmektedir. OKB klinik olarak dalgalı ya da kronik seyir gösterebilir. Yapılan bazı çalışmalar OKB belirtilerinin 1 yıl içinde %60-70 oranında düzeldiğini göstermiştir. Yani hastalık tedavi edilmeden de semptomların şiddeti artıp azalabilmektedir. Hastaların %20-30'unda belirgin klinik düzelme, %40-50 hastada orta düzeyde düzelme, %20-40 hastada ise belirtilerde değişiklik olmaması ya da kötüleşme gözlenmektedir. OKB'nin kötü prognoz göstergeleri arasında hastalığın çocukluk çağına başlangıç göstermesi, hastanede yatışa ihtiyaç duyulması, major depresyonla birlikte bulunması, kişilik bozukluğu komorbiditesi, sanrı, varsanı ya da aşırı değerlendirilmiş fikirlerin varlığı sayılabilir. Obsesyonların içeriği ile prognoz arasında net bir ilişki bulunmamıştır (32,33).

2.1.4.4. Komorbidite

OKB hastalarının yaklaşık 2/3'ünde diğer psikiyatrik hastalıkların komorbid olarak olarak bulunduğu bildirilmiştir. Obsesif-kompulsif belirtilere depresif duygudurum belirtileri, anksiyete belirtileri, otonomik belirtiler, somatik yakınmalar ve hipomanik, manik belirtiler eşlik edebilir. OKB hastalarının %48-68'inin psikiyatri kliniğine başvurdıkları sırada komorbid bir psikiyatrik hastalığa sahip oldukları yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Yaşam boyu komorbidite oranları ise %86-92 arasında değişmektedir(34,35).OKB'de psikiyatrik hastalık ek tanısının prognozu olumsuz etkilediği bildirilmiştir(36).

OKB'ye en sık eşlik eden psikiyatrik hastalıklar depresyon ve anksiyete bozuklukları olup hastaların yaklaşık üçte birinde major depresif bozukluk vardır. OKB hastalarında yaşam boyu komorbid bipolar bozukluk oranının %21,5'e vardığını gösteren çalışmalar mevcuttur (37,38).

OKB'de şizofreni komorbiditesi %10-12 olarak bildirilmiştir. OKB hastalarında zaman zaman psikotik belirtiler ortaya çıkabildiği gibi şizofreni hastalarında da obsesif kompulsif belirtilere sıkça rastlanır. Obsesif kompulsif belirtiler şizofreninin prodromal döneminde de ortaya çıkabilmekte hastalarda klinik tablo henüz oturmadan önce bir süre sadece obsesif kompulsif belirtiler görülebilmektedir (39).

Tourette sendromu (TS) ve OKB ortak belirti kümeleri olan ailesel geçiş ile ilgili özellikler taşıyabilen hastalıklardır. OKB hastalarında yaşam boyu Tourette sendromu yaygınlığı % 5-10 olarak saptanırken; Tourette sendromunda yaşam boyu OKB yaygınlığı da yaklaşık olarak %30-40 olarak saptanmıştır (24,40). Kişilik bozuklukları ile OKB komorbiditesi çalışmalarda örneklem ve tanısal araç farklılıklarından dolayı %9 ile %75 oranları arasında değişebilmektedir. OKB'de C kümesi kişilik bozuklukları (kaçıngan, bağımlı, obsesif kompulsif) diğer kişilik bozukluklarına oranla daha sık görülür. OKB ve kişilik bozuklukları komorbiditesinin %40-60 aralığında olduğu bildirilmiştir (35). OKB de anormal risk değerlendirmesi olan hastalarda, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları ve hipokondriyazis daha sık görülürken eksiklik duygusu olan hastalarda ise tik bozuklukları, Tourette Sendromu, trikotillomani daha sıktır (3).

2.2. Obsesif -Kompulsif Bozukluk (OKB) Etiyolojisi

2.2.1. Genetik faktörler

OKB'nin genetiği ile ilgili çalışmalar önceleri aile ve ikiz çalışmalarıyla sınırlı iken son yıllarda moleküler genetik temelli çalışmaların da eklenmesiyle zenginleşmekle birlikte halen hastalığın kalıtsal temeline ilişkin kesin sonuçlar bulunmamaktadır (41,42). OKB'de yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı %87 iken çift yumurta ikizlerinde bu oran %47 bulunmuş olup bazı aile çalışmalarında ise sağlıklı kontrol grubuna göre hastaların birinci derece yakınlarında hastalanma oranı yaklaşık 5 kat daha yüksek bulunmuştur (43,44). Bazı

çalışmalarda obsesyonların kompulsiyonlara göre daha fazla ailesel geçiş gösterdiği ve erken başlangıçlı OKB hastalarında ailesel geçişin daha yüksek olduğu saptanmakla birlikte genetik geçiş açısından obsesyonlar için %33, kompulsiyonlar için %26 civarında bir kalıtsal aktarım bildirilmiştir (45,46). OKB'de ailesel geçişin önemli olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi OKB hastalarının akrabalarında rastlantısal bir hastalanma olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (47). Kalıtım modeli çalışmalarında Tourette sendromu (TS) ile OKB ilişkisi gösterilmiş olup genel popülasyona göre OKB hastalarının akrabalarında daha yüksek oranda TS görülmüştür (48). Serotonin ve dopamin metabolizmasında rol oynayan, ayrıca monoaminlerin yıkımında rolü olan (COMT, MAO-A) eşitli genler ile ilgili moleküler genetik çalışmaları yapılmış olup ancak tatmin edici sonuçlar henüz elde edilememiştir (49). Yapılan alışmalar incelendiğinde OKB'nin genetik bir geçişinin olabileceği dşnlmekle birlikte spesifik gen bölgeleri ve geçiş kalıbı ile ilgili yeterli bilgi olmadığı görülmektedir (50).

2.2.2. Nöroimmunoloji

1994 yılında çocukluk ağı başlangıçlı OKB'nin bir alt tipi olarak tanımlanan Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS), A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında gelişebilen bir hastalıktır(51).Enfektif bir komplikasyon olan romatizmal ateşte, hastaların %10 ila 30'unda Sydenham Koresi gelişmekte olup Sydenham Koresi olan çocukların ise %70'den fazlasında, nörolojik belirtiler başlamadan 2-4 hafta önce obsesif kompulsif belirtilerin başladığı saptanmıştır. Hem OKB'de hem de Sydenham Koresinde orbitofrontal-striatal döngüde işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir (52).

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonusırasında oluşan otoantikolar bazal gangliyonlardaki hücrelerle çapraz reaksiyon vererek inflamatuvar bir süreci başlatır ve bazal gangliyonlarda büyümeye yol açar. OKB hastalarında bazal gangliyonlardan özellikle kaudat nükleus, putamen ve globus pallidusun hacim artışları, yüksek antistreptokok otoantikor (ASO) titresi ile bağlantılı bulunmuştur. Tüm bu çalışmalardan, otoimmün hastalıklara yatkınlığı bulunan kişilerde streptokok enfeksiyonu, uygun bağışıklık yanıtı oluşturarak, bazal gangliyonlarda büyüme oluşturduğu sonucu çıkarılabilir. Çapraz reaksiyon sonucu gelişen bazal

gangliyonlardaki değişikliklerin OKB belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünölmektedir(53).

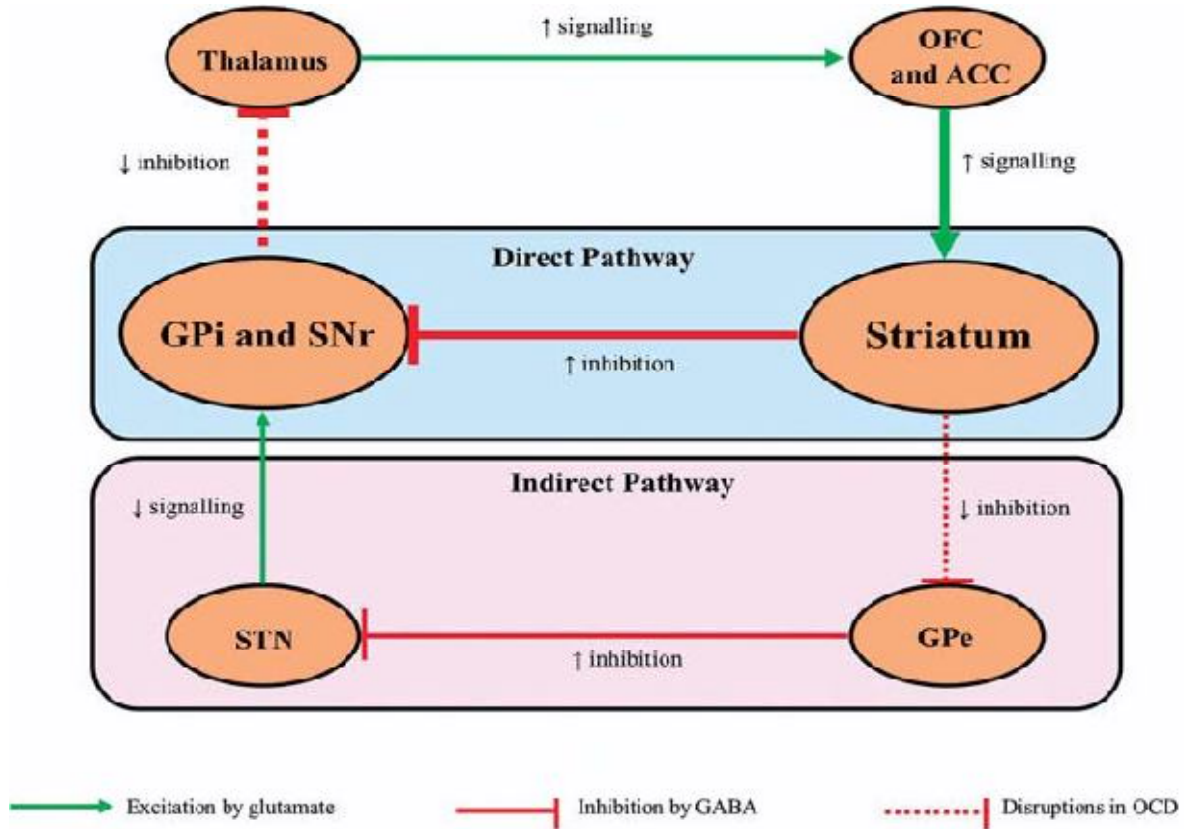
2.2.3. Nöroanatomi

OKB etyolojisinde nöroanatomik bozuklukların rol alabileceği fikri bazı nörolojik hastalıklar ve travmatik durumlarda obsesif-kompulsif belirtilerin görölmesi ile ortaya çıkmıştır. İlk nörolojik temelli OKB tanımını yapan Von Economo Postensefalitik Parkinson Hastalığı gelişen olgularda OKB hastalarındakine benzer kompulsif özellikte motor tikler ve ritüel benzeri davranışlar gibi kontrol edemedikleri bazı davranışlar gözlemlemiştir. Bazal gangliyonları tutan Sydenham Koresi ve Huntington Koresi gibi nörolojik hastalıklarla OKB arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalarda da, OKB’de bazal gangliyonlarda işlev bozukluğu olduğu tespit edilmiştir (51,54).

1983 yılında, Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal (KSTK) devreyi tanımlayan Penney ve Young, bu devrenin normal hareketlerdeki görevi ile hareket bozukluklarındaki rolünü ve bu devre içinde bazal gangliyonların, hangi davranışların gerçekleşeceğinin seçilmesindeki ve istenmeyen davranışların oluşmasının engellenmesindeki merkezi rollerini açıklamışlardır. Temel olarak bu devre içerisindeki striatumda nöronların uygunsuz aktivasyonu globus pallidustaki spesifik nöronların disinhibisyonuna neden olup bu durum talamik bölgede ve kortikal hedef alanlarda kontrolsüz aktivasyon meydana getirir. Kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) döngüdeki bu disinhibisyon tekrarlayıcı belirtilerle kendini gösterir. Bu açıdan OKB ile tik bozuklukları arasındaki ilişki önemlidir. TS dahil olmak üzere, motor ve vokal tikler sıklıkla OKB ile ilişkili bulunmaktadır. OKB’de kompulsiyonlar, obsesif düşüncelerle ilişkilendirilmediğinde ve ritüeller dokunma veya tıktırtı şeklinde basit olduğunda tike benzerken; karmaşık motor tikler sıklıkla kompulsif ritüelleri düşündürebilir (55,56,57).

Bazal gangliyonlardaki işlevsel bozukluk OKB'nin etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. OKB nöroanatomisinde orbitofontal korteks (OFK), talamus, bazal gangliyonlardan özellikle kaudat nükleus ve anterior singulat korteks anahtar alanlar olarak değerlendirilir. Bazal gangliyonlar striatum (neostriatum ve ventral striatum), globus pallidus, substantia nigra ve subtalamik nükleusu içerir. Korteks ve talamusla

bağlantılar sağlayan, ön beyin yapıları olup birer istasyon görevi gören bazal gangliyonlar motor, somatosensoriyel, bilişsel ve emosyonel işlevlerle ilgili sinyalleri taşır. Striatum bazal gangliyonların işlevsel bir alt parçası olup putamen ile kaudat nükleustan oluşur. Korteksintüm bölgelerinden eksitatör glutamaterjik ve Substantia nigra pars kompaktadan (SNc) ise ana dopaminerjik uyarıları alır. Dopaminerjik girdi, korteksten gelen eksitatör glutamaterjik girdiyi modüle eder. Striatumla globus pallidus arasında GABAerjik bağlantılar vardır. Bazal gangliyonlardan dışarıya giden en önemli yol GABA erjiktir. Talamustan kortekse ise uyarıcı glutamaterjik yol gider (58). Bazal gangliyonlarla ilişkili dopaminerjik sistem doğrudan ve dolaylı yollardan oluşmaktadır. Dopamin-1 reseptörleri striatum içinde doğrudan yolağı (striato-nigrial) oluştururken, dopamin-2 reseptörleri striatum içinde dolaylı yolağı (striato-pallidal) oluşturmaktadır. Doğrudan yolak aksonları globus pallidus pars interna/ substantia nigra pars reticulata (GPi/SNr) yapılarında sonlanır; dolaylı yolak aksonları globus pallidus pars externa (GPe) ve subtalamik nukleus (STN) yapılarını içeren bir yol izleyerek bazal gangliyonların çıkış yapıları olan GPi ve SNr yapılarına ulaşır. Bazal gangliyonların çıkış yapıları talamus üzerine inhibitör bir etki yaratırlar. Doğrudan yolak aktivitesi ile talamus üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve talamus uyarılarak otomatik, kalıplaşmış davranış ortaya çıkarken; dolaylı yolak aktivitesi ile talamus üzerine olan inhibisyon etkisi güçlenir ve süregelen davranış durdurulur ve başka bir davranışa geçilir. Talamusun kortekse eksitatör girdileri geri yollamasıyla KSTK devre tamamlanıp doğrudan yolak talamusun inhibisyonunu engelleyerek istemli hareketlerin oluşumunu sağlarken, istemsiz hareketler de engellenmiş olur (59,60).



Şekil 1: Kortiko-striato-talamo-kortikal devredeki yapıların fonksiyonel ilişkileri (317).

Bazal gangliyonların önemli işlevlerinden biri de kortikal yaygın bilginin boyutsal olarak azaltılmasıdır. OKB’de obsesif-kompulsif belirtilerin oluşmasının temel sebebi doğrudan ve dolaylı yolağın dengesinin bozulması ve doğrudan yolağın aktivitesinin artmasıyla orbitofrontal korteks, ventromedial kaudat, medial-dorsal talamusta aktivitenin artmasıdır (60). Saxena ve Rauch OFK ve ASK alanlarında hiperaktivite ile sonuçlanan bir patolojik model tanımlamışlardır. OFK’te hiperaktivitenin belirtilere yansımaları, zorlayıcı düşünceler oluştururken; anterior singulattaki hiperaktivite yaygın anksiyete ile ilişkilidir. Bu modele göre kompulsiyonlar, striatumdaki etkisizliği gidermeye yönelik tekrarlayan hareketler olarak görülmektedir. Her birinin bilgi işlemede ayrı yol oynadığı bazal gangliyonlar ile korteksi bağlayan birçok bağlantı tanımlanmıştır (60,215). Karar verme ve davranışların planlanmasında önemli olan ilk döngü OFK-kaudat nükleusun ventral parçası arasındadır. Duygulanım ve ödül bilgisinin birleştirilmesinde kritik önemi vardır. Dikkat, ödül ve hata değerlendirmesi, motivasyon ve davranışın seçilmesinde rol oynayan ikinci döngü nükleus akumbens ve amigdala ile bağlanan anterior singulat

korteks arasındadır. Yürütücü işlevlerde önemli rol oynayan üçüncü döngü kaudat nükleus ile dorsolateralprefrontal korteks (DLPFK) arasındadır. Yapılan çalışmalarda OFK, ASK ve DLPFK bölgelerinin karar vermede önemli rol oynadığı ve bu alanlardaki bozulmaların ödül değerlendirmesi, hata saptanması ve davranışın planlanması ile ilgili bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir. (61,215).

Lateral OFK cezalandırmaya yanıtta, tehlikeden kaçmada ve belki de törensel davranış yanıtlarında görev alırken; medial OFK emosyon düzenlenmesinde ve ödül süreçlerinde; Ventromedial Prefrontal Korteks (VMPFK) ise korkunun düzenlenmesinde özellikle güvenli anıların geri çağırılmasında; ASK bilişsel uyuşmazlıklar ile hataların saptanması ve izlenmesi başta olmak üzere birçok bilişsel ve affektif süreçte rol oynar. DLPFK ise OKB'de bozulduğu bildirilen yürütücü işlev, dikkat, sözel olmayan bellek ve görsel-uzamsal bellekle ilişkilidir (59,62,63).

OKB'nin nöroanatomik modelinde çeşitli frontal-subkortikal devreler tanımlanmıştır. Her bir devre frontal loblarda özel bir hedef alana sahip olup bu alanlar OFK, DLPFK, suplementer motor alan, frontal göz alanı ve medial frontal kortekstir. Bu devrelerde ana anatomik yapılar aynıdır. Prefrontal korteksten köken alıp striatuma (kaudat, putamen ve ventral striatum) projeksiyonlarını yollayarak sırasıyla globus pallidus, substansiya nigra ve talamusla bağlanırlar. Buradan frontal kortekse dönen uzantılarla her bir devre kapalı bir döngü şeklini alır. Devre elemanlarının anatomik yerleşimleri sırasıyla kaudat nükleus, putamen, globus pallidus, substansiya nigra, talamus şeklindedir (64).

OKB'de yapılan yapısal beyin çalışmalarına bakıldığında ilk olarak yapılan beyin BT çalışmalarında özellikle çocukluk çağı başlangıçlı olgularda beyin ventrikül hacminde artış ve kaudat nükleus hacminin azalmış olduğu bildirilmekle beraber (65,66). Sağlıklı kontrollere göre fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (67). Daha ileriki süreçlerde yapılan beyin MRG çalışmalarının bazılarında sol orbitofrontal korteks, sol superior temporal girus, sol inferior parietal korteks, sol talamus ve bilateral hipotalamus gri cevher hacminde artış; kuneus ve serebellumda ise gri cevher hacminde azalma tespit edilmiştir. Orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve talamusta aktivite artışının olduğu pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton

emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) çalışmalarının birçoğunda gösterilmiştir. Çalışmaların az bir kısmında ise kaudat nükleusta bölgesel aktivite değişikliği saptanmıştır (51). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve PET gibi görüntüleme çalışmalarında OFK, ASK ve kaudat nükleustaki aktivite artışı daha tutarlı bir bulgu olarak gösterilmişken diğer anksiyete bozukluklarında ve normal anksiyetede de aktive olduğundan posteromedial OFK ve ASK aktivitesinin, anksiyete için özgül bir belirteç olmayacağı; anterior/lateral OFK ve kaudat aktivitesinin ise OKB'ye özgü bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (51,54). Yapılan Manyetik Rezonans Spektroskopi(MRS) çalışmaları ise striatumda azalmış N-asetilaspartat düzeylerini göstermektedir (68).

Sonuç olarak OKB'deki yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları bu hastalıkta orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, bazal gangliyon yapıları ve talamusun anormallikler gösterdiği şeklindedir. Kaudat nükleustaki değişiklikler obsesif kompulsif belirtiler; orbitofrontal ve anterior singulat bölgelerdeki değişiklikler ise OKB'deki duygudurum belirtileri ile ilgili olabilir. Anksiyete ise daha çok temporal, parietal ve posterior singulat kortekste görülen değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (69).

2.2.4.Nörokimya

2.2.4.1.Serotonerjik sistem

Serotonin geri alım inhibitörlerinin OKB tedavisinde diğer ajanlara göre daha etkin olması serotonerjik sistem üzerine ilgiyi arttırmış olup OKB'nin patofizyolojisinde ön planda serotonerjik sistemdeki anormallikler üzerinde durulmasına neden olmuştur (70). Serotonin beyinde yaygın olarak bulunan duyusal, motor ve otonomik fonksiyonlarda görev alanpek çok fonksiyonu etkileyen nörotransmitterlerindendir. Serotonerjik nöron gövdelerinin merkezi sinir sisteminde en yoğun bulunduğu yer beyin sapındaki raphe çekirdekleridir. Bir çok alana projeksiyonları olup uyku ve iştah, ağrı modülasyonu, dürtü kontrolü gibi birçok fonksiyonla ilişkilidir. Serotonerjik nöronlar uygunsuz agresyonu baskılar, impulsiviteyi düzeltir. Serotoninin duygudurum dengeleyici ve sosyal davranışı kolaylaştırıcı etkileri vardır (71,72).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) serotonin taşıyıcı proteinini güçlü bir biçimde bloke ederek, serotoninin geri alınmasını engelleyerek intrasaptik serotonin düzeyinde ani bir artışa neden olmaktadır. Bu tür ilaçların kronik kullanımı bir takım nöroadaptif mekanizmalarla serotonin nörotransmisyonunu güçlendirmektedir. OKB'nin patofizyolojisinde serotonin sistemi etkili gibi görünse de halen birtakım soru işaretleri bulunmaktadır. Serotonin taşıyıcıprotein inhibisyonu ile sağlanan etki hastalarınancak yarısında OKB semptomlarının azalmasına neden olmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı serotonin üzerindenoluşan etkiden fayda görmemekte ve bazı araştırmacılar bu durumu fenotipik heterojenite ile açıklamaya çalışmışlardır. Denys ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kirlenme-bulaşma obsesyonları olan hastalar, simetri-düzen obsesyonları olan hastalara göre SSGİ tedavisine daha iyi yanıt vermişlerdir (73). OKB tedavisinde depresyon ve anksiyete bozukluklarında kullanılan dozlardan daha yüksek dozlarda SSGİ kullanılmaktadır. Ayrıca etkinlik daha geç ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni olarak OKB'de orbitofrontal kortekste serotonin salınımindaki gecikme gösterilmiştir. Bu gecikme OFK'deki otoreseptörlerde (5HT-1B ve 5HT-1D) duyarsızlaşmanın daha geç oluşmasıyla ilişkilendirmiştir. Tedavi etkinliği için bu otoreseptörlerde duyarsızlaşma gerekmekte olup yüksek doz SSGİ'lerin bu sebeple gerektiği iddia edilmiştir (74).

OKB hastalarında beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) ölçen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada BOS 5-HIAA miktarı kontrol grubundan farklı bulunmazken (75), başka bir çalışmada kontrol grubundan yüksek bulunmuştur(67).OKB hastalarında klomipramin tedavisi sırasında BOS 5-HIAA düzeylerinin OKB semptomlarındaki azalmaya paralel olarak azaldığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (75,76). OKB'de serotonerjik sistem çeşitli “farmakolojik zorlama (challenge)” çalışmaları ile de araştırılmıştır. 5HT-1A, 5HT-1D, 5HT-2C reseptörlerine yüksek bağlanma gösteren serotonin agonisti Metaklorofenilpiperazin (m-CPP) ile yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar bulunmuş olup bazı çalışmalarda obsesif kompulsif belirtilerde artış gözlenirken bazılarında değişiklik bulunmamıştır. Diğer anksiyojenik maddelerden yohimbin, laktat, karbondioksit ve kolesistokinin reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda ise obsesif kompulsif belirtilerde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (77). Seçici reseptör agonistleri olan İpsapirone (5HT-1A reseptör agonisti) etkili

bulunmazken (78); sumatriptan (5HT-1B reseptör agonisti) ile yapılan bazı çalışmalarda OKB semptomlarının arttığı görülmüştür (79). Kan-beyin bariyerini sumatriptana göre daha iyi geçebilen 5HT-1B reseptör agonisti zolmitriptan ile OKB belirtilerinde değişiklik gözlenmemiştir (61). Çalışma desenlerinin farklılığı, düşük hasta sayısı ve grupların heterojenitesi farmakolojik zorlama çalışmalarının sonuçlarını etkilemiş gibi görünmektedir (59).

Yapılan kobay çalışmaları kompulsiyon benzeri davranışlar üzerinden değerlendirilmekte olup 5HT-2C reseptörleri etkilenmiş farelerde kompulsif davranışların ortaya çıktığı gözlenmiştir (61). Tsaltas ve arkadaşları kullandığı davranışsal bir modelde kompulsiyonların altında yatan düzeneğin 5HT-2C reseptörleri olduğunu bildirmişlerdir. Özgün olmayan serotonerjik agonist m-CPP, temelde 5HT-2C üzerine etkili olmasına karşın 5HT-1A, 5HT-2B ve α 2-adrenerjik reseptörlere de etki eder ve akut uygulaması kompulsiyonları arttırmaktadır. Bu davranışlar fluoksetin tedavisi ile engellenebilen ancak diazepam veya desipramin verilmesi ile engellenemeyen özelliktedir. Özgün 5HT-2B agonisti olan naratriptanın bu hayvan modelinde etkili olmayışı, m-CPP'nin etkisinin 5HT-2C üzerinden olduğunu desteklemektedir. Ödül ile ilişkili olmaksızın pedala sık basma davranışının incelendiği hayvan modelinde, OFK'te lezyon oluşturulan sıçanlarda kompulsif pedala basma ve striatal serotonin taşıyıcısı düzeyinin artması arasında paralellik izlenmektedir. Bu modelde SSRI uygulanması kompulsif pedala basmayı azaltmıştır (61,80).

OKB' de etyopatogenezi sadece serotonerjik sistem üzerinden açıklamaya çalışmak klinik olarak heterojenite gösteren OKB'yi bütünüyle anlamak için yetersiz kalmaktadır. Serotonerjik sistem diğer disfonksiyonel nörotransmitter sistemlerinde modülasyon veya kompensasyon yapıyor olabilir. OKB'de serotonerjik sistemin basitçe hipoaktivitesi veya hiperaktivitesinden söz etmek serotoninin kompleks rolü nedeniyle mümkün gözükmemektedir (71).

2.2.4.2. Dopaminerjik sistem

Yapılan gözlem ve çalışmalarda bazal gangliyonların işlevlerinde önemli rolü olan dopaminin OKB etyopatogenezinde etkili olduğu yüksek doz stimulan kullanımı

sonrasında ortaya çıkan obsesif-kompulsif belirtilerin antidopaminerjik ajanlarla gerilemesi ve dirençli OKB olgularında güçlendirici ajan olarak dopamin antagonistlerinin eklenmesi sonrasında klinik yanıt alınması gibi durumlarda dikkati çekmiş olup dopaminerjik aktivasyon artışı üzerinde durulmaya başlanmıştır (51,59). Sydenham Koresi ve Huntington Hastalığı gibi bazal gangliyon patolojilerinde ve TS'de görülen obsesif-kompulsif belirtilerin serotonerjik ajanlarla birlikte kullanılan antidopaminerjik tedaviye cevap verdiği görülmüştür (51,54). OKB hastalarında dopamin düzenlenmesindeki hatalarla oluşan ince motor hareketlerde bozukluk ve istemsiz hareketlerin görülmesi OKB patofizyolojisinde dopaminin rolünü desteklemektedir (51). Dopamin reseptör agonisti olan bromokriptin ile hayvanlarda stereotipik hareketlerde artış saptanırken, bir çalışmada da düzelme gözlenmiştir (81). Apomorfinle yapılan bir çalışmada tedavisiz OKB grubunda kontrol grubuna göre apomorfine büyüme hormonu yanıtları açısından fark bulunamazken, başka bir çalışmada OKB hastalarında apomorfine azalmış bir büyüme hormonu yanıtı olduğu gösterilmiş ve bu durum postsinaptik dopamin reseptörlerinde duyarlılığın azalmasıyla açıklanmıştır (82,83). Yapılan başka bir çalışmada uzunsürelili D2/3 reseptörü agonisti quinpirole maruz bırakılan sıçanlarda OKB hastalarındaki kontrol etme kompulsiyonlarına benzer belirtiler ortaya çıkmış ve quinpirolün kesilmesi ile beraber bu kompulsiyon benzeri davranışların geriye döndüğü gözlenmiştir (84). Antipsikotiklerin tek başına kullanımı OKB'de etkili olmamakla birlikte, dirençli OKB'de SSGI'ye eklenmesi ile yanıt alınan olgular bildirilmiş olup OKB tedavisine düşük doz risperidon, olanzapin ve keti yapin eklendiğinde etkili olduğu; amisülpriid eklenmesi ile dirençli OKB olgularının %95'inde düzelme olduğu gözlenmiştir (51,61). Bu durumun yanı sıra psikotik hastalarda antipsikotik kullanımına sekonder obsesif kompulsif belirtilerin geliştiği olgular da bildirilmiştir. Antipsikotik kullanımına sekonder gelişen bu obsesif-kompulsif(OK) belirtilerin kötüleşmesinin 5HT-2A antagonizmasının dopamin nöronlarında aktivasyonu arttırması ile ilişkili olabileceği; OK belirtilerin düzelmesinin de D2 reseptör antagonizmasının dopaminerjik nöronları inhibe etmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (61).

Sonuç olarak OKB patofizyolojisinde dopaminin yeri ve önemi ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin bir sonuçtan söz etmek mümkün olmasa da artmış dopaminerjik

nörotransmisyonun obsesyon ve kompulsiyonlarla ilişkili olabileceği yaygın olarak kabul edilen görüştür (59).

