



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

DİRENÇLİ OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA BEYİN
KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR VE SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
PROGNOSTİK DEĞERLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Shafiga MURSALOVA

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

İSTANBUL
OCAK 2022



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİRENÇLİ OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARDA BEYİN
KAYNAKLI NÖROTRFİK FAKTÖR VE SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
PROGNOSTİK DEĞERLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Shafiga MURSALOVA

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmet KIRPINAR

İSTANBUL

OCAK 2022

Bu tez, Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 20210212 kodlu proje ile desteklenmiştir.



Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi Shafiga MURSALOVA, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Dirençli Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında BDNF ve Sitokin Düzeylerinin Prognostik Değerleri” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmet KIRPINAR
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri: Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK
İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Onur YILMAZ
Doğuş Üniversitesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Teslim Tarihi : 2022

Savunma Tarihi : 11/01/2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Shafiga MURSALOVA

İmza

11/01/2022

TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca öğrenme ve öğretmeye duyduğu tutkuyu büyük bir hayranlıkla izlediğim, asistanı olmayı bir şans ve onur olarak gördüğüm, hastalara yaklaşımından çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a,

Eğitim bilincine saygı duyduğum, akademik çalışmalara özendirici, destekleyici yaklaşımı ile birlikte çalışma fırsatı bulduğum için şanslı hissettiğim sevgili hocam Prof. Dr. Erdem DEVECİ'ye,

Eğitimimde destek ve emeklerini esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, bilgisini paylaşma hevesini örnek aldığım sevgili hocam Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e,

Eğitim hayatımda asistanı olma şansını yakaladığım için gururlu ve mutlu hissettiğim, her anlamda desteğini esirgemeyen, psikoterapiler konusunda ufkumu geliştiren, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, benim için çok özel ve değerli hocam Doç. Dr. Onur YILMAZ'a,

Asistanlık hayatımda özel yeri olan , bilimselliği, çalışkanlığı ve kişiliği ile her zaman örnek aldığım , benden desteğini esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Ebru ŞAHAN'a,

Bir abla sıcaklığıyla her anlamda yanımda olan, yardımını esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili Öğr. Gör. Dr. Fatma AKYÜZ KARACAN'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Gülsen Babacan YILDIZ ve Doç. Dr. Ali Güven KILIÇOĞLU'na,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında değerli katkıları bulunan, akademik ve bilimsel yönünün yanısıra, güleryüzü ve samimi kişiliği ile örnek olan Doç. Dr. Eray Metin GÜLER'e,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli Öğr. Gör. Dr. Özge KILIÇ, Uzm. Dr. Havva AFŞAROĞLU ve Uzm. Dr. Gonca DOKUZ'a,

Asistanlık sürecinde her anlamda değerli zaman geçirdiğim, beraber çalışmaktan zevk ve mutluluk duyduğum , asistanlık eğitimim boyunca her anlamda

desteklerini her zaman hissettiğim, değerli arkadaşlarım Kamala NAJAFOVA'ya, Merve KUNDUZ'a , İrana GORCHİYEVA'ya, Songül DERİN'e, Gizem KARAGÖZLÜ'ye, Meri TOPARLAK KASAR'a , İrem Elif ÇETİNTAŞ'a, Sıla KARAKAYA ERDUR'a ,

Birlikte çalıştığımız psikolog arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ekibine, yardımcı sağlık personellerine, tıbbi sekreterlerine ve güvenlik görevlilerimize,

Her zaman olduğu gibi, zorlu tez döneminde de yanımda olan, hayatımda olduğu için varlığına şükrettiğim sevgili eşim Mustafa ÜNAL'a , hayatım boyunca olduğu gibi tez döneminde de yanımda olan, varlığından güç aldığım ,değerli ablam Naciba MURSALOVA'ya , canım abim Rovshan ALIYEV'e,

Teşekkür ederim.

OCAK 2022

Dr. Shafiga MURSALOVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vi
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB).....	6
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	6
2.1.2.Epidemiyoloj.....	9
2.1.3. Etiyoloji.....	10
2.1.3.1.Genetik	10
2.1.3.2.Nöroanatomi.....	12
2.1.3.3. Beyin görüntüleme çalışmaları.....	15
2.1.3.4. Nörokimyasal faktörler.....	18
2.1.3.5. Psikopatoloji.....	22
2.1.3.6.İmmun sistem değişiklikleri.....	27
2.1.3.7. Nöropsikolojik çalışmalar.....	30
2.1.4. Tanı ve sınıflama.....	32
2.1.5.Belirti boyutları.....	36
2.1.6. Eştanı.....	39
2.1.7. Tedavi.....	40
2.1.8.Ayırıcı tanı.....	44
2.2.Nörotrofik Faktörler ve Nöroplastisite	44

2.2.1 Beyin kaynaklı nörotrafik faktör (BDNF).....	45
2.2.2.Sitokinler.....	47
2.2.3. Obsesif kompulsif bozukluk ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF).....	51
2.2.4. Obsesif kompulsif bozukluk ve Sitokinler.....	51
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	53
3.1. Katılımcılar.....	53
3.1.1. Olguların seçim ölçütleri.....	54
3.1.2.Dışlama ölçütleri.....	55
3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	55
3.2.1. Sosyodemografik ve klinik veriler formu.....	55
3.2.2.Yale-Brown obsesif kompulsif bozukluk değerlendirme ölçeği (Y-BOKÖ).....	55
3.2.3. Maudsley obsesif kompulsif bozukluk değerlendirme ölçeği (MOKSL).....	56
3.2.4. Hamilton depresyons değerlendirme ölçeği (HADÖ).....	57
3.2.5.Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ).....	57
3.2.6.Biyokimyasal Parametreler.....	57
3.2.6.1.Kan örneğinin toplanması	57
3.2.6.2.Örneklerin incelenmesi.....	57
3.3. İstatistiksel Analizler.....	58
4. BULGULAR.....	59
4.1.1 Sosyodemografik özellikler.....	59
4.1.2. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	60
4.2. Klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	60
4.3. Ölçek değerlerinin karşılaştırılması.....	60
4.4. İnflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	61
4.5. Ölçek puanları ile sosyodemografik özelliklerin karşılaştırması.....	62
4.6. İnflamasyon değerleri ve sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması.....	68

4.7. İnflamasyon parametreleri ile klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	69
4.8. Ölçek puanları ile klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	70
4.9.Ölçek puanları ile inflamasyon değerlerinin karşılaştırılması.....	71
4.10.Obsesyon türlerinin grafiği.....	72
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ.....	80
EKLER.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	103
KAYNAKLAR.....	104

KISALTMALAR

APA: American Psychiatric Association

BDNF- Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DTG: Difüzyon Tensor Görüntüleme

HADÖ: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal

HPT: Hipotalamus-Pitüiter-Tiroid

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IFN- γ - İnterferon gama

IL-1: İnterlökin-1

IL-10- İnterlökin -10

IL-17 – İnterlökin-17

IL-1 β - İnterlökin -1 beta

IL-2- İnterlökin-2

IL-6 – İnterlökin -6

İ-MRG: Veriler Sürekli Olduğunda Kullanılan Kontrol Görüntüleme

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KSTK: Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MDB: Major Depresif Bozukluk

OFK: Orbitofrontal Korteks

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

ÖSK: Ön Singulat Korteks

SPECT: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

SSRI: Serotonin Gerilim İnhibitörleri

SSS: Santral Sinir Sistemi

Th-17- Yardımcı T hücresi-17

TNF- α : Tumor nekrosis faktör alfa

VTM: Voxel Tabanlı Morfometri

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi

Y-BOKÖ- Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Y-BOCS'un semptom şiddetine göre derecelendirilmesi.....	56
Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özellikleri.....	59
Tablo 4.2. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.3. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo4.4. Grupların ölçek puanlarının karşılaştırması.....	62
Tablo 4.5. Grupların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.6. Ölçek puanları ile sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması....	68
Tablo4.7. İnflamasyon değerleri ile sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.8. İnflamasyon parametrelerinin klinik özelliklerle karşılaştırılması.....	70
Tablo4.9. Ölçek puanlarının klinik özelliklerle karşılaştırılması.....	71
Tablo4.10. Ölçek puanlarının inflamasyon parametreleri ile karşılaştırılması.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Grupların BDNF seviyeleri.....	64
Şekil 4.2. Grupların İL-1 seviyeleri.....	64
Şekil 4.3. Grupların İL-2 seviyeleri.....	65
Şekil 4.4. Grupların İL-1beta seviyeleri.....	65
Şekil 4.5. Grupların TNF-alfa seviyeleri.....	66
Şekil 4.6. Grupların İL-6 seviyeleri.....	66
Şekil 4.7. Grupların İL-17 seviyeleri.....	67
Şekil 4.8. Obsesyon türleri.....	73

DİRENÇLİ OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA BEYİN KAYNAKLI NÖROTRAFİK FAKTÖR VE SİTOKİN DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERLERİ

ÖZET

Giriş: Çalışmamızda DSM-5 tanı kriterlerine göre tanı alan tam remisyon sağlanamayan tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında, tedavinin başlangıcından beri tek ilaçla (serotonin geri alım inhibitörü) tama yakın iyilik hali sağlanan OKB hastalarında, henüz tedavi başlanmamış veya son 6 aydır tedavi kullanmayan ilaçsız OKB hastalarında, benzer sosyo-demografik özelliklere sahip hiçbir kronik ve psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerde BDNF ve IL-1, IL-2, TNF-alfa, IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin karşılaştırarak hastalığın seyri ve klinik özellikleri ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: Psikiyatri polikliniğine başvuran 18-64 yaş arası kişilerden 4 çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu gruplar: klinik değerlendirmede OKB tanısı alan ve en az altı aylık tedavi gören (en az altı hafta aralıklarla iki serotonin geri alım inhibitörü (SGİ) ve/veya klomipramin tedavisi kullanan, antipsikotik ve /veya duygudurum düzenleyici eklenen ancak semptomlarda tam remisyon sağlanamayan) tedaviye dirençli 25 OKB hastası (1.grup); tedavinin başlangıcından beri tek ilaçla (SGİ) tama yakın remisyon hali sağlanan 25 OKB hastası (2.grup), henüz tedavi başlanmamış veya son 6 aydır ilaç kullanmayan ilaçsız 25 OKB hastası (3.grup), benzer sosyo-demografik özelliklere sahip hiçbir kronik hastalığı olmayan 25 sağlıklı gönüllüler (4.grup) olarak oluşturulmuştur. Seçilen tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere onam formu okutulup imzalatılmış ve araştırmacı tarafından Sosyodemografik form, Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği, Maudsley Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin tümünün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,001$). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzeylerinin ortalamalarının, hafif belirtili, dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzey ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Aynı zamanda hafif düzeydeki bireylerin IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 değerleri ağır dirençli ve ilaçsız hastalarda gözlenen değerlere göre anlamlı düzeyde düşük; ilaçsız hastalarda görülen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzeyleri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek düzeyde görüldü. BDNF değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlandı ($p=0,001$). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen BDNF ortalamalarının, hafif, ağır dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenen BDNF ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük düzeyde olduğu görüldü. Hafif düzeydekilerin BDNF değerleri ağır dirençli ve ilaçsızdakilerde gözlenenlere göre anlamlı düzeyde düşük iken ilaçsız hastalarda görülen BDNF değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek düzeyde saptandı. Bu veriler ışığında, hastalık şiddeti ile biyokimyasal belirteçlerin korelasyonu, gelecekte yapılacak araştırmalara yön verebileceği düşünülmektedir. Bu bulgularla nöroinflamasyon ve nörodejeneratif parametrelerin OKB'nin tanı ve takibinde kullanılabilirliği açısından önemli birer biyokimyasal parametre olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç: OKB gelişiminde ve seyrinde rol oynayan çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasının, OKB'nin tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca riskli bireylerin önceden belirlenip koruyucu önlemler alınması da mümkün olabilmektedir. Bu sayede pahalı, zaman isteyen yöntemler yerine daha pratik ve ucuz ölçüm araçları ile riskler ortaya konabilecektir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar OKB patofizyolojisinde nöroinflamasyona ve nörodejenerasyona dikkat çekmektedir. Gruplar arası farklılıkların beden kitle indeksi, sigara, alkol, madde kullanımı, kronik hastalıklar gibi karıştırıcı faktörlerin etkilerinden bağımsız olarak ortaya konması çalışmanın güçlü taraflarından biridir. Çalışmada baktığımız BDNF ve IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin OKB patogeneğinde önemli adaylar olduğu görülmekte olup, klinikle ve hastalık şiddeti ile ilişkisine dair araştırmalar

devam etmektedir. Bu parametreler riskli bireylerin değerlendirilmesinde klinik görüşmenin yanında tanıya yardımcı araçlar olarak akla gelebilir.

Bu bulgularla nöroinflamasyon ve nörodejeneratif parametrelerin OKB'nin tanı ve takibinde kullanılabilirliği açısından önemli birer biyokimyasal parametre olabileceği düşünülmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız farklı hastalık şiddetlerine sahip grupları karşılaştırması yönünden literatürdeki ilk çalışmadır. Bu bulgular ışığında; OKB ile inflamasyon belirteçlerinin ilişkilisini araştırmak amacıyla, çalışma modellerinin doğru ve kapsamlı kurulduğu, örneklem büyüklüğünün yeterli olduğu, kliniği değiştirebilecek tüm faktörlerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, çalışmamızda inflamasyon belirteçleri ile OKB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olsa da bu belirteçlerin rutin klinik kullanıma girebilmesi için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, BDNF, Sitokin, Selektif Serotonin Geri Alım Önleyicileri, Dirençli Obsesif Kompulsif Bozukluk

PROGNOSTIC VALUES OF BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR AND CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH RESISTANT OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

SUMMARY

Introduction: In our study, it was aimed to evaluate the relationship between the course and clinical features of the disease, and BDNF and IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 cytokine levels by comparing in; treatment-resistant OCD patients who were diagnosed according to DSM-5 diagnostic criteria and could not achieve complete remission, in OCD patients who had almost complete recovery with a single drug (SRI) since the beginning of the treatment, in OCD patients who did not start treatment yet or did not use treatment for the last 6 months, and in healthy volunteers who have similar socio-demographic features but any chronic and psychiatric disease.

Method: Four study groups were formed from people between the ages of 18-64 who applied to the psychiatry clinic. These groups are formed as; diagnosed with OCD in clinical evaluation and treated for at least six months (using two serotonin reuptake inhibitors (SRI) and/or clomipramine at least six weeks apart, adding antipsychotics and/or mood stabilizers but not achieving complete remission of symptoms) 25 treatment-resistant OCD patients (group 1st); 25 OCD patients who have achieved almost complete general well-being with a single drug (SRI) since the beginning of the treatment (group 2nd), 25 OCD patients who have not started treatment yet or have not been using drugs for the last 6 months (Group 3rd), 25 healthy volunteers with similar socio-demographic characteristics and no chronic disease (Group 4th). Consent forms were read and signed by all selected patients and healthy volunteers, and the Sociodemographic form, Yale Brown Obsessive Compulsive Disorder Scale, Maudsley Obsessive Compulsive Disorder Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, and Hamilton Depression Rating Scale were applied by the researcher.

Results: In our study, all IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 cytokine levels were found to differ statistically among the groups ($p=0.001$). The mean levels of IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 observed in individuals in the control group, were found

to be statistically significantly lower, compared to mean levels of IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 observed in mild, severely resistant and drug-free individuals. At the same time, IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 values in mild individuals were significantly lower than the values observed in severely resistant and drug-free patients; IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 levels observed in drug-free patients were significantly higher than the other groups. At the same time, statistically significant differences were found among the groups in BDNF values ($p=0.001$). It was observed that the BDNF averages observed in the individuals in the control group were statistically significantly lower than the BDNF averages observed in the mild, severely resistant and drug-free individuals. At the same time, BDNF values in mild patients were significantly lower than those observed in severely resistant and drug-free patients, while BDNF values in patients without medication were found to be significantly higher compared to other groups. In the light of these data, it is thought that the correlation of disease severity and biochemical indicators may guide future research. With these findings, it is thought that neuroinflammation and neurodegenerative parameters may be important biochemical parameters in terms of their usability in the diagnosis and follow-up of OCD.

Conclusion: It is thought that understanding various pathophysiological mechanisms that play a role in the development and course of OCD may contribute to the development of new pharmacological approaches in the treatment of OCD. In addition, it is possible to pre-determine risky individuals and take protective measures. In this way, risks can be revealed with more practical and inexpensive measurement tools instead of expensive, time-consuming methods. The results of our study draw attention to neuroinflammation and neurodegeneration in the pathophysiology of OCD. One of the strengths of the study is to reveal the differences among the groups free of the effects of confounding factors such as body mass index, smoking, alcohol, substance use, and chronic diseases. BDNF and IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 cytokine levels, which we examined in the study, are seen to be important indicators in the pathogenesis of OCD, and the research about their relationship with clinic and disease severity continues. These parameters may come to mind as tools of diagnostic in addition to clinical interview in the evaluation of risky individuals.

With these findings, it is thought that neuroinflammation and neurodegenerative parameters may be important biochemical parameters in terms of their usability in the

diagnosis and follow-up of OCD. In the light of these findings; In order to investigate the relationship between OCD and inflammation indicators, there is a need for studies in which study models are established correctly and comprehensively, the sample size is sufficient, and all factors that can change the clinic are evaluated. In conclusion, although a statistically significant relationship was found between inflammation markers and OCD in our study, many studies are needed before these indicators can be used in routine clinical use.

Keywords: Obsessive Compulsive Disorder, BDNF, Citokine, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Resistant Obsessive Compulsive Disorder.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) yaygın bir psikiyatrik bozukluk olup istenmeyen ve tekrarlayan düşünceler, dürtüler veya imgeler (obsesyonlar), bu düşüncelerin neden olduğu yoğun kaygı veya sıkıntıyı önlemeyi, azaltmayı veya etkisiz hale getirmeyi amaçlayan tekrarlayan davranışlar veya zihinsel eylemler (kompulsiyonlar) ile karakterize heterojen bir hastalıktır [1]. OKB önemli morbiditeye neden olur: Orta derecede hasta olan bireylerin% 60'ı ve şiddetli hasta olanların% 80'in de ev yönetimi, iş, kişisel ilişkiler ve sosyal işlevsellikte ciddi bozukluk olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, dikkat eksikliği dahil olmak üzere önemli yürütücü işlev bozukluklarına neden olur [2].