2.2.4.3.Glutamaterjik sistem

Merkezi sinir sisteminin temel eksitatör nörotransmitteri olan glutamat KSTK devrede birincil olarak görev almaktadır. Striatumdaki akson terminallerinin çoğu glutamaterjik olup KSTK devredeki glutamaterjik disfonksiyonun OKB etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Fronto-kortikal devredeki glutamaterjik aktivasyon KSTK devredeki bu disfonksiyona katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Glutamatın kortikostriatal nöronlarla kaudat nükleusta serotonin salınımını azalttığı ve serotonerjik nöronların da glutamaterjik transmisyonu etkilediği bilinmekte olup buna bağlı olarak OKB'de glutamat ve serotonin etkileşiminin bozulduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca sağlıklı kontrollere göre OKB hastalarının BOS glutamat düzeylerinde artış saptanmıştır (85,86).

Bir çalışmada BOS'ta glutamata ek olarak glisin, GABA, taurin, bazal gangliyon ve talamusa karşı antikorlara da bakılmış olup glutamatın yanı sıra glisin (NMDA reseptörlerinde glutamatın ko-agonisti) de normal kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunda aynı zamanda otoantikorlar da yüksek bulunmuş ve hiperglutamaterjik durumun otoimmünite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (87). OKB'li çocuklarla kontrollerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise oksipital kortekste glutamat konsantrasyonunun iki grup arasında farklı olmadığı, kaudat nükleusta ise OKB' li grupta glutamat konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve 12 haftalık paroksetin tedavisi sonunda, klinik düzelme olduğu ve glutamat konsantrasyonunun düştüğü bildirilmiştir (88).

OKB'nin genetik ilişkilendirme çalışmalarında glutamaterjik nörotransmisyonla ilişkili bazı genler aday genler olarak tanımlanmıştır. Glutamat reseptörleri ile yapılan bir çalışmada glutamaterjik NMDA reseptör 2B alt ünitesi -NR2B- geni olan GRIN2B ile OKB arasında ilişki olduğu bulunmuştur (89). Başka bir çalışmada ise kainat reseptörleri alt tipleri olan GRIK2 ve GRIK3 ile OKB arasında ilişki saptanmamıştır (90). OKB'de glutamaterjik işlev bozukluğunu düşündüren cerrahi çalışmalarda internal kapsülün ön boynuzunda gerçekleştirilen lezyon sonrası, tedaviye dirençli OKB

olgularında iyileşme görülmüştür. Bu yol OFK'ten kaudat nükleusa olan glutamaterjik projeksiyon alanıdır. Bu nedenle OFK'te serotonerjik otoreseptör duyarsızlaşması için uzun süre gerektiğinden, doğrudan bu alanlarda antiglutamaterjik etkili bir ilacın hızlı yanıt sağlayabileceği düşünülmüştür. Otoresseptör özellikle metabotropik glutamat tip 2 reseptörünün (mGLUR2), hiperaktiviteyi azaltmada önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir (74).

2.2.4.4.Nöroendokrinolojik faktörler

Psikiyatrik hastalıkların nöroendokrinolojik temelleri özellikle Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks ile ilgili işlev bozukluğu olduğu fikri üzerine yoğunlaşmıştır. Genel anlamda sirkadiyen uyarı, uyku, ağrı, korku, hipoglisemi, egzersiz, hipotansiyon, cerrahi gibi fizyolojik, emosyonel ve fiziksel stresler sonucu HPA aks aktive olur, hipotalamustaki paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH) ve arjinin vazopressin (AVP) sekrete edilir. Bu hormonlar tarafından ön hipofiz uyarılmasıyla ACTH sekresyonu ve sonrasında ACTH tarafından adrenal bezin uyarılmasıyla da kortizol salınımı gerçekleşir. Aksın kontrolü negatif feed-back etkiyle ACTH'nın CRH, kortizolün ise CRH, AVP, ACTH sentez ve salınımını inhibe etmesiyle sağlanır (101).

Araştırmaların çoğu OKB'deki hormonal değişikliklerin daha çok hastalığa sekonder gelişen değişiklikler olduğunu bildirirse de OKB ve endokrin sistem arasındaki ilişki çoğunlukla OKB belirtilerinin ergenlikte başlaması, menstrüal dönemlerde artış gösterebilmesi ve postmenopozal değişiklikler nedeniyle üzerinde durulan bir konu olmuştur (91). Antiandrojen tedaviye olumlu yanıt alınması bu ilişkiyi destekleyen bir bulgudur. Casas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada güçlü bir antiandrojen ilaç olan siproteron asetat verilen 5 OKB hastasında belirtilerin düzeldiği gözlemlenmiştir (92). NIMH'de yapılan bir çalışmada, antitestosteron etkili spironolakton ile 2 erkek çocukta ve periferik antiöstrojen etkili testolakton ile bir kız çocukta obsesyonların geçici de olsa düzeldiği bildirilmiştir (93).

Leckman ve ark. OKB'de oksitosin anormalliklerinin etkili olabileceğini öngörmüşlerdir (94). OKB veya TS olan çocukların bir kısmında BOS'ta oksitosin düzeyinde değişiklik olduğu belirlenmiştir; ancak daha geniş bir çalışmada belirgin fark

izlenmemiştir. Obsesyonların şiddeti ile oksitosin düzeyi arasında bir korelasyon belirlenmemiş ancak depresyonla ilişkili olduğu görülmüştür. AVP konsantrasyonları OKB şiddeti ile ters korelasyon göstermektedir, fakat klomipramin tedavisi sonrası bu ilişkinin kuvveti azalmaktadır (48). Altemus ve ark. erişkin OKB hastalarında, bazal BOS AVP konsantrasyonunun belirgin arttığını izlediklerini ve kontrole göre hipertonic saline yanıt olarak daha fazla AVP salgılayarak yanıt verdiklerini bildirmişlerdir (76). Bu bulgu Barton'un gözlemi ile uyumludur; Barton santral AVP konsantrasyonunun arttığı diabetes insipidus hastalarında OKB'ye rastlandığını bildirmiştir (95). Catapano ve arkadaşları hastalarda kortizol sekresyonunun kontrol grubundan yüksek olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada melatoninin 24 saatlik salınımının kontrol grubuna göre azaldığı rapor edilmiştir (96). Gehris ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise OKB'li hastalarda tedavi öncesi saptanan yüksek idrar kortizol düzeyinin, tedavi sonrası düştüğü gösterilmiştir (97). HPA aksın önemli bir göstergesi olan Deksmetazon Supresyon Testi (DST) OKB'li hastalarda da çalışılmıştır. HPA aks aktivasyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Depresyonun eşlik etmediği OKB hastalarında DST sonrası baskılanma bildirilirken (98); depresyonun eşlik ettiği OKB hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada ise %81,8'inde baskılanmama gözlenmiştir (99). Insel ve ark. ise DST'ye cevabın OKB'nin klinik şiddetiyle ilişkili olduğunu hafif olgularda baskılanma olurken şiddetli olgularda DST'de baskılanmama olduğunu bildirmişlerdir (100). Bu bulgulara rağmen, OKB'nin etyolojisinde doğrudan rol alan bir hormonal işlev bozukluğu kanıtı bulunmamakla birlikte en çok üzerinde durulan konu HPA aktivasyonu ve OKB ilişkisidir. Olasılıkla serotonerjik sistem üzerinden etkili olmakla birlikte, büyüme hormonu ile OKB arasında ilişki olduğunu işaret eden eski bir olgu bildirilmiştir. Epidemiyolojik bir çalışmada ise yüksek okul öğrencileri arasında obsesif kompulsif bozukluğu olan erkeklerin, sağlıklı olanlara ve diğer psikiyatrik rahatsızlığı olanlara göre daha ince ve kısa boylu oldukları bildirilmiştir. OKB'li ergen kızlarda, kilo ve boyda azalma izlenmemiştir. Ancak bununla ilişkili nedensel bağlantı gösterilememiştir(18).

2.2.5. Kuramlar

2.2.5.1. Psikanalitik kuram

Sigmund Freud OKB hakkında ilk bilimsel hipotezleri ortaya atmıştır. Klasik psikanalitik kurama göre OKB "obsesif kompulsif nevroz" olarak adlandırılır ve gelişim

dönemlerinden ödipal dönemden anal psikoseksüel döneme regresyon olarak kabul edilir. OKB hastası şuuraltı dürtülerine karşı bir tepki ya da önemli bir nesneye duyulan sevginin kaybı hakkında kaygı ve tehdit edilmiş hissederse, ödipal pozisyonundan gerilemeye başlar ve anal dönem ile ilişkili yoğun ambivalan emosyonel döneme regrese olur. Ambivalansın ödipal dönemin karakteristikleri olan cinsel ve saldırgan dürtüler arasındaki yumuşak birleşmenin çözülmesi ile bağlantısı vardır. Aynı kişiye yönelik nefret ve sevginin beraber bulunması hastayı şüphe ve kararsızlık içinde hareketsiz yapar (24).

Regresyon sadece egoyu değil, süperegoyu da etkiler, böylece süperego da daha ilkel, daha katı, daha sadistik bir hal alır. Düşüncede regresyon, sözcüklere omnipotans kazandırır ve büyüsel düşünce egemen olur, batıl inançlar ön plana çıkar. Fiziksel bir eylem olmaksızın sadece düşünce ya da sözcüklerle, gerçeğin değişeceğini düşünürler. Hasta hem kendi düşüncelerinin, hem de başkalarının sözlerinin omnipotansından, majikal etkisinden korkar. Egosu, sanki biri mantıklı, diğeri büyüsel düşünen iki bölümden oluşur gibidir(bunu egonun parçalanması ya da bölünmesi ile karıştırmamak gerekir). Kişi bir yandan yapmadan ya da düşünmeden edemediği şeylerle uğraşırken (majik yön), diğer yandan bunların aşırı ya da anlamsız olduğunun farkındadır (mantıklı yön). Regresyon, hastalardaki semptomların anal karakterine rağmen, neden cinsel içerikler taşıdığını da açıklar. Hastalar aslında fallik-ödipal dürtülerle baş etmek amacıyla anal döneme gerilemişler ancak şimdi de anal sadistik dürtülerle savaşmak zorunda kalmışlardır. Bu savaşta, reaksiyon-formasyon, izolasyon ve yapma-bozma gibi başka savunma mekanizmaları gereklidir. Reaksiyon-formasyon, kişinin asıl dürtülerinin tam tersi davranış örüntüleri geliştirmesidir ve daha çok karakter özelliklerinin oluşumunda rol oynar. İzolasyon, bir düşüncenin, bir anının duygu yükünden arındırılmasıdır. Böylece rahatsız edici, sıkıntı doğurucu düşünce ya da anılar, hasta tarafından tümüyle bastırılmayıp, yüksüz ve umursamaz bir şekilde düşünülebilirler. Regresyon, reaksiyon-formasyon, izolasyon ve iptal mekanizmalarının kullanılması, tüm nevrotik bozukluklarda asıl olan represyonun (bastırma) kullanılmasını gereksiz kılar. Bu OKB'de bastırmanın hiç kullanılmadığı değil, görece az kullanıldığı anlamındadır. Böylece hastalarda kabul edilmesi çok zor dürtülerin bilince çıkması, izolasyona ek olarak bastırmanın eksik oluşuyla açıklanabilir (3).

OKB’de psikanalitik kuramın geçersiz olduğuna ilişkin görüşler son yıllarda artmakta ve nörobiyolojik çalışmaların öne çıktığı görülmektedir. OKB’de psikanalitik tedavinin başarısızlığı kanıtlanmış olsa da psikanalitik kuramın ortaya koyduğu açıklamaların ve mekanizmaların tamamıyla geçersiz olduğunu söylemek mümkün görünmemektedir (1).

2.2.5.2. Bilişsel-Davranışçı kuramlar

OKB'nin bilişsel modelinde temelde insanların büyük çoğunluğunda klinik obsesyonlar ile aynı içerikteki zorlayıcı düşünceler yaşantılandığı istenmeden gelen olağan düşüncelerin obsesyonlardan farkının; şiddet ve sıklığının daha az olması, klinik olarak anlamlı olmaması, daha çabuk sonlanması ve belirgin rahatsızlık oluşturmaması olduğu ifade edilmektedir. Bu düşünceler, kişinin işlevsel olmayan yorumlama, değerlendirme ve baş etme yöntemleri ile önce klinik obsesyonlara dönüşür, tekrarlayıcı davranışlar ya da kaçınma davranışları ile sürer (20,102-104). Abartılmış sorumluluk modeli, anlamın yanlış yorumlanması kuramı, düşünce baskılaması, düşüncelerin gücü ve anlamı hakkındaki üst bilişsel (metakognitif) inançlar, belirsizliğe tahammülsüzlük ve mükemmeliyetçilik OKB için geliştirilen başlıca bilişsel modellerdir (104-110).

Salkovskis’in Abartılı Sorumluluk Modelinde, abartılı sorumluluk değerlendirmesi temel bilişsel özellik olup önemli olumsuz sonuçların oluşmasında ya da önlenmesinde düşüncelerin gücünün odak olduğuna olan inanç vardır. Zorlayıcı bir düşüncenin obsesyonaillerlemede üç bilişsel özellik tanımlanmıştır. Bunlar;"göze çarpma (dikkati çekme)" "abartılmış sorumluluk algısı" ve "yansızlaştırma"dır (111-113).

Rachman’ın anlamın yanlış yorumlanması kuramında; spontan meydana gelen evrensel olarak yaşanan düşünce, dürtü ve düşlemlerin kişisel olarak anlamlı ve tehdit edici bir tarzda yanlış yorumlamasının obsesyonların gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir (102,114,115).

OKB’ nin bilişsel davranışçı yorumunda önemli başka bir etken düşüncelerin bilinçli olarak baskılanması (supresyon) olup intruzif düşünce, dürtü veya imgeleri, zihinden uzaklaştırmak için yapılan bilinçli bastırma çabaları paradoksal olarak bunları daha da güçlendirmektedir. Baskılama (supresyon) benliğin bilinç dışı bir savunma

düzenegi olan bastırmadan (represyon) farklı düşünülmesi gerekir. Düşüncelerin anlamı hakkındaki olumsuz yorumlamalar düşünce baskılaması süresince artmakta ve kaçınılmaz düşünceler tekrar tekrar oluşmaktadır (116-118).

Düşünce-eylem kaynaşması (DEK) kişinin bir şeyi düşünmekle yapmayı ahlaki olarak eşit görmesi olarak tanımlanır. Bu durum kişinin sorumluluk algılarını tetiklemektedir. DEK-Olabilirlik kişinin üzücü olayları düşünmesinin gerçekte bunun olma olasılığını arttıracığına inanması DEK-Ahlak ise kabul edilemez düşüncelere sahip olmanın ahlaken o davranışı yapmaya denk olduğuna inanması olarak tanımlanır ki DEK' in bu iki boyutu suçluluk duyguları yaratarak OKB' nin gelişmesinde ve devamında rol oynayan bilişsel süreçlerdir (119-121).

Mükemmeliyetçilik, kişinin performanslarında yüksek standartlar oluşturması ve abartılmış kişisel kriterlere eğilimi olmasıdır. Tek boyutlu (nörotik) ve üç boyutlu olarak tanımlanan mükemmeliyetçilik nörotik (işlevsel olmayan) mükemmeliyetçilik, kendilik odaklı mükemmeliyetçilik, başkalarına odaklı mükemmeliyetçilik ve toplumsal odaklı mükemmeliyetçilik olarak kategorize edilebilir. Özellikle nörotik mükemmeliyetçilik OKB için bir risk faktörü olarak değerlendirilir (25,122-126).

Belirsizliğe tahammülsüzlük OKB'deki bir başka bilişsel süreçtir. Kişinin, olaylarla başa çıkabilmek için tüm detayların kesin olarak bilinmesi gerektiğine olan inancı, belirgin anksiyeteye neden olur. Hastalar kaygılarını azaltmak için kendilerini korkulan olası sonuçlardan kurtarabileceklerine inandıkları tekrarlayıcı davranışlara başvururlar (127,128).

Son yıllarda metakognisyon(üst-biliş) ile ilgili çalışmalar yapılmakta olup görece yeni bir kavram olan üst-biliş kişinin zihnindeki olayların ve işlevlerin farkında olmasını, bu zihinsel olayları ve işlevlerini amaçlı yönlendirebilmesini sağlayan bir üst sistem olarak tanımlanabilir. Üst, bilişsel yaklaşımda psikopatolojinin oluşumu ile devam etmesinde, kişinin sahip olduğu düşüncelerden çok bu şekilde düşünüyor olmanın anlamlarına yönelik değerlendirmeler daha önemlidir. Yapılan çalışmalarda obsesyon ve kompulsiyonların oluşması ve sürdürülmesinde üst-bilişsel süreçlerin devamlılığının önemli olduğu bildirilmiştir (129-132).

2.3. Obsesif -Kompulsif Bozukluk Tedavisi

Farmakoterapi

OKB tedavisinde kullanılan ajanların temel etki düzeneğine baktığımızda çoğunlukla serotonin gerilim inhibisyonu üzerinden etki ettikleri görülmektedir. Seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ) güçlü bir biçimde serotonin taşıyıcı protein inhibisyonu yaparak intrasynaptik serotonin artışına neden olur. Somatodendritik ve terminal 5HT-1A otoresptörlerinin duyarlılığında bir azalma ya da down regülasyon meydana gelmekte bu durum da akson terminallerinden serotonin salınımının düzenlenmesine yol açmakta böylelikle limbik ve kortikal yerleşimli postsynaptik 5HT-1A reseptörlerinin de duyarlılığı azalmaktadır. Esasen OKB'deki tedavi etkinliği açısından OFK'deki 5HT-1B ve 5HT-1D reseptörlerinin duyarlılığının da azalması gerekmektedir. Bunun için de daha yüksek ilaç dozları gerektiği bildirilmiştir (151,152). Serotonin ve noradrenalin gerilim inhibitörü ve kolinerjik, histaminerjik blokör olan klomipramin ilk kez 1989 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde OKB tedavisi için onaylanmıştır. Aslında OKB'deki etkinliği kanıt düzeyi yüksek çalışmalar ile gösterilmiş olan klomipramin SSGİ'ler ile etkinlik olarak farklı olmamasına karşın tedavi uyumunu güçleştiren yan etki profili nedeni ile bazı tedavi algoritmalarında ilk sıra tedaviler arasında kabul edilmemektedir. SSGİ sınıfından olan fluvoksamin, fluoksetin, sertralini, paroksetin, sitaloqram ve essitaloqram'ın OKB'deki etkinliğine ilişkin çok sayıda araştırma bulunmaktadır ve SSGİ'ler günümüzde klomipramin dışında ilk sıra tedavi seçenekleri arasında en sık kullanılan ajanlardır (133).

Bazı tedavi kılavuzları OKB tedavisinde essitaloqram, fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin ve sertralini klomipramin etkinliğiyle karşılaştırarak yüksek kanıt düzeyi ile kategorize etmiş ve yüksek etkinlik öngörmüştür (134). Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda SSGİ'ler OKB tedavisinde etkin bulunmuştur (140-144). Bütün psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi OKB'de de tedavi öncesi belirtilerin şiddeti ve işlevsellik üzerine olan etkisi değerlendirilmelidir. Bu amaçla OKB'de en sık Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği(Y-BOKÖ) kullanılır. Klinisyen tarafından uygulanan ve 10 maddesi puanlamaya dahil edilen bu ölçekten 16 ve üzeri puan alanlar klinik olarak OKB kabul edilirler. Y-BOKÖ daha çok klinik yanıt takibinde kullanılmaktadır. Y-BOKÖ puanlarında %35 ve üzeri bir azalma anlamlı klinik yanıt(tam yanıt) olarak kabul edilirken bunun altındaki değişme yetersiz yanıt

olarak değerlendirilir (135,136). Klomipramin sedasyon, antikolinergik yan etkiler ve yüksek dozlarda nöbet eşliğini düşürmesi nedeniyle ilk seçenek olarak tercih edilmemektedir. İyi tolere edilen SSGİ'ler ilk seçenek ilaçlar olup tüm SSGİ'lerin etkilerinin benzer olması nedeniyle ilaç tercihi yan etki profili, ilaç etkileşimleri ve komorbid durumlar göz önüne alınarak yapılmalıdır (137,138). Serotonin geri alım inhibisyonu yapan ilaçlar anksiyete bozukluğu ve depresyon tedavilerinde kullanılan dozlarından daha yüksek dozlarda kullanılırlar. Klinik etkinin görülebilmesi için en az 2-4 haftalık bir süre gerekirken ilaçlara yanıtın geç çıkacağı da (8-12 hafta sonra) akılda tutulmalıdır. Serotonin geri alım etkili ilaçların OKB tedavisinde kullanılan başlangıç dozları ve sıklıkla uygulanan maksimum dozları şu şekildedir; klomipramin 25 mg-250 mg, fluvoksamin 50 mg-300 mg, sertralin 50 mg-200 mg, fluoksetin 20 mg-80 mg, paroksetin 20 mg-60 mg, sitapram 20 mg-80 mg, essitalopram 10 mg-40 mg'dır (139). Diğer SSGİ'lere göre nispeten daha yeni bir ajan olan essitalopramın OKB tedavisindeki etkinliğine ilişkin yapılan randomize kontrollü bir çalışmada erken etki başlangıcı, yüksek yanıt ve remisyon oranları, işlevsellik üzerindeki etkinliği ve iyi tolere edilebilme özelliği açısından uzun dönem tedavide ilk sıra tedaviler arasında yer alabileceği belirtilmiştir (146). Bir başka çalışmada ise en yüksek 50 mg/gün dozda essitalopram'ın (ortalama 33 mg/gün) etkili olduğu bildirilmiştir (147).

OKB tedavisinde kullanılan ilaçların hastada etkili olduğuna karar verebilmek için ilaç kullanımının 10-12 hafta sürdürülmesi gerekir. Bir serotonin geri alım inhibitörü (SGİ) ile başarı sağlanamadığında bir başka SGİ denenmelidir. 2 farklı SGİ'ye yanıt vermemiş bir hasta üçüncü bir ilaca yanıt verebilmektedir. Çeşitli metaanaliz çalışmalarda OKB'de tedaviye yanıt oranı %40-60 olarak belirlenmiştir. Çok merkezli araştırmaların sonuçları bir SSGİ tedavisine yanıt vermeyen olguların %20'sinin ikinci bir SSGİ tedavisine yanıt verdiğini ortaya koymuştur(145). Bir ya da iki SGİ'ye yanıt alınamadığı durumlarda bir serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksine geçilebilmektedir. OKB'nin farmakolojik tedavisinde alınan kısmi yanıt sık görülen bir durumdur. Y-BOKÖ puanlarında %25-%35 arası bir azalma kısmi yanıt olarak değerlendirilmektedir. Yanıt alınamama durumu ise yeterli doz(maksimum doz) ve yeterli süre (12 hafta) kullanılmasına rağmen Y-BOKÖ puanlarında %25'ten daha az bir düzelme varsa söz konusudur. Biri klomipramin olmak üzere üç SGİ'den yanıt alınamaması durumu tedavi direnci olarak tanımlanır (3). Cinsel ve dini konulu

obsesyonların varlığı, biriktirme davranışı, psikiyatrik eştanı varlığı, içgörü düzeyinde yetersizlik, erken başlangıç öyküsü ve kronik gidiş, semptom şiddetinin yüksek olması, aile öyküsü olması, düşük ekonomik düzey, düşük aile uyum düzeyi, yalnız yaşama OKB tedavisinde kötü prognoz ve direnç için risk etmeni olarak bulunmuştur (148,149,150). Dirençli olgularda lityum, buspiron, klonazepam, antipsikotik, valproik asit, karbamazepin ile güçlendirme tedavisi uygulanabilir. Depresyon veya bipolar bozukluğu olan olgularda lityum eklenmesi, anksiyete bozukluğu olan hastalarda buspiron eklenmesi, tik bozukluğu, trikotillomani, beden dismorfik bozukluğu, şizotipal kişilik bozukluğu olanlarda veya içgörü bozukluğu olan hastalarda tipik ya da atipik bir antipsikotik eklenmesi, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk şikayetleri olan bipolar bozukluk olgularında klonazepam eklenmesi, klinik olarak ya da EEG bulgusu şeklinde epileptik bir yatkınlık varsa antiepileptik eklenmesi önerilir. Güçlendirme tedavisi yalnızca dirençli olgularda değil, kısmi yanıt alınan olgularda da kullanılabilir. Ayrıca dirençli olgularda iki ayrı SGI birlikte verilebilir. Bu durumda toksik etkiler açısından dikkatli olmak gerekir. Ayrıca trazodon, fenfluramin, triptofan, klonidin, stimülanlar, klozapin, MAO inhibitörü, triiyodotironin, oksitosin, siproteron asetat, inositol gibi ilaçların tek başlarına ya da kombine kullanımlarıyla ilgili açık çalışmalar ya da olgu bildirimleri bulunmaktadır. Parenteral kullanım olanağı olan iki SGI'nin (klomipramin ve sitaloqram) intravenöz kullanımı oral yolla yanıt alınamayan bazı hastalarda olumlu sonuçlar vermektedir (3).

Psikoterapi

Bilişsel-davranışçı terapilerin ortaya çıkmasından önceki dönemlerde uzun yıllar klasik psikanaliz tedavi amacıyla kullanılmıştır. Uzun süreli olan bu tedavi sürecinde pek yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır (153).

1960'lı yıllara dek OKB, genellikle tedavisi olmayan bir bozukluk olarak kabul edilirdi. Klomipraminin keşfi ve 1966 yılında Victor Meyer'in "alıştırma-ritüel engelleme" adını verdiği tedavi ile ilk olgu bildirimini yayınlamasının ardından gelişmeye başlayan bilişsel-davranışçı terapiler (BDT) OKB'nin tedavisinde önemli ilerlemelere neden olmuştur (154). Mowrer'in iki aşamalı korku ve kaçınma kuramı OKB'deki davranışçı modellerin temelini oluşturur. Bu kurama göre OKB'de obsesif korkular nötral bir uyarının rahatsız edici ya da travmatik bir yaşantı ile eşleşmesi sayesinde rahatsızlık oluşturan bir nitelik kazanır. Klasik koşullanma meydana gelmiş

olur. İkinci aşamada obsesif korkuyu hafifleten herhangi bir davranış sıkıntısını azaltıcı etkisi sayesinde olumsuz pekiştirme sonucu süregelenleşir. Edimsel koşullanma gerçekleşmiş olur (155,156). Davranışçı modellerin OKB'yi açıklamak konusunda bazı sınırlılıkları olduğu da görülmektedir. Obsesyonların %20-30 kadarı dış tetikleyiciler olmadan ortaya çıkar ve obsesyonların içeriği ile tetikleyiciler arasındaki ilişki sınırlıdır. Ayrıca OKB hastalarında zaman içerisinde obsesyonların içeriği değişebilmektedir. Günümüzde OKB'nin koşullanma modeli ile tam olarak açıklanamayacağı ve intrüzyonların yorumlanma biçimleri üzerinde duran bilişsel modellerin katkısı ile daha kapsamlı hale gelen bilişsel-davranışçı modeller üzerinde durulmaktadır (157). OKB'nin bilişsel modeli OKB'deki birtakım işlevsel olmayan inançlar ve anlam yükleme, yorumlama biçimleri üzerinde durur (102,158).

Klinik çalışmalar BDT'nin OKB belirtilerini belirgin düzeyde azalttığını göstermektedir. OKB tedavisinde BDT Amerikan Psikiyatri Birliği ve İngiltere'deki National Institute for Health and Care Excellence rehberlerine göre birinci sıra tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Genellikle orta-ağır şiddetteki OKB'de BDT ile ilaç tedavisi kombine edilmektedir. OKB için BDT'nin ana bileşenleri alıştırma ve tepki engelleme ile buna ek olarak uygulanabilen bilişsel müdahalelerden oluşmaktadır (139,159,160). Alıştırma ve tepki engelleme halen OKB'de etkinliğine dair en çok kanıt bulunan psikoterapi yaklaşımıdır (161).

OKB tedavisinde BDT uygulama stratejileri için belirlenmiş özgün bir uygulama olmamakla birlikte alıştırma ve tepki engelleme, korku hiyerarşisi yapılandırması, kişisel izlem (self-monitoring), bilişsel yeniden yapılandırma ve davranışsal deneyler gibi bilişsel-davranışçı tedavi stratejilerinden yararlanılır (162). Tedavide bilişsel kısım önemli bir yer tutmasına rağmen BDT için başlıca müdahale stratejisi yine aslında bir tür alıştırma olan davranışçı deneylerdir. Obsesyon için yapılan tekrarlayıcı alıştırma ve hatalı yorumların sorgulanması üzerinden hastanın obsesyonuna dair daha rasyonel bir alternatif yorumu benimsemesi sağlanır (163).

OKB'de BDT yaklaşımının hedefleri; intrüzyonları normalleştirmek, hastanın kendine özgü yorumlama biçimini belirlemek, obsesyonların önemini azaltmak,

yansızlaştırma biçimlerini ortadan kaldırmak, zihinsel kontrol çabalarını terketmek ve hatalı temel inançları değiştirmek şeklinde özetlenebilir (162).

İlaç dışı biyolojik tedaviler

Farmakoterapi ve psikoterapi uygulamalarına karşın hastaların %20-40'ında yeterli bir iyileşme görülmemekte ve hastalık kronikleşmektedir (164). Bu sebeple OKB tedavisinde psikocerrahi (limbik lökotomi, lobotomi, kapsülotomi, singulotomi), derin beyin uyarımı, transkraniyal manyetik stimülasyon ve etkinliği tartışmalı olsa da elektrokonvulsif tedavi gibi yöntemler kullanılmaktadır (24).

2.4. Obsesif -Kompulsif Bozuklukta Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Son yıllarda daha da gelişen beyin görüntüleme teknikleri normal ve hastalıklı beyin yapılarını ve işlevlerini keşfetmede önemli bir rol oynamaktadır. Psikiyatrik çalışmalarda kullanılan beyin görüntüleme yöntemleri çoğunlukla dokuların anatomik olarak incelenmesine yardımcı olan kesitsel ağırlıklı yöntemlerdir. Araştırmalarda başlangıçta bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmış, daha sonra ağırlıklı olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmiştir. Günümüzde ayrıca fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), perfüzyon MRG (pMRG), difüzyon tensor görüntüleme (DTG), manyetik rezonans spektroskopi (MRS), tek foton emisyon tomografisi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik ensefalografi (MEG) beynin işlevsel özellikleri hakkında bilgi elde edilmesi amacıyla psikiyatrik araştırmalarda sıkça kullanılmaktadır (202). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları metodolojik olarak zorlayıcıdır ve paradigmlar ve analitik yöntemlerle dramatik olarak değişebilir. Bu nedenle yapısal beyin görüntüleme çalışmaları potansiyel olarak klinik tanı uygulamaları için daha uygundur ve daha sık kullanılır (203).