OKB'nin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, son çalışmalar öncelikle serotonin, dopamin ve glutamat gibi nöro-transmitterler üzerine odaklanmıştır. Çalışmalar, psikososyal stresörler, travma ve diğer bulaşıcı ve enflamatuvar süreçler gibi belirli çevresel tetikleyicilerin, serotoninergik ve dopaminerjik sistemleri, katekolamin modülasyonunu ve glutamat yollarını etkileyecek şekilde gen ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir. Bu değişikliğin çeşitli epigenetik mekanizmalar yoluyla meydana geldiği ve kortiko-striato-talamo-kortikal bilgileri işleyen devrelerde değişiklikler yoluyla OKB semptomlarına neden olabileceği düşünülmektedir [3]. Yapılan çalışmalarda spesifik sitokinlerin nörotransmitterlerin sentezi, salımı ve geri alımı üzerinde bir etkisi olabileceğini gösterilmiştir [4]. Farklı immünolojik mekanizmalar arasında mikrogial disfonksiyon ve otoimmün yanıtları olan bazı hastalarda immün sistemin OKB'nin patogenezinde rol oynayabileceğine dair biriken kanıtlar vardır. Bazı çalışmalar, OKB'si olan kişilerde, esas olarak pro-inflamatuvar sitokin ve anti-nöronal antikor seviyelerinde olmak üzere çeşitli immünolojik anormallikler tanımlamıştır[1]. OKB, genellikle kronik seyirli olan, bazı dönemlerde alevlenmelerin görüldüğü, bireyin işlevselliğini önemli ölçüde etkileyen, tekrarlayıcı obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla karakterize bir bozukluktur [5].

Obsesyonlar tekrarlayıcı ve istem dışı olarak bireyin zihnine gelen ve kaygıya sebep olan, benliğe yabancı (ego-distonik) özellikte düşünce, imge veya dürtülerdir. Kompülsiyonlar ise, zihinsel bir süreç olan obsesyonların sebep olduğu kaygıyı azaltmak için yapılan, bireyin bilinçli olarak yaptığı, yapmaktan kendini alıkoyamadığı, tekrarlayıcı davranışlar ve/veya zihinsel eylemlerdir [6]. OKB yaşam kalitesini ve işlevselliği bozan bir hastalıktır. Eğer etkili şekilde tedavi edilmezse %60-70 olguda kronikleşme olasılığı taşımaktadır.

OKB'nin tedavi kılavuzları, ana tedavi stratejileri olarak seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGİ), klomipramin (TCA) ve bilişsel davranış terapisinin (BDT) kullanımını göstermektedir [7]. Hastaların yaklaşık %40-60'ı, serotonin gerilim inhibitörleri (SGİ) ve klomipramin ile tedaviye ve hatta ilaç kombinasyonuna yanıt vermez. Bir metaanalize göre, SGİ'ler Y-BOKÖ'yü yaklaşık 3.49 puan azaltabilir, en az %35'lik bir Y-BOKÖ düşüşü tam yanıt olarak kabul edilir, %25-35 'lik azalma kısmi bir yanıttır, %25 'ten daha az azalma yanıt vermemektir [8]. Yeterli yanıtı ulaşamayan bireyler % 25-35'lik bir azalmaya rağmen klinik olarak anlamlı semptomlar yaşamaya devam edebilirler[9]. SGİ, klomipramin, BDT gibi çoklu tedavi seçenekleri ve antipsikotikler gibi diğer güçlendirme stratejileri etkisiz olabilir [7]. OKB 'de güçlendirme tedavisinin amacı, SGİ veya klomipraminin yanıtlarını artırmak ve yan etkilerini azaltmaktır. Yapılan çalışmalarda, sonuçlar olanzapin, risperidon, haloperidol ve aripiprazol gibi antipsikotik, valproat, lamotrijin gibi duygudurum düzenleyici ilaçların bir SGİ ile kombinasyonun tedaviye dirençli vakalarda SGİ monoterapisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir [8, 10]. Antipsikotikler en az üç aylık SGİ tedavisinden sonra eklenmelidir.

OKB'nin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, son çalışmalar öncelikle serotonin, dopamin ve glutamat gibi nöro-transmitterler üzerine odaklanmıştır. Çalışmalar, psikososyal stresörler, travma ve diğer bulaşıcı ve enflamatuar süreçler gibi belirli çevresel tetikleyicilerin, serotoninergik ve dopaminerjik sistemleri, katekolamin modülasyonunu ve glutamat yollarını etkileyecek şekilde gen ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir. Bu değişikliğin çeşitli epigenetik mekanizmalar yoluyla meydana geldiği ve kortiko-striato-talamo-kortikal bilgileri işleyen devrelerde değişiklikler yoluyla OKB semptomlarına neden olabileceği düşünülmektedir [3]. Yapılan çalışmalarda spesifik sitokinlerin nörotransmitterlerin sentezi, salımı ve geri alımı üzerinde bir etkisi olabileceğini gösterilmiştir [4]. Farklı

immünolojik mekanizmalar arasında mikroglial disfonksiyon ve otoimmün yanıtları olan bazı hastalarda immün sistemin OKB'nin patogeneğinde rol oynayabileceğine dair biriken kanıtlar vardır.

Bazı çalışmalar, OKB'si olan kişilerde, esas olarak pro-inflamatuar sitokin ve anti-nöronal antikor seviyelerinde olmak üzere çeşitli immünolojik anormallikler tanımlamıştır [1]. Sitokinler bağışıklık, inflamasyon ve hematopoeze aracılık eden ve bunları düzenleyen küçük proteinlerdir. Uyarılan hücrelerden oldukça kısa sürede salgılanırlar fakat depolanmazlar. Çok çeşitli hücrelerce üretilebilirler ve çok çeşitli hücrelerde etki gösterebilirler. Stokinler polipeptid hedef hücre üzerindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler [11].

TNF- α , makrofajlar ve dolaşımdaki monositler tarafından üretilir merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. OKB'si olan çocukların, depresyon ve anksiyete seviyeleri gibi potansiyel karıştırıcılardan bağımsız olarak, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum TNF- α seviyelerine ve daha düşük IL-12 serum seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir [12].

Merkezi sinir sistemindeki artan IL-6 seviyesi, serotonin ve dopamin sentezinde bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin seviyelerinin azalması ile ilişkilendirilmiştir ve bu da serotonin ve dopamin seviyelerinin düşmesine neden olmuştur. Ayrıca, IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ 'nın, astrositlerden glutamat salınımını arttırdığı bildirilmiştir [2]. IL-1 β ile ilgili olarak, bazı çalışmalar çocuklarda veya yetişkinlerde IL-1 β seviyeleri için hasta ve kontrol grubu arasında hiçbir fark olmadığını göstermektedir [12].

Bazı meta-analizler OKB'nin sağlıklı kontrollere kıyasla plazma IL-1b'yı düşürdüğünü ve anti-bazal gangliyon antikorlarını artırdığını doğrulamıştır [4, 13]. Brambilla ve ark. yetişkinlerde bu bağışıklık belirtecinin daha düşük serum seviyelerini göstermiştir. Bununla birlikte, yetişkinler üzerinde iki farklı çalışma ve çocuklar üzerinde yapılan bir çalışma, OKB'de IL-1 β 'nın düşük düzeyde olduğuna dair bulgular yayınlamıştır [4, 14] .

Interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'nın, serotonin öncüsü olan triptofanı tüketerek beyin serotonin seviyelerini azaltan indolamin 2,3 dioksijenaz enzimini aktive ettiği bildirilmiştir. Yetişkin OKB hastaları ile yapılan bir çalışmada, IL-1, TNF- α seviyeleri anlamlı derecede yüksek ve IL-2, IL-6 seviyeleri

anlamli derecede d̄şük bulunmuş, IL-4, IL-10 ve IFN- γ seviyelerinde hiçbir farklılık gözlemlenmemiştir [3].

IL-17, Th17'den türetilmiş bir sitokindir, Th17 hücreleri, hücre dışı patojenlere karşı savunmada önemli roller oynar ve proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını tetikleyerek ve nötrofil proliferasyonunu ve kemotaksisi indükleyerek enflamatuvar tepkileri kontrol eder, kan-beyin bariyerini etkileyerek inflamatuvar belirteçlerin geçişini artırarak nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, IL-17'nin çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinin aydınlatılmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Natalia Rodriguez ve ark yaptığı çalışmada, OKB'si olan çocuklarda kontrollere kıyasla daha yüksek serum IL-17 seviyeleri göstermiş. Ancak OKB semptomlarının süresi ve şiddeti ile serum IL-17 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır [1]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, OKB ve kontrol grubu arasında serum IL-17, IL-1 β ve TGF- β seviyeleri için anlamlı bir fark bulunmamıştır ama başka bir makale OKB'si olan çocuklarda kontrollere kıyasla artmış serum IL-17 seviyeleri bildirilmiştir [10].

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), büyüme faktörü nörotrofin ailesinin bir üyesidir ve sinir gelişiminde önemli işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki BDNF ile çocukluk çağı OKB'si arasındaki ilişki araştırılmış ve OKB hastalarında kontrollere göre daha yüksek BDNF düzeylerini gösterilmiştir [12].

Çalışmalar tarafından sağlanan veriler önemli olsa da, hastalığın ilerleyen dönemlerinde biyolojik belirteçlerin nasıl kullanılacağı ve tanısız değerlerdeki rolünü araştırmak gerekir. OKB'nin hem etiyolojisi hem de tedavisinde sitokinlerin ve diğer immün belirteçlerin rolleri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır .

Çalışmamızda tam remisyona ulaşamayan tedaviye dirençli OKB hastalarında , tedavinin başlangıcından beri tek ilaçla (SGİ) tama yakın iyilik hali sağlanan OKB hastalarında , henüz tedavi başlanmamış veya son 6 aydır tedavi kullanmayan ilaçsız OKB hastalarında, benzer sosyo-demografik özelliklere sahip 24 hiçbir kronik ve psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerde BDNF ve IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin karşılaştırarak hastalığın seyri ve klinik özellikleriyle ilişkisi değerlendirilecektir.

Kan IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 ve BDNF düzeylerinin birlikte değerlendirilmesiyle OKB tedavisi için daha pratik, daha güvenilir biyobelirteçler araştırmadaki amaçlarımız,

1. Hafif - orta ve ağır hastalık şiddetindeki OKB tanılı bireylerin ve sağlıklı kontrollerin bu biyobelirteçlere göre farklılık gösterip göstermediği öğrenilecektir

2. Elde ettiğimiz sonuçlar anlamlı olursa, kullanılacak bu biyobelirteçler ile tedavinin henüz erken dönemlerinde tedavi gidişatının başarılı olup olmayacağını tahmin edebilme fırsatımız olabilecektir

3. BDNF ve sitokin düzeyleri kısa vadede birer biyobelirteç olarak belirlendikten sonra uzun dönemde tekrarlayan ölçümleriyle inflamasyon nedeniyle oluşabilecek nörodejenerasyon, bilişsel kayıp ve yeti yitimini kan tetkiki ile belirleyebilmemizi sağlayabilecek potansiyeli barındırmasıdır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1. Tanım ve tarihçe

OKB, genellikle kronik seyirli olan, bazı dönemlerde alevlenmelerin görüldüğü, bireyin işlevselliğini önemli ölçüde etkileyen, tekrarlayıcı obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla karakterize bir bozukluktur [15]. Obsesyonlar tekrarlayıcı ve istem dışı olarak bireyin zihnine gelen ve kaygıya sebep olan, benliğe yabancı (ego-distonik) özellikte düşünce, imge veya dürtülerdir. Kompulsiyonlar ise, zihinsel bir süreç olan obsesyonların sebep olduğu kaygıyı azaltmak için yapılan, bireyin bilinçli olarak yaptığı, yapmaktan kendini alıkoyamadığı, tekrarlayıcı davranışlar ve/veya zihinsel eylemlerdir [6].

Günümüzde klinik bilgiler ışığında, çekirdek özelliklere dikkat edildiği sürece obsesyon ve kompulsiyonlar kolayca tanınabilir. Bununla birlikte OKB, bazen deneyimli bir klinisyeni bile şaşırtabilecek çeşitlilikte belirtiler gösterebilir. Zaman zaman yaşanan hayal, düşünce, dürtü/zorlama gibi deneyimlerin biçimsel olarak obsesyona mı yoksa kompulsiyona mı uyduğu açık değildir. Bu çeşitliliğe bağlı olarak, obsesyon ve kompulsiyonların ayrı fenomenler olduğu konusunda uzlaşmak bile psikiyatri topluluğunun oldukça vaktini almıştır. Belirti çeşitliliğini sınıflandırma çabaları tarihsel bir sürecin devamı olarak günümüzde de devam etmektedir. Obsesyon ve kompulsiyonların tarihinin ilk çağlara kadar dayandığı tahmin edilir. Eski dinsel metinlerde bu konuda örneklere rastlanmıştır.

Milattan önce 11. yüzyılın ikinci yarısında yazılmış belgelerde, İsrail'in ilk kralı olan Saul'un şeytandan gelen zararlı düşüncelere tutulduğu, damadı David'in ise arp çalarak rahatladığından söz edilmektedir. Ayrıca, bir din adamı tarafından yazılmış olan Malleus Maleficarum (Şeytanın Çekici) isimli kitapta, orta çağda bir papazın kiliselerin önünden geçerken ve dua ederken şeytanın etkisiyle sürekli dilini çıkardığından, rahibi dinlemeye devam ettikçe şeytanın daha fazla etkilediğinden bahsedilir [16, 17]. Onyedinci yüzyılın başında Shakespeare tarafından yazılan ünlü Macbeth isimli eser, obsesif kompulsif bozukluğun bir örneğinin anlatıldığı en eski ve en bilinen örneklerden biridir. Bu eserde iktidar hırsı sebebiyle kocasının katil olmasına sebep olan ve suçluluk duygusuna kapılan Lady Macbeth'de sürekli el yıkama rahatsızlığı başlar [18]. Obsesif kompulsif davranışlar, ilk çağ ve daha çok orta çağda sosyal, dinsel ve büyüsel kavramlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Ortaçağın sona ermesiyle 19. yüzyıl başlarından itibaren ruhsal hastalıkların tanınması ve araştırılmaya başlanmasıyla obsesif kompulsif belirtiler için bilimsel tıbbi açıklamalar yapılmaya başlanmıştır. İlk kez Jean Etienne Dominique Esquirol 1838 yılında, "Mental Hastalıklar" adlı yapıtında obsesif kompulsif belirtileri ele almıştır. Eserde obsesyonlar normal zekaya sahip kişilerde irade dışı zihne gelen, önlenemez ve dürtüsel özelliği olan düşünceler olarak tanımlanmaya çalışılmış, rasyonalizasyon veya dürtü monomanisi şeklinde isimlendirilerek melankolinin bir belirtisi olarak sınıflandırılmıştır. Obsesyon terimi ise ilk kez Belçikalı psikiyatrist Morel tarafından 1866 yılında kullanılmıştır [18]. Uzun süre bu belirtiler depresyon ve psikoz kavramları içinde değerlendirilmiş, 1878'de Alman klinisyen Wephal bozukluğun altındaki anahtar mekanizmanın akıl dışı düşünceler olduğunu belirtmiş ve bu düşünceleri "mental tikler" olarak tanımlamıştır. Wephal, kişinin bu düşüncelerinin anlamsız ya da saçma olduğunun farkında olması nedeniyle hastalığın gerçek delilikten ayrılması gerektiğini vurgulamıştır [19].

Esquirol ve sonrasında gelen klinisyenler yaptıkları ilk çalışmalarda OKB'yi "içgörüsü olan delilik" şeklinde tanımlamışlardır. 19. yüzyıl sonlarında "delilik" dışında bir hastalık olduğu yönünde uzlaşa edinilmiş ve hastalığın nöral temellerine dair görüşler ilk defa tartışılmaya başlanmıştır [20]. Freud klasik psikanalitik kurama göre "obsesif - kompulsif nevroz" olarak adlandırılan OKB'yi, ruhsal neden ve psikodinamik açıdan farklılıkları nedeniyle fobik nevrozdan ayırarak incelemiştir [21]. Kurama göre OKB gelişim dönemlerinden ödipal dönemden anal psikoseksüel

döneme gerileme olarak kabul edilir [6]. Ayrıca obsesif kompulsif nevroz ile fobik nevroz nedenlerinin farklı olduğunu belirterek, iki durumu farklı bozukluklar olarak incelemiştir. Anna Freud ise içsel çatışmalardan doğan anksiyeteyi gidermek için benliğin bazı savunma mekanizmaları aracılığı ile obsesif kompulsif belirtileri oluşturduğunu ileri sürmüştür. Pierre Janet ise 1903’de obsesyon, kompulsiyon ve fobilerin; kişide ruhsal yorgunluk ve irade zayıflaması sebebiyle ortaya çıktığını söyleyerek “psikastenî”adı altında toplamıştır [15]. Sonrasında bu klinik tablo, obsesif kompulsif reaksiyon, obsesif kompulsif nevroz, anankastik nevroz olarak adlandırılmıştır [21]. Ondokuzuncu yüzyıl Alman psikiyatrisinde, obsesyonların temelinde yatan patolojinin bilişsel veya entellektüel işlevlerde olduğu vurgulanmış, obsesyon ve sanrılarının birbirinden farklı olduğu ortaya konmuştur [22]. Morel’in başını çektiği Fransız ekolünde ise artmış olumsuz duygulanımın, belirtilerin oluşumundaki rolüne dikkat çekilmiş; önceden irade-istenç sorunları olarak sınıflanan dürtüsel ve obsesif-kompulsif davranışlar arasındaki fenomenolojik ayırım yapılmıştır [23].

Yirminci yüzyılda anlaşılan öğrenme kuramları ile OKB’nin etiyolojisini anlama ve tedavisi edilebilmesinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru OKB’nin gelişiminde kalıtsal ve nörobiyolojik etkenlerin önemli olabileceğine ilişkin veriler tespit edilmiştir [15]. Nörobiyolojik inceleme ve görüntüleme tekniklerinin kullanılmasından sonra beyinde OKB ile ilişkili disfonksiyon gösteren bölgelerinin bazal ganglialar, frontal korteks ve limbik bölgeler olduğu saptanmıştır [24].

Obsesif kompulsif yaşantılar resmi olarak ilk defa 1952’de yayınlanan DSM-I’de “Obsesif-Kompulsif Reaksiyon” olarak tanımlanmıştır. Burada tüm belirtiler bir tepki olarak düşünülmüştür. Belirtiler kısaca tanımlanırken biçim ve içerik ayrımı üzerinde düşünülmezsizin kabaca bir tanımlama yapılmıştır. 1968’de DSM II’de ise “Obsesif-Kompulsif Nevroz” tanımlaması ile yer almıştır. Güncel fenomenolojik bakış açımıza en uygun tanımlama ise ilk kez 1980’de DSM-III ile yapılmıştır. DMS-III’de obsesyon ve kompulsiyon ayrımı ve belirtilerin biçimsel özellikleri ve içerik olarak en yaygın görülenleri tanımlanmıştır. Ayrıca diğer psikopatolojik fenomenlerden (sanrı, ruminasyon veya diğer zihin meşguliyetleri) ayıran ilk resmi sınıflama sistemi olmuştur. 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" adı altında sınıflandırılmaktan çıkarılmış ve yeni bir başlık olan "Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmıştır [25-27].

2.1.2. Epidemiyoloji

OKB'nin sıklığı ve yaygınlığı için oran belirtmek oldukça güçtür. Hafif şiddette belirtileri olup doktora başvurmayan ve hastalıklarını gizleme eğiliminde olan hastalar bu güçlüğün bazı sebeplerindedir. OKB'nin yaygınlığı ile ilgili eski çalışmaların klinik verilere dayanmasından dolayı bozukluk oldukça seyrek (görülme sıklığı %0,05) olarak görülmekteydi. Ancak 1980'li yıllarda, toplum tarama verilerine dayanan yaygınlık çalışmalarıyla bozukluğun sanılandan daha fazla olduğu görülmüştür. 1984 yılında ABD'de yapılan "Ulusal Alan Tarama Çalışmaları"nda yaşam boyu yaygınlığı %1,9-3,3 arasında (ortalama %2,5) bulunmuştur [28]. Epidemiyolojik çalışmalara göre OKB, fobiler, madde ile ilişkili bozukluklar, major depresyondan sonra dördüncü sıklıkta görülen ruhsal bozukluktur [6]. Toplum örnekleme ile yapılan 30 yıllık izlem çalışmasında; OKB sıklığı %3,5, obsesif kompulsif semptomların sıklığı ise %11,2 olarak bildirilmiştir [29]. 1998 yılında ülkemizde yapılan Ruh Sağlığı Profili Araştırması'nda OKB'nin 1 yıllık prevalansı %0,5 olarak saptanırken, 2004 yılında Konya'da yapılan bir toplum taramasında 1 yıllık prevalans %3 olarak saptanmıştır [30, 31]. Ülkemizde yapılan başka çeşitli çalışmalarda yaşam boyu yaygınlığı %2,5 ile %6,2 arasında; 12 aylık yaygınlığı ise %0,5 ile %5,6 değerleri arasında saptanmıştır [32].

Güncel yayınlarda yaşam boyu OKB sıklığı %2-3 olarak belirtilmiştir [33]. Çocuk ve ergenlerde sıklık %0,25-4 olarak bulunmuştur. OKB erkeklerde (ortalama 19 yaş), kadınlara (ortalama 22 yaş) göre daha erken başlangıçlı olmakla birlikte genel olarak başlangıç yaşı 20'dir. Olguların % 65'inde 25 yaşından önce; % 15'inde ise 35 yaşından sonra başlamaktadır. Bununla birlikte hastalığın 2 yaşında başladığı vakalar da bulunmaktadır [34]. Olguların yaklaşık yarısında belirtilerin çocukluk veya ergenlik döneminde başladığı bildirilmiştir. Erken yaşta tanı konulan hastaların

yarısından fazlasının erişkinliğe kadar devam eden orta ila ağır şiddetli semptomlarla kronik bir seyir izlediği erişkin örneklemleri çalışmalarla gösterilmiştir [35, 36]. Ergenlik dönemi öncesi OKB erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık görülürken yaş büyüdükçe kız ve erkeklerde benzer oranlara ulaşıldığı saptanmıştır [37]. Bu durumun sebebi bozukluğun erkeklerde kızlara göre daha erken yaşlarda başlaması olarak düşünülmüştür [34].

Erken başlangıç yaşının OKB’de ayırt edici bir özellik olduğu; başlangıç yaşına göre erişkin hastalar arasında obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti, sayısı ve dağılımı açısından farklılıkların olduğu bildirilmiştir [38]. Birçok olguda önemli oranda kadın hastalarda (%13-%36) OKB’nin hamilelik ya da postpartum dönemde başladığı bildirilmiştir [39, 40]. OKB prevalans araştırmalarına bakıldığında; toplum temelli çalışmalarda kadınlarda daha yüksek oran raporlanırken; klinik çalışmalarda kadın ve erkeklerde benzer oranlar belirtilmektedir [28, 41]. OKB semptomlarının, işlevselliği erkeklerde daha çok etkileyerek tedavi arayışının artmasına sebep olduğu, bunun sonucu olarak da belirtilen farkın oluştuğu düşünülmektedir [42]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada boşanmış ya da dul kişilerde OKB görülme riskinin evli kişilere göre yaklaşık 4,2 kat daha fazla bulunduğu bildirilmiştir [31]. Eğitim düzeyi düşük olan kişilerde OKB sıklığı artmaktadır [28, 43]. Bunun yanında, işsizlik ve düşük sosyoekonomik düzey ile OKB’yi ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur [44, 45].

2.1.3. Etiyoloji

OKB heterojen bir bozukluk olup etiyojisi multifaktöriyeldir [46-48]. Etiyopatogeneizde genetik, nörobiyolojik, psikojen, çevresel ve bireysel, bilişsel ve davranışçı etkenlerin yer aldığı düşünülmektedir. Nörobiyolojik etkenler nöroanatomik, nörokimyasal, nörofizyolojik ve nöroimmunolojik faktörler olarak, psikolojik etkenler psikoanalitik, davranışsal ve bilişsel faktörler olarak sınıflandırılmıştır [49].

2.1.3.1. Genetik

İkiz, aile, ayrışım ve moleküler genetik çalışmaları OKB’de genetik geçişin rolünün önemi üzerinde durmaktadır. Ailesel geçişi araştıran çalışmalar 1930’lu yıllarda yapılmaya başlanmış, yakın zamanda moleküler genetik, bağlantı (linkage) genleri, aday gen ve segregasyon çalışmaları ile devam etmektedir [50-52]. Tek yumurta ikizlerinde (%75) çift yumurta ikizlerine (%30) göre eşanı (konkordans)

oranı daha yüksektir [47]. 1936-1990 yılları arasında yapılan 14 ikiz çalışmasından elde edilen 80 monozigot ve 29 dizigot ikiz verilerinden, monozigot için eş hastalanma oranının %67.5, dizigot için %31 olduğu bildirilmiştir [19]. Bolton ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı araştırma bu konuda uygun olgu sayısı ve yöntemle yapılan ilk çalışmalardandır ve tutarlı sonuçlar elde edilmiştir [53]. İkiz çalışmalarını inceleyen bir meta-analizde, hastalık fenotipinin oluşmasında % 40 genetik ve % 51 oranında paylaşılmayan çevresel faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir [54].

Aile çalışmalarının sonuçları, ailesel kümelenmeyi desteklemektedir [55]. OKB tanısı alan kişilerin birinci derece akrabalarında %35 oranında OKB ve eşik altı OKB belirtileri görüldüğü gösterilmiştir [56]. Erken dönem aile verilerini içeren raporlarda olguların yakınlarının %4-8'inde OKB saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca hasta kişilerin %20-40'ının birinci derece akrabasında "takıntılı özellikler" bulunduğu görülmüştür [57]. Ailesel geçiş özellikle erken başlangıçta daha belirgindir [58]. Erişkinlerde OKB geçişinde genetik faktörlerin % 27-47 oranında, çocuklarda ise % 45-65 oranında etkili olduğu tahmin edilmektedir [59]. Genetik geçişin obsesyonlar için %33, kompulsiyonlar için ise %26 oranında öngörüldüğü bir çalışma da mevcuttur [60]. Yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi, panik bozukluğu, ayrılma anksiyetesi bozukluğu ve major depresyonun, vücut dismorfik bozukluğu, tırnak yeme, deri yolma veya trikotillomaninin ve tik bozukluklarının OKB'li kişilerin yakınlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunun gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır [61-63]. Bazı OKB alt tipleri, tikler ile erken başlangıçlı OKB de dahil olmak üzere diğerlerinden daha yüksek bir kalıtımsallığa sahip olabilir [64]. Kalıtımsal aktarımı inceleyen çalışmaların bir kısmı, otozomal dominant geçiş modelini destekler nitelikte olmasına karşın, ayrışım çalışmalarına toplu olarak bakıldığında genetiğin çok-etkenli, çok-genli bir kalıtımla daha iyi açıklandığı görülmektedir [5]. Son yıllarda OKB semptomlarına özgü etiyolojik faktörlerin olabileceği görüşleri ortaya atılmıştır [54]. Ayrıca istifleme (biriktiricilik) bozukluğunun, OKB'den farklı genetik etiyolojiye sahip olduğu da elde edilen bulgular arasındadır [65].

Bağlantı (linkage) gen araştırmalarında etki boyutu büyük olan herhangi bir gen tespit edilememiştir. Şimdiye kadar yapılan en geniş kapsamlı araştırmada 1q, 3q, 6q, 7p ve 15q kromozomları ön plana çıkmıştır [66]. Genetik özelliklerinin değerlendirildiği 113 çalışmanın sonucuna göre 230 polimorfizm saptanmıştır ve bazı serotonin ile ilişkili genlerle (5HTTLPR ve HTR2A) ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bundan başka sadece erkek cinsiyet için monoaminlerin yıkımında rolü olan (COMT, MAO-A) genleri ile ilişkili gösterilmiştir. Moleküler genetik çalışmalarında serotonin taşıyıcı gen SLC6A4, 5HT2A, 5HT2B, 5HT1Db reseptör genleri, triptofan hidroksilaz geni, D2, D3 reseptör geni, D4 reseptör geni - DRD4, dopamin transporter geni- DAT, Katekol-o-metil transferaz (COMT), MAO-A enzimlerini kodlayan genler, μ Opiod reseptör geni, MOG (myelin oligodendrosit glikoprotein) geni, glutamat reseptörleri NMDA 2B geni (GRIN2B), kainat reseptör genleri (GRIK2), (GRIK3) ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) geni ile ilişkilendirme üzerine çok sayıda çalışma yapılmış, bazı anlamlı sonuçlar bulunmakla birlikte birçoğu tekrarlanan çalışmalarla çelişkili bulunmuş, henüz yeterli bir sonuç alınamamıştır [15, 34].

2.1.3.2. Nöroanatomi

OKB'nin ilk nörolojik temelli tanımı, 1931 yılında Constantin von Economo tarafından ağır influenza enfeksiyonu sonrası bazal gangliyon hasarı bulunan hastalarda postensefalitik Parkinson Hastalığı ile ilgili yapılan çalışmaya dayanmaktadır. Von Economo, bu hastalarda kompulsif doğadaki motor tikler ve ritüel benzeri davranışlardan bahsetmiştir [47]. Bazal ganglion etkilenmesinin özellikle erken başlangıçlı olgular için daha önemli olduğu varsayılmaktadır, insan ve hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, bazal gangliyon hasarı sonucu kompulsiyon tarzı hareketlerin ortaya çıkması; Tourette Sendromu, Sydenham Koresi, Huntington Koresi ve Parkinson Hastalığı gibi striatal tutulum gösteren hastalıklarda OKB semptomlarının görülmesi, bu bölgedeki oluşan bir patolojinin etyolojide rol oynayabileceği teorisini desteklemektedir [67, 68].

Bugüne kadar obsesif ve kompulsif belirtileri açıklamak için çeşitli nöroanatomik modeller önerilmiş; özellikle prefrontal korteks (orbitofrontal ve singulat korteksler) limbik alan, bazal ganglionlar, medial talamus ve bu alanları bağlayan döngülerde bulunan işlev bozukluklarının üzerinde durulmuştur [69].

Bazal gangliyonların işe karıştığı dolaylı bir göstergesi, kapsülotomi veya singulektomi yoluyla frontal korteks ile bazal gangliyonlar arasındaki bağlantıyı ayıran psikocerrahi yöntemlerinin belli düzeyde tedavi etkinliği sağlamasıdır. Psikocerrahinin başarısı, bazal gangliyonlardaki bozukluğun kesin ispatı değildir; ancak dikkati fronto-striatal yolağa çekmektedir [70].

OKB nöroanatomi ile ilgili ortaya atılan modellerden en çok kabul göreni olan standart modele göre; birbirinden ayrı kortiko - bazal gangliyon (striatum) – talamik – kortikal (KSTK) döngüler bulunmakta; bunlardan prefrontal korteks (PFK) - bazal gangliyonlar - talamus - PFK döngüsünde yer alan elemanlardan herhangi birinin fonksiyonunda bir bozukluk oluşmakta ve sonuçta OKB belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır [71]. İlk olarak 1983 yılında Penney ve Young tarafından tanımlanan Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal (KSTK) devrenin; frontokortikal ve subkortikal alanları fonksiyonel olarak bağlayan çok sayıda paralel döngüden oluştuğu; çeşitli bilişsel ve motor işlevlerde görev aldığı düşünülmektedir [71].

OKB nöroanatomi açıklamaya yönelik önerilen bir diğer model olan doğrudan ve dolaylı striatal yolları birleştiren nöroanatomik model ise; standart anatomik modele, KSTK devrede yer alan iki devreden biri olan ve talamusta aktifleşme sağlayan doğrudan yolun dolaylı yola oranla aşırı aktifleşmesi sonucu orbitofrontal-subkortikal hiperaktivite olduğu bilgisi eklenerek oluşturulmuştur [72].

Korteksten striatumdaki nöronlara yoğun glutamaterjik projeksiyonlar gelir. Striatum içinde doğrudan ve dolaylı olmak üzere 2 yolak bulunmaktadır. Burada dopamin-1 reseptörleri doğrudan yolağı (striato-nigral) oluştururken, dopamin-2 reseptörleri dolaylı yolağı (striato-pallidal) oluşturur. Doğrudan yolak aksonları globus pallidus pars interna ve substantia nigra pars reticulata (GPi/SNr) yapılarına direkt olarak ulaşırken; dolaylı yolak aksonları ise globus pallidus pars externa (GPe) ve subtalamik nukleus (STN) yapıları üzerinden bazal gangliyonların çıkış bölgesi olan GPi ve SNr yapılarına ulaşır. Bazal gangliyonlardan çıkan aksonların talamusa inhibitör etkisi vardır. Doğrudan yolak aktive olduğunda talamus üzerindeki inhibisyon inhiye olur ve talamus aktive olur; sonuç olarak davranışın başlatılması ve devamlılığı sağlanır, ayrıca otomatik, kalıplaşmış davranışlar ortaya çıkar. Dolaylı yolak aktive olduğundaysa talamus üzerine olan inhibitör etki daha da artarak süregelen davranış durdurulur, böylece yeni bir davranışa geçilir. Talamustan çıkan eksituar aksonların kortekse geri ulaşmasıyla KSTK devre tamamlanır [72, 73]. Sağlıklı bireyde davranışın başlatılması ve engellenmesi bu yolaklar arasındaki dengeye bağlıdır. Bu yolaklarda ortaya çıkan anormallikler zihinsel bozukluklarda görülebilen bazı uyumsuz davranışların oluşmasına sebep olmaktadır. OKB hastalarında, doğrudan yolağın hiperaktivasyonu; orbitofrontal korteks, ventromedial kaudat alan, anterior singulat korteks, dorsomedial talamusta aktivite

artışı olmaktadır. Sonuç olarak hastalar sosyal ve çevresel uyaranları algılamada yetersizlik göstermekte; bu durum da şiddet, tehlike, düzen, hijyen ve cinsellik gibi konularda endişe duymalarına ve bu konulara aşırı dikkat etmelerine sebep olmaktadır. Zorlayıcı düşünceler OFK hiperaktivitesi ile açıklanırken; yaygın anksiyetenin ise anterior singulatta oluşan aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu modelde kompulsiyonlar ise striatumda oluşan etkisizliği gidermeye yönelik gözlenen tekrarlayıcı hareketler olarak açıklanmaktadır [73].

İşlevsel görüntüleme çalışmalarındaki en önemli bulgular, hem çocuk hem de yetişkin OKB'li bireylerde gözlemlenen lateral ve medial orbitofrontal korteksin (OFK) anormal şekilde artmış aktivasyonu ile ilgilidir [73, 74]. Birçok çalışma hem erişkin [72, 75, 76], hem de çocuk hastalarda iki taraflı kaudat çekirdek başındaki hiperaktiviteyi göstermektedir [77]. Ayrıca sorun çözme ve hata izlemenin değerlendirilmesinde merkezi rolü olduğu düşünülen ön singulat korteks (ÖSK) de OKB patofizyolojisinde rol oynamaktadır [73]. Araştırmalar hem dinlenme durumunda hem de semptom provakasyon araştırmalarında ÖSK' de hiperaktivasyon olduğunu göstermektedir [78, 79]. Bazı araştırmacılar bu hastalarda OFK, medial prefrontal korteks ve anterior singulat girusla ilişkili düzenleyici kontrol bozukluklarının olduğunu öne sürmektedirler [80, 81].

Yapılan bir başka çalışmada, OKB'nin farklı belirtileri ile KSTK devresinin farklı bölgeleri arasında ilişki olduğu gözlenmiş; ventromedial prefrontal bölge ve nükleus kaudatusun sağ kısmı yıkama, sol presantral gyrus ve sağ orbitofrontal korteks istifleme, putamen / globus pallidus, talamus ve dorsal kortikal bölgeler ise kontrol etme davranışlarıyla ilişkili olarak gösterilmiştir [82].

Sonuç olarak heterojen bir hastalık olduğu bilinen OKB' nin, az görülen mutasyonların bir araya gelerek oluşturduğu farklı mekanizmaların etkileşiminden kaynaklandığı ve sonuçta immünolojik ve nörogelişimsel bazı değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir [83].