Psikiyatride klinik pratikte BT ve MRG gibi klasik görüntüleme yöntemleri daha çok altta yatan organik patolojilerin dışlanması için kullanılırken psikiyatrik hastalıkların tanısında yetersiz kalmaktadır. Psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinin anlaşılması; yaş, cinsiyet, sosyodemografik durumlar gibi epidemiyolojik özelliklerin ve ilaç, psikoterapi veya cerrahi gibi çeşitli tedavi yöntemlerin etkisinin değerlendirilebilmesi için ileri MRG çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Yapısal beyin görüntülemede MRG tekniği olarak, beyaz cevherin bütünlüğünün ve bağlantılarının değerlendirilmesi için Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ve traktografi teknikleri

kullanılırken, hem gri cevherin hem de beyaz cevherin incelenmesi için ilgilenilen bölge analizleri (Region of Interest – ROI) ve voksel bazlı morfometri (VBM) yöntemleri kullanılmaktadır (204).

ROI yönteminde kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alan araştırmacı tarafından elle veya otomatize yöntemlerle çizilir ve hacim karşılaştırmaları yapılır. Bu yöntemde çalışma öncesinde oluşturulan varsayıma dayalı olarak belli bir alan belirlenir ve bu bölge üzerinde çalışılır. Diğer alanlar araştırmanın dışında bırakılır. Fakat bu yöntem sadece varsayıma dayalı olarak belirlenen bölgenin incelenmesi; ilgili bölge çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebilme olasılığı (hatta aynı araştırmacının ayrı zamanlarda farklı biçimde çizebilme olasılığı), çizimlerin çok zaman alması ve aynı hasta kümesinde çok sayıda alanın karşılaştırılması ya da yüksek sayıda hasta içeren kümelerde araştırma yapmanın zorluğu ve beynin tümü üzerinde çalışmanın mümkün olmaması gibi dezavantajlara sahiptir. ROI yönteminin zor ve zaman alıcı olması nedeniyle VBM analizleri zamanla daha çok kullanılır olmuştur (205).

VBM analizinde bir denneğin görüntülerindeki tüm vokseller, diğer deneklerin görüntülerinde aynı koordinatta bulunan vokseller ile karşılaştırılır. Analizin sağlıklı ve güvenilir bir şekilde yapılabilmesi için aynı koordinatlardaki bir voksel, tüm deneklerin görüntülerinde aynı anatomik bölgeye uymalıdır yani aynı voksel aynı hastalarda aynı anatomik bölgelere denk gelmemelidir. Bu uyumu sağlamak için MR görüntülerini bilgisayar ortamında normalize edilir ve görüntüler arasında hareket ya da biçim değişikliği sonucu oluşan ayrılıklar en aza indirilir. Normalizasyon yapıldıktan sonra aynı düzeyden geçen tüm görüntüler standart bir model ile aynı anatomik haritaya uyar. Deneklerin görüntüleri arasında kesitsel karşılaştırma yapılabilmesi için beyin boyut ve şekil farklılıkları ortadan kaldırılır. VBM yöntemi ROI yöntemi ile karşılaştırıldığında herhangi bir alanla kısıtlanmadan tüm beyinde karşılaştırma yapılmasına olanak vermektedir. VBM bilgisayar ortamında ve hızlı uygulanabilmesi nedeniyle geniş gruplarında çalışma yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. VBM ile tamamen otomatikleştirilmiş hesaplama dayalı bir teknik kullanılarak tüm beyindeki bölgesel gri ve beyaz cevher hacim değişimlerini değerlendirmek mümkündür (205-208).

DTG ise kortikal alanlara bilgi taşınmasını sağlayan beyaz cevher yolaklarının hem makro hem de mikro düzeyde incelenmesine olanak tanır (206). Suyun mikro düzeyde hareketini yani difüzyonunu inceleyen bu yöntemde su moleküllerinin beyaz cevher yolaklarındaki difüzyonunun incelenmesiyle beyaz cevher bütünlüğü ve miyelin kılıf yapısıyla ilgili bilgi elde edilir (209). DTG ile değerlendirilen "yayılma gücü (diffusivity)" doku bütünlüğünün ve lif doğrultularının dolaylı bir işaretidir ve beyaz cevherin mikro yapısının in vivo olarak değerlendirilmesini mümkün kılar. Beyindeki sinir yolaklarının kalınlığı, yoğunluğu, yönleri ve miyelin kılıf kalınlığı gibi özellikler o dokuda difüzyonun hızını, yönünü ve izotropi değerini etkiler. Yolakların hasarlanması ile moleküllerin hareketini sınırlandıran bariyerlerin azalması anizotropik difüzyonu bozar (210). DTG çalışmalarında en çok kullanılan parametreler ortalama yayılma gücü (mean diffusivity-MD) ve Fraksiyonel Anizotropi (FA)'dır. MD her yönden ortalama yayılma gücünü ölçer ve doku yoğunluğuyla bağlantılıdır. FA ise difüzyon yönünü yansıtır ve lif doğrultusuna bağlıdır. Fraksiyonel Anizotropi (FA) beyaz cevher bütünlüğünü gösterir ve FA değerleri ne kadar yüksekse beyaz cevher bütünlüğü o kadar yüksektir (211). Az kullanılan diğer parametreler axial difüzivite (AD) ve radyal difüzivitedir (RD) (212-214).

OKB'de işlevsel ve yapısal beyin görüntüleme çalışmaları son yıllarda diğer psikiyatrik bozukluklara oranla daha belirgin bir gelişme göstermiş olup önemli sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır. OKB'de üzerinde durulan temel yolak prefrontal korteksten başlayıp bazal gangliyonlar ve talamusa giden ardından kortekse geri dönen kortiko-striato-talamo-kortikal yolaktır. OKB'nin KSTK modeli lateral orbitofrontal korteks ve ventral striatum arasındaki bağlantı bozukluğuna dayanır. Bu model çoğunlukla PET ve nükleus kaudatus ve orbital girustaki hipermetabolizmayı gösteren SPECT çalışmalarına dayanmaktadır (215,216). Bu yolakla ilişkili olarak orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, nükleus kaudatus ve talamus gibi nöroanatomik alanlar üzerinde durulmaktadır. Bunlar dışında hipokampus, amigdala, hipofiz bezi ve üst temporal girus gibi farklı alanların da OKB fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (172).

OKB'nin fonksiyonel görüntülemesine ilişkin son yıllarda yapılan gözden geçirme ve meta-analiz çalışmaları fMRG, PET ve SPECT çalışmalarına

dayanmaktadır. Yapılan alışmalar genel olarak OKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında orbitofrontal korteks, nükleus kaudatus ve talamusta hiperaktivite olduğu üzerinde birleşmektedir. Bu alanlardaki hiperaktivitenin ilaç tedavisi veya bilişsel davranışçı tedavi uygulanmasından sonra gerilediği, semptomların tetiklenmesiyle daha aktif hale geldiği bildirilmiştir (216-220).

Yakın zamanda yapılan dinlenme durumu fMRG çalışmaları beyin fonksiyonel bağlantılarının analizi üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda OKB hastalarında KSTK bağlantılarda artma (221-228), azalma (229-231) veya dengesizlik (232,233) saptanmıştır. OKB'de potansiyel bir biyobelirteç olduğu düşünülen KSTK devredeki işlev bozukluğuna ilişkin alışmalar OKB semptom şiddetindeki artışın bu devredeki fonksiyonel bağlantıların yoğunlaşmasıyla; semptom şiddetindeki azalmanın ise fonksiyonel bağlantıların azalmasıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir. Bunun yanında OKB hastalarının birinci derece akrabalarında da KSTK'de artmış fonksiyonel bağlantı gücü saptanmıştır (217,224,228,230).

Çeşitli anksiyete bozukluklarında (DSM-4-TR'ye göre OKB, Posttravmatik stres bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, özgül fobi, yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk) istirahat durumunda KSTK devredeki bağlantı bulgularının tanısai özgüllüğünün araştırıldığı bir çalışmada OKB'nin en güvenilir şekilde KSTK ağlardaki anormalliklerle bağlantılı olduğu bildirilmiştir (234).

OKB'de anormal bölgesel beyin hacminin anormal nrogeleşimsel süreçler ve birden fazla seviyede faaliyet gösteren çeşitli faktöre bağlı olarak, yaşlanmanın gidişatına ek değişiliklerin (rneğin nöronal budanma ve yaşlanma süreçlerini etkileyen genetik varyasyonlar, kronik semptomlar veya kompanse edici süreçlerle ilişkili aktiviteye bağlı nöronal plastisite ve farmakolojik tedavi veya stresin nörokimyasal etkileri) kombinasyonundan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (207).

OKB patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen beyin bölgeleri ile ilgili yapısal beyin görüntüleme çalışmalarına bakıldığında birbiriyle uyumlu bazı ortak sonuçların yanında birbiriyle çelişen sonuçlar da bildirilmiştir.

OFK pek çok psikiyatrik bozuklukta üzerinde durulan bir bölgedir. Dürtüsellik ve kompulsiyonla doğrudan ilişkili olması ve olumsuz geri bildirim sonrası davranışsal esnekliği arttırıcı özelliği olan bir bölge olması nedeniyle OKB etyopatogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Szeszko ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada OKB hastalarında OFK hacimleri anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (235). Choi ve ark. ise OFK'nin sol anterior alt bölgesinin anlamlı olarak küçük olduğunu ve bunun OKB'de görülen düzenleme işlevlerindeki bozulmayla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (236). Atmaca ve ark.'nın yaptığı çalışmada OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla OFK hacimleri bilateral olarak küçük bulunmuş ve bu hacim küçüklüğü ile Y-BOKÖ puanları arasında bilateral anlamlı negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir(170). Atmaca ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada tedaviye ilk kez başvuran, tedaviye iyi yanıt veren, tedaviye yanıtız OKB hastaları ve sağlıklı kontroller 10'ar kişilik gruplar oluşturularak karşılaştırılmış ve ilk kez başvuran tedavi görmemiş hastaların bilateral OFK hacimleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur. Tedaviye ilk kez başvuran hastalarla tedaviye yanıtız hastalar arasında ise anlamlı farklılık saptanamaması OFK'nin tedaviye dirençte önemli bir alan olabileceğini düşündürmüştür (237).

ASK hacimleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda OKB'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla ASK hacimlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (238,239). Fakat başka bir çalışmada hasta grubunda ASK hacmi daha büyük bulunmuştur (235).

Nükleus kaudatus ile ilgili az sayıda görüntüleme çalışması bildirilmiş ve daha çok işlevsel görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmaların birçoğunda OKB'li hastalarda nükleus kaudatus hacimleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (68,172,23,240,241). Rotge ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde nükleus kaudatus hacminin farklı yaş gruplarında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (242). Robinson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla nükleus kaudatus hacmi daha küçük bulunmuştur (243).

Talamus, nöroanatomik olarak OKB'nin fizyopatolojisinde üzerinde durulan pek çok bölgeyle yoğun bağlantılar içermesi; hem kortikal hem de subkortikal yapılarla önemli bilgi alışverişinde bulunan bir denetçi nokta konumunda olması ve OKB etyopatogenezinde üzerinde en çok durulan nörotransmitter olan serotonin

innervasyonunun çok belirgin olduğu bir alan olması sebebiyle OKB ile en fazla ilişkilendirilen beyin yapılarından biridir. Yapılan çalışmalara bakıldığında pek çok çalışmada ve meta-analizde bilateral olarak talamus hacminde artış saptanmıştır (172). Rotge ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada OKB hastalarında OFK'deki hacim azalmasının talamustaki hacim artışıyla ters ilişkili olduğu ve her iki bölgenin de OKB etyopatogenezinde birbiriyle ilişkili şekilde önemli olduğu gösterilmiştir (242). Tedaviye ilk kez başvuran, tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada tedaviye dirençli hastalarda talamus hacmi diğerlerine kıyasla anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Bu bulgu talamusun tedaviye dirençte önemli bir alan olabileceğini düşündürmüştür (237). 21 ilaçsız çocuk OKB hastası ve aynı sayıda sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada ise talamus hacimleri başlangıçta ve 12 haftalık paroksetin tedavisi sonrası karşılaştırılmış ve OKB hastalarında başlangıçta büyük olan talamus hacimlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılabilir düzeylere geldiği bildirilmiştir (244).

Hipokampus ve amigdala hacimlerinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında: OKB fizyopatolojisinde önemi olduğu düşünülen farklı beyin bölgelerinin değerlendirildiği bir çalışmada amigdala ve OFK hacimleri OKB hastalarında anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur (235); başka bir çalışmada şizofrenili hastalarla OKB'li hastaların hipokampus hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha küçük olduğu bulunmuştur (245); OKB'li hasta grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise bilateral amigdala ve hipokampus hacimleri hasta grubunda anlamlı olarak küçük bulunmuştur (170).

Hipofiz gerek endokrin sistemin üst kontrol merkezi olması gerekse nörohormonlarla ve nörotransmitterlerle yakın ilişkili olması nedeniyle OKB etyopatogenezinde üzerinde durulan önemli bir alandır. Literatürde OKB'de HPA aksında bozukluk bildiren çalışmalar mevcuttur (246,247). Atmaca ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada hipofiz hacmi OKB hastalarında anlamlı olarak küçük bulunmuştur (248). Başka bir çalışmada da pediatrik OKB hastalarında hipofiz hacmi belirgin olarak küçük bulunmuş ve OKB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olabileceği belirtilmiştir (249).

Yapısal beyin görüntüleme alanında yapılan ilk çalışmalar ilgi ROI yönteminin kullanıldığı vaka-kontrol çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda elde edilen en tutarlı bulgular: Orbitofrontal korteks hacminde azalma ve striatum, talamus, amigdala, anterior singulat korteks ve hipokampusta önemli anormallikler saptanmasıdır. VBM ile yapılan yapısal analizde inceleme için önceden belirlenmiş bölgelere ihtiyaç duyulmadan hem gri cevher hem de beyaz cevher otomatik ve tarafsız bir şekilde araştırılabilmekle birlikte VBM çalışmaları çoğunlukla yalnızca gri cevher sonuçlarını bildirmektedir (207,250).

Literatürde OKB hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran VBM çalışmalarının birkaç meta-analizi mevcuttur. Radua ve ark. yaptıkları çalışmada putamenin ventral anterior bölümünde ve nükleus kaudatusta bilateral bölgesel gri cevher hacimlerinde artış tespit ederken; dorsal medial frontal/anterior singulat girus hacimlerinde azalma tespit etmiştir. Bu meta-analizde, daha şiddetli OKB hastalarının kaydedildiği çalışmalarda bu bölgelerdeki gri cevher artışı olasılığı daha yüksek bulunmuştur (251). Rotge ve ark.'nın yaptığı başka bir meta-analizde OKB hastalarında supramarginal girusta, dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) ve orbitofrontal kortekste (OFK) daha küçük gri cevher hacmi; bazal gangliyon (putamen) ve anterior prefrontal kortekste daha büyük gri cevher hacmi bildirilmiştir (252). Peng ve ark. OKB hastalarının frontal görme alanlarında, medial frontal girus ve anterior singulat kortekste (ASK) daha küçük gri cevher hacimlerini bildirirken; nükleus lentikularis, nükleus kaudatus ve sağ paryetal lobda gri cevher hacim artışı bildirmişlerdir (253). Gri ve beyaz cevher verilerinin analiz edilerek sağlıklı kontrollerin OKB hastalarından ayırt edildiği başka bir çalışmada ayırıcılık gücünün daha yüksek olduğu bölgeler fronto-striatal devre, temporo-paryeto-okspital kavşak ve serebellum olarak bildirilmiştir (203).

Yakın tarihte yapılan bir gözden geçirme çalışmasında klinik değişkenler ile OKB anatomisi arasındaki ilişki ele alınmıştır. Piras ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada OKB hastalarında OFK, ASK, striatum, talamus ve temporolimbik bölgeleri de içeren "affektif" fronto-striatal döngüde kusurlar saptanmıştır (kortekste hacim azalması ve derin gri cevher yapıları ile limbik seviyelerde göreceli büyüme). Bunun yanında dorsolateral, dorsomedial, ventrolateral, frontopolar prefrontal kortekste ve eşlik eden temporo-paryeto-okspital bölgelerde azalmaların da içinde olduğu yürütücü devrelerde değişiklikler bildirilmiştir. Beyaz cevher bulguları ise internal kapsül hacminde artış ile

frontal ve paryetal hacimde azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada medial OFK ve internal kapsülün hacminin artmasının OKB semptomlarının şiddetine daha belirgin katkıda bulunabileceği; prefrontal, paryetal ve temporo-okspital bölgelerdeki morfometrik değişikliklerin klinik durumun ve hastalığın seyrinin belirteçleri olabileceği ileri sürülmüştür (217 ve 254).

OKB beyin görüntüleme konsorsiyumu tarafından 412 OKB hastası ve 368 sağlıklı gönüllü ile yapılan çok merkezli bir VBM mega-analiz çalışmasında, OKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında süperior ve inferior frontal girusta, presentral, posterior singulat, orta temporal, inferior paryetal girusta ve prekuneusta azalmış kortikal kalınlık bulunmuştur. Ayrıca yaşla birlikte hastalarda kontrollere göre paryetal kortekste kortikal incelmede artış tespit edilmiştir. Araştırmacılar daha önce yapılan VBM meta-analizleri ve kortikal kalınlık çalışması ile benzer olarak fronto-paryetal alanlarda azalmış kalınlık tespit ettiklerini ve kontrollerle karşılaştırıldığında hipokampal volümde azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Bunun yanında özellikle sol paryetal kalınlıkta yaşla birlikte ya da hastalık süresince azalma olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada daha önce yapılan bir VBM mega-analiz çalışmasıyla(207), uyumlu olarak inferior frontal girus/operkulum ve süperior frontal girus/DMPFK alanları OKB ile ilişkili bulunmuştur. Daha önce yapılan küçük ölçekli çalışmaların çelişkili bulgularına rağmen bu iki mega-analiz çalışmasından elde edilen bu bulgunun uyumlu olmasının önemi vurgulanmış ve ilaç tedavisi alan hastalar ve ömür boyu eş zamanlı anksiyete ve depresyon tanısı olan hastalar hariç tutulduğunda bu bulgunun daha fazla belirginleştiği ve OKB'ye spesifik olabileceği belirtilmiştir (255). Daha önceki VBM çalışmalarında striatum hacmi daha büyük bulunmuşken bu çalışmada benzer bir bulgu elde edilmemiştir (252,256).

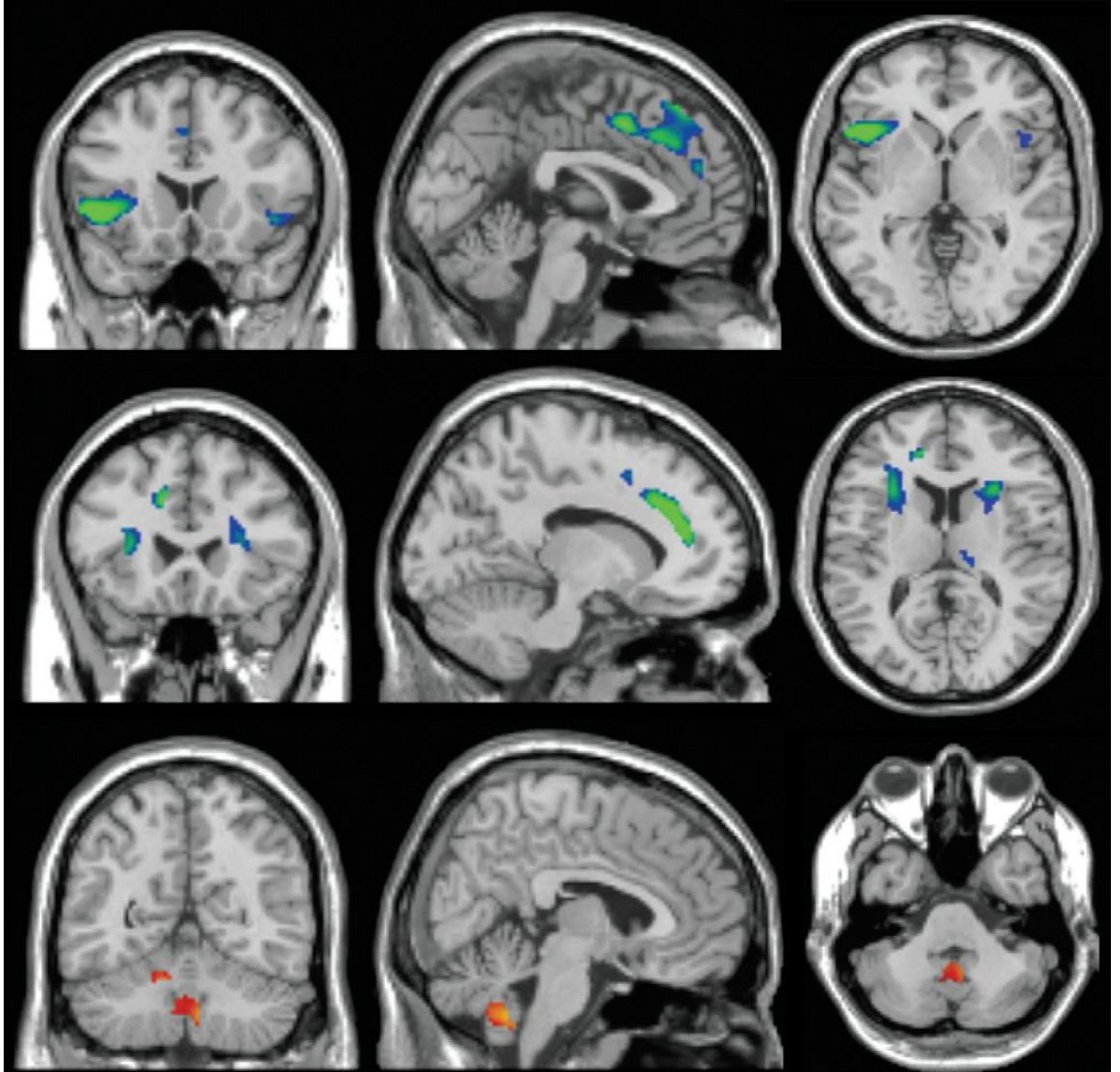
Aynı çalışmada inferior frontal girus ve süperior frontal girustaki kortikal incelmenin bazı önceki VBM çalışmalarının (256-258), bulgularıyla uyumlu olduğu ve bu bulgunun OKB'de bilişsel ve duygusal kontrolün bozulmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Inferior frontal girus, anterior insula ile birlikte davranışsal inhibisyon ve tiksintiyle ilişkili yanıtları içeren bir devrenin bir parçasıdır. Aynı zamanda inferior frontal girus birbiriyle bağlantılı presentral ve süperior frontal girus ile birlikte çalışma belleği ve emosyon regülasyonu ile ilgili ağın bir parçasıdır (259). Bu çalışmada her

ikisinde de kortikal kalınlıkta azalma gösterilmiştir. Bu bölgelerdeki kalınlık azalması aynı zamanda OKB hastalarında varsayılan modda (default mod) ve dikkat ağında görülen anormal bağlantıyla ilişkili olabilir (255). Aynı çalışmada daha önceki VBM meta-analizleriyle (252,257), uyumlu olarak inferior frontal, orbitofrontal ve dorsolateral prefrontal bölgelerde gri cevher hacminde azalma saptanırken diğer VBM çalışmalarının aksine anterior singulat ve supramarginal girusta korteks kalınlığında değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir. Ek olarak diğer meta-analizlerde gri cevher hacim değişikliklerinin belirgin olmadığı orta temporal, inferior parietal, prekuneus ve lateral oksipital gibi bölgelerde korteks kalınlığında azalma saptanmıştır (242,252,255). Araştırmacılar bulgulardaki tutarsızlığın analiz tekniklerinin yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmanın bulguları fronto-striatal bir OKB modelini kısmen desteklemekle birlikte araştırmacılar limbik, temporal ve parietal bölgelerin bozukluğun patofizyolojisinde rolü olduğunu öne sürmüşlerdir (255).

Farklı çalışmaların verileri birlikte değerlendirildiğinde OKB patofizyolojisiyle ilişkili olduğu düşünülen fronto-parietal ve limbik devrelerin tutulumuyla uyumlu olarak, OKB'de parietal ve temporal bölgelerin en azından bir bölümünün de etkilendiği düşünülmektedir (252,256,260). FMRG ve kognitif testlerden elde edilen bulgular parietal ve temporal bölgelerin inhibitör kontrol ve yürütücü planlamanın bozulmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte amigdala ve ASK ile birlikte hipokampus, OKB'nin fronto-kortikal devresinin duygusal bileşenlerini oluşturuyor olabilir(250,261-264).

OKB beyin görüntüleme konsorsiyumu başka bir çalışmada, elde edilen sonuçların frontal-striatal ve (para) limbik devrelerin ve serebellumun OKB ile ilgili olduğunu desteklediğini; verilerin dorsomedial prefrontal korteks / anterior singulat korteks / inferior frontal korteks / ön insula ve serebellumun doğrudan OKB patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini; orbitofrontal-striatal ve temporal hacim değişikliklerinin sürekli semptomlar veya bilişsel işlev bozukluğuna bağlı telafi edici süreçler nedeniyle aktivasyona bağlı nöroplastisiteye sekonder olabileceğini bildirmişlerdir. Bu verinin, yaşla birlikte OKB'de görülen beyin yapısı değişiklikleri ile ilgili daha önceki raporlarda gözlenen farklılıkların anlaşılmasına önemli bir katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Çoğu önceki rapora (253) uygun olarak amigdala-

hipokampus kompleksinde hacim farklılıkları gözlemlenemediklerini bildirmişlerdir. Hastalık şiddeti, başlangıç yaşı ve hastalık süresi bölgesel beyin hacmi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır (207).



Figür 1: OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki bölgesel gri ve beyaz cevher hacim farklılıkları (207). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında OKB hastalarında daha küçük (mavi / yeşil) bölgesel medial ve inferior frontal gri cevher (panel A) ve beyaz cevher (panel B) hacmi ve daha büyük (kırmızı / sarı) bölgesel serebellar gri cevher hacmi (panel C) görülmektedir.

Bu çalışmada ayrıca OKB hastalarında sağlıklı bireylere göre daha fazla serebellar gri madde hacmi saptanmıştır. Serebellum, paralel kortiko-striatal-talamik-

kortikal devrelere yapısal ve fonksiyonel olarak bağlıdır ve kortiko-striatal bilgi akışını entegre ettiği düşünülmektedir (265). Serebellumun motor kontroldeki rolünün yanı sıra bilişsel ve duygusal düzenleyici süreçlerde yer aldığına dair artan kanıtlar vardır (265-267). Tourette bozukluğu (266), trikotillomani (268), depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi sıklıkla OKB ile komorbid olan bozukluklarda daha küçük serebellar hacim bulunmuştur (269). Yetişkin OKB popülasyonlarında önceki çalışmalarda, daha küçük (270), normal (251) veya daha büyük (252,253,271) serebellar gri madde hacmi saptanmıştır. OKB hastalarında istirahat ve görev performansı sırasında belirgin serebellar aktivite gösterilmiştir (250). Serebellumun mevcut literatür bağlamında bilinen OKB hastalığı modellerinden daha büyük bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (207).

Hastalarda yaşlanma sırasında, sağlıklı yaşlanma ile ilişkili kaybın aksine (272), putamen, nükleus akumbens, inferior ve orbitofrontal korteks relatif olarak korunmuş olarak bulunmuştur. Putamenin motor davranışa dahil olduğu göz önüne alındığında, OKB'deki yaşla ilişkili putamen hacim korunumu, kronik kompulsif davranışların bir sonucu olarak aktivasyonla indüklenen nöroplastisiteye bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (273). Sağlıklı yaşlanmada nispeten korunan bölgeler olan medial ve lateral temporal korteksin (para) limbik kısımlarında (274), OKB'de yaşla ilişkili daha fazla hacim kaybı olduğu gösterilmiştir. Fuziform, parahippokampal ve inferior temporal korteksler üst düzey görsel işleme, görsel duygusal algılama (275) ve duygusal bellek oluşumu (276) ile ilgilidir. Bu bölgelerdeki daha fazla hacim kaybı, bu nedenle, OKB'de görülen kronik stres ve abartılı duygusal tepki ile ilişkilendirilmiştir (250,277). Aynı araştırmacıların diğer çalışmasında yapılan yaş-grup analizleri, kontrollerle karşılaştırıldığında OKB grubunda süperior ve inferior paryetal bölgelerde yaşla ilişkili kortikal incelmenin nispeten aşırı olduğunu göstermiştir (255).

Yapılan VBM çalışmalarına bakıldığında OKB'li genç ve erişkin bireyler arasında benzerlikler olsa da farklı bulgular da elde edilmiştir. OKB'li yetişkin bireylerde çeşitli beyin bölgelerinde gri cevher hacminde değişiklikler saptanmıştır. Prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste daha küçük gri cevher hacmi, striatum ve serebellumda daha büyük gri cevher hacmi saptandığı bildirilmiştir (257,270,271,278). Genç OKB hastalarında yapılan VBM çalışmalarında da prefronto-striatal devrede gri cevher hacminde anormallikler saptanmıştır (279,280). Fakat bu

yaygın devrenin dışında paryetal ve oksipital kortekste de gri cevher hacminde değişiklikler bildirilmiştir (281,282).

OKB'li genç ve yetişkin bireyler arasındaki klinik ve yapısal nöroanatomik farklılıklar göz önüne alınarak bu iki grup arasında farklı nöral değişiklikler olduğu düşünülmüştür. Bir meta-analiz çalışmasında hem genç OKB hastalarında hem de yetişkin OKB hastalarında ortak olarak daha büyük striatal hacim ve daha küçük prefrontal gri cevher hacmi saptandığı bildirilmiştir. Sadece genç OKB hastalarında sol orta oksipital girusta daha küçük gri cevher hacmi gözlenirken; sadece yetişkin OKB hastalarında bilateral ASK' de daha küçük gri cevher hacmi ve sol beyincik dorsal bölümünde daha büyük gri cevher hacmi gözlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca sadece hiç ilaç kullanmamış genç OKB hastalarında ve ilaç kullanmayan yetişkin OKB hastalarında paryetal bölgede ve temporo-insular bölgelerde daha büyük gri cevher hacmi gözlenmiş ve meta-regresyon analizi ile, ilaç verilen hastalarda daha belirgin olmak üzere sol putamen gri cevher hacminin daha büyük olduğu gösterilmiştir (208).