Korteks, bazal ganglionlar ve talamus arasında bağlantıları oluşumunu sağlayan ve farklı bilgi işleme fonksiyonları için başka yollar olduğu düşünülmektedir. Orbitofrontal korteks ve kaudat çekirdeğin ventral kısmı arasındaki yolak, planlama ve karar verme süreçlerinde işlev görürken ödül bilgisi ile

duygulanımının birleştirilmesinde önemli rol oynar. Anterior singulat korteks, nükleus akkumbens ve amigdala arasında bulunan yolaklar ise dikkat, hataların ayırt edilmesi, ödül değerlendirilmesi, güdüleme ve davranış seçiminde işlev görmektedir. Dorsolateral prefrontal korteks ve nükleus kaudatusun dorsolateral kısmı arasındaki yolaklar ise yürütücü işlevler ile çalışma belleği üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu yolaklardaki dengesizlikler; ödül değerlendirmesi, hataların fark edilmesi ve davranışların planlanması işlevlerinin yetersiz kalmasına neden olmakta ve bazal ganglionların fazla çalışmasıyla da anormal davranışların ortaya çıkma oranında artışa neden olmaktadır [47, 84]. Medial orbitofrontal korteks duyguların düzenlenmesinde ve ödül süreçlerinde, lateral orbitofrontal korteks tehlikeden kaçma, cezalandırmaya yanıt ve törensel davranış yanıtlarında rol oynamaktadır. Özellikle güvenli anıların geri çağırılması olmak üzere korku duygusunun düzenlenmesinde ventromedial prefrontal korteks işlev görmektedir [85]. Anterior singulat korteks ise başta bilişsel uyumsuzluklar, hataların fark edilmesi ve izlenmesi olmak üzere birçok affektif ve kognitif işlemlerde görev almaktadır [86].

OKB'de bozulduğu bilinen yürütücü işlev, dikkat, sözel olmayan bellek ve görsel-uzamsal bellek fonksiyonları ile dorsolateral prefrontal korteksin ilişkili olduğu düşünülmektedir [86]. OFK aşırı aktivitesi ile OKB'de rahatsız eden zorlayıcı düşünceler ortaya çıkarken, bu düşüncelerle birlikte bulunan yoğun bunaltı hissinin ise ASK aşırı aktivasyonu ile oluştuğu iddia edilmektedir [87]. ASK'daki etkinlik artışının, OKB hastalarında hatalı sinyalizasyona ve bunun sonucu olarak da obsesyonların oluşumuna etki edebileceği düşünülmektedir [88]. Yapılan çalışmalarda OKB belirtisi şiddetinin, lateral OFK'daki aktivasyon artışı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunurken, medial OFK aktivasyonu ile arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmış ve OKB hastalarında medial OFK'nın hipoaktivite gösterdiği düşünülmüştür [89, 90].

2.1.3.3.Beyin görüntüleme çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmaları OKB patogenezinde ortaya atılan KSTK devre patolojisi modelini desteklemektedir.

Yapısal beyin görüntüleme:

Modern MRI teknikleri kullanılarak yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında ise kaudat çekirdek hacmi ile ilgili farklı sonuçlar saptanmış olmakla birlikte OKB'li hastalarda sol orbitofrontal korteks, sol inferior pariyetal korteks, sol superior temporal girus, sol talamus ve bilateral hipotalamus gri cevher hacminde artış; kuneus ve serebellumda gri cevher hacminde azalma saptanmıştır [47].

Bazal ganglionlarla ilgili yapılan yapısal MRG çalışmalarının sonuçları çelişmektedir, yakın zamanlı bir meta-analizde; OKB hastalarında sol anterior singulat korteks ve bilateral orbitofrontal kortekste hacim azalması saptanırken, bilateral talamus hacminde artma olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Ayrıca; sağlıklı kontrollerle OKB hastalarının bazal ganglion hacimlerinde belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir [91].

Yapılan bazı BT çalışmalarında özellikle çocukluk çağında başlayan OKB olgularında, kaudat nükleus hacminde azalma ve ventrikül hacminde artma olduğu gösterilmiştir, ancak hasta ve kontroller arasında bir fark bulamayan çalışmalar da mevcuttur [92-94].

Gri madde değişikliklerinin voksel tabanlı analizi:

Voksel tabanlı morfometri (VTM) , yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından farklı olarak önceden bir bölge belirlemeden beyindeki bütün gri ve beyaz madde bölgelerinin araştırılmasına yönelik yöntemdir [95].

Bu alanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında; bilateral dorsal mediofrontal girus, anterior singulat korteks, suplemer motor alan ve frontal alanlarda gri madde hacminde azalma olduğu görüldükçe; bilateral ventral anterior putamen, nükleus kaudatusa uzanan lentiküler nükleus ve sağ superior pariyetal lobta gri madde hacminde artma olduğu [96], başka bir meta-analiz çalışmasında; hastaların kontrol grubuna göre bilateral dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, inferior frontal girus (anterior insula dahil) gri ve ak madde hacimlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmış [97].

ENIGMA OKB çalışma grubunun yaptığı çalışmalar, zaman içinde OKB ile ilişkili nöroanatomik yapılardaki değişiklikleri daha fazla değerlendirmeyi amaçlamış ve sağlıklı kontrollere kıyasla OKB tanılı erişkinlerde hipokampal hacimde azalma ve

bilateral putamen hacminde artış olduğunu saptamıştır; ilaç kullanan hastalarda bu değişikliklerin daha belirgin olduğu gözlenmiştir [98, 99].

Tüm bu veriler göz önüne alındığında; OKB ile ilgili yapılan VTM çalışmaları, OKB hastalarında özellikle frontal-parietal alanlar ve anterior singulat girusta gri madde hacminde azalma olduğunu, ayrıca bazal ganglionlarda da gri madde hacminde artma olduğunu göstermektedir.

Difüzyon tensor görüntüleme çalışmaları:

Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) çalışmalarının sonuçları heterojen olsa da, yaygın olarak OKB hastalarında kontrol grubuna göre azalmış ak madde bağlantısallığı gösterilmiştir [100, 101]. Ak madde bağlantısallık değişiklikleri en sık korpus kallozum, singulat demeti, anterior talamik radrasyon ve parietal bölgede görülmüştür [102, 103].

İşlevsel beyin görüntüleme:

Bu alanda yapılan işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları; OKB patofizyolojisi ile ilişkili olarak prefrontal bölge, anterior singulat korteks, talamus, striatum gibi beyin bölgelerini işaret etmektedir.

Yakın zamanlı PET ve SPECT çalışmalarının sonuçları, kortiko-striato-talamiko-kortikal devrede işlevsel aktivite artışı olduğunu ortaya koymuştur [88].

PET çalışmalarında, OKB hastalarında serebral hemisferlerde, orbital girusta, kaudat çekirdeğin başında, talamusta ve anterior singulat kortekste metabolik oranlarda anlamlı yükseklik bulunmuştur [104, 105].

Yapılan işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında anterior singulat korteks ile orbitofrontal kortekste aktivite artışı olduğu görülmüştür [106]. Yapılan başka bir çalışmada ilaç kullanmamış olup ağırlıklı olarak saldırganlık/kontrol etme belirtileri olanlar ve bulaşma/yıkama belirtileri olanlardan oluşan hasta grubu, belirti provokasyonu yapılarak sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kontrollere göre, saldırganlık/kontrol etme belirtilerinin ağırlıklı olduğu grupta sol kaudat ve sol anterior singulat korteks hacminde azalma,

bulaşma/yıkama belirtileri olan gruptaysa bilateral kortiko-serebellar bölgede aktivite artışı saptanmıştır [107].

OKB tanılı hastalar ile yapılan dinlenme durumu fMRG çalışmasında saldırganlık belirtileri, istifleme belirtileri ve cinsel/dini obsesyonlar ile ventral kaudat işlevsel bağlantısallığı arasında anlamlı bağlantılar olduğu tespit edilmiştir [108].

Saldırganlık belirtilerinin ağırlıklı olduğu hasta grubunda ventromedial frontal korteks ile daha yüksek, amigdala ile düşük bağlantı görülürken; cinsel/dini obsesyonların olduğu hasta grubunda ventral kaudat ile daha yüksek, orta ve anterobazal insular korteks ile daha düşük bağlantısallık saptanmıştır. İstifleme ise dorsal ve ventral kaudat bağlantısallığın her ikisi ile ilişkili görülmüştür [109].

Dinlenme Durumu İ-MRG Çalışmaları:

OKB'de dinlenme durumu iMRG çalışmalarının sonuçları, potansiyel bir biyolojik belirteç olarak kortiko-striato-talamo-kortikal devrede işlev bozukluğunun, OKB belirti şiddetindeki artma ya da azalmaya koşut olarak, işlevsel bağlantısallıkta yoğunlaşma ya da azalma şeklinde olduğunu ortaya koymuştur [95]. KSTK devreye ait çeşitli bölgelerde görülen değişiklikler tedavi sonrasında normale döndüğü bildirilmektedir [103].

2.1.3.4. Nörokimyasal faktörler

Serotonin

Serotonin orta beyin bölgesinde rafe çekirdeklerinden salgılanan, duygudurum, davranış, yeme düzeni, biliş, uyku, üreme ve motor işlevlerin düzenlenmesinde önemli rol sahibi nörotransmitterdir [110]. OKB etiyolojisinde serotonin nörotransmitter sisteminin rolü ilk olarak ilaç kullanan hastalarda yapılan gözlemlere bağlıdır. Bu mekanizmayla ilgili en eski kanıt, serotonin geri alım inhibisyonu yaparak etki gösteren trisiklik antidepresan olan klomipraminin obsesif kompulsif bozuklukta etkinliğinin belirlenmesi ile meydana gelmiştir. Özgün serotonerjik ilaçların, serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGİ) seçici etkisi ve serotonin agonistleri ile yapılan testler serotonin hiptezini desteklemektedir. Klomipramin ve Seçici serotonin geri alım

inhibitörü (SSGİ) gibi serotonin geri alımını engelleyen ilaçların, OKB tedavisi kullanımında etkinliği kanıtlanmıştır [111]. Hastaların beyin omurilik sıvısında serotonin ve seratonin metaboliti olan 5 hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerindeki yükseklikler, başarılı bir tedavi sonrası normale dönmesi, bazı çalışmalarda gösterilmiştir [112]. 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2C reseptörlerine çok yüksek bağlanma özelliği gösteren Metaklorofenilpirazin (m-CCP) ile yapılan “farmakolojik zorlama (challenge)” çalışmalarında birbiriyle uyumlu olmayan bazı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışmaların bir kısmında OKB belirtilerinde artış gözlenirken bir diğer kısmında herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Bundan başka yohimbin, laktat, karbondioksit ve kolesistokinin reseptör agonistleri gibi anksiyete artırıcı diğer maddelerle yapılan çalışmalarda da belirtilerle alakalı çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır [113].

Presinaptik otoreseptör olan 5-HT1D reseptörü OKB'nin beyin döngüleri içinde yer alan prefrontal bölgeler ve bazal kaudat bölgede bulunmaktadır. Kuramsal olarak OKB'li kişinin beyininde bu reseptörün aşırı duyarlı olabileceği düşünülmüş, 5-HT1D reseptör agonisti sumatriptan uygulanması sonrası hastalık belirtilerde kötüleşmenin görülmesi 5-HT1D reseptörünün rolünü desteklemiştir [107]. Yapılan çalışmalarda bölgesel 5-HT anormalliklerine ilişkin gösterilen bulgular, talamus orta beyinde azalmış 5-HT taşıyıcısı, kaudatta artmış 5-HT2A reseptörü ve prefrontal bölgelerde azalmış 5-HT2A reseptörü mevcudiyetini belirtmiştir [114-120].

Bu bulgular kortiko-stirato-talamo-kortikal (KSTK) devredeki düşük serotonin OKB'de rolünü desteklemektedir.

Noradrenerjik sistem

OKB'deki noradrenerjik sistem difonksiyonu ile ilgili kanıtlar daha az olmakla birlikte anektodal bildirimlerde presinaptik sinir uçlarından norepinefrin salınımını azaltan klonidin ile OKB belirtilerinde kısmi azalma olduğu bildirilmiştir [6].

Dopamin

Dopaminin rolüne ilişkin kanıtlar çoğunlukla hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Seçici Dopamin (D2/3) reseptör agonisti kinpirol ile uzun süre tedavi edilen sıçanlarda, OKB'nin kontrol etme davranışına benzeyen ritüel davranışlar

gözlemlenmiştir [121]. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarının önemli bir kısmının SSGİ tedavisine yetersiz yanıt vermesi serotonin hipotezini sınırlandıran sebeplerdendir. Bu hastaların devam eden SSGİ tedavisine antipsikotik eklenmesiyle fayda göreceklere dair önemli kanıtlar sunulmuştur, bu da dopamin hipotezini desteklemektedir. Dopaminin prefrontal korteks ve amigdala arasındaki ilişkinin düzenlenmesi üzerinden etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir [122]. Bazal gangliyon patolojilerinde obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı izlenmiş, dopamin antagonisti ilaç tedavisine yanıt alındığı gözlenmiştir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için stimulan tedavisi alan çocuklarda tedavi esnasında kompulsif davranışlar görülmüştür. Bunlar OKB patogenezinde dopaminin katkısı olduğunu düşündürmüştür [47]. TS, Von Economo ensefaliti , Sydenham ya da Hungtington koresi gibi bazal ganglion patolojilerinde OKB semptomları ile ortaya çıkan nörolojik hastalıklarda dopaminerjik sistemde bozukluk olması da OKB'de dopaminin etkisini düşündüren sebeplerdendir [120]. Yapılan çalışmalarda, kokain kullananlarda obsesif kompulsif belirtilerin görülebileceği, ayrıca yaşları ilerledikçe bu kişilerde OKB gelişebileceği belirtilmiştir [123]. Amfetamin ve metil-fenidat gibi stimulan etkili ajanların da OKB belirtileri ortaya çıkarabildiği ya da var olan belirtileri arttırdığı belirtilmiştir [124]. Dopamin agonisti olarak etki eden bromokriptin ile hayvanlarda yapılan bir çalışmada, bromokriptinin hayvanlarda stereotipik hareketlerde artışa neden olduğu saptanmış olsa da; bir başka çalışmada bromokriptinin obsesif kompulsif semptomlarda düzelmeye sağladığı görülmüştür [125]. Yapılan bazı çalışmalarda beyin omirilik sıvısında (BOS) dopamin metaboliti olan homovanilik asit (HVA) düzeylerine bakılmıştır. Bir çalışmada OKB hastalarında klomipramin tedavisinden önce ve sonra BOS HVA düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmazken [126], bir başka çalışmada OKB hastalarında plazma HVA düzeylerinin fenfluramin tedavisi ile azaldığı görülmüştür [127].

OKB tedavisinde presinaptik reseptörleri bloke ederek dopaminerjik aktivitenin artırılması SSRI'lar ile birlikte düşük dozlarda antipsikotik kullanımının bazı hastalarda tedavi cevabını arttırmasının sebebi olarak belirtilmiştir [128]. Dopamin nöronlarında ateşleme hızını arttıran 5-HT_{2A} antagonizması bu nedenle obsesif kompulsif belirtilerini de arttırmaktadır. Buna karşın dopamin antagonistlerinin OKB ile ilişkili bozukluklardan Tourette Sendromunun tedavisinde kullanılması ve tedaviye dirençli OKB tanılı hastalarda fayda sağlaması dopamin D₂

reseptör blokajının terapötik bir rolü olabileceğini desteklemiştir [84]. Dirençli OKB'de SGI'ye düşük doz risperidon, ketiyapin veya olanzapin eklendiğinde bazı hastalarda belirtilerde gerileme olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 2003'te dirençli 18 OKB olgusunun serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) tedavisine 200-600 mg doz aralığında amisülpirid eklendiği bir çalışmada hastaların %95'inde şikayetlerde gerileme olduğu bildirilmiştir [84, 129]. BOS çalışmalarında dopamin metaboliti homovanilik asit (HVA) düzeyinde klomipramin tedavisiyle fark saptanmazken, başka bir çalışmada fenfluramin tedavisinin HVA düzeyini azalttığı saptanmıştır [126, 130]. Sonuç olarak dopamin ve OKB ilişkisine dair yapılan çalışmalarda kesin bir tutarlılık bulunmasa da artmış dopaminerjik nöronal iletimin artışının obsesif-kompulsif belirtilerle ilişkili olabileceği kabul görmektedir [86].

SPECT görüntüleme OKB hastalarında kontrollere göre daha yüksek sağ bazal ganglion daha yüksek dopamin taşıyıcı bağlanma oranları, PET görüntüleme ise D2 reseptör yoğunluğunda azalma saptanmıştır [120, 131].

Glutamat

OKB ile kaudat çekirdek arasında bulunan internal kapsülün ön boynuz bölgesi glutamaterjik iletim bölgesidir. Glutamat reseptörleri, iyonotropik ve metabotropik olmak üzere iki temel gruba ayrılır, beyinde ana uyarıcı nörotransmisyonu düzenlerler, glutamat nörotransmisyonu, hipokampüste nöronal plastisitede merkezi öneme sahiptir. Merkezi sinir sisteminde strese yanıt esas olarak glutamaterjik yollarla glutamat, kortikostriatal nöronlarla kaudat çekirdekte serotonin salınımını azaltır, bununla birlikte serotonerjik nöronlar da glutamaterjik transmisyonu etkilemektedir. OKB etyopatogenezinde glutamat ve serotonin etkileşiminin bozulduğu öngörülmektedir [132].

OKB'deki genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının meta analizi birkaç glutamaterjik sistem genin ilişkisini (GRID2 ve DLGAP1 gibi) gözler önüne sermiştir DLGAP ailesinin farklı bir üyesi olan DLGAP3 (veya SAPAP3), striatumda eksprese edilir ve OKB'nin fare modelinde önemli bir role sahiptir [133, 134]. Kortikostriatal glutamat çıktısı artmış farelerde; yaygın davranışsal perseverasyonlar, kompulsif

sıçramalar, deri ve saçların yolunması, ısırılması ve tiklerin bulunduğu OKB benzeri belirtiler gözlemlenmiştir [135].

OKB hastalarında çeşitli beyin bölgelerinde yapılan manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmalarında, anormal glutamat ve glutamin ölçümleri sonuçlanmıştır [136]. OKB hastalarının striatumlarında görülen glutamin artışı, kortiko-talamiko-striato-kortikal döngüdeki artmış metabolik etki ile uyumlu olduğu belirtilmiştir, bu artışın, SGI'lere cevap veren OKB hastalarında normale döndüğü belirtilmiştir [137]. OKB'de glutamaterjik aktivite artışı olduğunun en doğrudan kanıtı, BOS'ta glutamat düzeylerinde artma saptanan çalışmalardır.

Her ne kadar plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği net olarak gösterilememiş olsa da riluzol, memantin, N-asetilsistein ve D-sikloserin gibi glutamaterjik sisteme etki eden ajanların tedavide yararlı olduğunu gösteren vaka bildirimlerinin olması etyolojide glutamatın rolünün olduğunu desteklemektedir [138]. OKB tedavisinde henüz glutamaterjik bir ajan kaydedilmemiş olmasına rağmen, birçoğu umut verici sonuçlarla randomize kontrollü çalışmalarda araştırılmıştır [139].

2.1.3.5. Psikopatoloji

Psikanalitik açıklamalar:

OKB tedavisinde psikanalitik yaklaşımların yeterince etkili olmadığı gösterilmiş olsa da hastalıkla ilgili psikanalitik kuram açıklamalarının bütünüyle geçersiz olduğunu söylemek yanlış olur [15]. Klasik psikanalitik kurama göre OKB anal döneme saplanma olarak tanımlanmaktadır.

Obsesif nevroz oluşumunda önemli rolü psikanalitik düzenek "gerileme"(regresyon) oynar. Gerileme, kişinin saplandığı nesne ya da doyum biçimlerine geri dönmesidir. Obsesif nevrozlarda, ödipal döneme ait dürtü ve isteklerin oluşturduğu ciddi çatışmaya bağlı libido, anal-sadistik evreye regrese olur [140]. Böylece, ödipal döneme ait dürtü ve isteklerin neden olacağı kaygıdan kaçınılırken, anal döneme ait çatışmaların öne çıkmasına neden olur [141]. Bu durumda, kökenini altbenlikten alan üsbenliğin de kendisini libidonun gerilemesinden ve dürtünün ayrışmasından uzak kalamadığı, sonuçta da daha katı kuralcı ve eziyet edici bir

üstbenliğin oluştuğu düşünülmektedir [124]. Freud'a göre obsesif nevrozu olan bir hasta ile anal sadistik gelişim döneminde bulunan bir çocuğun dürtüsel örgütlenmesi benzerdir [142].

Anal dönemdeki bir çocuğun dürtülerinde iki değerlilik yani ambivalans öne çıkmaktadır. Bu dönemde çocuk, dürtüsel açıdan yüklü fakat birbirine zıt iki yeti olan tutma ve bırakma eylemlerini kullanmaktadır. Doğal gelişim sürecinin bir parçası olarak meydana gelen birbirlerine karşıt bu iki eylem, çocuğun aileyle, çevreyle ve toplumla çatışmasına yol açabilir [15]. Anal dönemde yaşanmış olan sorunlar, özellikle de tuvalet eğitimi sırasında yaşanan zorluklar anal döneme fiksasyona sebep olabilir [142]. Anal dönemde neredeyse eşit düzeyde olan karşıt dürtüler arasında yaşanan çatışma nedeniyle kişinin duygu ve davranışlarında çiftdeğerlilik oluşmasına neden olmaktadır [124].

Psikanalitik teoriye göre saldırgan ve cinsel dürtülerle başa çıkmak amacıyla anal döneme özgü üç temel savunma düzeneği kullanılmaktadır: yalıtma (izolasyon), yapma-bozma (undoing) ve karşıt tepki oluşturma (reaksiyon formasyon). Yalıtma mekanizması ile dürtünün duygusal bileşeninden ayrılarak salt düşünce içeriği ile bilinç düzeyinde tutulması sağlanır [142]. Obsesif nevrozlarda görülen ve dürtü denetimi ile anksiyetenin yatıştırılmasını amaçlayan yapma-bozma mekanizması ile kompulsif eylemler oluşmaktadır. Bastırma mekanizmasının güçlük çektiği durumlarda yardımcı olarak devreye giren yapma-bozma mekanizması, obsesif nevrozlar için tipiktir. Bu düzenek obsesif nevrozlarda özellikle iki aşamalı belirti ile: Önceki bir eylem diğeri ile bozulmakta böylece eylem sanki hiç yapılmamış gibi olmaktadır. Yineleyici yapma-bozma, hem dürtüsel arzunun hem de ona karşı koyma arzusunun doyumunu sağlamaktadır. Bu eylem egonun kendisini tehdit eden, korkutucu obsesif düşüncelerden kurtulması ya da yok sayabilmesi için yapılmış olur [124, 142]. Karşıt tepki oluşturma; obsesif nevrozlarda kullanılan bir diğer düzenektir. Bu düzenekte, dürtülerin tehdidi altında olan ego sanki bu tehdit sürekli varolacakmışçasına, her an tehlikeye karşı hazırlıklı olunan bir tutumda olur. Ambivalansa bağlı çatışan iki duygudan biri yüksek oranda yoğunlaşırken, diğeri kaybolmaktadır. Burada kaybolan zıt duygu aslında bilinçdışında baskı altında tutulmaya çalışılan kısımdır [16, 143].

Klein çocuk içsel sevilen (iyi) nesneye zarar verme isteği duyar, bundan dolayı korku yaşar ve onu oluşturduğu savunma mekanizmaları aracılığıyla geri dönüşümü olmayan şekilde tahrip etmemek için kontrol altında tutmayı sağlamaya çalışır der. Bu savunmalar obsesyonlar olarak karşımıza çıkar. Yani obsesif semptomlar tamir çabasının bir sonucudur [142]. Meares ise OKB'li hastaların kendilik sınırlarının yeterince gelişmediğini söyler. Kendilik sınırlarının gelişiminin çocuğun, diğerlerinin kendi uzantıları olmadığını, ayrı bireyler olduklarını, kendilerine ait istekleri olduğunu fark etmesiyle sağlanabileceğini belirtir [144]. Leib, OKB hastalarının çoğunda tüm güçlü, aşırı korumacı, katı ve cezalandırıcı olarak içselleştirilmiş anne figürünün hastalığın oluşumunda rolünün olduğunu, anne-çocuk ilişkisinin incelenmesinin üzerinde durulması gerektiğini belirtmiştir [145].

Davranışçı yaklaşımlar:

Obsesyonlar ve fobi için hem klasik hem de edimsel koşullanmayı içerecek şekilde iki aşamalı bir model tanımlanmıştır.

Klasik koşullanma yoluyla öğrenilen korku edimsel koşullanma yoluyla pekişir. Klasik koşullandırma ilkesine göre; özünde korkutucu olmayan veya anksiyete oluşturmayan bir uyarın (koşullu uyarın), doğal korkutucu bir uyarınla (koşulsuz uyarın) eşleştirildiğinde; nötral özelliğini kaybederek, rahatsız edici bir uyarına dönüşür. Örneğin; normalde nötral olan ve bir sıkıntı yaratmayan durumlar (kir, bulaş nesnelere) olumsuz duygusal tepkilerle eşleştildiğinde (kirlendiğinde çocuğa kızılması) bir süre sonra koşullu uyarına dönüşür ve bunlarla temas edilmesi sıkıntı yaratmaya başlar.

Edimsel koşullandırma ilkesine göre; bir davranışın oluşturduğu sonuçlar bu davranışın oluşma sıklığını belirleyen en önemli etkidir. Sonucunda ödül getiren davranışın tekrarlama olasılığı artar. Nötralizasyon davranışlarıyla anksiyetenin azaldığının öğrenilmesi ve her seferinde bu öğretinin pekişmesi ritüellerin devam etmesini sağlar. Bu davranış kalıplarıyla birlikte paradoksal olarak obsesyonun anksiyete yaratıcı özelliklerinin devamı sağlanmaktadır. Böylece her seferinde yoğunluğu, sıklığı daha da fazlaşan obsesyon ve kompulsyonlar kısır bir döngü oluşturmaktadır [146].

Bu modelin pratiğe ne kadar uyduğunu araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda;

1. Obsesyonların oluşmasının anksiyete ve sıkıntının artmasıyla ilişkili olduğu,
2. Hastaların ritüellerini uygulamalarına izin verilirse, sıkıntı ve anksiyetenin hızla azaldığı,
3. Ritüellerin geciktirilmesi veya yapılmaması durumundaysa anksiyete ve sıkıntının belli bir süre içinde azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, ‘‘tepki engellemeyle birlikte 10 alıştırma’’ şeklinde isimlendirilen davranışçı tedavi yaklaşımının deneysel temellerini oluşturmuştur [147].

Davranışçı model:

Bu kurama göre obsesif düşüncelerin hasta olmayan bireylerde bulunmayan ve normalden farklı nitelikteki düşüncelerden değil, normalde de bulunabilen zorlayıcı düşüncelerden köken aldığı düşünülmektedir. Bu yaklaşıma göre obsesyonlar, normal popülasyonun %90’ında bulunabilen düşüncelerdir [148].

Mowrer’in fobik korkunun oluşumunu açıklayan ‘‘iki basamaklı öğrenme kuramı’’ OKB’nin oluşumu ve sürmesini açıklamaktadır. Buna göre ilk aşamada klasik koşullama yoluyla girici düşünceler, imgeler ve tepkiler, kaygı ile ilişkili hale gelmektedir ve bunu kaygıda artma izlemektedir. İkinci aşamada edimsel koşullama yoluyla kişi kendinde kaygı yaratan obsesyonel düşüncelerden kaçınarak kaygıyı azaltmaya çalışmaktadır. Modele göre kompulsif davranışlar da bu kaygıdan kaçınmak amacıyla oluşturulmaktadır. Böylece kompulsiyonlar aktif kaçınma yöntemi haline gelmektedir. Clark obsesyonları izleyen kaygının kompulsiyonların sergilenmesiyle hafiflemesi döngüsünün kısa süreli olduğuna dikkat çekmektedir. Birçok kişide kısa dönemli rahatlamanın ardından obsesyonlar ile kaygının ortaya çıkması ardından kompulsiyonların takip etmesi döngü şeklini alır [149]. Dolayısıyla bu kuram davranışçı terapi yaklaşımı olan maruz bırakma (exposure) ve tepki önleme (response prevention) tedavisinin gelişmesine aracılık etmiştir [150].

Bilişsel model:

Kişi normalde de görülen bu düşünceleri yanlış yorumlayarak kendisine veya çevresine zarar verebilecek bir işaret olarak algılamakta ve bu zararın oluşabileceğinden veya önlenmesinden kendisini sorumlu tutmaktadır. Bu durumda kişi aşırı sorumluluk duygusu hissederek aşırı zihinsel meşguliyet ve kontrol çabasına girer. Bu çabalar başarısızlıkla sonuçlandığı için kişinin sıkıntısı daha da artar. Sorumluluk duygusu ve zararın önlenmesi amacıyla yapılan girişimler kaygıyı artırdığı için kişinin nötrleştirme veya kompulsif davranışlarda bulunmasına sebep olur. Bu model ‘‘Abartılmış Sorumluluk Modeli’’ olarak adlandırılmaktadır [151].

Rachman’ın ‘‘Anlamın Yanlış Yorumlanması Kuramı’’nda ise girici düşüncelerin yanlış yorumlanmasıyla birlikte, OKB’li hastalarda bilişsel yanlışlık olduğu düşünülmektedir [152]. Bu modelde cinsellik, saldırganlık, kutsal değerlere hakaret şeklinde rahatsız edici içeriklere sahip zorlayıcı düşünce, imge ve dürtüleri olan kişiler; bunların anlamını hatalı ve felaketleştirici yorumlayarak, kendilerini günahkar, ahlaksız ve tehlikeli biri olarak düşünürler. Sonuç olarak bu hatalı yorumlamalar belirtilerin şiddetlenerek devamına neden olur. Yanlış yorumlamalar zayıfladığında veya kaybolduğunda ise obsesyonlar da kaybolmaya başlar.

Rachman ayrıca obsesyonların patogeneğinde, felaketleştirici yorumlarla birlikte başka bilişsel süreçlerin de olduğunu söylemiş ve düşünce eylem eşleştirmelerini belirterek ‘‘düşünce-eylem kaynaşması (fusion)’’ kavramını öne sürmüştür. Eylem kaynaşması olan kişi, obsesif düşüncüyü yapmasa da bu düşüncüyü düşünmenin yapmakla aynı olduğuna ve bu düşüncenin kötü bir şey olma olasılığını arttırdığına inanmakta olup, suçluluk duygusunu arttırmaktadır. Artan sorumluluk ve suçluluk hisleri de aynı zamanda yanlış yorumlamada ve düşünce eylem kaynaşması durumunda artışa neden olmaktadır.

Clark’ın ‘‘Bilişsel Kontrol Modeli’’ OKB’nin kognitif temelini açıklamaya yönelik oluşturulmuş başka bir modeldir. Obsesif hastalar; istenmeyen düşünce, dürtü ve imgeleri engellemek, baskılamak veya ortadan kaldırmak amacıyla işlevsel olmayan bazı çabalar gösterirler, ancak bunlar obsesyonları azaltmak yerine daha yoğun yaşanmasına sebep olur [153].

“Çıkarıma Dayalı Yaklaşım (The inference-based approach-IBA) Modeli” OKB’yi açıklamak için oluşturulmuş bir diğer bilişsel modeldir. Bu modelde 3 önemli ve özgün iddia öne sürülmektedir:

- 1- OKB, şüphe ile başlar,
- 2- şüphe bir intruzyon değil, bir çıkarsamadır,
- 3- şüphe ortadan kaldırılırsa, diğer sonuçlar, değerlendirmeler ve davranışlar da ortadan kalkar. Terapi bu nedenle şüpheye odaklanacak şekilde devam etmelidir. Bu yaklaşım belirli bir şüpheye sebep olan düşünceleri ele alarak hatalı çıkarsamaları değerlendirmektedir [154].

Obsesif Kompulsif Bilişler Çalışma Grubu (Obsessive Compulsive Cognitions Working) OKB’deki Bilişsel Çarpıtmalar aşağıdaki gibi sıralamıştır [155]:

1. Abartılmış sorumluluk (inflated sense of responsibility)
2. İntrinsiv düşüncelerin yanlış yorumlanması (misinterpretation of intrusive thoughts)
3. Zihinsel Kontrol Başarısızlığı (failure of thought control)
4. Abartılmış Tehdit Algısı (exaggeration threat perception)
5. Mükemmeliyetçilik (perfectionism)
6. Düşünce Eylem Kaynaşması (thought-action fusion)
7. Duygusal çıkarsama (Emotional inference)
8. Belirsizliğe dayanıksızlık (intolerance of uncertainty)

2.1.3.6. İmmun sistem değişiklikleri

Son yıllarda OKB patofizyolojisinde immün mekanizmaların doğrudan rol oynayabileceğiyle ilgili bazı kanıtlar öne sürülmüştür. Özellikle çocukluk çağı başlangıçlı OKB ve tik bozukluklarının patogenezinde otoimmünitenin yerinin önemi vurgulanmaktadır.

Sydenham Koresi ve PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) çocukluk çağı başlangıçlı OKB ile ilişkilendirilmiştir. Grup A Streptokok (GAS) enfeksiyonu maruziyeti ya da kültürde üretilmemiş etkenle farenjit enfeksiyonu geçiren çocukların daha sonra ayrılık anksiyetesi, gece kâbusları, kişilik değişiklikleri, karşıt gelme davranışları, akademik becerilerde düşme ve eşlik eden OKB ya da Tik bozukluğu belirtileri gösterdiği ,ayrıca hiperaktivite ve koreiform hareketlerin eşlik ettiği görülmüştür [156]. 5-15 yaş arası çocukları etkileyen GAS 'ın streptolisin O ve Streptolisin S, Hyaluronidase, NADase ve M-benzeri protein, streptokinase gibi birçok toksini bulunmaktadır. Burada, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna bağlı oluşan antikorların bazal ganglionlarda yer alan doku antijenleriyle etkileşime girerek kortikostriatal devrede kesinti oluşturduğu; sonuç olarak da obsesif kompulsif belirtiler oluşturan otoimmün bir reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir [124]. OKB ve TS 'in birlikte görülmesi durumunda tek başına tik ya da OKB görülmesine göre öyküde AGBHS görülme ihtimali daha fazladır [157].

PANDAS Kriterleri (211)

- Obsesif kompulsif bozukluk veya tik varlığı
- Belirti başlangıcının üç yaş sonrasında ve puberte öncesi dönemde olması
- Ani belirti alevlenmeleri ile hastalığın epizodik seyretmesi
- Belirti başlangıç ve alevlenmeleri zamansal olarak AGBHS ile ilişkilidir
- Belirtilerin alevlenmesi sırasında koreiform hareketleri içeren nörolojik anormallikler vardır

PANS (Pediatrik Akut başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom) tanısı birçok psikiyatrik alanı içeren belirtilerin ani başladığı vakaları tanımlamaktadır. PANDAS Sendromun tanımlanmasından sonra PANDAS tanısı konulabilmesi için gerekli kriterleri karşılamayan arada vakalarla karşılaştırılması üzerine PANS (Pediatrik Akut başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom) ve CANS (Çocukluk çağı Akut Nöropsikiyatrik Sendrom) sınıflandırmaları oluşturulmuştur. PANS ani başlangıç gösteren OKB belirtileri ya da şiddetli yeme kısıtlılığı anksiyete, emosyonel labilite, irritabilite, regresyon, okul performansında düşme, duyuusal-motor anormallikler, enürezis, uyku

bozuklukları gibi psikiyatrik bulgular ve Sydenham Koresi, Tourette sendromu gibi organik etyolojilerin dışlanmasıyla tanımlanmıştır. PANS olgularının sıkça anksiyete belirtileri ve emosyonel labilite gösterdiği, okul başarısında düşme, uyku bozuklukları, dikkat bozuklukları, motor aşırı aktivite, iritabilite gibi belirtiler daha sık görülmekle birlikte yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, somatizasyon belirtileri, okul fobisi, disgrafi, intihar düşünceleri, duyuşsal anormallikler, idrar inkontinansı, varsanılar, psikotik bulgular, anoreksiya gözleendiği saptanmıştır [157].

PANS kriterleri :

- Aniden ve çarpıcı bir şekilde başlayan, OKB veya ciddi kısıtlanmış gıda alımı
- Eş zamanlı var olan psikiyatrik belirtiler (ciddi ve akut başlangıçlı), aşağıdaki yedi kategoriden en az ikisini içerir:

1. Anksiyete
 2. Emosyonel labilite ve/veya depresyon
 3. İritabilite, agresyon ve/veya ciddi karşı olma davranışları
 4. Davranışsal (gelişimsel) regresyon
 5. Okul başarısında kötüleşme (DEHB benzeri belirtileri, bellek defisitleri, bilişsel değişiklikler)
 6. Duyusal veya motor anormallikler
 7. Uyku bozuklukları, enürezis veya sık idrara çıkma gibi somatik belirti ve bulgular
- Bulgular, SK gibi bilinen nörolojik veya tıbbi bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.

CANS kriterleri:

1. 18 yaş öncesinde ve hızlı başlangıç gösteren OKB bulguları
2. Eşlik eden psikiyatrik belirtiler (anksiyete, psikoz, regresyon, duyuşsal uyarana duyarlılık, emosyonel labilite vb.)