OKB hastalarında komorbid olarak bulunabilen anksiyete ve depresyonun etkisi değerlendirildiğinde, ventral frontal yapıların ve hipokampusun komorbid majör depresif bozuklukta en fazla etkilenen alanlar olduğu gözlenmiştir. Önceki çalışmalarda da bu alanların hem depresyonda hem de anksiyete bozukluğunda etkilendiği gösterilmiştir. Komorbid anksiyete ve depresyonun karıştırıcı etkileri dışlandığında OKB grubunda inferior frontal alanlar, insula ve dorsomedial prefrontal kortekste kortikal kalınlıkların azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu diğer başka çalışmalarla (207,283) uyumlu olarak bu kortikal alanların tutulumunun OKB'ye özgü olduğunu düşündürmüştür (255).

Psikotrop ilaç kullanımının korteks kalınlığında veya subkortikal hacimde gözlenen değişiklikler üzerinde etkisi incelendiğinde, ilaç tedavisi kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında ilaç tedavisi kullanan hastalarda prefrontal, temporal ve oksipital bölgede daha büyük kortikal incelme saptanmıştır. SSGİ'lerin OKB'li bireylerin beyin bölgelerindeki nöroplastisiteyi modüle edebileceği öne sürülmüş olmasına rağmen bu bulgular iç tutarlılık göstermemektedir. Oksipital lob OKB'de etkilenmiş olduğu düşünülen kortikostriatal ve limbik yolların bir parçası olmasa da

daha önce yapılan bazı volümetrik çalışmalarda da OKB hastalarında oksipital lobda gri cevher hacminde azalma saptanmıştır (255,270,284). OKB hastalarının tedavi yanıtına göre kategorize edildiği bir çalışmada ise hiç tedavi almamış hastaların tedavisinde sol ve sağ medial OFK kalınlıklarının yaklaşık olarak %80 doğruluk,%77 duyarlılık ve %81 özgüllük ile tedavi yanıtının güçlü bir yordayıcısı olduğu bildirilmiştir (285).

OKB hastalarının ilaç, BDT ve nörocerrahi gibi tedavi yöntemlerine verebileceği yanıtın öngörülmesine odaklanan bazı çalışmalarda, orbitofrontal kortekste azalmış bölgesel serebral kan akımı (BSKA) SSGİ'lere daha iyi yanıtla ilişkili bulunmuşken, posterior singulat girusta artmış BSKA hem singulotomi hem de fluvoksamin için daha iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur. Bunlar dışında sağ nükleus kaudatusta artmış BSKA paroksetine daha iyi yanıtla bağlantılı bulunmuş ve sağ serebellumda-sol süperior temporal girusta artmış BSKA fluvoksamine yanıtın öngörülmesiyle ilişkilendirilmiştir (217).

13 hiç tedavi almamış OKB hastası ve 13 sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ilaçsız OKB hastaları, korpus kallozumda, internal kapsül, sağ kuyruk üst-yan bölgede ve beyaz cevherde fraksiyonel anizotropide (FA) anlamlı artışlar göstermiştir. Kontrol grubuna kıyasla 12 haftalık sitalopram tedavisi(60 mg'a kadar çıkılarak) sonrası FA değerlerinin çoğunlukla normale döndüğü bildirilmiştir (286).

16 hasta ve 16 sağlıklı kontrolle yapılan bir başka çalışmada 12 hafta boyunca OKB hastalarına SSRI ya da klomipramin verilmiştir. Tedavi süresi sonunda hipofiz hacimleri kıyaslandığında OKB hastalarında hipofiz hacminin arttığı gözlemlenmiştir (287).

Gilbert ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 21 ilaçsız ve çocuk OKB hastası ve aynı sayıda sağlıklı kontrol talamus hacimleri açısından başlangıçta ve 12 haftalık paroksetin tedavisi sonrası değerlendirilmiş ve hasta grubunda başlangıçta büyük olan talamus hacimlerinin tedavi sonrasında sağlıklı kontrollerle karşılaştırılabilir düzeylere geldiği belirlenmiştir (244).

Hoexter ve ark.(2013)'nin yaptığı çalışmada ise, tedavi öncesi yanıtı öngörebilmek amacıyla 15 OKB hastasına BDT uygulanmış ve 12 haftalık BDT

sonrasında semptomlardaki düzelmenin BDT öncesi sağ medial PFK'deki daha büyük gri cevher hacimleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 14 OKB hastasının 12 haftalık fluoksetin tedavisi sonrasındaki klinik düzelmesinin tedavi öncesi daha küçük sağ orta lateral OFK gri cevher hacmiyle korele bulunduğu bildirilmiştir (288).

SSGİ'lerin etkisini değerlendiren ve farklı görüntüleme, analiz yöntemleri kullanan çeşitli çalışmalar tedavi öncesi orbitofrontal kortekste düşük glukoz metabolizmasının OKB hastalarında SSGİ'ye daha iyi yanıtı öngördüğünü bildirmişlerdir(289-291).

DTG beyaz cevher yapısının ve bütünlüğünün incelenmesini sağlar. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında singulum demetleri, inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF) ve süperior longitudinal fasikülde (SLF) anlamlı derecede düşük FA saptandığı ve sol unsinat fasikülde artmış FA saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca OKB semptom şiddetinin sağ singulum demetlerinde azalmış FA değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular OKB'nin KSTK modeli ile tutarsız olmamakla birlikte IFOF içindeki FA değerlerinin azalması paryetal lobların da tutulumunu göstermektedir (217,253). Başka bir gözden geçirme çalışmasında da hem ilaçlı hem de ilaçsız OKB hastalarında korpus kallozum, singulum ve internal kapsülün sol ön kolunda azalmış FA bildirilmiştir (213,217).

Yakın tarihli çalışmalar DTG'nin OKB hastalarını doğru tanımlayabilme becerisini ve beyaz cevher bütünlüğünün OKB için endofenotip olarak değerini araştırmışlardır (292,293). İlaç kullanmayan OKB hastaları, onların etkilenmemiş kardeşleri ve sağlıklı kontroller ile yapılan bir çalışmada OKB hastalarının sol singulum demetinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük FA değerleri saptanırken etkilenmemiş kardeşlerin FA değerleri OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin ortasında saptanmıştır. Bu bulgular nedeniyle KSTK devredeki beyaz cevher bütünlüğünün OKB için endofenotip olabileceği düşünülmüştür (292). Li ve ark.'nın 28 OKB hastası ve 28 sağlıklı kontrolle yaptığı bir çalışmada bilateral prefrontal ve temporal bölgeler, IFOF, süperior fronto-paryetal fasikül, korpus kallozum splenium bölgesi ve sol orta singulum demetini içeren dağılmış bir ağ bulunmuş ve bu çalışma OKB hastalarını %86'lık bir

duyarlılık ve %82'lik bir özgüllük ile doğru tespit edebilmiş ve %84'lük bir kesinlik sağlamıştır (293).

20 OKB hastası ve eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada OKB hastalarının orbitofrontal-striatal döngü, lateral frontal ve posterior asosiyatif korteks, sol SLF ve korpus kallozum gövdesinde beyaz cevher bütünlüğünün azaldığı saptanmıştır (294).

Fan ve ark.'nın 15 OKB hastasında fluvoksamin(6 hasta),fluoksetin(4 hasta), sertralin(3 hasta) ve paroksetin (2 hasta) gibi farklı SSGİ'lerin kullanıldığı 12 haftalık tedavi öncesi ve sonrası FA,AD,RD,MD haritalarını karşılaştırdığı bir çalışmada ilaç tedavisiyle sağ orta beyinde RD ve MD azalması saptanırken sol striatumda RD azalması saptanmıştır (295).

Fitzgerald ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada OKB hastaları anterior korpus kallozum, anterior singulum demeti ve internal kapsülün sol ön kolunda (ALIC) sağlıklı kontrollere kıyasla FA'da yaşla ilişkili daha belirgin artış göstermiştir. Anterior singulum demetindeki daha büyük FA şiddetli semptomlarla korelasyon göstermiştir. Bu bulgu OKB semptom şiddetinin diğer birçok beyaz cevher yolunda (ALIC, pediatrik örneklemdeki korpus kallozumun spleniumu ve erişkin örneklemdeki sol orta temporal girus) artan FA ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren diğer çalışmalarla da uyumlu bulunmuştur (232,280,296,297).

Yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında OKB patogenezinde KSTK devrenin ve limbik bağlantılarının anahtar rolü olduğu doğrulanmaktadır. KSTK devre ile ilgili yapılar OKB vakalarını sağlıklı kontrollerden ve diğer anksiyete bozukluğu vakalarından ayıran bölgeler olarak tanımlanmıştır. Tedaviye yanıt açısından sol ve sağ medial OFK kalınlıkları tedaviye yanıt verenleri vermeyenlerden ayırmış ve genel sınıflandırma doğruluğu %80 olarak bildirilmiştir (217,285).

2.5. Obsesif -Kompulsif Bozuklukta Nöroendokrinolojik Bulgular

OKB'nin nörobiyolojisini araştıran çalışmalara bakıldığında daha çok serotonin başta olmak üzere nörotransmitterler ve nörotransmisyon sistemleri üzerinde durulmuş olsa da elde edilen bulgular ve ileri sürülen hipotezler klinik ve biyolojik olarak karmaşık ve

heterojen bir hastalık olan bu bozukluğun patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasında yetersiz olmuştur. Bu nedenle beyinde yaygın etkileri bulunan nörosteroidlerin OKB ile ilişkisinin incelenmesi bozukluğun patofizyolojisindeki rolünün anlaşılması açısından önemlidir.

Adrenal bezler, gonadlar ve plasenta gibi organlarda yapılan ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen steroid hormonlar beyin büyümesi, gelişmesi ve olgunlaşmasında önemli rol oynarlar. Genel olarak steroid hormonların, hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri olarak etki gösterdikleri bilinir. Ancak bazı steroidlerin hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörler ve bunların alt üniteleriyle (ligand kapılı iyon kanallar gibi) etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere "nöroaktif steroidler" adı verilmiştir. 3 alfa(α), 5 α tetrahidrodeoksikortikosteron (3 α , 5 α TH DOC), pregnenolon, pregnenolon sülfat, 3 α , 5 β tetrahidroprogesteron (pregnanolon), 3 α , 5 α tetrahidroprogesteron (allopregnanolon), androsteron ve 3 α androstenadiol dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfat esteri DHEA-sülfat (DHEA-S), progesteron, östradiol ve testosteron gibi steroidler nöroaktif steroidler olarak adlandırılır. Akut ve kronik stres, depresyon, anksiyete, agresyon, hafıza, uyku ve yeme davranışları gibi birçok önemli davranışsal ve biyokimyasal cevapları düzenlediği düşünülen nörosteroidlerin bir kısmının periferik dokulardan bağımsız olarak beyinde de sentezlendiği düşünülmektedir (187,298,299).

OKB belirtilerinin sıklıkla ergenlik döneminde başlaması, bazı kadın hastalarda belirtilerin menstrüel dönemde şiddetlenmesi, postmenopozal dönemde hastalığa daha sık rastlanması, antiandrojen tedaviye olumlu yanıt alınması gibi bulgular hormonal düzensizliklerin OKB etyolojisinde rolü olduğu yönündeki görüşü desteklemektedir. Fakat OKB ile endokrin sistem arasında ilişki olabileceğini düşündüren bulgulara rağmen henüz OKB'nin patofizyolojisiyle doğrudan ilişkili bir hormonal bozukluk tanımlanmamıştır (51,91).

OKB'de depresyonda olduğu gibi cinsiyet farklılıkları bulunabilmektedir. OKB'nin erkeklerde daha erken yaşta başlaması, kadınlarda menstrüel dönemlerde şiddetlenebilmesi ya da postmenopozal dönemde daha sık rastlanması tam olarak

nedenini ortaya koymasa bile cinsiyet hormonlarının da patofizyolojide etkili bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (25).

2013 yılında yapılan bir meta-analizde gebelik dönemindeki ve post partum dönemdeki kadınlarda OKB gelişme riskinin sırasıyla % 45 ve % 138 oranında arttığı ortaya konmuş ve üreme olaylarıyla ilişkili hormonal değişikliklerin, bu hastalarda OKB seyrini etkilemiş olabileceği ileri sürülmüştür (300). Casas ve ark. yaptıkları çalışmada güçlü bir antiandrojenik ajan olan siproteron asetat verdikleri 5 OKB hastasının tamamında belirtilerde düzelme izlediklerini bildirmişlerdir (92). Salzberg ve ark. yaptıkları çalışmada iki erkek çocukta spironolakton (antitestosteron etkili) ile ve bir kız çocukta testolakton (periferik antiöstrojen etkili) ile obsesyonlarda geçici de olsa düzelme bildirmiştir (93). Altemus ve ark. yaptıkları çalışmada OKB hastalarında, bazal BOS arjinin-vazopressin (AVP) konsantrasyonunda belirgin artış izlediklerini ve kontrol grubuna göre hipertonic saline daha fazla AVP salgılayarak yanıt verdiklerini bildirmişlerdir. Barton da santral AVP konsantrasyonunun arttığı diabetes insipidus hastalarında OKB belirtileri bildirmiştir (76,95). Leckman ve ark. yaptıkları bir çalışmada OKB' de oksitosinin rolü olabileceğini ileri sürerken (94); Mc Dougle ve arkadaşları da bu çalışmayla tutarlı olarak gebeliğin sonlanmasından hemen sonra oksitosinin hızla yükselmesinin OKB'nin başlamasına veya alevlenmesine yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (301).

Mevcut literatür, OKB patofizyolojisinde nörosteroidlerin rolünü ortaya koymak için zayıf kanıtlar sunmaktadır. Nörosteroidler hakkında bilinenlerin çoğu hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılmış çok az klinik çalışma vardır (298). Bilindiği kadarıyla bugüne kadar hiçbir çalışma, eş zamanlı olarak hormon seviyeleri ve OKB semptomlarını ölçmemiştir. Bu nedenle bu ilişki hakkında sağlam sonuçlara ulaşmak mümkün olmamıştır. 2012 yılında Avgoustinaki ve ark. tarafından yapılan tek bir insan çalışması sağlıklı bir popülasyonda üreme olayları ve OKB semptomları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için hem gonadal steroidlerin dolaşımdaki seviyelerini hem de psikometrik parametreleri ölçmüştür. Bu çalışmada, araştırmacılar, Minnesota Çok Fazlı Kişilik Envanteri'nin (MMPI) psikasteni alt ölçeği skorları ile progesteron düzeyleri arasında yalnızca marjinal olarak anlamlı bir ilişki bulmuştur (302,303).

HPA aksı beyin tarafından glukokortikoid steroidlerin adrenokortikal sekresyonunu düzenleyen nöroendokrin bir sistemdir. Hipotalamik, hipofizer ve adrenokortikal yapıların hormonal olarak birbirlerini etkilediği pekçok fizyolojik sürece eşlik eden, çeşitli hastalıklarda artıp azalabilen aktiviteler gösteren bir sistem olması sebebiyle HPA aksı psikiyatrik hastalıklar açısından da çok önemli bir araştırma alanıdır.

HPA aksının strese verdiği yanıtların bir denge içerisinde oluşu fiziksel ve psikolojik sağlığın anahtarıdır. Glukokortikoidlerin, bağışıklık sistemi, kardiyovasküler, metabolik ve zihinsel işlevler üzerinde kısa süreli stres sonrası homeostazı geri kazanmayı kolaylaştıran güçlü etkileri vardır. Bununla birlikte, glukokortikoidlerdeki sürekli yükselmeler, immünsüpresif, hipertansif, diyabetik ve bilişsel kötüleşme gibi

etkilere yol açabilir (179). HPA aksı ayrıca sirkadiyen ritim ile de ilişkilidir ve özellikle kortizol düzeylerinin en yüksek seviyesi genellikle sabah uyanmadan hemen önce oluşur. Glukokortikoidlerin salınımında bir sirkadiyen ritim bulunurken bu CRH için mevcut değildir (180,181). Özellikle depresyonda HPA aksı işlev bozukluğu uzun süredir dikkat çeken ve tutarlı bir bulgudur (182,183).

HPA aksı aktivitesi, melankolik depresyon, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofrenide kronik olarak yükselebilir. HPA aksı sosyal anksiyete bozukluğu ve otizm spektrum bozukluklarında strese karşı daha reaktif olabilir. Tersine, HPA aktivitesinin TSSB ve atipik depresyonda daha düşük olması muhtemeldir. İnhibisyon üzerinde literatürde tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, antidepresanların yaygın olarak HPA aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir(184). Depresyonda olduğu gibi panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu da dahil olmak üzere çeşitli anksiyete bozukluklarında HPA hiperaktivitesine ilişkin tutarsız kanıtlar olmasına rağmen HPA işlevi bu bozukluklar için de dikkate değer bir konudur (185,186).

ACTH ön hipofizden salınan, POMC ailesinden peptit yapıda bir hormondur ve zona fasikülatayı uyarak kortizol salınmasına neden olur. ACTH salınması CRH ve arjinin vazopressin ile uyartılmaktadır. Glukokortikoidler hipofiz ve hipotalamus düzeyinde etki göstererek HPA aksı baskılarlar (196). Depresyonda HPA aksı hiperaktivitesi ve yüksek kortizol seviyeleri çalışmalarda gösterilmiştir (201).

Kortizol, glukokortikoid etkinliği en fazla olan hormondur. Adrenal korteksin zona fasikülata tabakasında sentezlenir ve salgılanır. Kortizon, kortizolün metabolitidir ve ikinci derecede glukokortikoid etki gösterir. Plazma kortizol düzeyi ACTH ile paralellik gösterir. Nöroendokrin kontrol üç mekanizma ile gerçekleşir. Bunlar, ACTH'ın sirkadiyen ritmi, HPA aksının stres yanıtı ve kortizolün geri bildirim inhibisyonudur. Kortizol salımının CRH ve ACTH ile düzenlenen diüurnal bir ritmi vardır. Sabah 04:00-06:00 saatleri arasında salınımı en yüksekken giderek azalarak saat 22:00-02:00 saatleri arasında en düşük düzeye iner. Gündüz ve gece 30-120 dakikalık döngülerle salınır. Uyanma ile birlikte salınımı azalırken, yemek yeme ve egzersiz sonrasında ise artış gösterir. Uyku-uyanıklık, aydınlık-karanlık maruziyeti, yeme

zamanına bağılı olarak kişinin kendi içinde ve kişiler arasında sirkadiyen ritimde farklılıklar gözlenebilir. Fiziksel ve psikolojik stres durumlarında, merkezi sinir sistemi ve hipofiz hastalıklarında, Cushing sendromunda, karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliğı, alkolizm ve siproheptadin gibi ilaçların kullanılması durumunda sirkadiyen ritm değışebilir. Kortizol, enerji metabolizması, sıvı elektrolit dengesi ve kan basıncının devamlılığı, immünmodölasyon, stres yanıtı, hücresele çoğıalma ve farklılaşma gibi birçok yaşamsal olayın düzenlenmesinde görev alır (193-195).

Catapano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada OKB hastalarında kortizol sekresyonunun kontrol grubundan yüksek olduğunu saptamıştır (96). Gehris ve ark. ise OKB’li hastalarda tedavi öncesi saptanan yüksek idrar kortizol düzeyinin, tedavi sonrası düştüğünü bildirmişlerdir (97).

Kluge ve arkadaşları 9 OKB hastası ve 9 sağılıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada OKB hastalarında HPA ekseninin etkinliğinin sağılıklı kontrollere kıyasla arttığını bildirmişlerdir. Nokturnal plazma kortizol ve ACTH seviyeleri OKB hastalarında sağılıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (247). Araştırmacılar bulgularının CRH düzeylerinin artmasından dolayı hipofizin duyarlılığının azaldığı hipotezini desteklemediğini ayrıca adrenal bezin ACTH'ye duyarlılığının arttığına da işaret etmediğini bildirmiştir. Altemus ve ark. 'nın bulgularıyla tutarlı olarak OKB'de CRH düzeylerini artmış bulmuşlardır (76).

Bailly ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise CRH'ye maruz kaldıktan sonra OKB'li hastalarda ACTH ile indüklenen artmış kortizol yanıtının kontrollerle karşılaştırıldığında arttığı bildirilmiştir. Kluge ve arkadaşları bununla çelişen sonuçlar bildirmişler ve HPA aksının hipofiz ve adrenal seviyede normal bir fonksiyonu olduğunu, hipotalamik ya da daha üst düzeyde bir fonksiyon bozukluğu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (247,305).

Deksametazon Supresyon Testi (DST) depresyon başta olmak üzere pek çok psikiyatrik hastalıkta çalışılmıştır. Depresyonun komorbid olarak bulunduğu OKB hastaları ile yapılan bir çalışmada depresyonun eşlik ettiği hastaların %81.8’inde baskılanma gözlenmemiştir (78). Depresyonun eşlik etmediği OKB hastaları ile yapılan çalışmalarda ise DST sonrası baskılanma bildirilmiştir. Depresyonlu hastalarda DST

sonrası baskılanma olmaması, sonucun depresyona bağı olduğunu düşündürmüştür (98,99).

Fiziksel veya psikolojik stresin, HPA aksını aktive ederek bir endokrin yanıtı başlatabildiği ve OKB hastalarının sağlıklı kontrollere göre günlük yaşam stresinden çok daha fazla etkilendiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (306-308). Dolayısıyla HPA aksının artmış aktivitesi stresin bir sonucu olarak da yorumlanabilir. Fakat HPA hiperaktivasyonunun OKB'nin patofizyolojisinde yer alma olasılığı nedeniyle HPA aksı ve OKB arasında çeşitli olası bağlantılar göz önünde bulundurulmalıdır (247).

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfat esteri DHEA-S birlikte insan vücudunda en çok bulunan steroid hormonları temsil eder. ACTH'ye cevap olarak salınan adrenal androjenlerdir. Anksiyete bozukluklarında, depresyonda, yeme bozukluklarında rol aldığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, fizyolojik önemleri, etki mekanizmaları ve hastalıklardaki olası rolleri iyi anlaşılmamıştır. DHEA ve DHEA-S'in potansiyel sağlık önemini vurgulamak gerekirse, insanlardaki bu hormonların konsantrasyonları tipik olarak yaşla birlikte azalır ve çoğu yaşlılık ilişkili hastalıkların belirgin şekilde daha yaygın hale geldiği zamanlarda en alt seviyeye yaklaşır. DHEA ve DHEA-S'in biyolojik olarak nöroprotektif ve oksidanlar, glukokortikoidler ve GABA reseptörleri üzerinde antagonistik etkileri vardır(198). Yapılan bazı çalışmalarda depresyon tedavisi ile DHEA ve DHEA-S seviyelerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (24,198,199).

DHEA, ACTH'ye yanıt olarak adrenal korteksten kortizol ile senkron olarak salgılanır. DHEA ve DHEA-S aynı zamanda beyinde sentezlenebilen ve aktif olan nörosteroidlerdir. DHEA-S ve daha az ölçüde DHEA, gamaaminobütirik asit A tipi (GABA-A) reseptörlerinin güçlü bir nonkompetitif antagonistidir (309). Kemirgenlere enjekte edildiğinde anksiyojenik aktiviteye neden olur (310,311). Nörosteroidlerin indüklediği GABAerjik aktivitedeki azalmanın duygudurum ve anksiyete bozukluklarının patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (169).

Bigos ve arkadaşları OKB'li genç bir hasta ve 15 sağlıklı kontrol denekte, 24 saatlik DHEA, DHEA-S ve kortizol konsantrasyonlarını ölçtükleri çalışmada OKB hastasında DHEA ve DHEA-S'in ortalama konsantrasyonunun, sırasıyla % 72 ve % 93

büyükliğinde daha yüksek olduğunu, kortizol konsantrasyonlarının OKB hastası ve kontrol deneklerinde benzer olduğunu bildirmişlerdir (169).

Androjenler, 19 karbonlu steroid hormonlardır. Başlıca erkek cinsiyet hormonu olarak testosteron bilinir; dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion, nispeten zayıf androjenlerdir. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion, hem sürrenal kortekste hem gonadlarda sentez edilir ve salıverilirler. Erkeklerde ve kadınlarda DHEA'nın en önemli kaynağı sürrenal kortekstir. Sürrenal korteks kökenli DHEA-S, genellikle genç erkeklerin plazmasında, testosterondan 400 kat yüksek düzeyde bulunur. Testosteron, testislerin Leydig hücrelerinde kolesterol, pregnanolon, progesteron, 17-hidroksiprogesteron ve androstenedion üzerinden sentezlenir. Genellikle genç erkeklerin plazmasında yüksek düzeyde bulunan sürrenal korteks kökenli DHEA-S testislerde DHEA'ya dönüştürülerek ek bir testosteron kaynağı sağlar. Testosteronun AVP sentezi ve ACTH salınması üzerine de düzenleyici etkileri vardır. Duygudurum dalgalanmaları, irritabilite, hostilite gibi durumlarda etkili olduğu bildirilmiştir (192,197).

Literatürde OKB hastalarında testosteron ile ilgili çalışmalar nadirdir. Bu nedenle bu hormonun OKB'deki rolü pek bilinmemektedir. Sinir iletimini modüle ettiği bilinen ve gebelik sırasında arttığı gösterilen testosteronun gebeliğe bağlı OKB'de üzerinde çalışılmaya değer bir hormon olduğu bildirilmiştir(302).

Ülkemizde 30 OKB hastası(14 tedavili,16 tedavisiz) ve 30 sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada serum progesteron, pregnanolon, DHEA, DHEA-S, testosteron ve kortizol düzeylerine bakılmış, DHEA ve kortizol düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Erkek hastalarda testosteron düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (200).

Gonadal hormonlar (progesteron, östrojen, androstenedion, testosteron) esas olarak overler ve testisler tarafından salınırlar. Fakat androjenlerin önemli bir miktarı adrenal kortekste sentezlenirken prostat bezi ve yağ dokusu da dihidrotestosteronun sentezlenmesi ve depolanmasında görev alır (194,312).

Östrojenler, 18 karbonlu steroid hormonlardır. Androjenlerden, C-10'da metil grubunun bulunmayışı ve A halkasının aromatik olmasıyla farklıdır. Kanda bulunan başlıca östrojenik hormon, östrojenlerin en önemli aktif şekli olan östradiol (E2)'dur ve daha az aktif olan östron(E3) ile dengededir. Östrojenler, overlerde, böbrek üstü bezlerinde, plasentada ve testislerde sentezlenirler. Östrojen sentezi için prekürsör, androstenedion ve testosterondur (196).

Literatüre bakıldığında veriler, östradiolün serotonerjik sistem üzerinde dört ana etkisi olduğunu göstermektedir. Bunlar: 1-artmış serotonin sentezi 2- azalmış serotonin parçalanması 3-serotonin reseptörlerinin modülasyonu ($\downarrow$ 5-HT1A, $\downarrow$ 5-HT1B, $\uparrow$ 5-HT2A) 4- artmış sinaps düzeneği. Östradiol, merkezi sinir sistemindeki serotonerjik nöronların miktarı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip görünmemektedir. Östradiolün bu nöromodülasyondaki nihai etkisi, OKB'ye karşı genel bir koruyucu etkinin göstergesi olan serotonin salınımında ve serotonin nörotransmisyonundaki artıştır (302,313-315).

Mevcut literatürde, östradiolün tirozin hidroksilaz (TH) aktivitesi, dopamin salınımı, dopamin taşıyıcısı ve reseptör ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla dopaminerjik sinyalleme etkilediği bildirilse de östradiolün dopaminerjik sinyalleme üzerine genel etkisi hakkında sonuçlar çıkarmak zordur (316). Hayvan modellerinde östradiol tedavisinin dopamin sentezini ve salınımını arttırdığı görülmektedir. Bu, yüksek östradiolün OKB semptomlarının kötüleşmesine neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu, muhtemelen yüksek östradiol seviyeleri ile ilişkili olarak ortaya çıkan yüksek serotonin'in dopamin salınımını inhibe ettiği mevcut serotonin-dopamin etkileşimi anlayışıyla tutarsızdır (302).

Progesteron, 21 karbonlu bir steroid hormondur ve ayrıca sürrenal korteks steroid hormonlarının sentezinde ara üründür. Overin korpus luteumunda, erkeklerde ise daha çok ara ürün olarak böbreküstü bezi ve testislerde üretilir. Progesteronun esasen anksiyojenik etkileri varken metabolitleri olan allopregnanolonun ve pregnanolonun GABA-A agonistik etkileri nedeniyle anksiyolitik etkileri mevcuttur. Özellikle premenstrüel sendromda rolü vardır (24,196,312).

Progesteronun serotonin nörotransmisyonuna etkilerinin araştırılması daha sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda genel olarak ulaşılan sonuçlar şöyle özetlenebilir: 1- triptofan hidroksilaz (TPH) enzim aktivitesini arttırarak serotonin sentezinde artış 2- MAO-A enzim aktivitesini azaltarak serotonin parçalanmasını azaltma 3- serotonin reseptörlerinin modülasyonu ($\downarrow$ 5-HT_{1A} $\uparrow$ 5-HT_{2A}) .Östradiol gibi progesteronun da OKB'ye karşı nöroprotektif olabilen serotonin sinyalizasyonunu arttırdığı görülmektedir. Östrojen-dopamin ilişkisinde olduğu gibi, progesteronun dopaminerjik sistem üzerindeki etkileri değişkenlik gösterir. Bazı bileşenler inhibe edilirken bazıları aktive edilir. Bu nedenle, bu ilişkinin OKB'deki rolü hakkında sonuçlar çıkarmak zordur (302).

Mevcut bulgular, OKB patofizyolojisinde gonadal hormonların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen ve progesteronun serotonerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmisyonu modüle ettiği gösterilmiş ve bu nörotransmitter sistemlerin OKB hastalarında disregüle olduğu gösterilmiştir. Bu kanıttan yola çıkarak, hormonların OKB'nin seyrini etkilemekte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (302).

3.YÖNTEM ve GEREÇLER

3.1. Katılımcılar ve Metod

Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğine başvuran daha önce hiç tedavi almamış 11 OKB hastası ve karşılaştırılmak üzere 8 sağlıklı kontrol alınmıştır. Araştırma için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 27.10.2015/14 karar numarası ile onay alınmıştır. Teknik ve katılımsal bir takım uyumsuzluklardan dolayı örneklem sayısı ve yaş-cinsiyet eşleşmesi açısından planlanan düzeye erişilememiştir. İlk başvuruda HAM-A, HAM-D, Y-BOKÖ ve KGİ ölçekleri doldurulmuş,beyin ve üst abdomen MR görüntüleme yapılmıştır.Ayrıca kanda kortizol,adrenokortikotropik hormon,dehidroepiandrosteron-sülfat,testosteron,östradiol ve progesteron düzeyleri ölçülmüştür.12 haftalık SSGİ (10-30 mg/gün essitalopram) tedavisi sonrasında hasta grubunda ve ayrıca kontrol grubunda belirtilen ölçek ve tetkikler tekrarlanmıştır.Beyin görüntüleme tekniği ve biyokimyasal analiz ile ilgili bilgiler şöyledir:

MRG protokolü:

Yapısal MRI ve voksel temelli morfometride kullanılan sekans protokolü:

T1 ağırlıklı aksiyal planda görüntüleme için 3D (3 boyutlu) SPGR (Spoiled Gradient) sekans ve şu teknik faktörler uygulanmıştır: TR (repetition time) = 12.5 msn, TE (echo delay time) = 4.2 msn, FOV (field of view) = 24×24×24 cm, matriks = 256 x 256 (izometrik), kesit aralığı = 5 mm.

Diffüzyon MRG İncelemede kulanılan sekans protokolü:

Diffüzyon MRG: TR/TE, 4600/81 ms; flip angle = 90 derece; kesit kalınlığı, 5mm; FOV = 400x400 mm; yağ baskılamalı, aksiyel planda, spin eko single shot ekoplanar, 3 düzlemde (x, y, z) ve 3 farklı b değerinde (b=50, 400 ve 800).

Kraniyal ve sürrenal görüntülerin işlenmesi ve değerlendirilmesi:

a.Doku sınıflaması: Mutlak MR intensitelerine göre MR imajları içerisindeki vokseller gri cevher, beyaz cevher, arka plan ve BOS olmak üzere doku bazlı sınıflara farklılaştırılır.

b.Segmentasyon: Doku sınıflamasına dayalı olarak anatomik yapılar sınırları her 3 boyutta da olmak üzere tam otomatize yöntemle (Brainsuite Yazılım paketi, versiyon 17a, Kaliforniya, ABD) belirlenerek işaretlenir.

c.Volumetri: Otomatize yazılımlar kullanılarak segmentasyon ile sınırları işaretlenen anatomik yapıların hacimleri hesaplanır.

d.ADC ve Diffüzyon MRG: ADC değerleri için 3 mm çaplı daire şeklinde ROI kullanılmıştır. Sürrenal gland korpus kesimi santralinden ölçümler alınmıştır.

Biyokimyasal yöntem:

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundan 08:00-09:00 saatleri arasında alınan kan örnekleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında aynı gün içerisinde çalışılmıştır. DHEA-S,kortizol, testosteron, östradiol, progesteron analizi Abbott marka Architect i2000SR cihazıyla, ACTH analizi ise IMMULITE 2000 XPI marka cihazla yapılmıştır. Biyokimyasal analiz açısından çoğunlukla immunoassay yöntemler içerisinde olan kemilüminesans yöntemi kullanılmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-45 yaş aralığında olmak;
2. DSM-5 tanı kriterlerine göre OKB tanısı almış olmak;
3. Daha önce hiç tedavi almamış olmak;
4. Tanımlanmış herhangi bir nörolojik ya da bilişsel işlevleri etkileyebilecek genel tıbbi durumla ilişkili kronik hastalığı olmamak;
5. Bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmayı kabul etmek;
6. Çalışmada uygulanacak ölçekler, yapılacak değerlendirme ve klinik görüşmelere katılım konusunda istekli olmak.

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Daha önce psikiyatrik hastalığı nedeniyle tedavi almış olmak;
2. Klinik olarak mental retardasyon varlığı;
3. Devam eden alkol ve/veya madde bağımlılığı öyküsü bulunması ;
4. Bilişsel işlevleri etkileyecek herhangi bir nörolojik ya da genel tıbbi durumla ilişkili kronik hastalığının olması;
5. Yapılacak tetkiklere uyum sağlayamamak.

6. Çalışılacak beyin görüntüleme tetkiklerini ve hormon düzeylerini etkileyebilecek nörolojik-endokrinolojik ya da fizyolojik(gebelik,menstrüasyon,postpartum,menopoz vb.dönemler) durumların olması.

Araştırmanın prosedürlerine ilişkin Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Komisyonu onayı alınmıştır. Bütün katılımcılara araştırmanın temel amaçları ve prosedürü açıklanmış ve sonrasında yazılı onam alınmıştır.

3.2. Ölçme araçları

3.2.1. Sosyo-demografik Veri Formu ve Yarı-yapılandırılmış Görüşme Çizelgesi

Tarafımızca hazırlanan bu form ile kişilerin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim düzeyi, mesleği ile ilgili temel sosyo-demografik bilgiler, hastalığıyla ilgili bilgiler; geliş şikayeti, belirtilerin başlama zamanı, belirtilerin hangi kategorilere ait olduğu, psikososyal stresörler ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü konularında bilgiler elde edilmektedir.

3.2.2.Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği

Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda belirtilerin niteliğinin belirlenerek semptom şiddetinin ölçülmesi ve tedavi sonrası değişimin değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Goodman ve ark. tarafından geliştirilmiştir (135). Ölçek, Uluğ ve Savaşır tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, Karamustafalıoğlu ve ark. tarafından 1993 yılında geçerlik ve güvenirliği yapılmıştır(318).Toplam 19 maddeden oluşan ölçekte değerlendirmeye ilk 10 maddenin puanları dahil edilmektedir. İlk 5 madde obsesyonları, 6-10. maddeler kompulsiyonları değerlendirir. Obsesyon ve kompulsiyonlarla ilgili olarak, her bir semptomunhastanın ne kadar zamanını aldığına, işlevselliğini ne derecede etkilediğine, kişide ne derecede sıkıntı yarattığına, bunlara hastanın ne oranda aktif direnç gösterdiğine ve ne kadar kontrol edebildiğine göre puanlama yapılır. Puanlamayı, görüşmeyi yapan klinisyen yapar ve toplam puan 0-40 arasında değişir. Ölçekten elde edilen puanların semptom şiddetine göre derecelendirilmesi; 0-7 subklinik, 8-15 hafif, 16-23 orta, 24-31 şiddetli, 32-40 ise çok şiddetli şeklindedir.

3.2.3.Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği

Hamilton (1959), tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte, maddelerin varlığı ve şiddeti, görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır(319,320).

3.2.4.Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği depresyon düzeyini ve şiddetini ölçer. Görüşmeci tarafından uygulanır. Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında yapılmıştır. Son 2 hafta içerisinde yaşanan depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. En yüksek 53 puan alınır. 0- 7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir(321,322).

3.2.5.Klinik Global İzlem Ölçeği

Özgün adı "Clinical Global Impressions" olup, Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından geliştirilerek 1976 yılında yayınlanmıştır (323). Gözlemcinin puanladığı bu ölçek, klinik çalışmalarda hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecindeki tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemek amacıyla geliştirilmiştir. Klinik Global İzlenim Ölçeği, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 sorudan oluşur.

3.2.6. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme(SCID-1)

DSM-IV Eksen I tanılarının konması için First ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. Türkçe'ye uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından (1999) yapılmıştır (324,325).

3.3. İstatistiksel Analiz

Analizlere tanımlayıcı istatistikler hesaplanarak başlanmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sağlıklı kontrol ve OKB hastalarından elde edilen hormon ölçümleri,

psikometrik ölçümler ve sayısallaştırılmış beyin görüntüleme parametreleri iki zamanda ayrı ayrı parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası hormon ölçümleri, psikometrik ölçümler ve beyin görüntüleme parametrelerindeki değişimin anlamlılığı Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Analizlerde istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ 'tir.



4.BULGULAR

Araştırmaya psikiyatri kliniğine başvuruda bulunan 11 OKB hastası ve 8 gönüllü kontrol katılmıştır. Araştırmaya katılan 19 kişinin yaş ortalaması 31.21(SS 7.75)'dir. Deneklerin yaklaşık yarısı kadın (n=10; 52.63%) ve evlidir (n=11, 57.89%). Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve evlilik durumu bakımından farklılık bulunmadığı t-testi ve parametrik olmayan ki kare testi kullanılarak gösterilmiştir. Çalışma grubuna ilişkin sosyo-demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Sosyo-demografik değişkenler

		Kontrol n=8		OKB n=11			
Yaş		Ort, SS	30.13	8.15	32.00	7.75	t(17)=-0.510 P=0.617
Cinsiyet	Kadın	n, %	2	25.00%	8	72.73%	P=0.700
	Erkek	n, %	6	75.00%	3	27.27%	
Medeni durum	Bekar	n, %	4	50.00%	4	36.36%	P=0.658
	Evli	n, %	4	50.00%	7	63.64%	
Aile öyküsü ‡		n, %			3	27.27%	
Stresliyaşam olaylarıyla ilişkisi ‡		n, %			4	36.36%	
Başlangıç yaşı‡		Ort, SS			1.64	0.50	
Remisyon (Y-BOKÖ≥35%)		n, %			7	63.64%	
Remisyon (CGI)		n, %			6	54.55%	

Açıklama. P değerlerini elde etmek için Fisher'in kesinlik testi kullanılmıştır. ‡ İstatistikler sadece hasta grubu için hesaplanmıştır.

Psikometrik ölçümlere ilişkin grup farkları

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sağlıklı kontrol ve OKB hastalarına uygulanan psikometrik testlerden elde edilen skorlar iki zamanda ayrı ayrı parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yapılan analizlerde Y-BOKÖ, HAM-D, hastalık şiddeti ve HAM-A toplam ve alt ölçek puanları bakımından tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerinde OKB hastalarının kontrollere göre istatistik olarak önemli ölçüde yüksek puanlar bildirdikleri görülmüştür. Yapılan analizler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Ölçek puanlarının OKB grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında parametrik olmayan karşılaştırması.

		Kontrol		OKB		Mann-Whitney U	Z	Asymp P
		Ort	SS	Ort	SS			
Y-BOKÖ	Birinci	0.00	0.00	22.00	6.01	0.000	-3.777	<0.001
	İkinci	0.00	0.00	11.00	5.60	0.000	-3.780	<0.001
HAM-A toplam	Birinci	2.00	3.37	20.00	5.59	0.000	-3.638	<0.001
	İkinci	1.50	2.20	8.00	5.47	6.000	-3.149	0.002
HAM-A psişik	Birinci	0.50	1.31	8.00	1.49	0.000	-3.692	<0.001
	İkinci	0.00	1.04	3.00	2.09	4.500	-3.323	0.001
HAM-A somatik	Birinci	1.50	2.19	12.00	4.27	1.500	-3.520	<0.001
	İkinci	1.00	1.39	4.00	3.61	10.000	-2.836	0.005
HAM-D toplam	Birinci	2.00	2.33	17.00	4.13	0.500	-3.630	<0.001
	İkinci	1.00	1.69	9.00	5.62	7.500	-3.037	0.002
Hastalık şiddeti	Birinci	1.00	0.00	4.00	0.63	0.000	-3.883	<0.001
	İkinci	1.00	0.00	3.00	0.83	4.000	-3.594	<0.001

asyp:asimptotik. İstatistiksel olarak anlamlı bulgular koyu renkle yazılmıştır.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sağlıklı kontrol ve OKB hastalarına uygulanan psikometrik testlerden elde edilen skorların zaman içindeki değişimi gruplar için ayrı ayrı parametrik olmayan Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tablo 3'ten anlaşılacağı üzere, tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında tedavi sonrasında kontrollerde istatistik olarak önemli bir değişim gözlenmezken, OKB grubunda Y-BOKÖ, HAM-D, hastalık şiddeti ve HAM-A toplam ve alt ölçek puanları bakımından önemli ölçüde düşüş bulunmuştur.

Tablo 3: Ölçek skor ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

		n	Zaman				Z	Asymp P
			Birinci		İkinci			
			Ort	SS	Ort	SS		
Y-BOKÖ	Kontrol	8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.000	1.000
	OKB	11	22.00	6.01	11.00	5.60	-2.943	0.003
HAM-A toplam	Kontrol	8	2.00	3.37	1.50	2.20	-1.725	0.084
	OKB	11	20.00	5.59	8.00	5.47	-2.940	0.003
HAM-A psişik	Kontrol	8	0.50	1.31	0.00	1.04	-1.000	0.317
	OKB	11	8.00	1.49	3.00	2.09	-2.966	0.003
HAM-A somatik	Kontrol	8	1.50	2.19	1.00	1.39	-1.841	0.066
	OKB	11	12.00	4.27	4.00	3.61	-2.940	0.003
HAM-D toplam	Kontrol	8	2.00	2.33	1.00	1.69	-1.890	0.059
	OKB	11	17.00	4.13	9.00	5.62	-2.823	0.005
Hastalık şiddeti	Kontrol	8	1.00	0.00	1.00	0.00	0.000	1.000
	OKB	11	4.00	0.63	3.00	0.83	-3.207	0.001

Hormon değerlerine ilişkin grup farkları

Hasta ve kontrollerden tedavi öncesinde ve sonrasında alınan kan örneklerinde DHEA-S, ACTH, kortizol, testosteron, östradiol ve progesteron düzeyleri arasında grup farklarına Mann-Whitney-U test kullanılarak ve iki zamandaki değişime ise Wilcoxon testi kullanılarak bakılmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrası ölçümler için grup farklarının değerlendirildiği analizlerde DHEA-S tedavi öncesi ölçümlerinde grup farkı olmadığı halde, tedavi sonrasında OKB grubu DHEA-S değerleri bakımından istatistik olarak önemli ölçüde düşüş göstererek kontrol grubundan farklılaşmıştır. ACTH değerleri bakımından tedavi öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde istatistik olarak önemli grup farkı bulunamadığı halde, OKB grubunda ACTH değerlerinde zaman içinde tedaviye bağlı olarak önemli ölçüde düşme ortaya çıkmıştır. Testosteron değerlerinde tedavi öncesi ölçümlerde grup farkı bulunamamış, buna karşın tedaviye bağlı olarak OKB grubunda istatistik olarak önemli bir düşüş ortaya çıkmıştır.

Tablo 4: OKB grubu ve kontrol grubu arasında hormon değerlerinin parametrik olmayan karşılaştırması.

		Kontrol n=8		OKB n=11		Mann Whitney U	Z	Asymp P
		Ort	SS	Ort	SS			
DHEA-S	Birinci	352.05	156.92	201.70	130.85	23.000	-1.734	0.083
	İkinci	356.75	161.06	188.60	104.44	19.000	-2.064	0.039
ACTH	Birinci	21.65	10.74	24.20	9.68	40.500	-0.289	0.772
	İkinci	19.90	10.50	14.80	10.36	33.500	-0.867	0.386
KORTİZOL	Birinci	11.60	3.18	10.00	3.80	32.500	-0.951	0.342
	İkinci	11.10	2.83	9.60	2.76	26.000	-1.489	0.137
TESTOSTERON	Birinci	16.21	9.84	1.26	9.74	25.000	-1.569	0.117
	İkinci	17.25	9.04	0.79	9.68	19.000	-2.064	0.039
ÖSTRADİOL	Birinci	31.30	9.19	34.00	68.88	35.000	-0.744	0.457
	İkinci	27.50	34.82	70.00	54.53	28.000	-1.321	0.186
PROGESTERON	Birinci	0.20	0.92	0.30	3.41	34.000	-0.843	0.399
	İkinci	0.20	2.85	0.30	4.91	42.500	-0.127	0.899

Tablo 5: Hormon ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası parametrik olmayan karşılaştırması

		Birinci			İkinci		Z	Asymp P
		n	Ort	SS	Ort	SS		
DHEA-S	Kontrol	8	352.05	156.92	356.75	161.06	-0.140	0.889
	OKB	11	201.70	130.85	188.60	104.44	-2.934	0.003
ACTH	Kontrol	8	21.65	10.74	19.90	10.50	-0.701	0.483
	OKB	11	24.20	9.68	14.80	10.36	-2.581	0.010
KORTİZOL	Kontrol	8	11.60	3.18	11.10	2.83	-0.280	0.779
	OKB	11	10.00	3.80	9.60	2.76	-0.711	0.477
TESTOSTERON	Kontrol	8	16.21	9.84	17.25	9.04	-0.420	0.674
	OKB	11	1.26	9.74	0.79	9.68	-2.046	0.041
ÖSTRADIOL	Kontrol	8	31.30	9.19	27.50	34.82	-0.280	0.779
	OKB	11	34.00	68.88	70.00	54.53	-0.178	0.859
PROGESTERON	Kontrol	8	0.20	0.92	0.20	2.85	-0.351	0.726
	OKB	11	0.30	3.41	0.30	4.91	-0.351	0.726

Beyin ve sürrenal gland görüntüleme bulguları

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sağlıklı kontrol ve OKB hastalarından elde edilen sayısallaştırılmış beyin görüntüleme parametreleri iki zamanda ayrı ayrı parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası beyin görüntüleme parametrelerindeki değişimin anlamlılığı Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu analizlerde iki kontrol gözleminin görüntü kalitesindeki bozukluk nedeniyle dışlanması gerekmiştir. Sağ hipokampus büyüklüğü gruplar arasında karşılaştırıldığında tedavi öncesi ölçümlerde grup farkı bulunamadığı halde tedavi sonrasında hasta grubunda yer alan kişilerin sağ hipokampal volümü kontrollere göre önemli ölçüde büyümüştür. OKB hastalarının tedavi öncesinde sol hipokampal bölgenin hacmi kontrollere göre önemli ölçüde küçük bulunurken tedavi sonrasında grup farkları ortadan kalkmıştır. Benzer şekilde OKB hastalarının sağ putamen hacmi kontrollere göre düşük olduğu halde tedavi sonrasında kontrol ve hasta grupları arasındaki farklar ortadan kalkmıştır. Kaudat nükleus bölgesinde kontrollerde zaman içinde önemli ölçüde büyüme gözlenirken, OKB hastalarında tedaviye bağlı bir değişim gözlenmemiştir. Sol globus pallidus kontrollerde zaman içinde küçülmüştür, bununla birlikte OKB hastalarında tedaviye bağlı bir değişim bulunamamıştır. Sağ ve sol orbitofrontal korteks tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, OKB hastalarında küçülme olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar tablo 6 ve tablo 7’de sunulmuştur. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında sürrenal bezlerde diffüzyon katsayısı açısından hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası sürrenal bezlerin diffüzyon katsayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

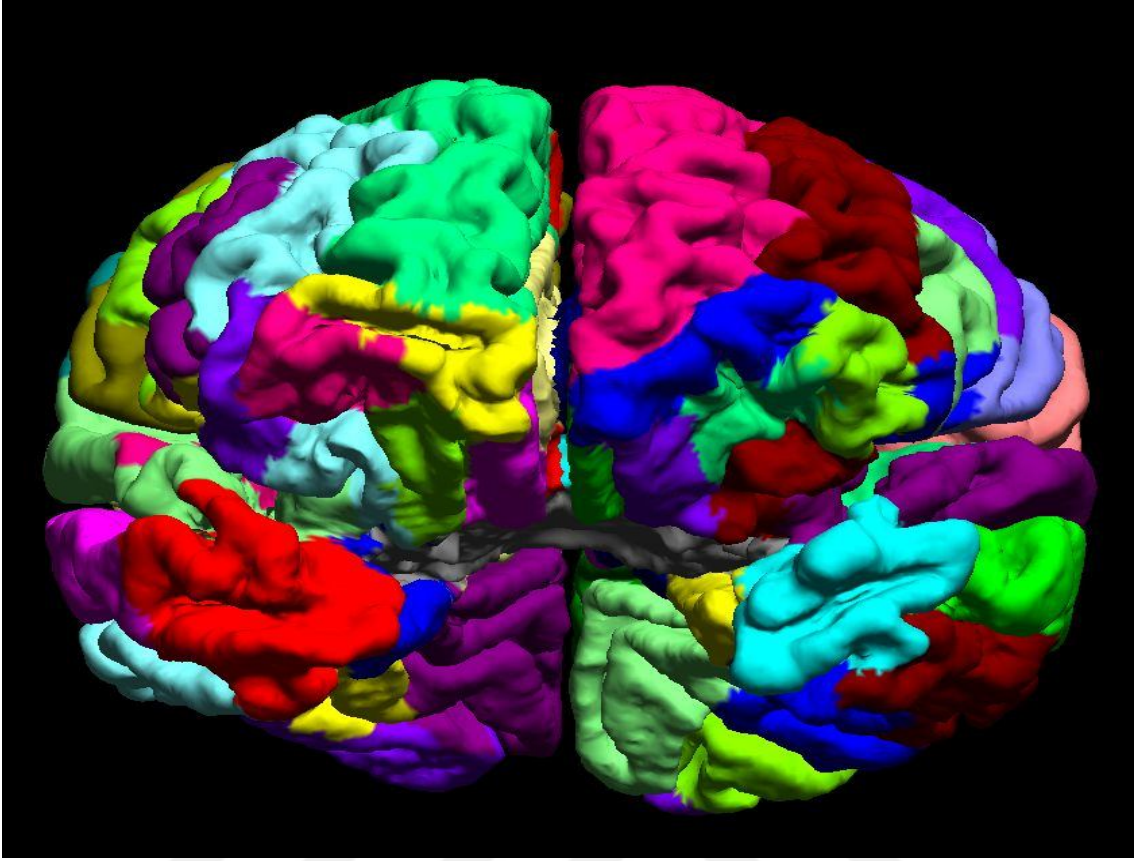
Tablo 6: Beyin görüntüleme ve sürrenal gland parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.

		Grup				Mann-Whitney U	Z	Asymp P
		Kontrol n=6		OKB n=11				
		Ort	SS	Ort	SS			
Sağ hipokampus	Birinci	3694.93	1101.59	3345.24	300.50	16.000	-1.709	0.088
	İkinci	3879.97	437.95	3407.20	311.75	11.000	-2.211	0.027
Sol hipokampus	Birinci	3255.56	360.43	2881.69	314.61	12.000	-2.111	0.035
	İkinci	3150.40	379.72	2939.74	385.07	17.000	-1.608	0.108
Sağ amigdala	Birinci	1017.09	203.66	886.37	109.53	28.000	-0.503	0.615
	İkinci	1100.64	122.34	964.01	123.74	21.000	-1.206	0.228
Sol amigdala	Birinci	1043.38	338.12	960.79	117.28	26.000	-0.704	0.482
	İkinci	1038.64	155.90	1032.88	168.24	29.000	-0.402	0.688
Sağ kaudat nükleus	Birinci	3273.62	449.26	3150.70	559.72	24.000	-0.905	0.366
	İkinci	3838.19	472.47	3439.87	651.52	28.000	-0.503	0.615
Sol kaudat nükleus	Birinci	3761.03	588.86	3433.17	598.20	19.000	-1.407	0.159
	İkinci	3877.17	470.76	3640.95	664.03	27.000	-0.603	0.546
Sağ putamen	Birinci	4113.64	269.97	3660.45	645.49	12.000	-2.111	0.035
	İkinci	4156.03	230.71	3878.95	400.98	24.000	-0.905	0.366
Sol putamen	Birinci	3893.10	375.64	3428.29	607.98	18.000	-1.508	0.132
	İkinci	3961.95	213.46	3703.70	331.16	22.000	-1.106	0.269
Sağ globus pallidus	Birinci	1603.98	133.80	1482.01	250.25	23.000	-1.005	0.315
	İkinci	1515.42	198.60	1427.83	156.36	25.000	-0.804	0.421
Sol globus pallidus	Birinci	1720.08	188.13	1578.12	237.15	21.000	-1.206	0.228
	İkinci	1569.69	207.40	1443.07	111.82	20.000	-1.307	0.191
Sağ nükleus akumbens	Birinci	188.88	19.47	178.74	43.28	29.000	-0.402	0.688
	İkinci	188.16	28.55	205.97	46.64	27.000	-0.603	0.546
Sol nükleus akumbens	Birinci	153.84	19.68	158.42	37.04	30.000	-0.302	0.763
	İkinci	161.50	39.16	157.46	81.47	32.000	-0.101	0.920
Sağ talamus	Birinci	6497.47	504.54	6265.57	1287.43	25.000	-0.804	0.421
	İkinci	6409.87	382.38	6087.29	753.36	23.000	-1.005	0.315
Sol talamus	Birinci	6599.55	490.66	6163.45	628.42	21.000	-1.206	0.228
	İkinci	6397.03	426.18	6042.52	631.55	19.000	-1.407	0.159
Sağ OFK kalınlığı	Birinci	5.52	0.37	5.27	0.51	22.000	-1.106	0.269
	İkinci	5.11	0.79	4.29	0.94	15.000	-1.809	0.070
Sol OFK kalınlığı	Birinci	5.33	0.25	5.21	0.66	28.000	-0.503	0.615
	İkinci	4.61	0.67	4.16	1.09	21.000	-1.206	0.228
Sağ OF girus bc hacmi	Birinci	4659.88	900.68	4387.20	1042.89	27.000	-0.603	0.546
	İkinci	4751.58	970.62	4748.69	1469.21	31.000	-0.201	0.841
Sol OF girus bc hacmi	Birinci	4519.10	732.50	4008.77	1885.08	25.000	-0.804	0.421
	İkinci	4471.60	691.53	4262.89	1533.85	23.000	-1.005	0.315
Sağ sürrenal gland v.	Birinci	874.15	244.61	851.20	173.18	32.000	-0.101	0.920
	İkinci	839.30	219.52	921.40	209.97	28.000	-0.503	0.615
Sol sürrenal gland v.	Birinci	840.85	196.91	1013.80	193.40	19.000	-1.407	0.159
	İkinci	897.70	215.07	948.40	190.14	31.000	-0.201	0.841

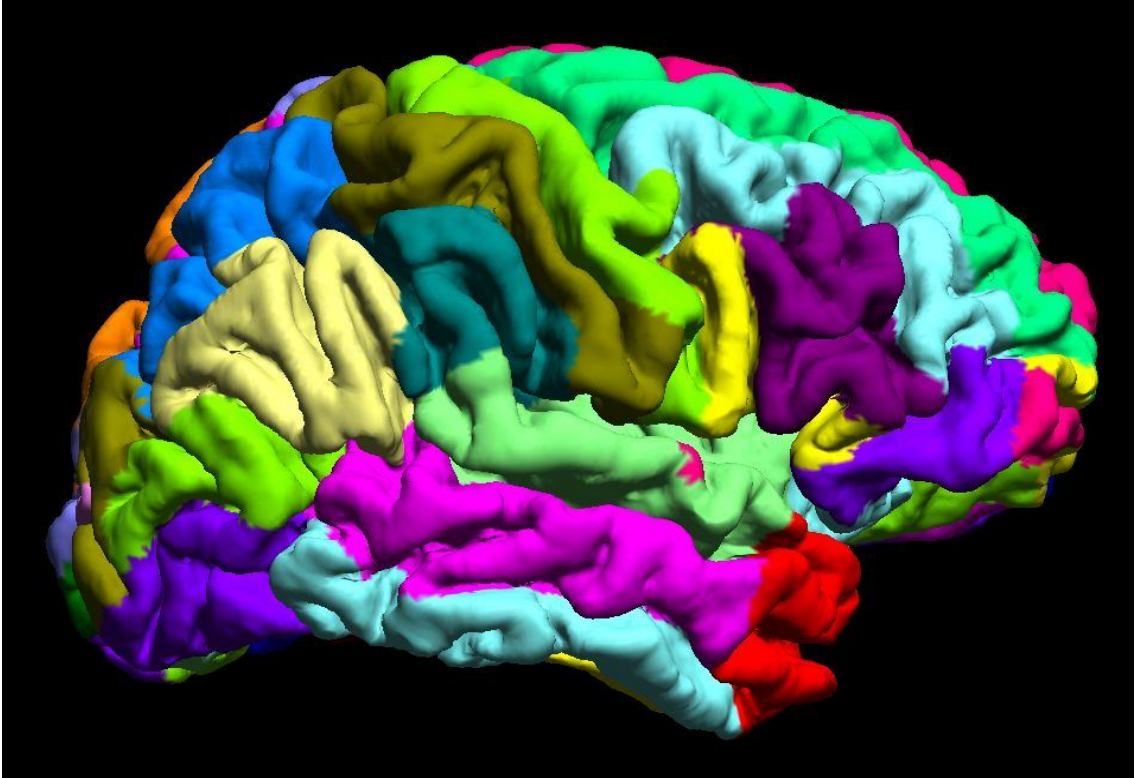
bc: beyaz cevher. Korteks kalınlığı mm olarak, derin beyaz cevher ve nükleus hacimleri mm³ olarak ölçülmüştür. ADC diffüzyon katsayısı 1211.2x10⁻⁶ mm²/sn olarak hesaplanmıştır.

Tablo 7: Tekrarlı-ölçümlü beyin görüntüleme ve sürrenal gland parametrelerindeki değişimin tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırması.