3. Motor bulgular (tikler, disgrafi,sakarlık, hiperaktivite)

İmmun sistemin OKB etyopatogenezindeki rolü net olmamakla birlikte, klinik gözlemler ve belirli OKB alt gruplarında antibakteryel ve immunmodülatör (plazmaferez ve intravenöz immünglobulin vb.) tedavilerin sağladığı olumlu sonuçlar, en azından bazı olgularda OKB ve immün sistem arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir [158, 159].

2.1.3.7. Nöropsikolojik çalışmalar

OKB'li kişilerde belirtilerin OFK, ASK ve nükleus kaudatus başta olmak üzere bazal gangliyonlardaki yapısal ve işlevsel bozulmalar sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Buna dayanarak, bu beyin bölgelerinin işlevindeki bozulmaların nörobilişsel görevlere yansıtacağı düşünülmektedir. OKB'li hastalarla yapılan nöropsikolojik çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar bildirmekle birlikte, yürütücü işlevler, görsel-mekansal yetenekler ve bellek gibi çeşitli bilişsel alanlarda eksiklikler olduğu kanıtlanmıştır [38].

Kurulumu Değiştirme-Bilişsel Esneklik: Değişen geri bildirim yanıt olarak bir uyarıcının farklı yanları veya özellikleri arasında dikkati değiştirebilme yeteneği anlamına gelir . Kurulumu değiştirme testleri bilişsel esnekliği ölçer [160, 161]. Çalışmalarda kurulum değiştirme testi olarak genellikle Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WKET) kullanılmaktadır. Perseverasyon ve yineleme klinik davranışta söz konusu olduğunda, kurulumu değiştirmedeki bozulmaların bu durumu yansıtması beklenir. WKET nöropsikolojik bir test olup dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) işlevlerini ölçmek için kullanılır [162]. OKB'li hastaların bilişsel esnekliğe ve daha zayıf soyutlama yeteneğine sahip olduğu WKET puanlarının düşük olması ile gösterilmiştir. Orbitofrontal işleve bağlı olarak kurulumu değiştirmenin farklı bir yönünü ölçen Nesne Değiştirme Testi ile yapılan bir çalışmada ise hastalarda kurulumu değiştirme performanslarında bozulma gözlemlenmiştir [163]. Sonuçlar ,OKB hastalarının kontrollerden daha kötü performans gösterdiğini ve daha fazla perseveratif hata yaptıklarını göstermiştir. Yüksek perseverasyon oranlarının ise OKB'de bilişsel esneklikteki azalmadan kaynaklandığı düşünülmüştür [164].

Kavramsal Düşünme ve Planlama: Frontal lobun sağlıklı olduğunu gösteren yürütücü işlevlerden biri problemi çözmek için planlama becerisidir. Bu beceriyi değerlendirmek için Londra Kulesi ve Hanoi Kulesi testleri kullanılmaktadır [165]. Frontal sistem fonksiyon bozukluklarında duyarlı olduğu için bu bölgede lezyonu olanlarda değerlendirme yapılırken kullanılabilir [166]. Yapılan araştırmalar, OKB tanısı olan kişilerin bu testte yetersiz performans gösterdiklerini belirtmiştir [167]. Tepki zamanının ve düşünme süresinin kontrollere göre daha uzun olduğu gösterilmiştir [168]

Yanıt İnhibisyonu: Yanıt inhbisyonu, önceden koşullanılmış gerekli ya da uygun olmayan davranışları baskılama yeteneğini göstermektedir. Hedefe yönelik davranışlarda günlük yaşamda kullanılır [169]. Wechsler Yetiğkin Zekası Ölçeği (WAIS), sembol kodlama testi ve iz sürme testi (Trail Making Task Part A) , yap/yapma (Go/No-Go) ve dur işareti tepki süresi (stop-signal reaction time) , Stroop testleri motor inhibisyonu ölçen testlerdir [170]. Yapılan bir çalışmada Go / No-Go görevinde OKB hastalarının motor tepkilerini inhibe etmede , yanıtları durdurmada daha yavaş oldukları ve Stroop testinde de kontrollere göre daha fazla zorlandıkları gösterilmiştir. OKB'nin biyolojik modeli ile uyumlu olduğu gösterilen bu bulgular frontostriatal devrelerin bozulduğunu gösterir [171]. Ayrıca yavaşlık obsesif-kompulsif semptomlardan kaynaklanabildiği gibi OKB'nin primer bir özelliği olarak da düşünülebilir [164].

Karar verme: Karar verme, çevreden alınan bilginin ödülleri ve cezalar açısından değerlendirilmesi ve yararlı olanı seçilmesidir. OKB'de bilişsel işlevlerden biri olan karar verme bozulmuştur [172]. Gerçek hayattaki kararların bir kumar görevinde modellendiği Iowa kumar oynama testinde OKB hastalarının karar verme performansının bozulduğu , kompulsif davranışın karar vermedeki aksama sonucu olabileceği düşünülmüştür [173]. Yapılan bazı çalışmalar ise OKB hastalarında karar vermenin sağlam olduğunu bildirmiştir [174].

Bellek: Süre ve bilgi tipine göre birçok farklı bellek alt türleri tanımlanmıştır. Çalışmaların çoğu epizodik bellek ile yapılmıştır. Epizodik bellek, geçmişteki kişisel hatıralar için kullanılan, farklı alt tipleri de tanımlanan bellek türüdür. Farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da genel olarak OKB tanılı hastalarda sözel ve

sözel olmayan bellek, uzaysal-mekansal bellek gibi hafıza türlerinde bozulmalar gösterilmiştir [30].

Yapılan çalışmalarda hastalarda sözel olmayan bellek kapasitesinin Rey Osterrieth Karmaşık Şekil Testi ve Benton Görsel Akılda Tutma Testleriyle geri çağırma performansında bozulmalar olduğu, öğelerin çekirdek parçasından çok alakasız ayrıntılarına aşırı odaklanma eğiliminde olduğu gösterilmiştir [131, 175].

Bir nesnenin uzayda algılanmasını sağlayan bellek alanı ise görsel-uzamsal bellektir. Blok Düzenleme Testi ve Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi bu işlevleri ölçer. Yapılan çalışmalarda OKB’de görsel-uzamsal disfonksiyon saptandığı belirlenmiştir [176-178].

Bazı çalışmalarda hastalarda serbest hatırlama ve tanımda önemli bir bozulma olduğu bildirirken [179, 180], sözel bellek bozukluğu olduğunu desteklemeyen çalışmalar da vardır [176, 181, 182]. Hastaların sağlıklı kontrollerden daha az kelime hatırladığını, geri çağırma görevlerinde kontrollerden daha az organizasyonel strateji kullandığını ve kelimeleri anlamsal kategorilere ayırırken kontrollerden daha yavaş olduklarını göstermişlerdir [180].

2.1.4. Tanı ve sınıflama

OKB tanısı koymak için klinik pratikte Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5 (DSM-5) ile Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) en sık kullanılan tanı sınıflandırma sistemleridir.

Obsesyon, latince kuşatma, ele geçirilme anlamına gelen “obsidere” sözcüğünden gelmektedir. Kompulsiyonlar ise, latince zorlanmış, köşeye sıkışmış anlamındaki “compellere” sözcüğünden türemiştir [5].

DSM-5 tanı ölçütleri:

DSM-5’e göre OKB tanı ölçütleri şöyle sıralanmaktadır (APA, 2013):

Takıntı-zorlantı bozukluğu (Obsesif-Kompulsif Bozukluk)

A. Takıntıların (obsesyonların), zorlantıların (kompulsiyonların) ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Takıntılar (obsesyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:

(1) Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, itkiler ya da imgeler.

(2) Kişi, bu düşüncelere, itkilere ya da imgelere aldırılmamaya ya da bunları baskılamaya çalışır ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme (bir zorlantıyı yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.

Zorlantılar (kompulsiyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:

(1) Kişinin, takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme, denetleyip durma) ya da zihinsel eylemler (örn. dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).

(2) Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan kaygı ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler yüksüzleştireceği ya da korunulacağı tasarlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.

Not: Küçük çocuklar bu davranışlarının ya da zihinsel eylemlerinin amaçlarını dile getiremeyebilirler.

B. Takıntılar ve zorlantılar kişinin zamanını alır (örn. günde 1 saatten çok zamanını alır) ya da klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Takıntı-zorlantı belirtileri, bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örn. yaygın kaygı bozukluğunda olduğu gibi aşırı kuruntular; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı uğraşma; biriktiricilik bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarını elden çıkartmakta ya da onlarla ilişkisini kesmekte güçlük çekme; trikotillomanide (saç yolma bozukluğu) olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; basmakalıp davranış bozukluğunda olduğu

gibi basmakalıp davranışlar; yeme bozukluğunda olduğu gibi törensel yeme davranışı; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarında olduğu gibi maddeleri ya da kumar oynamayı düşünüp durma; hastalık kaygısı bozukluğunda olduğu gibi bir hastalığı olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarında olduğu gibi cinsel itkiler ya da düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarında olduğu gibi dürtüler; yeğin depresyon bozukluğunda olduğu gibi suçlulukla ilgili düşünel uğraşlar; şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanrısız uğraşlar ya da otizm açılımı kapsamında olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri).

Varsa belirtiniz:

İç görüşü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının kesinlikle ya da olasılıkla gerçek olmadığını ya da gerçek olabileceğinin ya da olmayabileceğinin ayırımındadır.

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

İç görüşü 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.

OKB, DSM-V'te "Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif Kompulsif Bozukluk) ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında yer almaktadır. Bu gruptaki diğer bozukluklar ise Beden Algısı Bozukluğu (Vücut Dismorfik Bozukluğu), Biriktiricilik Bozukluğu, Trikotillomani (Saç Yolma Bozukluğu), Deri Yolma Bozukluğu, Maddenin/İlacın Yol Açtığı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk ve Tanımlanmamış Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluktur.

Obsesif-kompulsif bozukluk için ICD-10 tanı ölçütleri:

ICD-10' a göre OKB tanı ölçütleri şu şekildedir (Öztürk ve Uluğ 1992).

Kesin tanı koyabilmek için, obsesyoneel belirtiler ya da kompulsif hareketler, en az iki hafta (üst üste iki hafta) süre ile çoğu günler bulunmalı, sıkıntı verici ve gündelik etkinlikleri önleyici nitelikte olmalıdır. Obsesyoneel belirtiler aşağıda belirtilen niteliklere sahip olmalıdır:

- A. Bunlar kişinin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanırlar.
- B. Bu düşünceler veya hareketlerden en az birine karşı kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ve 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 Obsesyoneel düşünceler veya kurmaların (ruminasyonların) baskın olduğu tip

F42.1 Kompulsif hareketlerin (obsesyoneel törenlerin) baskın olduğu tip

F42.2 Obsesyoneel düşüncelerin ve hareketlerin birlikte olduğu, karışık tip

F42.8 Başka obsesif-kompulsif bozukluklar

F42.9 Obsesif kompulsif bozukluk, belirlenmemiş

ICD-11'in Beta Taslağı (nihai değil, DSÖ tarafından onaylanmadı) internet üzerinden yayınlanmıştır[183]. ICD-11 taslağında OKB, obsesyon veya kompulsiyonların veya

her ikisinin varlığı tanımı oluşturuyor. Bu tanıma göre obsesyonlar, intrusif, istenmeyen ve genellikle anksiyete ile ilişkili, tekrarlayan sürekli düşünceler, imgeler veya dürtülerdir. Birey obsesyonları yok saymaya veya bastırmaya veya kompulsiyonlar ile onları etkisiz hale getirmeye çalışır. Kompulsiyonlar, bireyin bir obsesyona cevap olarak sert kurallara göre yerine getirdiği veya "tamamlık" hissi elde etmek için sürdürdüğü tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemlerdir. Obsesif kompulsif bozukluğun teşhisi için obsesyonlar ve kompulsiyonlar zaman almalıdır (örn. günde 1 saatten fazla) ve işlevsellikte önemli bir bozulma ile sonuçlanmalıdır. Kesin olmasa da OKB'nin tanısal kılavuzlarının, ayırıcı tanımlarının ve belirleyicilerinin revizyonu için son zamanlarda öne sürülen önerilerin çoğunu kabul ettiği bu formüle edilen tanımda görülmektedir [183]. ICD-10'dan ICD-11 Beta Taslağı'na geçişte yapılan bir diğer önemli değişim, DSM-5'e benzer, ancak onun ötesine geçen şekilde, OKB'yi Obsesif kompulsif ve ilişkili bozuklukların geniş bir kümesi içinde sınıflandırmaktır. ICD-11 Beta Taslağında OKB'ler "etiyojoloji, genetik belirleyiciler ve etkilenen sinir devrelerinde benzerlikleri paylaştığı düşünülen tekrarlayıcı düşünceler ve davranışlarla karakterize bir grup bozukluk" olarak tanımlanmaktadır. ICD-11, bozuklukları birbirine bağlamak için temel olarak genetik ve nörobiyolojik benzerliklerin önemini belirtmektedir. DSM-5 ve ICD-11'in her ikisi de OKB kümesinde bölümün temel bozukluklarını temsil eden beş bozukluk (OKB, vücut dismorfik bozukluğu, biriktirme bozukluğu, ekskoriyasyon bozukluğu ve trikotilomani) içerir. Bununla birlikte, DSM-5'in "madde/ilaç etkisiyle oluşan OKB'ler" ve "başka bir tıbbi duruma bağlı OKB'ler"i içermesine karşın, ICD-11'de ayrıca olfaktör referans sendromu ve hipokondriazis bulunmaktadır[184].

2.1.5. Belirti boyutları

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında hastaların sadece obsesyon görülenler % 40'ını, sadece kompulsiyon görülenler % 30'unu oluştururken; %30 kadarındaysa obsesyon ve kompulsiyonların birlikte görüldüğü gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda ise hastaların % 75'inde obsesyon ve kompulsiyonların beraber görüldüğü ve bu grupta yardım arayışının daha fazla olduğu belirtilmiştir [5].

En temel belirti grupları aşağıdakiler şeklinde tanımlanmaktadır:

1. Kirlenme obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları
2. Cinsel obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar

3. Dini obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar
4. Simetri-düzen obsesyonları ve sayma, tekrarlama, sıralama kompulsiyonları
5. Somatik obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar
6. Saldırganlık obsesyonları ve ilişkili kompulsiyonlar
7. İstifleme obsesyon ve kompulsiyonları
8. Diğer obsesyon ve kompulsiyonlar [120, 185].

Erişkin hastalarda en sık tanımlanan; kirlenme (%37.8), kuşku (%23.6), simetri (%10), somatik (%7.2), dinsel (%5.9), ve cinsel (%5.5) obsesyonlar; kontrol etme (%28.8), temizlenme (%26.5), tekrarlama davranışları (%11.1), düzenleme (%5.9) kompulsiyonlarıdır.

Bulaşma obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları

Obsesyon türleri içinde en sık görüleni %45 oranla kirlenme-bulaşma obsesyonlarıdır [186]. Obsesyonlar arasında en sık olarak görülen kirlilik/bulaş obsesyonlarında kişi kirli olduğunu düşündüğü yerlerden mikrop, tükürük, balgam, kir, idrar, meni, feçes vb. bulaşabileceği endişesi nedeniyle, bulaşmayı önlemek için eşyalara (kapı tokmağı, para vb.) dokunmaktan, insanlarla yakın temas kurmaktan (el sıkışma vb.) kaçınabilirler. Obsesyonlara yanıt sık sık ve uzun süre el yıkama, sık kıyafet değiştirme ve yıkama, yıkanmış çamaşır ve bulaşıkları tekrar yıkama, banyo ve tuvalette uzun süre kalma, evi ve eşyaları tekrar tekrar temizleme şeklinde kompulsiyonlar gelişebilir [187]. Bazen fiziksel bir temas olmadan da içsel bir kirlilik, suçluluk duygusu, anı, düşünce, hayal, kötü şans, hastalık isimleri, ses vb. davranışlar da görülebilir (mental kontaminasyon) [186].

Patolojik kuşku obsesyonları ve kontrol kompulsiyonları

Bir eylemi yapıp yapmadığından emin olamama durumu olarak en sık görülen ikinci obsesyon türü olup, yaklaşık %42 oranında görülmektedir. Kuşku obsesyonları bir eylemin (elektrikli alet, kapı, musluk, pencere kapatma vb.) yapıldığından emin olamama şeklinde olup, oluşan kaygıyı gidermek amacıyla kontrol davranışları eşliğinde görülmektedir. Patolojik kuşku birçok obsesyon türünün altında yatan,

kaygıya işaret eden anahtar bilişsel bir özelliktir, kontrol kompulsiyonları da birçok obsesyon belirti grubu ilişkili olarak yaygın olan bir kompulsiyon türüdür [38].

Saldırganlık, dini ve cinsel obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar

OKB hastalarında en yaygın görülen üçüncü obsesyon türü dini, cinsel veya saldırganlıkla eylemlerle ilgili olanlardır.

Hasta kendisine veya diğer insanlara zarar vereceği, öldüreceği, yaralayacağı vb. şeklinde saldırgan düşüncelerin büyüsel bir güce sahip olduğunu düşünür, düşünmek sanki o eylemi gerçekleştirmiş olduğu ile eşdeğer tutulur. Bu kişilerde obsesyonlara genellikle bıçak, makas gibi sivri nesnelere ve sevdikleri insanlarla yalnız kalmaktan kaçındıkları, ilgili kişiden sürekli af veya helallik dileme, kontrol davranışları, istenmeyen sonucu yansıtmamak üzere güvenli ritüeller veya dua etme gibi zihinsel eylemler şeklinde kompulsiyonlar eşlik edebilmektedir. Saldırganlık obsesyonu olan OKB hastalarının %68'inde cinsellik obsesyonlarının eşlik ettiği belirtilmiştir [38].

Tarihsel açıdan dini obsesyonlar tanımlanmış en eski belirti grubudur. Dini obsesyonlar dini ve ahlaki değerlere küfür etme, karşı gelme ve doğru/yanlış kavramları ile ilgili olup, Tanrı'ya küfretme, varlığına inanmama gibi düşüncelere sahip olmaktan endişe duyma, cezalandırılmaktan korkma gibi durumları içerir ve tövbe etme, dua etme, sayma gibi kompulsiyonlar geliştirirler. Ülkemizde daha sık görülen kompulsiyon türüdür [188].

Cinsel obsesyonlar, kişi tarafından kendisinde bulunmasından dolayı çok fazla rahatsızlık duyduğu, hakkında konuşmak istemediği, ahlaki değerlerine zıt olan, utanç verici ve onun için kabul edilemez olarak nitelendirilen eşcinsellik, ensest ilişkiler, çocuklar hakkında cinsellik vb. ilgili düşünceler ve imgeleri içeren obsesyon türüdür.