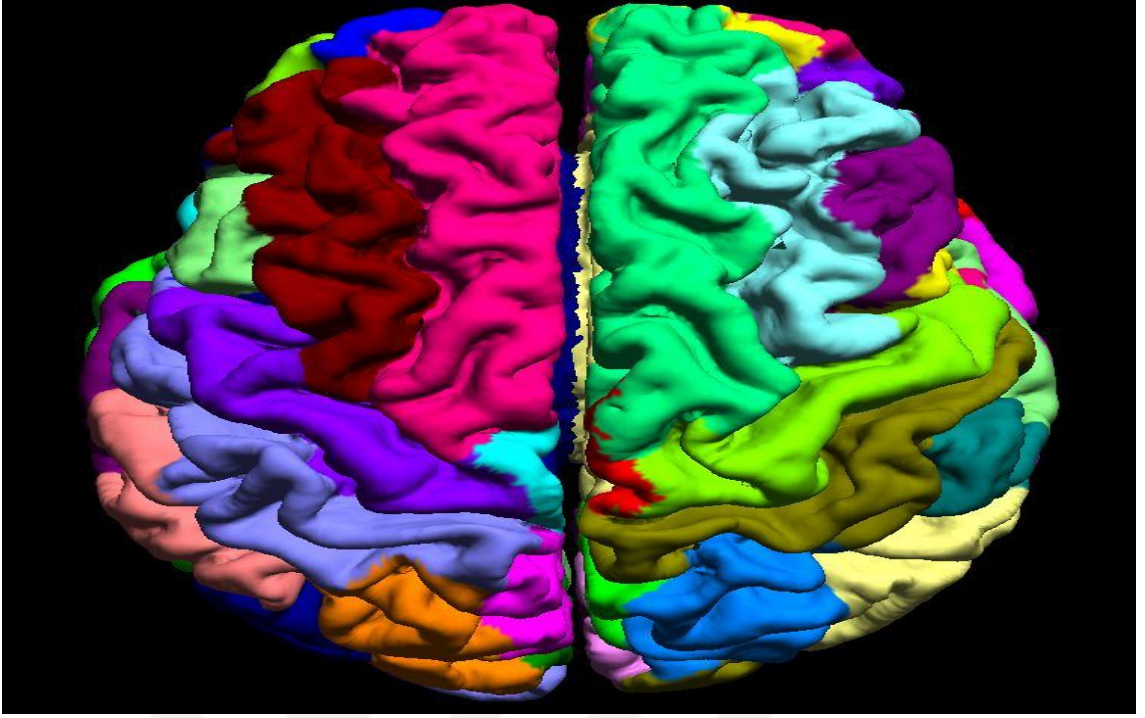
			Zaman					
			Birinci		İkinci			
			Ort	SS	Ort	SS	Z	Asymp P
Sağ hipokampus	Kontrol	6	3694.93	1101.59	3879.97	437.95	-0.524	0.600
	OKB	11	3345.24	300.50	3407.20	311.75	-1.067	0.286
Sol hipokampus	Kontrol	6	3255.56	360.43	3150.40	379.72	-1.363	0.173
	OKB	11	2881.69	314.61	2939.74	385.07	-1.245	0.213
Sağ amigdala	Kontrol	6	1017.09	203.66	1100.64	122.34	-1.992	0.046
	OKB	11	886.37	109.53	964.01	123.74	-1.956	0.050
Sol amigdala	Kontrol	6	1043.38	338.12	1038.64	155.90	-0.943	0.345
	OKB	11	960.79	117.28	1032.88	168.24	-1.511	0.131
Sağ kaudat nükleus	Kontrol	6	3273.62	449.26	3838.19	472.47	-1.992	0.046
	OKB	11	3150.70	559.72	3439.87	651.52	-1.867	0.062
Sol kaudat nükleus	Kontrol	6	3761.03	588.86	3877.17	470.76	-0.943	0.345
	OKB	11	3433.17	598.20	3640.95	664.03	-1.245	0.213
Sağ putamen	Kontrol	6	4113.64	269.97	4156.03	230.71	-0.524	0.600
	OKB	11	3660.45	645.49	3878.95	400.98	-1.423	0.155
Sol putamen	Kontrol	6	3893.10	375.64	3961.95	213.46	-0.734	0.463
	OKB	11	3428.29	607.98	3703.70	331.16	-1.423	0.155
Sağ globus pallidus	Kontrol	6	1603.98	133.80	1515.42	198.60	-0.943	0.345
	OKB	11	1482.01	250.25	1427.83	156.36	-0.889	0.374
Sol globus pallidus	Kontrol	6	1720.08	188.13	1569.69	207.40	-1.992	0.046
	OKB	11	1578.12	237.15	1443.07	111.82	-1.423	0.155
Sağ nükleus akumbens	Kontrol	6	188.88	19.47	188.16	28.55	-0.314	0.753
	OKB	11	178.74	43.28	205.97	46.64	-1.156	0.248
Sol nükleus akumbens	Kontrol	6	153.84	19.68	161.50	39.16	-0.734	0.463
	OKB	11	158.42	37.04	157.46	81.47	-1.600	0.110
Sağ talamus	Kontrol	6	6497.47	504.54	6409.87	382.38	-0.524	0.600
	OKB	11	6265.57	1287.43	6087.29	753.36	-0.533	0.594
Sol talamus	Kontrol	6	6599.55	490.66	6397.03	426.18	-0.943	0.345
	OKB	11	6163.45	628.42	6042.52	631.55	-1.245	0.213
Sağ OFK kalınlığı	Kontrol	6	5.52	0.37	5.11	0.79	-1.363	0.173
	OKB	11	5.27	0.51	4.29	0.94	-2.934	0.003
Sol OFK kalınlığı	Kontrol	6	5.33	0.25	4.61	0.67	-1.572	0.116
	OKB	11	5.21	0.66	4.16	1.09	-2.667	0.008
Sağ OF girus bc hacmi	Kontrol	6	4659.88	900.68	4751.58	970.62	-1.572	0.116
	OKB	11	4387.20	1042.89	4748.69	1469.21	-1.689	0.091
Sol OF girus bc hacmi	Kontrol	6	4519.10	732.50	4471.60	691.53	-0.943	0.345
	OKB	11	4008.77	1885.08	4262.89	1533.85	-0.356	0.722
Sağ sürrenal gland v.	Kontrol	6	874.15	244.61	839.30	219.52	-0.943	0.345
	OKB	11	851.20	173.18	921.40	209.97	-1.067	0.286
Sol sürrenal gland v.	Kontrol	6	840.85	196.91	897.70	215.07	-0.314	0.753
	OKB	11	1013.80	193.40	948.40	190.14	-0.800	0.424



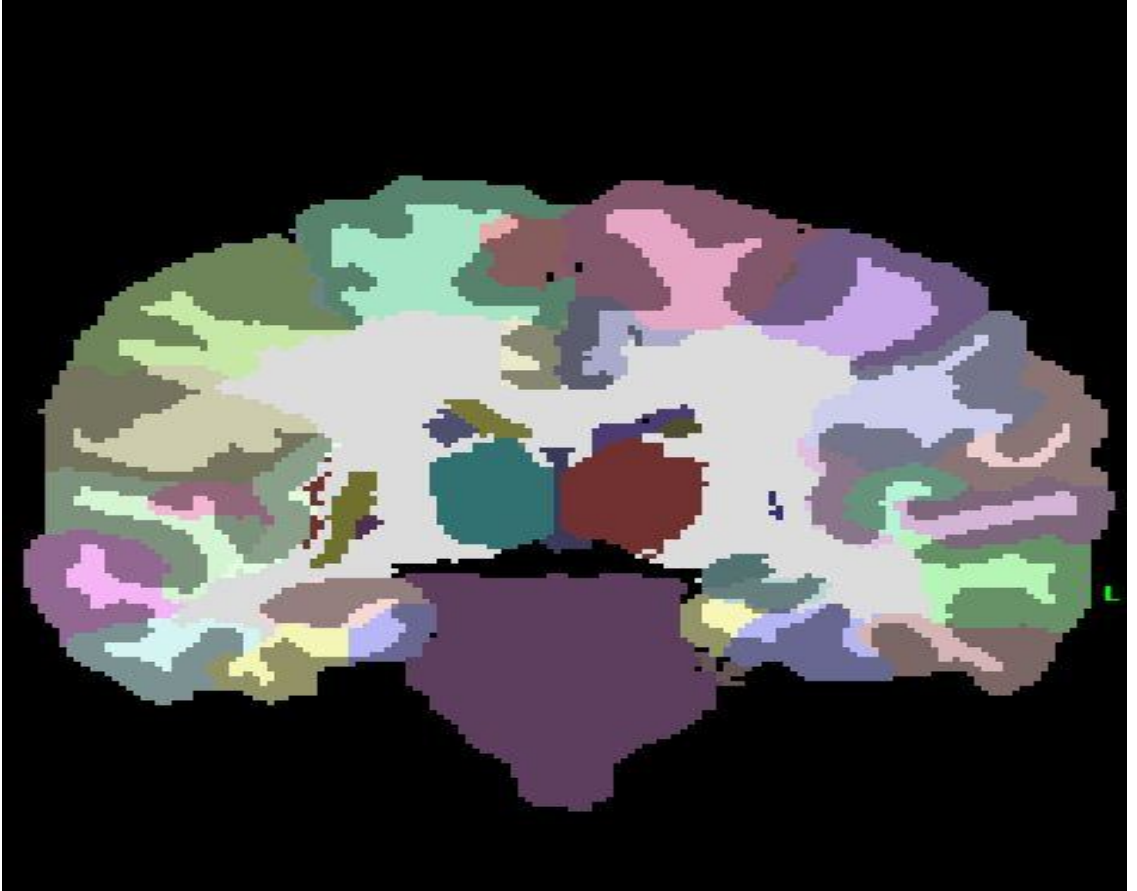
Figür 2: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü.



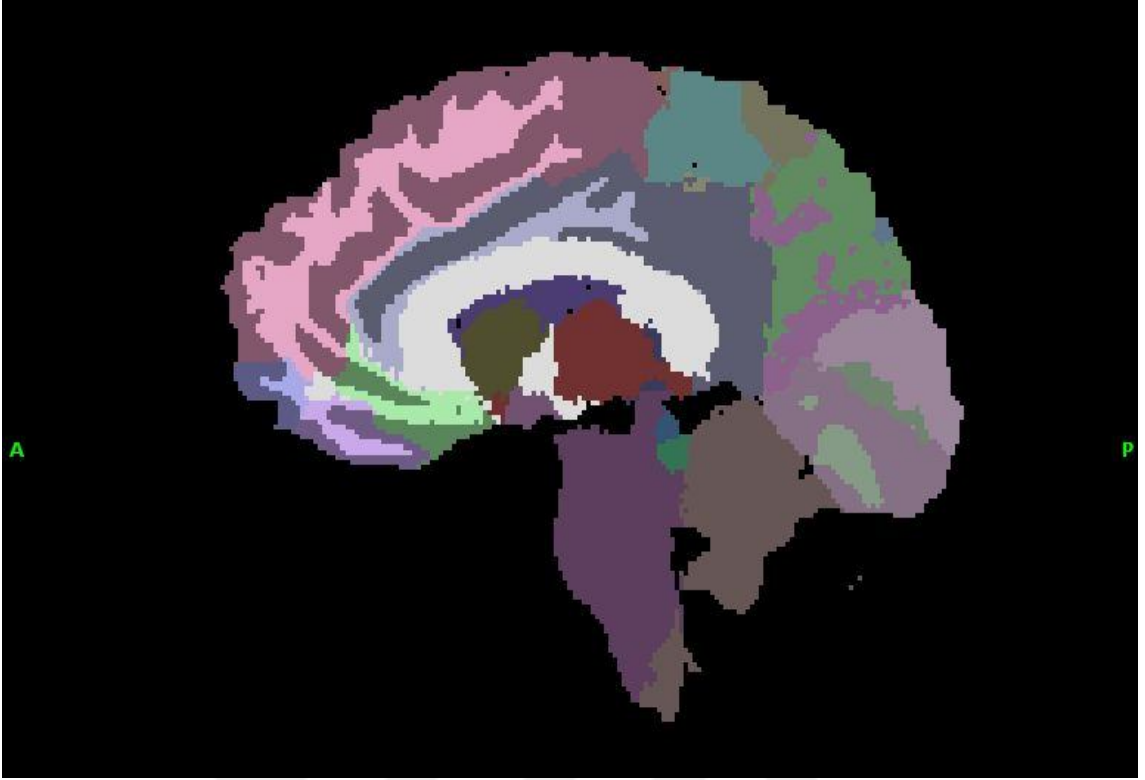
Figür 3: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü.



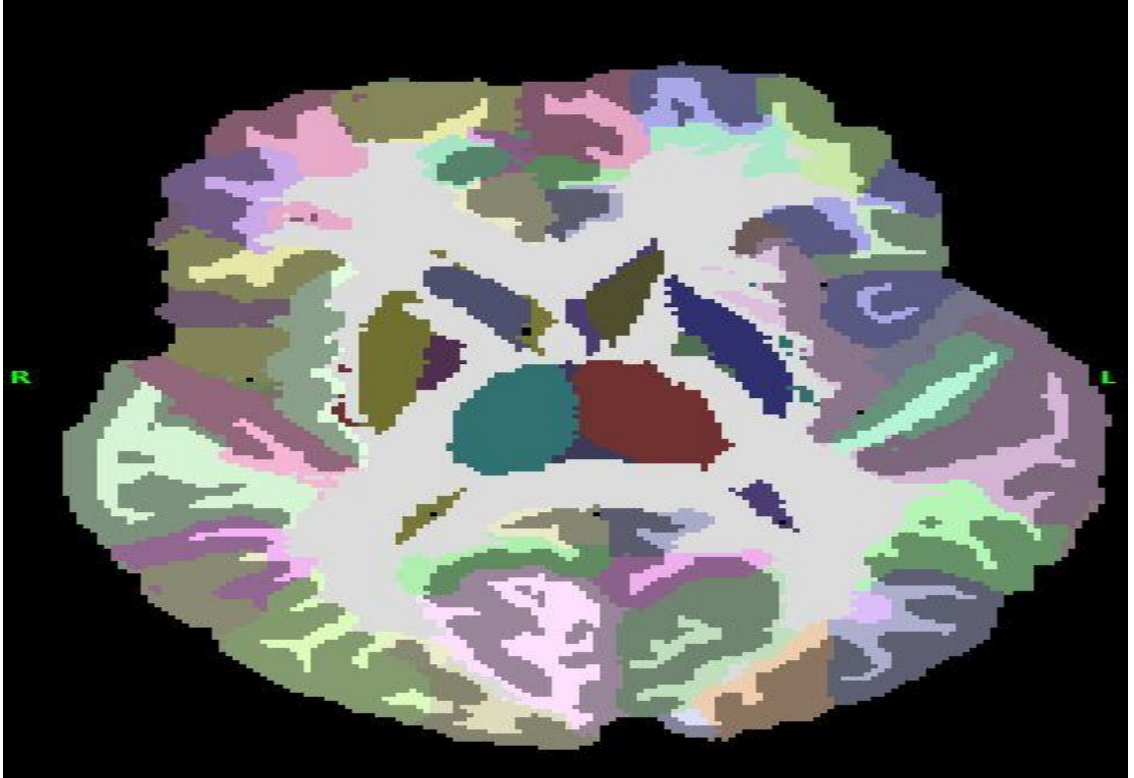
Figür 4: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü.



Figür 5: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü.



Figür 6: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü.



Figür 7: Bir olgumuza ait otomatik segmentasyon sonrası voksel bazlı morfometrik görüntü.

5.TARTIŞMA

OKB'nin patofizyolojisi ile ilgili araştırmalar daha çok serotonerjik sistem başta olmak üzere nörotransmitterler ve nörotransmisyon sistemleri üzerine yoğunlaşmış olsa da elde edilen bulgular ve ileri sürülen hipotezler klinik ve biyolojik olarak karmaşık ve heterojen bir hastalık olan bu bozukluğun patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmasında yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda stres ile ilişkisi daha belirgin olan HPA aks aktivitesi değişiklikleri ile birlikte nörosteroid olarak adlandırılan hormonların da patofizyolojik sürece katıldığını düşündürecek bulgular artmıştır. Bu nedenle beyinde yaygın etkileri bulunan nörosteroidlerin OKB ile ilişkisinin incelenmesi bozukluğun patofizyolojisindeki rolünün anlaşılması açısından önemlidir. Ayrıca her geçen gün gelişen beyin görüntüleme teknikleri sayesinde beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişimlerin gösterilmesi OKB'nin patofizyolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar sunmaktadır. OKB etyopatogeneğinde OFK, talamus, anterior singulat korteks ve nükleus kaudatus anahtar bölgeler olarak nitelendirilmekle birlikte hipokampus-amigdala kompleksi ve hipofiz bezi gibi alanlar da nörohormonlar ve nörotransmitterlerle ilişkili olmaları nedeniyle önem kazanmaktadır (172).

Bu çalışmamızda neredeyse tüm ruhsal bozukluklarla ilişkisi merak konusu olmuş HPA eksenini ile birlikte beyin görüntüleme verilerini hiç tedavi almamış OKB hastalarında (tedavi öncesi ve sonrası) ve sağlıklı kontrol grubunda eş zamanlı değerlendirdik. Literatüre bakıldığında OKB'de nörogörüntüleme ve hormon analizlerinin yapıldığı ayrı çalışmalar varken bu iki parametrenin birlikte değerlendirildiği herhangi bir çalışmanın olmadığı görülmektedir. Özellikle nörosteroidlerin araştırıldığı çalışmaların çoğunlukla hayvan deneyleri olduğu, az sayıda klinik çalışmanın olduğu dikkati çekmektedir (298,327).

Literatüre bakıldığında nörosteroidlerin daha çok depresyon ve anksiyete bozukluklarında araştırıldığı görülmektedir (188,326). Yine aynı şekilde HPA aks aktivitesiyle ilişkili olarak düzeyleri değişebilen nörosteroidler de daha çok bu hastalıklar ekseninde çalışılmıştır (184-186,201).

OKB ile endokrin sistem arasındaki ilişkiye dair çalışmaların bir kısmı OKB hastalarında saptanan hormonal bozuklukların hastalığa sekonder olarak ortaya çıkmış

olabileceğini ileri sürse de bazı çalışmalar hormonal bozukluğun OKB etyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (51,91).

OKB’de HPA aksı fonksiyonu hakkındaki bilgiler tutarsızdır ama genel kanı olarak OKB’de HPA aksı aktivitesi kronik olarak yükselebilir ve antidepresanlar da yaygın olarak HPA aksı aktivitesini inhibe ederler (184). Gehris ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada OKB’li hastalarda tedavi öncesi saptanan yüksek idrar kortizol düzeyinin, tedavi sonrası düştüğü bildirilmiştir (97). Catapano ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada ise OKB hastalarında kortizol sekresyonunun kontrol grubundan yüksek olduğu saptanmıştır (96). Bigos ve arkadaşları OKB’li genç bir hasta ve 15 sağlıklı kontrol denekte 24 saatlik kortizol konsantrasyonlarını ölçmüşler, kortizol düzeylerinin hastada ve kontrol deneklerinde benzer olduğunu bildirmişlerdir(169). Kluge ve arkadaşları 9 OKB hastası ve 9 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada OKB hastalarında HPA ekseninin etkinliğinin sağlıklı kontrollere kıyasla arttığını bildirmişlerdir. Nokturnal plazma kortizol ve ACTH seviyeleri OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(247). Bailly ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada ise CRH’ye maruz kaldıktan sonra OKB’li hastalarda ACTH ile indüklenen artmış kortizol yanıtının kontrollerle karşılaştırıldığında arttığı bildirilmiştir. Kluge ve arkadaşları bununla çelişen sonuçlar bildirmişler ve HPA aksının hipofiz ve adrenal seviyede normal bir fonksiyonu olduğunu, hipotalamik ya da daha üst düzeyde bir fonksiyon bozukluğu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (247,305). Ülkemizde yapılan bir çalışmada OKB hastalarında kortizol düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (200). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi ve sonrası kan kortizol düzeyleri açısından OKB hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca hasta grubunda tedavi sonrasında kortizol seviyesinde önemli bir değişiklik olmamıştır. ACTH düzeyinde ise başlangıçta OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark yokken tedavi sonrasında hasta grupta istatistiksel olarak önemli bir düşüş saptanmıştır.

Önceki çalışmalarda özellikle anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozukluklarında DHEA ve DHEA-S düzeyleri ile ilgili değişiklikler bildirilmiştir (188,326). Ayrıca depresyon tedavisi ile DHEA ve DHEA-S seviyelerinde düşüş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (199). Literatüre bakıldığında OKB

hastalarında DHEA-S düzeyleri ile ilgili az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Bigos ve arkadaşlarının yaptıkları OKB'li genç bir hasta ve 15 sağlıklı kontrol denekte, 24 saatlik DHEA, DHEA-S ve kortizol konsantrasyonlarını ölçtükleri çalışmada OKB hastasında DHEA ve DHEA-S'in ortalama konsantrasyonunun, sırasıyla % 72 ve % 93 büyüklüğünde daha yüksek olduğu, kortizol konsantrasyonlarının OKB hastası ve kontrol deneklerinde benzer olduğu bildirilmiştir (169). Ülkemizde 30 OKB hastası (14 tedavili, 16 tedavisiz) ve 30 sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada serum DHEA ve kortizol düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken DHEA-S düzeyi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Artmış DHEA ve kortizol düzeyleri anksiyete derecesi ile ilişkilendirilmiştir. SSGİ kullanan grubun DHEA düzeyinin kontrol grubunun DHEA düzeyine yaklaşacak şekilde düştüğü bildirilmiştir. Bu durum SSGİ'lerin serotonerjik sistem dışında farklı mekanizmalarla da etki edebileceğini düşündürmektedir (200). Umathe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kemirgenlerde kompulsif davranış olarak değerlendirilen mermer kazma davranışının fluoksetinin etkisine benzer şekilde verilen allopregnanolon tarafından azaldığı, DHEA-S tarafından arttığı bildirilmiştir. Bu çalışma nörosteroidlerin kompulsif davranışı etkileyebileceğini gösteren ilk rapor olarak değerlendirilmektedir (328). Yine yapılan başka bir hayvan çalışmasında DHEA ve DHEA-S düzeyi düşük olan farelerin kontrol grubuna göre daha az anksiyete yaşadıkları saptanmıştır (329). Bizim çalışmamızda ise DHEA-S düzeylerinde tedavi öncesi OKB grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamışken tedavi sonrasında OKB hastalarında DHEA-S değerlerinin düştüğü gözlenmiştir.

Literatürde OKB hastalarında testosteron ile ilgili çalışmalar nadirdir. Depresyon ve testosteron ilişkisi üzerine diğer psikiyatrik hastalıklardan daha fazla çalışma yapılmıştır, fakat sonuçlar çelişkilidir (330-332). Casas ve ark.'nın yaptıkları çalışmada güçlü bir antiandrojenik ajan olan siproteron asetat verdikleri 5 OKB hastasının tamamında belirtilerde düzelme izlendiği bildirilmiştir (92). Salzberg ve ark. Yaptıkları çalışmada ise iki erkek çocukta spironolakton (antitestosteron etkili) ile ve bir kız çocukta testolakton (periferik antiöstrojen etkili) ile obsesyonlarda geçici de olsa düzelme bildirmişlerdir (93). Ayrıca sinir iletimini modüle ettiği bilinen ve gebelik sırasında arttığı gösterilen testosteronun gebeliğe bağlı OKB'de üzerinde çalışılmaya değer bir hormon olduğu bildirilmiştir (302). Ülkemizde 30 OKB hastası (14 tedavili, 16

tedavisiz) ve 30 sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada serum progesteron, pregnanolon, DHEA, DHEA-S, testosteron ve kortizol düzeylerine bakılmış, DHEA ve kortizol düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Erkek hastalarda testosteron düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Testosteron düzeylerinin kadınlarda yükselirken erkeklerde düşüyor olması kadınlardaki yüksek testosteron kaynağının adrenal bezler olduğu ve erkek OKB hastalarında yüksek HPA aks aktivitesinin hipotalamo-pitüiter-gonadal aksı baskıladığı şeklinde yorumlanmıştır (200). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesinde OKB hastalarında testosteron düzeylerinde anlamlı bir değişiklik yokken tedavi sonrasında testosteron değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Örneklem sayısının az olması sebebiyle subgruplar oluşturulamamış olup kadın ve erkek cinsiyet arasındaki hormonal farklar tespit edilememiştir.

Literatüre bakıldığında veriler, östradiolün serotonerjik sistem üzerinde dört ana etkisi olduğunu göstermektedir. Bunlar: 1-artmış serotonin sentezi 2- azalmış serotonin parçalanması 3-serotonin reseptörlerinin modülasyonu ($\downarrow$ 5-HT1A, $\downarrow$ 5-HT1B, $\uparrow$ 5-HT2A) 4- artmış sinaps düzeneği. Östradiolün bu nöromodülasyondaki nihai etkisinin, OKB'ye karşı genel bir koruyucu etkinin göstergesi olan serotonin salınımında ve serotonin nörotransmisyonundaki artış olduğu bildirilmiştir (302,313-315). Östradiolün çeşitli yollarla dopaminerjik sinyallemeyle etkilediği bildirilse de dopaminerjik sinyalleme üzerine genel etkisi hakkında sonuçlar çıkarmak zordur (316). Hayvan modellerinde östradiol tedavisinin dopamin sentezini ve salınımını arttırdığı görülmektedir. Bu, yüksek östradiolün OKB semptomlarının kötüleşmesine neden olabileceğini düşündürmüştür (302). Salzberg ve ark. yaptıkları çalışmada bir kız çocuğunda testolakton (periferik antiöstrojen etkili) ile obsesyonlarda geçici de olsa düzelme bildirmiştir (93). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası dönemde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında östradiol seviyeleri ile ilgili anlamlı bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir.

Östradiol gibi progesteronun da OKB'ye karşı nöroprotektif olabilen serotonin sinyalizasyonunu arttırdığı düşünülmektedir (302). Fakat farklı transmitterler üzerindeki farklı etkileri nedeniyle Progesteronun OKB'deki rolü ile ilgili bir sonuç çıkarmak zor

görülmektedir. 2012 yılında Avgoustinaki ve ark. tarafından yapılan tek bir insan çalışması sağlıklı bir popülasyonda üreme olayları ve OKB semptomları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için hem gonadal steroidlerin dolaşımdaki seviyelerini hem de psikometrik parametreleri ölçmüştür. Bu çalışmada, araştırmacılar, Minnesota Çok Fazlı Kişilik Envanteri'nin (MMPI) psikasteni alt ölçeği skorları ile progesteron düzeyleri arasında yalnızca marjinal olarak anlamlı bir ilişki bulmuştur (302,303). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi ve sonrası dönemde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında progesteron seviyeleri ile ilgili anlamlı bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak literatüre bakıldığında nörosteroidlerin OKB'de pek fazla çalışılmadığı görülmektedir. DHEA-S, testosteron başta olmak üzere diğer nörosteroid hormonların OKB'nin patofizyolojisindeki rollerinin anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

OKB'de hem fonksiyonel hem de yapısal beyin görüntüleme çalışmalarıyla önemli bulgular elde edilmiştir. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları metodolojik olarak zorlayıcıdır ve paradigmlar ve analitik yöntemlerle dramatik olarak değişebilir. Bu nedenle yapısal beyin görüntüleme çalışmaları potansiyel olarak klinik tanı uygulamaları için daha uygundur ve son zamanlarda daha sık kullanılır duruma gelmiştir(203). Hem gri cevherin hem de beyaz cevherin incelenmesi için ROI ve VBM yöntemleri kullanılmaktadır (204).

OKB'de üzerinde durulan temel yolak prefrontal korteksten başlayıp bazal gangliyonlar ve talamusa giden ardından kortekse geri dönen kortiko-striato-talamo-kortikal yoldur. Bu yolakla ilişkili olarak orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, nükleus kaudatus ve talamus gibi nöroanatomik alanlar üzerinde durulmaktadır. Bunlar dışında hipokampus, amigdala gibi farklı alanların da OKB fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (172,215). OKB'nin fizyopatolojisiyle ilişkili olan bu alanlar birçok çalışmada incelenmiştir.

Szeszko ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada OKB hastalarında OFK hacimleri anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (235). Choi ve ark. ise OFK'nin sol anterior alt bölgesinin anlamlı olarak küçük olduğunu ve bunun OKB'de görülen düzenleme

işlevlerindeki bozulmayla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (236). Atmaca ve ark.'nın yaptığı çalışmada OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla OFK hacimleri bilateral olarak küçük bulunmuş ve bu hacim küçüklüğü ile Y-BOKÖ puanları arasında bilateral anlamlı negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir (170). Atmaca ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise tedaviye ilk kez başvuran OKB hastaları ve sağlıklı kontroller 10'ar kişilik gruplar oluşturularak karşılaştırılmış ve ilk kez başvuran tedavi görmemiş hastaların bilateral OFK hacimleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (237). Rotge ve ark.'nın yaptığı bir VBM meta-analizinde OKB hastalarında dorsolateral prefrontal kortekste(DLPFK) ve orbitofrontal kortekste(OFK) daha küçük gri cevher hacmi; bazal gangliyon (putamen) ve anterior prefrontal kortekste daha büyük gri cevher hacmi bildirilmiştir (252). OKB beyin görüntüleme konsorsiyumu tarafından 412 OKB hastası ve 368 sağlıklı gönüllü ile yapılan çok merkezli bir VBM mega-analiz çalışmasında, OKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında süperior ve inferior frontal girusta kortikal kalınlıkta azalma bulunmuştur. Aynı çalışmada inferior frontal girus ve süperior frontal girustaki kortikal incelmenin bazı önceki VBM çalışmalarının (256-258) bulgularıyla uyumlu olduğu ve bu bulgunun OKB'de bilişsel ve duygusal kontrolün bozulmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Daha önceki VBM meta-analizleriyle (252,257) uyumlu olarak inferior frontal, orbitofrontal ve dorsolateral prefrontal bölgelerde gri cevher hacminde azalma saptanmıştır (255). Bir meta-analiz çalışmasında hem genç OKB hastalarında hem de yetişkin OKB hastalarında ortak olarak daha büyük striatal hacim ve daha küçük prefrontal gri cevher hacmi saptandığı bildirilmiştir (208). İlaç tedavisi kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında ilaç tedavisi kullanan hastalarda prefrontal, temporal ve oksipital bölgede daha çok kortikal incelme saptanmıştır (285). Hoexter ve ark. (2013)'nın yaptığı çalışmada ise, 14 OKB hastasının 12 haftalık fluoksetin tedavisi sonrasındaki klinik düzelmesinin tedavi öncesi daha küçük sağ orta lateral OFK gri cevher hacmiyle korele bulunduğu bildirilmiştir (288). Ayrıca Park ve Jeong'un (2015) yaptığı bir VBM çalışmasında, OKB'de sağ DLPFK, orta frontal girus, prekuneus ve inferior parietal lob gibi beyin bölgelerinde sağlıklı kontrollere göre beyaz cevher hacim artışı olduğu bildirilmiştir (340). Bizim çalışmamızda ise literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak tedavi öncesinde OFK kalınlıklarında anlamlı bir farklılık gözlenmezken tedavi sonrasında sağ ve sol OFK kalınlıkları azalmış olarak bulunmuştur. Ayrıca

orbitofrontal girus beyaz cevher hacimlerinde de anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Kaudat nükleus ile ilgili az sayıda görüntüleme çalışması bildirilmiş ve daha çok işlevsel görüntüleme çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmaların birçoğunda OKB'li hastalarda kaudat nükleus hacimleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır (68,172,238,240,241). Rotge ve ark.'nın yaptığı bir VBM meta-analizde kaudat nükleus hacminin farklı yaş gruplarında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (242). Robinson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise OKB hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla kaudat nükleus hacmi daha küçük bulunmuştur (243). Bir meta-analiz çalışmasında hem genç OKB hastalarında hem de yetişkin OKB hastalarında ortak olarak daha büyük striatal hacim saptandığı bildirilmiştir (208). Radua ve ark. yaptıkları çalışmada OKB'de kaudat nükleusta bilateral bölgesel gri cevher hacimlerinde artış tespit etmiştir (251). Peng ve ark. OKB hastalarının kaudat nükleuslarında gri cevher hacim artışı bildirmişlerdir (253). Bizim çalışmamızda kaudat nükleus hacminde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kaudat nükleus hacimlerinde OKB hastalarında tedaviye bağlı bir değişim de olmamıştır. İlginçtir ki kontrol grubunda zaman içinde özellikle sağ kaudat nükleusta büyüme gözlenmiştir.

Radua ve ark. yaptıkları VBM meta-analizinde OKB hastalarında putamenin ventral anterior bölümünde bölgesel gri cevher hacimlerinde artış tespit etmiştir (251). Rotge ve ark.'nın yaptığı meta-analizde OKB hastalarında putamende daha büyük gri cevher hacmi bildirilmiştir (252). OKB hastalarında yaşlanma sırasında, sağlıklı yaşlanma ile ilişkili kaybın aksine (272), putamen, nükleus akumbens, inferior ve orbitofrontal korteks relatif olarak korunmuş olarak bulunmuştur. Putamenin motor davranışa dahil olduğu göz önüne alındığında, OKB'deki yaşla ilişkili putamen hacim korunumu, kronik kompulsif davranışların bir sonucu olarak aktivasyonla indüklenen nöroplastisiteye bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (273). Yapılan bir meta-regresyon analizi ile, ilaç verilen hastalarda daha belirgin olmak üzere sol putamen gri cevher hacminin daha büyük olduğu gösterilmiştir (208). Bizim çalışmamızda ise OKB hastalarında sağ putamen hacmi kontrollere göre daha küçük bulunmuş olup tedavi sonrası bu fark ortadan kalkmıştır.

Literatüre bakıldığında pek çok çalışmada ve meta-analizde OKB hastalarında bilateral olarak talamus hacminde artış saptanmıştır (172). Rotge ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada OKB hastalarında OFK'deki hacim azalmasının talamustaki hacim artışıyla ters ilişkili olduğu ve her iki bölgenin de OKB etyopatogenezinde birbiriyle ilişkili şekilde önemli olduğu gösterilmiştir (242). 21 ilaçsız çocuk OKB hastası ve aynı sayıda sağlıklı gönüllüyle yapılan bir çalışmada ise talamus hacimleri başlangıçta ve 12 haftalık paroksetin tedavisi sonrası karşılaştırılmış ve OKB hastalarında başlangıçta büyük olan talamus hacimlerinin küçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılabilir düzeylere geldiği bildirilmiştir (244). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi ve sonrası dönemde OKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında talamus hacimlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hipokampus ve amigdala hacimlerinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında: bir çalışmada amigdala ve OFK hacimleri OKB hastalarında anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur (235); başka bir çalışmada şizofrenili hastalarla OKB'li hastaların hipokampus hacimlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha küçük olduğu bulunmuştur (245); OKB'li hasta grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise bilateral amigdala ve hipokampus hacimleri hasta grubunda anlamlı olarak küçük bulunmuştur (170). Bir VBM mega-analiz çalışmasında OKB hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha küçük hipokampal hacimler bildirilmiştir (255). Bizim çalışmamızda amigdala hacimleriyle ilgili anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak tedavi öncesi hasta grupta sol hipokampal bölge hacmi kontrollere göre önemli ölçüde küçük bulunmuş olup tedavi sonrasında hacim artışı göstermiş olup gruplar arasındaki bu fark ortadan kalkmıştır. Sağ hipokampus hacminde tedavi öncesinde fark yokken tedavi sonrasında sağ hipokampus hacmi hasta grupta kontrollere göre önemli ölçüde artmıştır. Tedavi öncesi hacim farklılıkları literatür ile uyumlu gözükmektedir.

OKB hastalarında yaşlanma sırasında, sağlıklı yaşlanma ile ilişkili kaybın aksine (272) nükleus akumbens hacimleri relatif olarak korunmuş olarak bulunmuştur (273). Pediatrik ve yetişkin OKB hastalarında subkortikal hacim değişikliklerinin incelendiği yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında yetişkin OKB hastalarında sağlıklı yetişkin kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük pallidal hacim saptanmıştır (339).

Daha önceki meta-analizler de daha büyük lentiküler hacim bildirmişlerdir. OKB hastalarında pallidal hacim artışının hastalığın kronikleştiğini gösterdiği düşünülmektedir (251-253,256). Bizim çalışmamızda nükleus akumbens hacminde başlangıçta anlamlı bir farklılık bulunmazken tedaviye bağlı bir değişim de gözlenmemiştir. OKB hastalarında kontrol grubuna göre globus pallidus hacimlerinde önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Aynı şekilde tedaviye bağlı bir değişim de gözlenmemiştir.

Çalışmamızda OKB patofizyolojisiyle ilişkili olabilecek bir organ olan sürrenal gland diffüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntüleme sekansları kullanılarak görüntülenmiş ve gland korpus kesimine ait diffüzyon katsayıları elde edilerek gruplar arası karşılaştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında sürrenal bezlerde diffüzyon katsayısı açısından hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası sürrenal bezlerin diffüzyon katsayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu bağlamda sürrenal görüntüleme tekniği ile ilgili bazı kısıtlılıkların olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle sürrenal gland gibi küçük organ ve anatomik yapılarda ADC ölçümleri için önerilen standart bir yöntem bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar ADC haritasında ilgili organa minimum sayıda pikseli içerecek şekilde birden fazla ROI yerleştirerek bunların ortalamasını alırken, diğerleri $b=1000$ görüntülerde hiperintens olarak izledikleri bölgeye ROI yerleştirip bu ROI'yi ADC haritasına kopyalayarak ölçüm yapmışlardır (333,334). Biz çalışmamızda ikinci yöntemi kullandık.

Bunun dışında literatürde diffüzyon ağırlıklı MRG değerlendirilirken karşılaşılabilecek bazı tuzaklardan bahsedilmektedir (333): Reaktif değişiklikler ve spesifik sürrenal hastalıkları ADC değerlerini düşürebilir. Mikrohemorajiler de benzer şekilde ADC değerini düşürerek yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Parsiyel volüm (kısmi hacim) etkisi de ADC ölçümlerinde yanlış yükseklik ya da düşüklük şeklinde kendini gösterebilir. Ayrıca görüntüleme cihazından kaynaklanan imaj gürültüsü, gradient kalibrasyon hataları, diffüzyon MR teknik uygulama hataları gibi faktörler yanısıra duyarlılık (susceptibilite) artefaktları, hareket artefaktları, mikroperfüzyondan

kaynaklanan ADC ölçüm hataları ile kullanılan yazılımdan kaynaklanan hatalar ölçümlerin tutarlılığını etkileyebilir.

ADC ölçümlerinin araştırmacıların kendileri içinde ve başka araştırmacılar arasında yalnızca orta derecede tekrarlanabilir olduğu bildirilmiştir. Ölçümler arasındaki farkların fazla olduğu ve ADC ölçümlerinin sağlıklı – hasta ayrımı yapacak kadar tekrarlanabilir olmadığı bildirilmiş, fakat her hastalık ve bölge için ayrı çalışmalar yapılması önerilmiştir (334).

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında sıklıkla kullanılan VBM tekniği için araştırmacılar standart çekim protokolleri tanımlamıştır ve VBM çekimleri modern teçhizat ile problemsiz ve oldukça standart şekilde elde edilebilmektedir (335). Ancak unutulmamalıdır ki değişik popülasyonlarda farklı genetik ve çevresel maruziyetler sebebiyle beyin yapısı ve işlevselliğinde anlamlı farklılıklar söz konusu olabilir. Örneğin beyaz ırk için kullanılagelen beyin morfometrik atlaslarının uzak doğulu popülasyonlardan fonksiyonel alanlar açısından önemli farklılıklar gösterdiği çok merkezli nörogörüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (336-338).

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları vardır. İlaç etkisinin daha net ayırt edilebilmesi amacıyla hasta grubuna yalnızca daha önce hiç tedavi almamış OKB hastaları alınmıştır. Ayrıca literatürde rastlamadığımız şekilde hasta ve kontrol grubunda VBM tekniğiyle beyin ve sürrenal gland görüntüleme bulguları ve kan tetkiki yoluyla hormon analizi tedavi öncesi ve sonrası kıyaslanmıştır. Fakat hem çalışmaya hiç tedavi almamış hastaları almamız ve tedavi öncesi-sonrası sonuçları değerlendirme isteğimiz hem de nörogörüntüleme ve nörohormon sonuçlarını birlikte değerlendirme isteğimiz çalışmada zorluk oluşturmuş ve örneklem sayısının düşük kalmasına neden olmuştur. Örneklem sayısının düşük olması hastaları cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yanıtları üzerinden subgruplara ayırmamızı engellemiştir. Sonuçlar hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında genel olarak karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızın ana hormonal bulguları şöyle özetlenebilir: tedavi öncesinde DHEA-S, ACTH ve testosteronun kan düzeylerinde OKB hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmazken tedavi sonrasında DHEA-S, ACTH ve testosteron değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü

görüldü. Kortizol, östradiol ve progesteron değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası hasta grubuyla sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Çalışmamızın beyin görüntüleme ve sürrenal görüntüleme ile ilgili ana bulgular ise şu şekildedir: İki sağlıklı kontrol gözleminin görüntü kalitesindeki bozukluk nedeniyle dışlanması gerekmiştir. Sağ hipokampus büyüklüğü gruplar arasında karşılaştırıldığında tedavi öncesi ölçümlerde grup farkı bulunamadığı halde tedavi sonrasında hasta grubunda yer alan kişilerin sağ hipokampal volümü kontrollere göre önemli ölçüde büyümüştür. OKB hastalarının tedavi öncesinde sol hipokampal bölgenin hacmi kontrollere göre önemli ölçüde küçük bulunurken tedavi sonrasında grup farkları ortadan kalkmıştır. Benzer şekilde OKB hastalarının sağ putamen hacmi kontrollere göre düşük olduğu halde tedavi sonrasında kontrol ve hasta grupları arasındaki farklar ortadan kalkmıştır. İlginç bir şekilde kaudat nükleus bölgesinde kontrollerde zaman içinde önemli ölçüde büyüme gözlenirken, OKB hastalarında tedaviye bağlı bir değişim gözlenmemiştir. Yine ilginç bir şekilde sol globus pallidus kontrollerde zaman içinde küçülmüştür, bununla birlikte OKB hastalarında tedaviye bağlı bir değişim bulunamamıştır. Sağ ve sol orbitofrontal korteks kalınlığı tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, OKB hastalarında küçülme olduğu gözlenmiştir. Orbitofrontal girus beyaz cevher hacimleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında sürrenal bezlerde diffüzyon katsayısı açısından hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası sürrenal bezlerin diffüzyon katsayılarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamıza benzer şekilde nörohormonve nörogörüntüleme parametrelerini eş zamanlı değerlendiren çalışmaların artması OKB patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen çeşitli beyin bölgeleri ile çeşitli nörokimyasalların rolünün daha doğrudan anlaşılmasını sağlayacak ve ilgili parametrelerdeki değişimlerin bozukluğu ortaya çıkaran mı yoksa bozukluğa sekonder değişiklikler mi olduğunu anlamamıza katkı sunacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, (11.Basım) Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 480-496.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tam Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013;129 –140.
3. Şahin AR, Böke Ö. Obsesif Kompulsif Bozukluk, Psikiyatri Temel Kitabı;Köroğlu E, Güleç C (ed.), 2007; s:343-52.
4. Akgün N. Obsesyonel Nevroz Saplantı-Zorlantı Bozukluğu. Nobel Tıp Kitabevi,Ankara1989.
5. Tükel R. ETR. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. In: R T, ed. Anksiyete Bozuklukları.Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi 2000; 81-105.
6. Zayman EP.DSM-5'te Obsesif Kompulsif Bozukluk. Cukurova Med j 2016;41(2), 360-362.
7. Bayraktar E. Obsesif Kompulsif Bozukluk. Psikiyatri Dünyası 1997;1 25-32.
8. Jenike M, Baer L, Minichello W.Obsessive Compulsive Disorder: Theory and Managment.Chicago:Medical Publishers;1986; p.3-96.
9. Freud S. 1959: Collected Papers Vol. III. Basic Books, New York.
10. DSM: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders . American Psychiatric Association, Washington DC.1952.
11. DSM-II: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders II. American Psychiatric Association, Washington DC. 1968.
12. DSM-III: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III. American Psychiatric Association, Washington DC. 1980.
13. DSM-III-R: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III-R. American Psychiatric Association, Washington DC.1987.
14. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV, 1994). E Köroğlu (çev. ed.), dördüncü baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.

15. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviren Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001.
16. Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları, Birinci Baskı, Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre 1992'den çeviren Öztürk MO, Uluğ B (yayın yöneticileri), Türkiye Sinir ve Ruh Sağliğı Derneği Yayını, Medikomat, Ankara, 1993.
17. Degonda M, Wyss M, Angst J., The Zurich Study XVIII Obsessive Compulsive disorders and syndromes in general population. Eur. Arch. Psych. Clin. Neuroscience 243:16-22, 1993.
18. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, ve ark: Obsessive-compulsive disorder in adolescence: An epidemiologic study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 27:764-771, 1988.
19. Valleni- Basile LA, Garrison CZ, Waller JL, ve ark: Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 35:898-906, 1996.
20. Rachman S.J., De Silva P., Abnormal and normal obsessions .Behaviour Reserach and Therapy 16;233-248, 1978.
21. Kılıç C., Türkiye Ruh Sağliğı Profili –Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiyitimi ve ruh sağliğı hizmeti kullanım sonuçları:Erol N., Kılıç C., Ulusoy M. Ve ark. T.C Sağlık Bakanlığı Temel sağliğ Hizmetleri Genel Müdürlüğü- Ankara, s.77-98, 1998.
22. Özmen E. Psikiyatrik Epidemiyoloji Ege Psikiyatri Yayınları. Anksiyete Bozukluklarının epidemiyolojisi sf:49-59, 2002
23. Ertan T. Psikiyatrik Bozuklukların Epidemiyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar Sempozyum Dizisi No:62 Mart 2008; S:25-30.
24. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan&Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri 11. Baskı (Çeviri editörü: Bozkurt A.). Güneş Tıp Kitapevi. Ankara 2016;418-427.
25. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical features and phenomenology of obsessive compulsive disorder. Psychiatic Annals. 1989; 19:2:67-73.
26. Simpson HB, Janardhan Reddy YC. Obsessive-compulsive disorder for ICD-11: proposed changes to the diagnostic guidelines and specifiers. Revista Brasileira de Psiquiatria 2014; 36:S3–S13.
27. Yorulmaz O. Obsesif Kompulsif Bozukluk: Klinik Görünüm. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2012;5(3):1-5.
28. Sayar K, Uğurad IK, Acar B. Obsesif-kompulsif bozuklukta fenomenoloji. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9:142-147.

29. Tükel R, Polat A, Ozdemir O, Aksut D, Turksoy N. Comorbid conditions in obsessive compulsive disorder. *Comp Psychiatry* 2002; 43:204-209.
30. Tükel R. Anksiyete bozuklukları. Kulaksızoğlu IB, Tükel R, Üçok A, Yargıç İ, Yazıcı O (editörler). *Psikiyatri. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Galenos Yayınevi, İstanbul, 2009; 58-92.*
31. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1990;Feb;51 Suppl:10-3; discussion 14.
32. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow up of patients with obsessive compulsive disorder (see comments). *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Feb;56(2):121-7.
33. Karaca E, Doksat MK. Klinik açıdan obsesif kompulsif bozukluk. *Yeni Sempozyum.* 36 (3-4):59-68, 1998.
34. Uğuz F, Aşkın R, Çilli AS. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Eksen I ve Eksen II Bozuklukları ile Birlikteliği. *Türkiye’de Psikiyatri* 2006; 8:1-5.
35. Tamam L, Saygılı M, Ünal M. Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda diğer anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2003; 4:69-80.
36. Jakubovski E, Diniz JB, Valerio C, Fossaluza V, Belotto-Silva C, Gorenstein C, et al. Clinical Predictors of Long-Term Outcome in Obsessive-Compulsive Disorder. *Depress Anxiety.* 2012.
37. Viswanath B, Narayanaswamy JC, Rajkumar RP, Cherian AV, Kandavel T, Math SB, et al. Impact of depressive and anxiety disorder comorbidity on the clinical expression of obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2012;53(6):775-82.
38. D'Ambrosio V, Albert U, Bogetto F, Maina G. Obsessive-compulsive disorder and cyclothymic temperament: an exploration of clinical features. *Journal of affective disorders* 2010;127(1-3):295-9.
39. Hollander E. Anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO (eds). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*, (5th ed). Arlington, American Psychiatric Press Inc 2008:505-581.
40. Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 1995; 34:117-120.
41. Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W. A family study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1995 Jan; 152(1):76-84.
42. Grabe H, Ruhrmann S, Ettelt S, Buhtz F, Hochrein A, Schulzerauschenbach S, Meyer K, Kraft S, Reck C, Pukrop R, Freyberger H, Klosterkötter J, Falkai P, John U, Maier W, M W. Familiality of obsessive compulsive disorder in nonclinical and clinical subjects. *American Journal of Psychiatry* 2006: 1986-1992.
43. Nestadt G, Samuels J, Riddle M. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Apr; 57(4):358-63.

44. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobia, and obsessive - compulsive disorder. In: Klein D, Rabkin J, eds. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. New York, NY: Raven Press; 1981; 117-136.
45. Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am J Med Genet*. 2000; 96:791-796.
46. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of general psychiatry*. 1983; 40:1085-1089.
47. Rasmussen S, Tsuang M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 1986.
48. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *The American journal of psychiatry*. 1992; 149:1244-1251.
49. Kim S.J., Kim C.H.: The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions, *Yonsei Med. J.* 2006; 47:443-454.
50. Demet MM. Obsesif kompulsif bozuklukta genetik çalışmaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005; 15:45-52.
51. Karshoglu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*. 2007; 10(13):13-13.
52. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1995; 34:307-311.
53. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tics, obsessive-compulsive and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Apr; 57(4):364-72.
54. Swedo SE, Snider LA. *The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder*, Oxford, New York, Oxford University Press 2004.
55. Lombroso PJ, Mecedante MT, Scahill L, Obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *The Molecular and genetic Basic of Neurologic and psychiatric disease*. Rosenberg RN, Prusiner Sb, Dimauro S ve ark. (Ed). Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2003.
56. Penney JB Jr, Young AB. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu Rev Neurosci* 1983; 6:73-94.
57. Leckman JF, Grice DE, Boardman J ve ark., Symptoms of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 1997; 154:911-917.
58. Bartz JA, Hollander E, Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006; 30:338-352.

59. Işıklı S, Gönül AS. Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2012;5(3):24-32.
60. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23(3):563-86.
61. Westenberg HGM, Fienberg NA, Denys D, Neurobiology of Obsessive compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectrums*,2007;12:2(Suppl 3):14-27.
62. Graham MB, Milad MR. The study of fear extinction:Implications for anxiety disorders *Am J Psychiatry* 2011;168(12):1255-65.
63. Ozdemir H, Atmaca M, Yildirim H, Gurok MG. Dorsolateral Prefrontal Cortex Volumes Remained Unchanged in Obsessive Compulsive Disorder. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2013;23(1):8-13.
64. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993; 50:873–80.
65. Behar D, Rapoport JL, Berg CJ ve ark. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984;141: 363-369.
66. Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF ve ark. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1089-1093.
67. Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML ve ark. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1983;18:741-751.
68. Bartha R, Stein MB, Williamson PC. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry.* 1998Nov;155(11):1584-91.
69. Malizia AL, Nutt DJ Obsessive-compulsive disorder an thebrain: What do brain imaging techniques tell us? In: den Boer JA,Westenberg HGM,editors. *Focus on Obsessive CompulsiveSpectrum Disorders.* Syn-Thesis Publishers, Amsterdam, TheNetherlands, 1997; 107-123.
70. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine in children and adolescents. A Double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Dec;46(12):1088-92.
71. Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. *Klinik Psikiyatri* 2000;3:46-55.

72. Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *The British journal of psychiatry. Supplement* 1998; 35:13-20.
73. Denys D, Van Nieuwerburgh, Deforce D, Westenberg HG. Prediction of response to paroxetine and venlafaxine by serotonin-related genes in obsessive-compulsive disorder in a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):747-53.
74. El Mansari M, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(3):362-73.
75. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L ve ark. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1289-1294.
76. Altemus M, Pigot T, Kalogeras KT ve ark. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:9 20.
77. Zohar J, Kennedy JL, Hollander E, Koran LM. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 14:18-21.
78. Lesch KP, Hoh A, Disselkamp-Tietze J, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5-Hydroxytryptamine 1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(6):540-7.
79. Koran LM, Pallanti S, Quercioli L. Sumatriptan, 5-HT(1D) receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(2):169-72.
80. Tsaltas E, Kontis D, Chrysikakou S ve ark., Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder: Investigation of 5-HT_{2C} and 5-HT_{1D} receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry*, 57:1176-1185, 2005.
81. Ceccherini-Nelli A, Guazzelli M. Treatment of refractory OCD with the dopamine agonist bromocriptine. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):415-6.
82. Pitchot W, Hansenne M, Moreno AG, Ansseau M. Growth hormone response to apomorphine in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1996;21(5):343-5.
83. Brambilla F, Perna G, Bussi R, Bellodi L. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25(3):301-10.

84. Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: A potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci* 1998;112(6):1475-85.
85. Ting JT, Feng G. Glutamatergic synaptic dysfunction and obsessive-compulsive disorder. *Curr Chem Genomics* 2008;2:62-75.
86. Rosenberg DR, Keshavan MS. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 43:623-640.
87. 87.Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K, Mahadevan A, Christopher R, Shankar SK. Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(12):2489-96.
88. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan M ve ark. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1096-1103.
89. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology* 2004; 174:530-538.
90. Delorme R, Krebs MO, Chabana N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC, Maier W, Bourgeron T, Leboyer M. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport* 2004; 15:699-702.
91. Rasmussen SA, Eisen JL (1992) The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 53(Suppl):4-10.
92. 92.Casas ME, Alvarez P, Duro C ve ark. (1986) Antiandrogenic treatment of obsessive compulsive disorder neurosis. *Acta Psychiatr Scand*, 73:221-222.
93. Salzberg A, Swedo SE (1992) Oxytocin and vasopressin in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 149:713-714.
94. Leckman JF, Goodman WK, North WG ve ark. (1994) The role of central oxytocin in obsessive-compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 19:723-749.
95. Barton R (1987) Diabetes insipidus and obsessional neurosis. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 43:347-349.
96. Catapano F, Monteleone P, Fuschino A. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1992 Dec;44(3):217-25.

97. Gehris TL, Kathol RG, Black DW. Urinary free cortisol levels in obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Res.* 1990; 32:151-158.
98. Jenike MA, Baer L, Brotman AW. Obsessive-compulsive disorder, depression, and the dexamethasone suppression test. *J Clin Psychopharmacol.* 1987; 7:182-184.
99. Monteiro W, Marks IM, Noshirvani. Normal dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry.* 1986; 148:326-329.
100. Insel TR, Kalin NH, Guttmacher B. The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Res.* 1982; 6:153-160.
101. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams textbook of endocrinology.* 8th edition, WB Saunders, Philadelphia. 1992; 135-219.
102. Rachman S. A cognitive theory of obsessions: elaborations. *Behav Res Ther* 1998;36: 385-401.
103. Beşiroğlu L. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Bilişsel Nöropsikolojik Model Bağlamında Tedavi Yanıtını Ve Direncini Anlamak. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2016;27(3):204-12
104. Salkovskis PM. Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioral analysis. *Behav Res Ther* 1985;23: 571-583
105. Rachman S. A cognitive theory of obsessions. *Behaviour Research and Therapy* 1997; 35:793-802.
106. Purdon C, Clark DA. Suppression of obsession-like thoughts in nonclinical individuals: Impact on thought frequency, appraisal and mood state. *Behaviour Research and Therapy* 2001; 39: 1163-1181.
107. Wells A, Matthews G. *Attention and emotion: a clinical perspective.* Hove, UK: Erlbaum, 1994.
108. Wells A. *Emotional disorders and metacognition: innovative cognitive therapy.* Chichester, UK: Wiley, 2000
109. Carr AT. Compulsive neurosis: a review of the literature, *Psychological Bulletin* 1974;81: 311-318.
110. Frost RO, Steketee G. Perfectionism in obsessive-compulsive disorder patients. *Behaviour Research and Therapy* 1997; 35: 291-296.
111. Salkovskis PM. Cognitive-behavioural factors in the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems. *Behaviour Research and Therapy* 1989; 27: 677-682.

112. Salkovskis PM, Richards C, Forrester E. The relationship between obsessional problems and intrusive thoughts, Behavioural and Cognitive Psychotherapy 1995; 23: 281-299.
113. Fritzler B, Hecker JE, Fawzy TI. From intrusive thoughts to obsessions: The role of perceptions of responsibility, salience, and thought suppression. J Behav Ther Exp Psychiatry 2008 Dec; 39(4):610-24.
114. Rachman S. Obsessions, responsibility and guilt. Behaviour Research and Therapy 1993; 31: 149-154.
115. 115.Rachman S. A cognitive theory of compulsive checking. Behavior Research and Therapy 2002; 40: 625–639.
116. Purdon C. Empirical investigations of thought suppression in OCD, Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry 2004; 35: 121-136.
117. 117.Purdon C, Rowa K, Antony MA. Thought suppression and its effects on thought frequency, appraisal and mood state in individuals with obsessive compulsive disorder. Behaviour Research and Therapy 2005; 43: 93–108.
118. Wegner DM, Schneider DJ, Carter SR, White TL. Paradoxical effects of thought suppression. Journal of Personality and Social Psychology 1987; 53: 5–13.
119. Amir N, Freshman M, Ramsey ve ark. Thought-action fusion in individuals with OCD symptoms. Behav Res Ther 2001; 39: 765-776.
120. Shafran R, Thordarson DS, Rachman SR. Thought-action fusion in obsessive compulsive disorder. J Anx Disord 1996; 10(5): 379-391.
121. Piri S, Kabakçı E. Düşünce-Eylem Kaynaşması, Yükleme Biçimleri, Depresif ve Obsesif-Kompulsif Belirtiler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi. Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 18(3):197-206
122. Rheaume J, Freeston MF, Dugas M, Letarte H, Ladouceur R. Perfectionism, responsibility and obsessive-compulsive symptoms. Behaviour Research and Therapy 1995;33: 783-794.
123. Frost RO, Marten P, Lahart C, Rosenblate R. The dimensions of perfectionism. Cognitive Therapy and Research 1990; 14(5): 449-468.
124. Pacht AR. Reflections on perfection. American Psychologist 1984; 39(4): 386-390.

125. Rasmussen SA, Eisen JL. Phenomenology of OCD: Clinical subtypes, heterogeneity, and coexistence. In: D. J. Zohar, T. Insel ve S. Rasmussen (Eds.), *The psychobiology of obsessive-compulsive disorder*. New York: Springer Inc 1991; pp. 13–43
126. Hewitt PL, Flett GL. Perfectionism in the self and social contexts: conceptualization, assessment and association with psychopathology. *Journal of Personality and Social Psychology* 1991; 60(3): 456-470.
127. Yörük P. Tosun A. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Üst-Bilişsel Model. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2015;7(2):190-207.
128. Holaway RM, Heimberg RG, Coles ME. A comparison of intolerance of uncertainty in analogue obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorders, *Anxiety Disorders* 2006; 20: 158–174.
129. Şenormancı Ö, Konkan R, Güçlü OG, Sungur MZ. Obsesif kompulsif bozukluğun metakognitif modeli. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012; 4:335-349.
130. Tosun A, Irak M. Üstbilis Ölçeği-30'un Türkçe Uyarlaması, Geçerliği, Güvenirliği, Kaygı ve Obsesif-Kompulsif Belirtilerle İlişkisi, *Türk Psikiyatri Dergisi*; 19(1): 67-80, 2008.
131. Doğan K, Solak ÖS, Özdel K, Türkçapar MH. Obsesif kompulsif bozukluk alt tiplerinde ve sağlıklı kontrol grubunda üstbilişlerin karşılaştırılması. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi* 2013; 2:34-40.
132. Cartwright-Hatton S, Wells A. Beliefs about worry and intrusions: The Meta-Cognitions Questionnaire and its correlates. *J Anxiety Disord* 1997; 11:279–296.
133. 133.Demet MM. Temel Psikofarmakoloji, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları,2010; (Çev.Ed.Yüksel N.),s.521-38.
134. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders –first revision. *W J Biol Psychiatry*. 2008;9:248-312.
135. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006-11.
136. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46: 1012-6.
137. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C et al. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder: a meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 424-43.

138. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 102.
139. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Obsessive-compulsive disorders. 2008. pp1-112.
140. Goodman W.K., Kozak M.J., Liebowitz M., White K.L.: Treatment of obsessive compulsive disorder with fluvoxamine: A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial, *Int. Clin. Psychopharmacol*; 11: 21-9, 1996.
141. Zitterl W., Meszaros K., Hornik K., Twaroch T., Dossenbach M., Zitterl-Eglseer K. ve ark.: Efficacy of flouksetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder, *Wien. Klin. Wochenschr* ; 111: 439-42, 1999.
142. Koran L.M., Hackett E., Rubin A., Wolkow R., Robinson D.: Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder, *Arch. J. Psychiatry*; 159: 88-95, 2002.
143. Wheadon D., Bushnell W., Steiner M.: A fixed-dose comparasion of 20, 40 or 60 mg of paroxetine to placebo in the treatment of OCD, *American Colege of Neuropsychopharmacology Annual Meeting*. Honolulu, HI, December; 13-17, 1993.
144. Montgomery S.A., Kasper S., Stein D.J., Bang Hedegaard K., Lemming O.M.: Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder, *Int. Clin. Psychopharmacol*; 16: 75-86, 2001.
145. Ackerman DL, Greenland S (2002) Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 22:309-17.
146. Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B ve ark. (2007). Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin*, 23(4):701-11.
147. Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y (2008). High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 23(1):49-53.
148. Alonso P, Menchon JM, Pifarre J (2001). Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsesive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychopharmacol*, 21:535-540.
149. Mataix-Cols D, Marks IM, Greist Jh ve ark. (2002). Obsessive-compulsive symptoms dimension as predictors of compliance with and response to behavior therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom*, 71:255-262.
150. Shavitt RG, Belotto C, Curi M (2006). Clinical features associated to treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Comp Psychiatry*, 47(4):276-81.
151. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C (2007). *Manual of Clinical Psychopharmacology* (6th ed.). Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc, s.46-69.