Geleneksel olarak bu belirtiler saf (püre) obsesyon grubu olarak tanımlansa da ilişkili zihinsel kompulsiyonlar sıklıkla eşlik eder. Bu tür obsesyonel düşünceleri olan hastalarda suçluluk ve kaygı duyguları ön plandadır.

Simetri-düzen obsesyonları ve sayma, tekrarlama, sıralama kompulsiyonları

Yapılan işlerin mükemmel, kesin, belli sayıda ya da tam ayarında, sırasıyla olması, eşyaların, nesnelere simetrik veya doğru şekilde sıralanmış ya da hazırlanmış olması şeklinde ve sıralama, düzenleme, dokunma, hafifçe vurma, ovalama, eşitleme-

hizaya sokma, düzgün ve çizgilere basmadan yürüme, tekrar tekrar okuma yazma, belli sırada ve sayıda giyip çıkarma şeklinde görülmektedir. Bu grup obsesyonları olan kişiler istedikleri düzeni sağlayamadıklarında anksiyeteden çok hoşnutsuz olurlar. Büyüsel düşünce ön planda olan hastalar hayali bir tehlikeyi önleyebilmek için düzene ihtiyaç duyar ve bu sebeple yapma-bozma ve sayma ritüellerini yaparlar [38]. Belirti grubuna sahip hastalardaki içgörü azlığı ve tedavi isteksizliği nedeniyle tedavi yanıtı kötüdür [189].

Somatik obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar

Bedensel obsesyonlar, sıklıkla kontrol etme, güvence arama davranışları ile birlikte görülmekte olup, genellikle güncel hastalıklara veya kanser, AIDS gibi hayatı ciddi tehdit eden hastalıklara devamlı yakalanma ihtimali içinde olup, korunmak için çeşitli önlemlere başvurmaktadır [128].

İstifleme obsesyon ve kompulsiyonları

Kişiler manevi değeri ya da herhangi bir kullanım alanı olmadığı halde bazı eşyaları biriktirme ihtiyacı duyar, bu eşyaları atmak yada elden çıkarmakla ilgili yoğun kaygı ve heyecan yaşarlar [190].

Diğer obsesyon ve kompulsiyonlar

Bahsedilen başlıklarda yer almayan bilme ve hatırlama ihtiyacı, belirli şeyleri söyleme ya da söyleyememe korkusu, özel anlamı olan renkler, uğurlu veya uğursuz sayılar, batıl inanışlar vb. şeklinde obsesyonlar; kişinin kendini belli nesnelere dokunmak zorunda hissettiği dokunma kompulsiyonları, zihinsel ve davranışsal ritüeller vb. şeklinde kompulsiyonlar bulunabilir .

2.1.6. Eştanı

Yapılan çalışmalarda OKB hastalarının 2/3'ünde tabloya başka bir psikiyatrik hastalığın da eşlik ettiği bildirilmiştir. Psikiyatri kliniğine başvuru sırasında hastalarda komorbidite oranlarının %48-68 olduğunu, yaşam boyu ek psikiyatrik hastalık oranlarının %86-92 arasında olduğu bildirilmiştir [191, 192].

Majör depresyon OKB hastalarda saptanan en sık komorbid bozukluktur. %85 kadar hastada major depresyon OKB'ye ikincil olarak geliştiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [193].

Bipolar bozukluk ve OKB birlikteliğinin klinik çalışmalardaki sıklık oranı % 10-35 olarak bulunmuştur [194].

Anksiyete bozuklukları OKB birlikteliğinin yaşam boyu yaygınlığı %40-60 olarak bildirilmiştir [195]. Bir çalışmada OKB ile sosyal fobi birlikteliğinin %15,6; yaygın anksiyete bozukluğu birlikteliğinin %12,2 ve panik bozukluğu birlikteliğinin %9,5 olduğu belirtilmiştir [196]. Şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtilerin sık görülmesi, ayrıca zaman zaman OKB hastalarında psikotik belirtilerin ortaya çıkması olası olup, şizofreni ile eş tanı oranının %10-12 olduğu bildirilmiştir [16]. OKB'de yaşam boyu TS yaygınlığı % 5-10 olarak bildirilirken; TS'de yaşam boyu OKB yaygınlığının %30-40 aralığında olduğu gösterilmiştir [197].

OKB hastalarında alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığının %24,1; ilaç kötüye kullanımı veya bağımlılığının %17,6 oranında görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır [198]. Kişilik bozuklukları için %9 ile %75 gibi geniş bir aralıkta komorbidite bildirilmekte olup, özellikle C kümesi kişilik bozukluklarının (kaçıngan, bağımlı, obsesif kompulsif) daha yüksek oranda görülmüştür [192].

2.1.7. Tedavi

OKB, tedavisi zor ve dirençli olarak kabul edilen bir bozukluk olmakla birlikte günümüzde çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedavide ilk basamak ilaç ve bilişsel davranışçı terapidir. Farmakoterapi ve davranışçı terapi çoğu kez bir arada kullanılmaktadır [199].

Farmakoterapi

OKB farmakoterapisinde, ilk basamak etkinliği kanıtlanmış ilaçlar seçici serotonin geri alım önleyicileri (SGİ) ve klomipramindir [200].

Fluvoksamin

OKB tedavisinde ilk kullanılan SGİ'lerden biridir [38]. Selektif bir şekilde serotonin geri alınmasını inhibe eder, bununla birlikte sigma-1 bağlanma bölgeleriyle de etkilidir. Bu özelliği ile anksiyete ve psikotik depresyonda etkili olduğu

belirtilmiştir. Alfa adrenerjik, beta adrenerjik, histaminerjik, muskarinik , dopaminerjik ve serotonerjik , nöradrenerjik reseptörlerle etkileşimi ise ihmal edilebilecek düzeydedir [201].

Fluoksetin

ABD’de 1987 yılında ilk piyasaya çıkan ve en fazla çalışma yapılan SGI fluoksetindir.

Temel fonksiyonu serotonerjik nöronların presinaptik terminallerinde serotoninin hücreye geri alımını inhibe ederek etki oluşturmak olsa da, serotonin 5-HT_{2C} reseptör antagonizması ile dopamin ve norepinefrini disinhibe etmektedir. Yüksek dozlarda klinik etki taşıyan zayıf norepinefrin geri alım inhibisyonu yaptığı görülse de, alfa-1 adrenerjik, H₁ histaminerjik, muskarinik, kolinerjik ve 5-HT₁ veya 5-HT₂ serotonerjik reseptörlerle anlamlı bir etkileşimi olmadığından yan etkileri diğer antidepresanlara göre anlamlı olarak azdır [201].

Sertralin

Esas olarak presinaptik sinir uçlarından 5-HT geri alım inhibisyonu yapar, ayrıca zayıf dopamin geri alım inhibisyonu yapar ve sigma-1 reseptörlerine bağlanır. Norepinefrin geri alımını üzerine etkisi yoktur. İyi tolere edilme sebebi alfa-1 adrenerjik, alfa-2 adrenerjik, beta adrenerjik, H₁ histaminerjik, muskarinik, kolinerjik ve 5-HT₁ veya 5-HT₂ serotonerjik reseptörlerle klinik olarak anlamlı bir etkileşiminin bulunmamasıdır [201].

Paroksetin

Diğer antidepresanlara göre serotonin geri alım inhibitör etkisi açısından en güçlü olanlardan biridir. Norepinefrin üzerine etkisi doza bağlı olarak artar. Bu etki grubun diğer üyelerinden fazla olsa da çok güçlü değildir. Düşük afinitede katekolaminerjik, dopaminerjik ve histaminerjik sistemler üzerine etki eder. M₃ reseptörü üzerine hafif etkilidir. Nitrik oksit sentaz (NOS) üzerine güçlü inhibitör etkisi bilinmektedir [201].

Sitalopram-Essitalopram

Sitalopram ve essitalopram terapötik etkisini 5-HT geri alım inhibisyonu ile sağlar. Essitalopram, sitalopramın S-enantiomeridir, daha iyi tolere edilir, R-

sitalopramdan 100 kat daha güçlüdür. Her iki ajanın da serotonerjik, alfa ve beta adrenerjik, dopaminerjik, muskarinik, histaminerjik ve benzodiazepin reseptörleri üzerine etkisi çok azdır [201].

SSGİ'lerin yan etki profili açısından güvenilirliği daha yüksek olduğu için tedavide ilk sırada, klomipramin ise yan etkileri sebebiyle ikinci sırada tercih edilir. Akut dönemde SGI lerinin 12 haftalık kullanım sonrasında OKB üzerine etkisi ortaya çıkmaktadır [5]. Tedaviye en az 1 yıl süresince devam edilmeli, tedavinin kesilmesi planlandığında yavaş yavaş doz azaltımı yapılarak kesilmelidir. Tedaviye **dirençli** hastalarda:

1. İlk seçenek tedavinin değiştirilmesi (SSGİ dozunun artırılması, başka bir SSGİ veya klomipramine geçilmesi ya da iki ilacın kombine edilmesi, intravenöz klomipramin tedavisine geçilmesi gibi),
2. Tedaviye antipsikotiklerin eklenmesi (risperidon, olanzapin, haloperidol, ketiyapin, aripiprazol),
3. Bilişsel davranışçı terapinin (BDT) tedaviye eklenmesi veya BDT'ye geçilmesi,
4. Valproat, memantin, riluzol, venlafaksin, duloksetin, reboksetin, amantadin, topiramet, pregabalın, gabapentin, N-asetilsistein, D-sikloserin, mirtazapin, agomelatin, fenelzin, trazodon, pindolol, ondansetron, nikotin, inozitol, dekstroamfetamin, kafein, triptofan gibi diğer ilaçların eklenmesi uygulanabilecek diğer tedavi seçenekleridir [202].

Tedaviye dirençli diyebilmek için o ilaç için kabul edilen en yüksek dozda, toplam en az 12 hafta tedaviye devam edilmesi gerekir. Nüksleri önlemek için tedavinin uygun dozda ortalama 2 yıl kadar devamı gerekmektedir [201]. Hastaların % 20-30'unda düşük tedavi yanıtı veya yanıtızsızlık görülmektedir [189].

İlaç dışındaki tedavi yaklaşımları

Derin Beyin Uyarımı (DBU)

Stereotaktik yöntemle özgül beyin bölgelerine uyarıcı elektrotlar yerleştirilmesi ve verilmesi esasına dayanan bu yöntemde ilgili bölgede depolarizasyon bloke edilir, nöral transmisyonu engellenir [203]. Derin beyin uyarımı ile %25 ile %100 arasında iyileşme oranları yöntemin etkinliğini araştıran çalışmalarla

gösterilmiştir [204]. İncelenen 25 yayında internal kapsül/ventral striatum bölgesine yerleştirilen elektrotlarla bilateral uyarılan hastalarda DBU'nun OKB, depresyon ve anksiyete puanlarında %50 oranında azalttığı belirtilmiştir [205].

Transkraniyal magnetik stimülasyon

Düşük frekanslı rTMS yönteminin etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks dışında suplementer motor alan ve orbitofrontal korteks alanlarının hedeflenerek yapılması önerilmiştir [206].

Cerrahi yaklaşımlar

Uygulanan yöntemler daha çok OKB patofizyolojisi ile ilişkili orbitofrontal korteks, kaudat nukleus ve anterior singulat kortekse yöneliktir. Anterior kapsülotomi ,anterior singulotomi, subkaudatraktomi ve limbik lökotomi OKB hastalarında frontal korteks ve bazal ganglionlar arası bağlantıların ayrılması için uygulanan cerrahi yöntemlerdir . Psikocerrahi kararı için hastalığın şiddeti, süreğenliği, tedaviye direnci ve işlevselliğe etkisi dikkate alınır [16].

Bilişsel davranışçı terapi

Kontrollü klinik çalışmaların sonuçları, OKB tedavisinde bilişsel davranışçı terapinin (BDT) anlamlı düzeyde etkili olduğunu tutarlı bir biçimde gösterilmiştir [207]. Tedavide özellikle kullanılan davranışçı yöntemler; maruz bırakma (exposure) ve tepki önlemedir (response prevention) [208]. Böylelikle hastanın kaygı ve sıkıntı düzeyinin azaltılıp kontrol altına alınması için kompulsyonlarının ve kaçındığı durumların aşamalı olarak üstüne gitmesi amaçlanmaktadır. Hastalarda aşırı sorumluluk duygusu, düşüncelerin aşırı önemsenmesi, belirsizliğe tahammülsüzlük, düşünceleri kontrol altında tutmaya çalışma ve mükemmeliyetçilik alanlarına bilişsel müdahaleler uygulanmaktadır [209].

Psikodinamik psikoterapi

Genellikle obsesif kompulsif kişilik bozukluğu için çok iyi sonuçlar veren dinamik psikoterapinin, OKB'deki etkinliğinin kısıtlı olduğu görülmüştür [209]. Psikodinamik psikoterapi Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan “OKB için Tedavi Rehberi” ne göre OKB belirtilerinin kişilerarası ilişkilere etkilerinin ele

alınmasında ve hastaları aydınlatarak tedaviyi kabul etmeme şeklindeki dirençlerinin aşılmasında yardımcı olabilmektedir [210].

Destekleyici psikoterapi

Destekleyici psikoterapinin bileşenleri olan empati kurma, güçlü yönleri gösterme ve öne çıkarma, hastalığın etiyojisi ile ilgili açıklamalarda bulunma ve iyileşme konusunda hastayı desteklemenin etkili olduğu gösterilmiştir [211].

2.1.8. Ayırıcı tanı

Psikiyatrik hastalıkların bazılarında obsesyon görülebilirken, kompulsiyonlar daha nadir görülmektedir. Anksiyete ve obsesyon ayırımını yapabilmek klinik pratikte zorlayıcı olabilir [212]. Ruminasyonlar ve kaçınan davranışlar OKB dışında yaygın anksiyete bozukluğunda (YAB) da görülebilmektedir. Bu düşünceler gerçek hayatla ilgili kaygıları içermesi ile OKB'den ayrılır. YAB'da obsesyonların sebep olduğu kaygıyı azaltmak için yapılan kompulsiyonlar görülmemektedir. Özgül fobide görülen belirli nesne veya duruma karşı korku tepkisi korkulan nesneden kaçınma davranışı şeklinde görülebilirken kompulsiyonlar görülmez. SAB'da görülen kaygı daha çok sosyal etkileşim olan durumlarla sınırlıdır. Güven arama ve kaçınma gibi davranışlar sosyal kaygıyı azaltmak amacıyla yapılmaktadır. OKB hastalarının %60'ında panik ataklar obsesyonlara ikincil olarak gelişmektedir. Panik bozukluk tanısı için ise tekrarlayan beklenmedik panik ataklar olması gerekir [212]. Depresyonda da ruminatif düşünceler görülebilir, ancak OKB'deki düşünceler kadar sıkıntı verici ve intruziv değildir. Beden algısı bozukluğunda belirtiler hastanın fiziki görünümüyle ilgili kaygılarıyla sınırlı kalmaktadır. Trikotillomanide kompulsif olarak saç yolma davranışı görülür, genellikle obsesyon görülmez. İstifleme bozukluğunda belirtiler, nesnelere elden çıkarmaya direnç gösterme ve onları aşırı biriktirmeye bağlıdır. Ancak OKB'de obsesyonlara kompulsif olarak gelişen biriktirme davranışları mevcutsa, OKB tanısı koyulabilmektedir. Şizofreninin özellikle prodromal döneminde stereotipler şeklinde kompulsif belirtiler görülebilir. Şizofreni hastalarının genelde obsesyon ve kompulsiyonları kontrol edebilmek için çaba harcamazlar, duygulanımları künttür [16]. Hipokondriyazis ile somatik obsesyonların ayırımında

zorlanılmaktadır. OKB’de genelde somatik obsesyonlar dışında obsesif ve kompulsif belirtiler de bulunur [212]. Obsesyon veya kompulsiyonların birlikte bulunma zorunluluğu yoktur.

2.2. Nörotrafik faktörler ve nöroplastisite

Nöroplastisite beynin vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara adaptasyon sağlayabilme kapasitesi olan koruyucu bir yanıttır. Nöroplastisite santral sinir sisteminde bulunan nöronların ve oluşturdıkları sinapsların iç ve dış uyarılara bağlı sergiledikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri göstermektedir [213]. Nöroplastisiteye bağlı nöronlarda veya belli bir bölümünde birtakım değişikliklerin meydana gelebileceği bilinmektedir. Bu değişikliklerin yeni nöron oluşumu ya da nöron ölümü, dendritlerde dallanmanın azalması veya artması, nörotrofik faktörlerde değişiklikler, beyin metabolitlerinde azalma veya artma şeklinde olduğu belirlenmiştir [214]. OKB hastalarının beyinlerinde yapısal anormalliklerin nöronal atrofi ile bağlantılı olabileceği ve nöroplastisitedeki bozulmanın etiyolojide önemli rol oynayabileceği tespit edilmiştir. Depresyon, bipolar bozukluk ve OKB hastalarında hipokampus ve prefrontal korteks hacimlerinde azalma olduğunu ve bunun nöroplastisite ile ilişkili olabileceği nörobiyolojik ve nöroanatomik çalışmalarla gösterilmiştir [34]. Yeni nöron oluşumu, nöronal farklılaşma ve nöronların hayatta kalması için gerekli olan nörotrofik faktörler büyüme faktörlerinin ailesinin bir üyesidir. Bu faktörler nöronal eksitabilite , sinaptik plastisite ve modülasyonunda önemli rol oynamaktadır [215]. Bugüne kadar tanımlanan birçok nöral büyüme faktörü vardır. Brain Derived Neurotrophic Factor (beyin kaynaklı nörotrofik faktör, BDNF), Nerve Growth Factor (sinir büyüme faktörü, NGF), Ciliary Neurotrophic Factor (siliyar nörotrofik faktör, CNTF), Neurotrophin-3,4,5 (3,4 ve 5 numaralı nörotrofinler, NT3,4,5), Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor (glial hücre dizisi kaynaklı nörotrofik faktör, GDNF), Insulin Like Growth Factor I ve II (insülin benzeri büyüme faktörü, ILGF I ve II), Fibroblast Growth Factor (fibroblast büyüme faktörü, FGF) ve Epidermal Growth Factor (epidermal büyüme faktörü, EGF) santral sinir sisteminde bulunan nörotrofik faktörlerdir [216]. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, sinir büyüme faktörü, nörotrofin 3 ve nörotrofin 4 en önemli olanlardır [217].