152. Stahl SM(2009).Stahl Illustrated Antidepressants.New York,Cambridge University Press,s.41-69.
153. Stein D.J.: Obsessive-compulsive disorder, The Lancet; 360: 397-399, 2002.
154. Meyer V.Modification of expectations in cases with obsessional rituals.Behaviour Research and Therapy 1966;4(4):273-80.
155. Mowrer OH. A stimulus-response analysis of anxiety and its role as a reinforcing agent.Psychological Review 1939;46:553-65.
156. Mowrer OH. Learning Theory and Behavior.New York:Wiley;1960.
157. Rachman SJ,Hodgson RJ.Obsessions and Compulsions.Englewood Cliffs,NJ:Prentice-Hall;1980.
158. Salkovskis P.Cognitive-behavioral approaches to the understanding of obsessional problems.In:R.Rapee(Ed.)Current controversies in the anxiety disorders.New York:Guilford Press;1996.103-33.
159. Franklin ME,Foa EB.Cognitive behavioral treatments for obsessive compulsive disorder.In:Nathan PE,Gorman JM(Ed.).A guide to treatments that work.2.baskı.London:Oxford University Press;2002.367-86.
160. National Institute for Health and Clinical Excellence.Obsessive-compulsive disorder:core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder.Leicester,London,UK:The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists;2006.
161. Abramowitz Js, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder.Lancet 2009;374(9688):491-9.
162. Clark DA.Cognitive Behavioral Treatment of Obsessive-Compulsive Disorders: A Commentary, Cognitive and Behavioral Practice;1999, 6: 408-415.
163. Clark DA.Focus on "cognition" in cognitive behavior therapy for OCD:Is it really necessary?Cognitive Behavior Therapy 2005;34(3):131-9.
164. Mian MK,Campos M,Sheth SA,Eskandar EN.Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder:past,present and future.J Neurosurg 2012;117:E10.
165. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. World Health Organization,Geneva,1996.
166. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjernisted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson HB, Tu X. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 2005 Jan;162(1):151-61.

167. Beşiroğlu L. Obsesif Kompulsif Bozuklukta fenomenoloji: Tedavi yanıtı için önemli mi? *Psikiyatride Güncel* 2014;4(3): 221-229.
168. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *PhysiolRev* 2007; 87(3):873-904.
169. Bigos KL, Folan MM, Jones MR, Haas GL, Kroboth FJ, Kroboth PD. Dysregulation of neurosteroids in obsessive compulsive disorder. *J PsychiatrRes* 2009;43(4):442-5.
170. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *ProgNeuropsychopharmacolBiolPsychiatry* 2007;31(1):46-52.
171. Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive compulsive disorder. *ArchGen Psychiatry* 1992;49(9):739-44.
172. Atmaca M. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları: Bir Gözden Geçirme. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2012;5(3):18-23.
173. Liu JH, Muse K, Contreras P, Gibbs D, Vale W, Rivier J, Yen SS. Augmentation of ACTH-releasing activity of synthetic corticotropin releasing factor (CRF) by vasopressin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57: 1087-1089.
174. Plotsky PM, Thrivikraman KV, Meaney MJ. In: Vale WW, editor. CIBA Foundation Symposium. Chichester: John Wiley and Sons, 1993, p. 59-75.
175. Thomas M, Keramidas M, Monchaux E, Feige J-J. Dual hormonal regulation of endocrine tissue mass and vasculature by adrenocorticotropin in the adrenal cortex. *Endocrinology* 2004; 145: 4320-4329.
176. Dohanics J, Kovacs KJ, Makara GB. Oxytocinergic neurons in rat hypothalamus: Dexamethasone-reversible increases in their corticotropin-releasing factor 1-41 immunoreactivity in response to osmotic stimulation. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 515-522.
177. Fink G, Robinson IC, Tannahill LA. Effects of adrenalectomy and glucocorticoids on the peptides CRF-41, AVP and oxytocin in rat hypophysial portal blood. *J Physiol* 1988; 401: 329-345.
178. Young WS, Mezey E, Siegel RE. Vasopressin and oxytocin mRNAs in adrenalectomized and Brattleboro rats: Analysis by quantitative in situ hybridization histochemistry. *Brain Research* 1986;387: 231-241.
179. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine* 2000 Rev 21: 55-89.
180. Muglia LJ, Jacobson L, Weninger SC, Luedke CE, Bae DS, Jeong K-H, Majzoub JA. Impaired diurnal adrenal rhythmicity restored by constant infusion of corticotropin-releasing hormone in CRH-deficient mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2923-2929.

181. Engeland WC, Arnhold MM. Neural circuitry in the regulation of adrenal corticosterone rhythmicity. *Endocrine* 2005; 28: 325-332.
182. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/ CRH test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 341-356.
183. Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Urushibara T, Kanai R, Aihara M, Yuuki N, Otsubo T, Oshima A, Kudo K, Inoue T, Kitaichi Y, Shirakawa O, Isogawa K, Nagayama H, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: A Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 212-220.
184. Jacobson L. Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis: Neuropsychiatric Aspects. 2014 American Physiological Society. *Compr Physiol* 4:715-738.
185. Klein E, Zinder O, Colin V, Zilberman I, Levy N, Greenberg A, Lenox RH. Clinical similarity and biological diversity in the response to alprazolam in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 399-408.
186. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: Brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am* 2009; 32: 549-575.
187. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992 Mar;6(6):2311-22.
188. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Res.* 2003 May 30;118(2):107-16.
189. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Melleo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001 Summer;13(3):396-8.
190. Spivak B, Maayan R, Kotler M. Elevated circulatory level of GABA(A) antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 2000 Sep;30(5):1227-31.
191. Heydari B, Le Melleo JM. Low pregnenolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia. *Psychol Med.* 2002 Jul;32(5):929-33.
192. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Jan-Feb;13(1):35-43.
193. Strous RD, Mayan R, Weizman A. Nörosteroidlerin klinik psikiyatri ile ilişkisi: Laboratuvar dan hasta başı uygulamaya. *European Neuropsychopharmacology.* 2006;16:155-169.
194. Greenspan, F. S., & Gardner, D. G. (2004). *Basic & Clinical Endocrinology*: Lange Medical Books/McGraw-Hill.
195. Çamurdan, M. O., Yeşilkaya, E. (2013). Adrenal Korteks ve Fonksiyonları. In P. Cinaz, Darendeliler, F., Akıncı, A., Özkan, B., DüNDAR, B. N., Abacı, A., Akçay T. (Ed.), *Çocuk Endokrinolojisi* (pp. 213-265). Ankara: Nobel Kitabevi.

196. Ghayee, H. K., & Auchus, R. J. (2007). Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord*, 8(4), 289- 300.
197. Sundblad C, Bergman L, Erikson E. High levels of free testosterone in women with bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Nov; 90(5):397-8.
198. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology* 30 (2009) 65–91.
199. Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry*. 2001; 50:767-774.
200. Erbay LG, Kartalci S. Neurosteroid levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Investig* 2015 Oct; 12(4):538-44.
201. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry*. 1996; 168:123-8.
202. Yıldırım D. Psikiyatrik Hastalıklarda Radyolojik Görüntüleme: Yeni Gelişmeler. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar, Current approaches in psychiatry* 2010; 2(3):333-361.
203. Hu X, Liu Q, Li B, Tang W, Sun H, Li F, et al. Multivariate pattern analysis of obsessive-compulsive disorder using structural neuroanatomy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26(2):246–54.
204. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta neuropathologica*. 2014; 127(1):71-90.
205. Aktaş G. Alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluk olgularında korteks ve tüm beyin volümü ve difüzyon tensör görüntüleme bulgularının kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi, Radyoloji Anabilim dalı*, 2011.
206. Çapraz N. Alkol bağımlılarında ve kardeşlerinde beyaz cevherin ve gri madde hacminin incelenmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği*, 2016.
207. de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, Stein DJ, Fouché JP, Soriano-Mas C, Sato JR, Hoexter MQ, Denys D, Nakamae T, Nishida S, Kwon JS, Jang JH, Busatto GF, Cardoner N, Cath DC, Fukui K, Jung WH, Kim SN, Miguel EC, Narumoto J, Phillips ML, Pujol J, Remijnse PL, Sakai Y, Shin NY, Yamada K, Veltman DJ, van den Heuvel OA. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2014 Mar; 171(3):340-9.
208. Hu X, Du M, Chen L, Li L, Zhou M, Zhang L, Liu Q, Lu L, Mreedha K, Huang X, Gong Q. Meta-analytic investigations of common and distinct grey matter alterations in youths and adults with obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jul; 78:91-103.

209. Buhler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2011;35(10):1771-93.
210. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2006;30(6):749-61.
211. Zorlu N, Gelal F, Kuserli A, Cenik E, Durmaz E, Saricicek A, et al. Abnormal white matter integrity and decision-making deficits in alcohol dependence. *Psychiatry research*. 2013;214(3):382-8.
212. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-67. Elsevier.
213. Koch K, Reeß TJ, Rus OG, Zimmer C, Zaudig M. Diffusion tensor imaging (DTI) studies in patients with obsessive-compulsive disorder(OCD): a review. *J Psychiatr Res*. 2014;54:26-35. Elsevier.
214. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*. 2002;17(3):1429-36.
215. Saxena S, Arthur BL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1998;173 Suppl 35:26-37.
216. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2004;132(1):69-79. Elsevier.
217. Frydman I, de Salles Andrade JB, Vigne P, Fontenelle LF . Can Neuroimaging Provide Reliable Biomarkers for Obsessive-Compulsive Disorder? A Narrative Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Oct;18(10):90.
218. Saxena S, Bota RG, Brody AL. Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6(2):82-101.
219. Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, Serata D, Ambrosi E, Simonetti A, et al. Functional neuroimaging in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2011;64(2):61-85.
220. Maia TV, Cooney RE, Peterson BS. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Develop Psychopathol*. 2008;20(04):1251-43.
221. Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, Linnman C, Zschenderlein K, Endrass T, et al. Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(6):619-29.
222. Gruner P, Vo A, Argyelan M, Ikuta T, Degnan AJ, John M, et al. Independent component analysis of resting state activity in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(10):5306-15.
223. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, et al. Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;73(4):321-8. Elsevier.

224. Hou J-M, Zhao M, Zhang W, Song L-H, Wu W-J, Wang J, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;39(5):304–11.
225. Jhung K, Ku J, Kim SJ, Lee H, Kim KR, An SK. Distinct functional connectivity of limbic network in the washing type obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;53:149–55.
226. Jung WH, Kang D-H, Kim E, Shin KS, Jang JH, Kwon JS. Abnormal corticostriatal-limbic functional connectivity in obsessive-compulsive disorder during reward processing and resting-state. *Neuroimage Clin*. 2013;3:27–38. Elsevier.
227. Kang D-H, Jang JH, Han JY, Kim J-H, Jung WH, Choi J-S, et al. Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;40:340–6.
228. Tian L, Meng C, Jiang Y, Tang Q, Wang S, Xie X, et al. Abnormal functional connectivity of brain network hubs associated with symptom severity in treatment-naive patients with obsessive compulsive disorder: a resting-state functional MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;66:104–11.
229. Bernstein GA, Mueller BA, Schreiner MW, Campbell SM, Regan EK, Nelson PM, et al. Abnormal striatal resting-state functional connectivity in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2016;247:49–56. Elsevier.
230. Posner J, Marsh R, Maia TV, Peterson BS, Gruber A, Simpson HB. Reduced functional connectivity with in the limbic cortico-striatothalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(6):2852–60.
231. Weber AM, Soreni N, Noseworthy MD. A preliminary study of functional connectivity of medication naive children with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;53:129–36.
232. Fitzgerald KD, Welsh RC, Stern ER, Angstadt M, Hanna GL, Abelson JL, et al. Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(9):938–948.e3. Elsevier.
233. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, et al. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1189–200. American Medical Association.
234. Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? *Can J Psychiatry*. 2014;59(6):294–300.
235. Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):913-9.

236. Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, YounT, et al. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *JPsychiatr Res* 2004;38(2):193-9.
237. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Aydin A, Tezcan AE, Ozler AS. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog NeuropsychopharmacolBiol Psychiatry* 2006;30(6):1051-7.
238. Riffkin J, Yucel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B,Olver J, et al. A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder:comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;138(2):99-113.
239. Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, YounT, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsivedisorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*2004;16(3):342-9.
240. Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, SavageCR, Olivares MJ, et al. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(7):625-32.
241. Stein DJ, Coetzer R, Lee M, Davids B, Bouwer C.Magnetic resonance brain imaging in women with obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiatry Res* 1997;74(3):177-82.
242. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, BioulacB, Allard M, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder.*Biol Psychiatry* 2009;65(1):75-83.
243. Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, AlvirJM, Lerner G, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch GenPsychiatry* 1995;52(5):393-8.
244. Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LD,Narula V, MacMaster FP, et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine.*Arch Gen Psychiatry* 2000;57(5):449-56.)
245. Kwon JS, Shin YW, Kim CW, Kim YI, Youn T, HanMH, et al. Similarity and disparity of obsessive compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus- amygdala complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2003;74(7):962-4.
246. Coryell WH, Black DW, Kelly MW, Noyes R Jr.HPA axis disturbance in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1989;30(3):243-51.)
247. Kluge M, Schüssler P, Künzel HE, Dresler M, YassouridisA, Steiger A. Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2007;41(11):928-33.)
248. Atmaca M, Yildirim H, Ozler S, Koc M, Kara B, Sec S. Smaller pituitary volume in adult patients with obsessive-compulsive disorder.*Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Aug;63(4):516-20.

249. MacMaster FP, Russell A, Mirza Y, Keshavan MS, Banerjee SP, Bhandari R, et al. Pituitary Volume in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59(3): 252-7.
250. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):525–49.
251. Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry.* 2009;195(5):393–402.
252. Rotge J-Y, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, et al. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(3):686–91.
253. Peng Z, Lui SSY, Cheung EFC, Jin Z, Miao G, Jing J, et al. Brain structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: converging evidence from white matter and grey matter. *Asian J Psychiatr.* 2012;5(4):290–6.
254. Piras F, Piras F, Chiapponi C, Girardi P, Caltagirone C, Spalletta G. Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *CORTEX.* 2015;62:89–108.
255. Fouche JP, du Plessis S, Hattingh C, Roos A, Lochner C, Soriano-Mas C, Sato JR, Nakamae T, Nishida S, Kwon JS, Jung WH, Mataix-Cols D, Hoexter MQ, Alonso P; OCD Brain Imaging Consortium, de Wit SJ, Veltman DJ, Stein DJ, van den Heuvel OA. *Br J Psychiatry.* Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. 2017 Jan;210(1):67-74.
256. Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S, Mataix-Cols D. Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 701–11.
257. van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HBM, et al. The major symptom dimensions of obsessive compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009; 132: 853–68.
258. Yoo SY, Roh M-S, Choi J-S, Kang D-H, Ha TH, Lee JM, et al. Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 24–30.
259. Tops M, Boksem MAS. A potential role of the inferior frontal gyrus and anterior insula in cognitive control, brain rhythms, and event-related potentials. *Front Psychol* 2011; 2: 330.
260. Shin Y-W, Yoo SY, Lee JK, Ha TH, Lee KJ, Lee JM, et al. Cortical thinning in obsessive compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 1128–35.
261. Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Aust NZ J Psychiatry* 2006; 40: 1031–8.

262. Penades R, Catala'n R, Rubia K, Andre's S, Salamero M, Gastó C. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2007;22: 404–10.
263. van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJLM, van Hartkamp J, et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 301–9.
264. Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia* 2007; 45: 654–62.
265. Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000; 42:183–200.
266. Tobe RH, Bansal R, Xu D, Hao X, Liu J, Sanchez J, Peterson BS: Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Ann Neurol* 2010; 67:479–487.
267. Schutter DJ, van Honk J: The cerebellum on the rise in human emotion. *Cerebellum* 2005; 4:290–294.
268. Keuthen NJ, Makris N, Schlerf JE, Martis B, Savage CR, McMullin K, Seidman LJ, Schmahmann JD, Kennedy DN, Hodge SM, Rauch SL: Evidence for reduced cerebellar volumes in trichotillomania. *Biol Psychiatry* 2007; 61:374–381.
269. Hoppenbrouwers SS, Schutter DJ, Fitzgerald PB, Chen R, Daskalakis ZJ: The role of the cerebellum in the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders: a review. *Brain Res Brain Res Rev* 2008; 59:185–200.
270. Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS: Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 2001; 179:330–334.
271. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, Vallejo J: Mapping structural brain alterations in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:720–730.
272. Ziegler G, Dahnke R, Jäncke L, Yotter RA, May A, Gaser C: Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Hum Brain Mapp* 2012; 33:2377–2389.
273. Johnston MV: Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15:94–101.
274. Grieve SM, Clark CR, Williams LM, Peduto AJ, Gordon E: Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Hum Brain Mapp* 2005; 25:391–401.
275. Sabatinelli D, Fortune EE, Li Q, Siddiqui A, Krafft C, Oliver WT, Beck S, Jeffries J: Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage* 2011; 54:2524–2533.
276. Phelps EA: Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14:198–202.

277. Kassem MS, Lagopoulos J, Stait-Gardner T, Price WS, Chohan TW, Arnold JC, Hatton SN, Bennett MR: Stress-induced grey matter loss determined by MRI is primarily due to loss of dendrites and their synapses. *Mol Neurobiol* 2013; 47:645–661.
278. Valente A.A., Jr., Miguel, E.C., Castro, C.C., Amaro, E., Jr., Duran, F.L., Buchpiguel, C.A., Chitnis, X., McGuire, P.K., Busatto, G.F., 2005. Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 58, 479-487.
279. Gilbert, A.R., Keshavan, M.S., Diwadkar, V., Nutche, J., Macmaster, F., Easter, P.C., Buhagiar, C.J., Rosenberg, D.R., 2008a. Gray matter differences between pediatric obsessive-compulsive disorder patients and high-risk siblings: a preliminary voxel-based morphometry study. *Neurosci. Lett.* 435, 45-50.
280. Zarei, M., Mataix-Cols, D., Heyman, I., Hough, M., Doherty, J., Burge, L., Winmill, L., Nijhawan, S., Matthews, P.M., James, A., 2011. Changes in gray matter volume and white matter microstructure in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 70, 1083-1090.
281. Lazaro, L., Bargallo, N., Castro-Fornieles, J., Falcon, C., Andres, S., Calvo, R., Junque, C., 2009. Brain changes in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: a voxel-based morphometric MRI study. *Psychiatry Res* 172, 140-146.
282. Szeszko, P.R., Christian, C., Macmaster, F., Lencz, T., Mirza, Y., Taormina, S.P., Easter, P., Rose, M., Michalopoulou, G.A., Rosenberg, D.R., 2008. Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Am. J. Psychiatry* 165, 1299-1307.
283. van Tol M-J, van Der Wee NJA, van den Heuvel OA, Nielen MMA, Demenescu LR, Aleman A, et al. Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 1002–11.
284. Togao O, Yoshiura T, Nakao T, Nabeyama M, Sanematsu H, Nakagawa A, et al. Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2010; 184: 29–37.
285. Hoexter MQ, Diniz JB, Lopes AC, Batistuzzo MC, Shavitt RG, Dougherty DD, et al. Orbitofrontal thickness as a measure for treatment response prediction in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety*. 2015;32(12):900–8.
286. Yoo SY, Jang JH, Shin YW, Kim DJ, Park HJ, Moon WJ, Chung EC, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS. White matter abnormalities in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Sep;116(3):211-9.
287. Atmaca M, Yildirim H, Mermi O & Gurok MG. Effects of anti-obsessional treatment on pituitary volumes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatria Danubina*, 2016; Vol.28, No.1, pp 58-6.

- 288.** Hoexter MQ, Dougherty DD, Shavitt RG, D'Alcante CC, Duran FL, Lopes AC, Diniz JB, Batistuzzo MC, Evans KC, Bressan RA, et al. 2013. Differential prefrontal gray matter correlates of treatment response to fluoxetine or cognitive behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23:569–580.
- 289.** Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC,Goldberger EL, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(9):690–4.
- 290.** Rauch SL, Dougherty DD, Cosgrove GR, Cassem EH, Alpert NM,Price BH, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2001;50(9):659–67.
- 291.** Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, BaxterLR. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *AmJ Psychiatry.* 2003;160(3):522–32.
- 292.** Fan S, van den Heuvel OA, Cath DC, van derWerf YD, deWit SJ,de Vries FE, et al. Mild white matter changes in un-medicated obsessive-compulsive disorder patients and their unaffected siblings. *Front Neurosci Frontiers.* 2016;9:61.
- 293.** Li F, Huang X, TangW, Yang Y, Li B, Kemp GJ, et al. Multivariate pattern analysis of DTI reveals differential white matter in individuals with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp.*2013;35(6):2643–51.
- 294.** Spalletta G, Piras F, Fagioli S, Caltagirone C, Piras F. Brain microstructural changes and cognitive correlates in patients with pure obsessive compulsive disorder. *Brain Behav.* 2014;4(2):261–77.
- 295.** Fan Q, Yan X,Wang J, Chen Y,Wang X, Li C, et al. Abnormalities of white matter microstructure in unmedicated obsessive compulsive disorder and changes after medication. *PLoS ONE.*2012;7(4):e35889. Harrison BJ, editor. Public Library of Science
- 296.** Li F, Huang X, Yang Y, Li B,Wu Q, Zhang T, et al. Microstructural brain abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder:diffusion-tensor MR imaging study at 3.0 T. *Radiology.*2011;260(1):216–23.
- 297.** Gruner P, Vo A, Ikuta T, Mahon K, Peters BD, Malhotra AK, et al. White matter abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(12):2730–9.
- 298.** Kartalcı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2004;14:38-49.
- 299.** Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17:402-439.
- 300.** Russell EJ, Fawcett JM, Mazmanian D: Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:377–85.
- 301.** McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK, Price LH. Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:1-24.

- 302.** Karpinski M, Mattina G.F, Steiner M. Effect of Gonadal Hormones on Neurotransmitters Implicated in the Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Critical Review. *Neuroendocrinology* 2017;105(1):1-16.
- 303.** Avgoustinaki PD, Mitsopoulou E, Chlouverakis G, Triantafillou T, Venihaki M, Koukouli S, et al.: Sex steroids and personality traits in the middle luteal phase of healthy normally menstruating young professional women. *Hormones (Athens)* 2012;11:333–43.
- 304.** Plant TM. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol*. 2015 Aug; 226(2): T41–T54.
- 305.** Bailly D, Servant D, Dewailly D, Beuscart R, Racadot A, Fossati P, et al. Corticotropin releasing factor stimulation test in obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 1994;35:143–6.
- 306.** Findley DB, Leckman JF, Katsoyich L, Lin H, Zhang H, Grantz H, et al. Development of the Yale Children's Global Stress Index (YCGSI) and its application in children and adolescents with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42:450–7.
- 307.** Coles ME, Heimberg RG, Frost RO, Steketee G. Not just right experiences and obsessive compulsive features: experimental and selfmonitoring perspectives. *Behaviour Research and Therapy* 2005;43:153–67.
- 308.** de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:463–75.
- 309.** Majewska MD. Neurosteroids: Endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Progress in Neurobiology* 1992;38:379–95.
- 310.** Le Melle' do J-M, Baker GB. Role of progesterone and other neuroactive steroids in anxiety disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2004;4:851–60.
- 311.** Reddy DS, Kulkarni SK. Differential anxiolytic effects of neurosteroids in the mirrored chamber behavior test in mice. *Brain Research* 1997;752:61–71.
- 312.** Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 8. baskı, cilt 1. çeviri editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Güneş kitabevi 2007;128-136.
- 313.** Bethea CL, Reddy AP: Effect of ovarian steroids on gene expression related to synapse assembly in serotonin neurons of macaques. *J Neurosci Res* 2012;90:1324–34.
- 314.** Lokuge S, Frey BN, Foster JA, Soares CN, Steiner M: Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry* 2011;72:e1563–9.
- 315.** Kunimura Y, Iwata K, Iijima N, Kobayashi M, Ozawa H: Effect of sex steroid hormones on the number of serotonergic neurons in rat dorsal raphe nucleus. *Neurosci Lett* 2015; 594:127-132.

316. McDermott JL, Liu B, Dluzent DE: Sex Differences and Effects of Estrogen on Dopamine and DOPAC Release from the Striatum of Male and Female CD-1 Mice. *Exp Neurol* 1994;125:306–311.
317. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA: Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 410–424.
318. Karamustafalıoğlu O., Üçışık A.M., Ulusoy M ve ark. (1993) , Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması , 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi.
319. Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Br J MedPsychol.* 1959; 32:5055.
320. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:114-7.
321. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
322. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, ve ark. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *3P Dergisi* 1996; 4:251-9.
323. Endicott J., Spitzer R.L. Psychiatric Rating Scales. In: Kaplan HI, Sadock BJ editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 5th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1989;2391-2409.
324. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IVTR/Clinical Version (SCID-1/CV). Washington D.C: American Psychiatric Press, 1997.
325. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:233-36.
326. Hsiao C-C. Positive correlation between anxiety severity and plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in medication-free patients experiencing a major episode of depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2006;60:746-50.
327. Nechmad A, Maayan R, Spivak B. Brain neurosteroid changes after paroxetine administration in mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13:327-332.
328. Umathe S.N, Vaghasiya J.M, Jain N.S. Neurosteroids modulate compulsive and persistent behavior in rodents: Implications for obsessive compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 33 (2009) 1161-1166.
329. Melchior CL, Ritzmann RF. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 47:437-441.

330. Markianos M, Tripodianakis J, Sarantidis D. Plasma testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in male and female patients with dysthymic disorder. *Journal of Affective Disorders*. 101 (2007) 255-258.
331. Kartalcı Ş, Özsoy S, Ünal S. Depresyonlu kadın hastalarda testosteron ve 17-OH progesteron düzeyleri ve antidepresan tedavinin etkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2010; 11:285-292.
332. Sachar EJ, Halpern F, Rosenfeld RS. Plasma and urinary testosterone levels in depressed men. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28:15-18.
333. Diffusion-Weighted MR Imaging: Applications in the Body, D. Koh and H. Thoeny, Editors. 2010, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 187-206.
334. Kwee TC, et al. ADC measurements of lymph nodes: Inter- and intra-observer reproducibility study and an overview of the literature. *European Journal of Radiology*, 2009.
335. Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356:1293–1322.
336. Kuo WJ, Yeh TC, Lee CY, Wu YT, Chou CC, Ho LT, Hung DL, Tzeng OJ, Hsieh JC. Frequency effects of Chinese character processing in the brain: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2003; 18:720–730.
337. Tan LH, Liu HL, Perfetti CA, Spinks JA, Fox PT, Gao JH. The neural system underlying Chinese logograph reading. *Neuroimage* 2001b; 13:836–846.
338. Tanga Y, Hojatkashani C, Dinov ID, Suna B, Fana L, Lina X, Qic H, Huab X, Liua S, Togab AW. The Construction of a Chinese MRI Brain Atlas: A Morphometric Comparison Study between Chinese and Caucasian Cohorts. *Neuroimage*. 2010 May 15; 51(1): 33–41.
339. Boedhoe PS, Schmaal L, Abe Y, Ameis SH, Arnold PD, Batistuzzo MC, Benedetti F, Beucke JC, Bollettini I, Bose A, Brem S, Calvo A, Cheng Y, Cho KI, Dallaspezia S, Denys D, Fitzgerald KD, Fouche JP et al. Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta- and mega-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017 Jan 1; 174(1):60-69.
340. Park, S.-E., & Jeong, G.-W. (2015). Cerebral white matter volume changes in patients with obsessive-compulsive disorder: Voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69(11), 717-723.

7.EKLER

EK1: Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU		Bilgisayar No:
1. Adı:	Ev Tel:	Cep Tel:
2. Yaşı:		
3. Cinsiyeti:	Erkek (1) Kadın (2)	
4. Medeni Durum:	Hiç evlenmemiş (1) Evli (2) Dul (3) Boşanmış (4)	
5. Öğrenim Durumu:	İlk (1) Orta (2) Lise (3) Yüksek (4) OYY (5)	
6. Meslek:		
7. Şu an ekonomik olarak aktif mi? Evet (1) Hayır (2)		
8. İkamet:	Kentsel (1) Kırsal (2)	
9. Ailenin aylık geliri (TL):		
10. Kaç çocuğunuz var (evlat edinilen ve ölü doğan hariç): ()		
11. Kaç kardeşsiniz: ()		
12. Kaçınıcı çocuksunuz: ()		
13. Obsesif kompulsif belirtilerin başlama yaşı: ()		
14. OKB'nin başlangıcı ile ilişkili önemli yaşam olayı: Yok (1) Var (2)		
15. Hastalığın takibi esnasında ortaya çıkan önemli yaşam olayları yok (1) var (1)		
16. Obsesif kompulsif belirtilerin başlama şekli: Hızlı (1) Sinsi (2)		
17. Ailede ruhsal hastalık öyküsü: Yok (1) Var (2)		
18. sigara kullanımı Yok (1) Var (2)		

YBOKÖ Belirti Listesi:

Saldırganlık Obsesyonları	()	Temizleme ve Yıkama Kompusiyonları	()
Kirlenme Obsesyonları	()	Kontrol Etme Kompulsiyonları	()
Cinsel Obsesyonlar	()	Tekrarlayıcı Törenselle Davranışlar	()
Biriktirme ve Saklama Obsesyonları	()	Sayma Kompulsiyonları	()
Eşyaların Simetriği ve Düzen Obsesyonları	()	Sıralama Düzenleme	()
Somatik Obsesyonlar	()	Biriktirme ve Toplama Kompulsiyonu	()
Dini Obsesyonlar	()	Mental Kompulsiyonlar	()
Diğer Obsesyonlar	()	Diğer	()

EK 2: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		*****

EK 3 : Hamilton Anksiyete Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	*****
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	*****
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	*****

EK 4: Yale-brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

YALE-BROWN OBSESYON KOMPÜLSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS)

		Puan
1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN	(0-4)	
2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	
3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	
4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	
5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEŚİ	(0-4)	
6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE	(0-4)	
7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	
8. KOMPULSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	
9. KOMPULSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	
10. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLUN DERECEŚİ	(0-4)	
11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPULSİYONLARINA BAKIŞ AÇISI	(0-4)	
12. KAÇINMA	(0-4)	
13. KARARSIZLIĞIN DERECEŚİ	(0-4)	
14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA	(0-4)	
15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	
16. PATALOJİK KUŞKU	(0-4)	
17. GENEL ŞİDDET	(0-6)	
18. GENEL DÜZELME	(0-6)	
19. GÜVENİLİRLİK	(0-3)	
TOPLAM PUAN		

EK 5 : Klinik Global İzlem (CGI)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

8. ÖZGEÇMİŞ

Ercan ATİLLA, 1986 yılında Batman'da doğdu. İlkokulu Ergani/Diyarbakır'da, orta ve lise öğrenimini Batman'da tamamladı. 2005 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesine başladı. 2011 yılında buradan mezun oldu. 2011-2013 yılları arasında Batman KETEM'de pratisyen hekim olarak çalıştı. Şubat 2013'te Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladı. Evlidir.