2.2.1. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

En fazla bulunan merkezi sinir sistemi nörotrofik faktörü BDNF'dir. Beyinde en çok bulunan nörotrofindir ve yaygın olarak nöronlardan sentezlendiği gözlemlenmiştir. Duygu ve dikkat, hafıza ve yürütücü işlevsellik gibi çeşitli bilişsel işlevlerin düzenlemesiyle ilişkili olan beyin alanları amigdala, hipokampus ve prefrontal kortekste yüksek oranda eksprese edilir [218-220]. BDNF'in beynin gelişim evresinde immatür nöronların büyüme ve farklılaşmasında, nöronların yaşamlarının sürdürülmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [221]. Hipokampal boyutta artışın, mekansal bellek ve öğrenme performansında artışın BDNF düzeylerindeki artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur [222]. Prekürsör olarak endoplazmik retikulumdan sentezlenir, golgi cisimciğinden sinyal peptit ayrılarak hücre dışına salgılanır [223]. BDNF preproBDNF olarak bilinen prekürsör protein olarak sentezlenir ve çeşitli hücre içi proteazlarla pro-BDNF'ye ayrılması sonucunda pro-BDNF hücre dışı proteazlar yoluyla olgun BDNF'ye dönüştürülür. BDNF'nin her bir formunun ters fizyolojik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Olgun BDNF tirozin kinaz reseptörü B'ye (TrkB) bağlanır. ProBDNF'nin düşük duyarlılıklı nörotrofin p75 reseptörüne sıkı bir şekilde bağlanarak c-Jun, N-terminal kinazlar, p53 ve Bax aracılığıyla apoptotik yolu aktive ettiği görülmüştür [224].

BDNF nörogenez, nöronal sağkalım ve nöral gelişimsel yolların normal olgunlaşması için önemli bir faktördür. Yetişkinlerde yalnızca sinaptik plastisite ve 21 dendritik büyüme için değil, aynı zamanda uzun süreli hafıza için de önemlidir. BDNF'nin tirozin kinazlar (Trk) ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3) , mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) ve fosfolipaz C (PLC) gibi bir dizi nörotrofik faktör reseptörlerin üzerinden etkisi bilinmektedir [225]. BDNF Trk B reseptörü üzerinden etkili olurken , NGF Trk A reseptörü ve nörotrofin 4 ve 5 (NT4/5) Trk C reseptörü üzerinden de etkili olmaktadır [226]. BDNF en fazla beyinde eksprese olunur. Ayrıca kaslar, karaciğer, pankreas, endotelial hücreler, adipoz doku, akciğer, kalp ve kan hücreleri gibi periferik dokularda da sentezlenmektedir [227]. BDNF'nin serumda büyük oranda trombositlerde depo edildiği ve belli uyaranlar sonrası salgılandığı düşünülmektedir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün kan beyin bariyerinden çift yönlü transportu mevcuttur ve serum BDNF miktarı ile santral sinir sistemindeki BDNF miktarı arasında sıkı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Kadınların erkeklerden anlamlı derecede düşük trombosit BDNF düzeylerine sahip olduğunu ve adet döngüsü sırasında bu düzeylerin değiştiği yapılan bir çalışmada belirlenmiştir [228]. Başka bir

çalışmada serum BDNF düzeylerinin belirgin mevsimsel değişim gösterdiğini, ilkbahar-yaz döneminde artan ve sonbahar-kış döneminde azalan BDNF düzeyleri olduğunu öne sürmüştür [229]. Yapılan egzersizin BDNF düzeylerini arttırdığı öğrenilmiştir [230]. Stresin duygudurum bozukluklarının gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [231]. Glukokortikoidlerin hipokampusun belirli bölgesinde BDNF mRNA'yı baskıladığını ve dendrit yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir. BDNF'nin çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Serum BDNF düzeyleri ile duygusal, motor, bilişsel semptomlar arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Obsesif kompulsif bozukluk, Major depresif bozukluk, bipolar bozukluk, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı tanılı hastaların dolaşımlarında BDNF düzeylerinde değişiklik olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [232].

2.2.2. Sitokinler

Sitokinler bağışıklık sisteminin sinyal molekülleri olarak hareket eden, organizmanın immun reaksiyonlara, enfeksiyona, inflamasyona ve hasara verdiği tepkiyi düzenleyen geniş protein grubudur [233]. Mikroorganizma, yabancı bir antijenle karşılaşma veya bir başka sitokin etkisi ile o anda sentezlenirler, depolanmazlar [11]. Mikroorganizma veya antijeni ortadan kaldıran hücrelerin aktivasyonunu sağlar, doğal immun yanıtta esas olarak dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilirler. Edinsel immün yanıtta ise çoğunlukla CD4+ hücreler olmak üzere T hücreleri tarafından salgılanırlar, mikroorganizma veya antijene immün yanıtta görevli lenfositlerin büyüme-gelişmesinde rol oynarlar. Sitokinler ayrıca kemik iliğinde periferik kana çıkacak öncül hücrelerin gelişimini düzenlerler [234]. Sitokinlerin immun yanıtlarda farklı rolleri ve farklı özelliklere karşılık ayrıcalıklı etkinlikleri vardır.

Kemokinler, interferonlar (IFN), interlökinler (IL), lenfokinler ve tümör nekroz faktörleri (TNF) bu haberci molekül grubunu oluşturmaktadır [235]. TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 proinflamatuvar, IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-13 antiinflamatuvar, IL-8 ise hem pro hem de antiinflamatuvar sitokinler grubu olarak sınıflandırılmaktadır [236]. Çözünbilir (soluble) sitokin reseptörleri ise sitokin sinyal akışını düzenleyen immün yanıt ve inflamasyonun önemli kısmıdır [4]. TNF- α , IL-1, IL-6 akut

inflamasyonda rolü olan başlıca sitokinlerdir. İnterferon- γ (IFN- γ) ve IL-12 ise kronik inflamasyonda önemi olan sitokinlerdir [237].

Sitokinler yardımcı T hücrelerinden üretilir ve işlevsel profiline göre yardımcı T hücresi 1 (Th1) ve yardımcı T hücresi 2 (Th2) sitokinleri olarak sitokinler iki geniş kategoriye ayrılır. Yardımcı T hücresi 1 (Th1) sitokinleri IFN- γ , TNF- α ve IL-12 örneklerini içerir ve genellikle hücresele bağışıklık tepkilerine aracılık eder. Yardımcı T hücresi 2 (Th2) sitokinleri IL-4, IL-5 sitokin üretimini içerir ve antikor-aracılı bağışıklık tepkilerini geliştirir [238]. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), eş tanılı tıbbi hastalıklar, tıbbi tedavinin sitokin ve çözümlü sitokin reseptör düzeylerini etkilediği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir. Ayrıca sitokin veya sitokin reseptör seviyelerinin klozapin, lityum ve benzodiazepinler ile tedavi edilen hastalarda belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir [239]. Sitokinlerin beyne ulaşmaları;

1. Sitokinlerin kan-beyin bariyerinden yoksun sirküventriküler alandan beyin hücrelerine pasif taşınımı,
2. Sitokinlerin serebral vasküler endotelyuma bağlanarak prostaglandin ve nitrik oksit gibi ikincil taşıyıcıların üretimini artırması,
3. Sitokinlerin taşıyıcı aracılığıyla kan-beyin bariyerinden taşınması ,
4. Sitokinlerin serbest bırakıldığı bölgelerde periferel duyu sinir uçlarında aktivasyon yapması yolları ile gerçekleşmektedir [240].

Periferel sitokinler aktif taşınma dışında koroid pleksus bölgeleri yoluyla da kan-beyin bariyerini geçebilmektedir [241]. Sitokinlerin beyin faaliyetinde yer alabilmeleri için her zaman doğrudan veya dolaylı olarak beyne ulaşmaları gerekmediği, çoğunun merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan mikroglialar tarafından sentezlenerek salınabileceği gösterilmiştir [242]. Ayrıca mikroglial aktivasyonun duygudurum bozukluklarında kronik ve akut olarak arttığı bilinmektedir [243]. Beyin, doku hasarına veya beyin enfeksiyonlarına cevap olarak aktive olan mikroglia adı verilen yerleşik makrofajlardan zengindir. Mikrogliaların beyinde nöronal aktivite ve kritik değişiklikleri ilk tespit eden hücreler olduğu bilinmektedir [244]. Klasik M1 (ilk savunma hattı) ve alternatif M2 (antiinflamatuvar, bazen de nöroprotektif olarak da adlandırılmaktadır) olarak iki tipe ayrılmaktadır. M2 fenotipinde mikroglial

aktivasyonda antiinflamatuvar sitokinlerin ve nörotrofik faktörlerin üretimi ve salınımının arttığı belirlenmiştir. M2 fenotipindeki mikroglialar beyindeki hasarlı hücre dışı matriksin onarımı ve yeniden yapılandırılmasında rol oynayan sitoaktif faktörlerin üretiminde rol oynar [245]. M1 fenotipi mikroglial aktivasyonun ise enfeksiyonları temizleyen ve dokuları onarabilen bir dizi proinflamatuvar sitokinin sentezine yol açtığı gösterilmiştir. Aktif mikroglialardan salınan TNF- α ve IL-1 β 'nin yüksek düzeylerde nöronların yaralanmasına neden olduğu bildirilmiştir [41].

Sitokinler endokrin sistemdeki klasik hormonlara benzer özellikleri olduğundan hormon olarak da kabul edilebilir. Sitokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri mevcuttur. İmmün sisteme ait hücreler tarafından salgılanırlar ve farklı işlevleri vardır. Sitokin reseptörleri ve sitokinler arasındaki etkileşim sitokinlere verilen fizyolojik tepkinin kilit bir bileşenidir [242].

TNF- α : Makrofajlar bir enfeksiyon tespit ettiğinde bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini ve diğer doku hücrelerini uyarmak için TNF salgırlar ve iltihaplanmaya sebep olurlar. TNF- α sadece periferel monositlerden salgılanmaz , astrositlerden ve nöronlardan da salgılanır ve beyinde spesifik TNF- α reseptörleri mevcuttur [246]. Apoptotik hücre ölümünü, kaşeksiyi, ateşi, inflamasyonu tetikler , IL-1 ile IL-6 üreten hücreler yoluyla sepsise yanıt verir ve tümörögenezi ve viral replikasyonu baskılar. TNF- α , sistemik immün hastalıklarda hipotalamik hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin modülasyonunda da önemlidir [247] .

IL-1: IL-1 hemen hemen tüm hücreleri ve organları etkiler ve otoinflamatuvar, otoimmün, enfeksiyöz ve dejeneratif hastalıkların önemli sitokini olarak bilinmektedir [246]. Merkezi sinir sistemi üzerinden ateşi yükselten endojen pirojendir ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin stimülasyonunu sağlar. IL-1, nötrofillerin ve makrofajların etkisini güçlendiren bir sitokindir [248]. IL-1, inflamasyonun ana düzenleyicisidir, çeşitli doğal immün süreçleri kontrol etmektedir. Ek olarak, IL-1'in meme kanserinde rol oynadığı bilinmektedir [248]. IL-1 bir aile olarak tanımlanmış olup, genellikle a zinciri olarak adlandırılan bir ligand bağlanma zincirine bağlanmaktadır. Farklı genler tarafından kodlanan, aynı reseptöre (IL-1R1) bağlanan ve benzer biyolojik özelliklere sahip olan IL-1 α ve IL-1 β en çok çalışılanlardır. IL-1 α öncüsü aktiftir ve enflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin bir silsilesini hızla başlatarak bir "alarm" şeklinde rol üstlenir. IL-1 β , TLR(toll like reseptörü)'ye yanıt olarak kan

monositleri, doku makrofajları, aktive edilmiş tamamlayıcı bileşenler, deri dendritik hücreleri ve beyin mikroglia gibi hematopoetik hücreler tarafından, diğer sitokinler (TNF- α gibi) ve IL-1'in kendisi tarafından üretilir. IL-1 otoimmün hastalıklardan AİDS, amiloidoz, FMF, periyodik ateş sendromları, Romatoid Artrit, Tip 2 Diabet, Üveit, Perikardit, Behçet hastalığı, Gut, Kondrokalsinozis, Sjögren Sendromu, İnterstisyel Akciğer hastalıkları, Still hastalığı gibi hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [249].

IL-1 β : IL-1 β prohormon olarak monosit ve doku makrofajları, nötrofil ve B lenfosit, endotel hücreleri gibi çeşitli birçok hücreden salgılanır [250]. Bunun dışında santral sinir sisteminden (SSS) migraglialardan da sentezlenir [251]. IL-1alfa ve IL-1beta olmak üzere iki farklı polipeptitten oluşmaktadır. IL-1 β öncüsü, olgun IL-1 β oluşturmak üzere sitozolik kaspaz 1 (IL-1 β dönüştürücü) tarafından bölünür. Bu sitokin, enflamatuar yanıtta önemli bir rol oynar ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücrel aktivitelere katılır. IL-1 β 'nın otoimmün inflamasyonun modülasyonunda da rol aldığı gösterilmiştir. IL-1 β , ICAM ,VCAM gibi endotelyal adezyon moleküllerinin salınımını artırır ve bu da dokulardaki inflammatuar yanıtın artmasına neden olur [232]. T hücre bağımlı antikorların üretilmesinde önem taşır [252, 253]. Proinflammatuar etkisinin yanında akut faz reaksiyonunu uyararak anti-inflamatuar yanıtta da neden olabilir [254].

İnterlökin 2: IL-2, T lenfoistlerin çoğalmasında, T lenfositlerin çeşitli alt tiplere farklılaşmasında etkili olduğu bilinen , canlılığını korumasında rol oynayan bir sitokindir. Başlıca olarak aktive T lenfositlerden, bunun dışında uyarılmış dendritik hücreler ve “natural killer” (NK) hücreler tarafından da üretilirler. Diğer sitokinlerin T lenfositlerden üretimini artırıcı etkisi bilinmektedir. Aynı zamanda hücrelerin çoğalmasının sitolitik aktivite artışına sebep olduğu B lenfositleri ve NK hücrelerini uyararak , B lenfostilterden antikor üretimini etkilediği düşünülmektedir [255]. IL 2, regulatuar T lenfosit (Treg) hücrelerin farklılaşması ve canlılığını korumasını sağlamaktadır. T hücrelerinin Th17 ye dönüşümü üzerine sınırlayıcı etkisi de bilinmektedir [256]. Bu sitokin T lenfostilerin korumasını sağlayacak yolları uyardığı zaman immun yanıt sonlanırken apoptozla ilişkili Fas ekspresyonunu stimule ederek lenfositleri apoptoz için hazırlar.

IL-6: IL-6, stres tarafından indüklenebilmektedir. Çözünür IL-6 reseptörü / transdüksiyon mekanizması vasıtasıyla proinflamatuvar işlevlere yön verir [257]. IL-6 sinyal transdüksiyon mekanizması, proinflamatuvar işlevin yanında hematopoez, immün regülasyon, onkogeneizde de rol oynamaktadır [258]. IL-6 tipi sitokin sinyallemedeki herhangi bir anormallik, çeşitli kanser türlerini (multiple myelom, prostat kanseri vb) ve çeşitli bozuklukları (romatoid artrit ve crohn gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, post menopozal osteoporoz, akut sepsis, koroner arter hastalığı, multiple skleroz) indükleyebilmektedir [259].

IL-17: Homodimerik yapıda bir glikoproteindir. IL-17 sitokinler içinde yeni çalışmalar yapılmaya başlanan bir gruptur. 5 sitokin alt grubu tanımlanmıştır: IL-17A, IL-17 B, IL-17 C, IL-17 D, IL-17 E (IL-25), IL-17 F. IL-17'nin T lenfositlerden salgılanmasının yanında yapılan çalışmalarda makrofajlar, dentritik hücreler ve NK hücrelerden de salınabildiğini gösterilmiştir [260]. İnterlökin-17, proinflamatuvar bir sitokin olup mikrobiyal enfeksiyonlara karşı hücre savunmasında görev almaktadır. Otoimmün hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar olaylarda da rolü vardır. Multipl skleroz gibi SSS'nin T hücre ilişkili otoimmün hastalıklarında Th17 önemli rol oynadığı öne sürülmüştür [260]. IL-17 ayrıca kan beyin bariyerini etki ederek inflamatuvar hücrelerin geçişini kolaylaştırmaktadır. Özellikle Th17 hücrelerinin geçişini arttırarak nöronal hasara yol açtığı öne sürülmüştür [261].

2.2.3. OKB ve BDNF:

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), büyüme faktörü nörotrofin ailesinin bir üyesidir ve sinir gelişiminde önemli işlevlere sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki BDNF ile çocukluk çağı OKB'si arasındaki ilişki araştırılmış ve OKB hastalarında kontrollere göre daha yüksek BDNF düzeylerini gösterilmiştir [12].

2.2.4.OKB ve sitokinler:

Çalışmalar, psikososyal stresörler, travma ve diğer bulaşıcı ve enflamatuvar süreçler gibi belirli çevresel tetikleyicilerin, serotoninergic ve dopaminergic sistemleri, katekolamin modülasyonunu ve glutamat yollarını etkileyecek şekilde gen ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir. Bu değişikliğin çeşitli epigenetik mekanizmalar yoluyla meydana geldiği ve kortiko-striato-talamo-kortikal bilgileri işleyen devrelerde değişiklikler yoluyla OKB semptomlarına neden olabileceği

düşünülmektedir [3]. Yapılan çalışmalarda spesifik sitokinlerin nörotransmitterlerin sentezi, salımı ve geri alımı üzerinde bir etkisi olabileceğini gösterilmiştir [4]. Farklı immünolojik mekanizmalar arasında mikrogial disfonksiyon ve otoimmün yanıtları olan bazı hastalarda immün sistemin OKB'nin patogenezinde rol oynayabileceğine dair biriken kanıtlar vardır.

Bazı çalışmalar, OKB'si olan kişilerde, esas olarak pro-inflamatuar sitokin ve anti-nöronal antikor seviyelerinde olmak üzere çeşitli immünolojik anormallikler tanımlamıştır [1].

TNF- α , makrofajlar ve dolaşımdaki monositler tarafından üretilir merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. OKB'si olan çocukların, depresyon ve anksiyete seviyeleri gibi potansiyel karıştırıcılardan bağımsız olarak, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum TNF- α seviyelerine ve daha düşük IL-12 serum seviyelerine sahip olduklarını göstermiştir [12].

Merkezi sinir sistemindeki artan IL-6 seviyesi, serotonin ve dopamin sentezinde bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin seviyelerinin azalması ile ilişkilendirilmiştir ve bu da serotonin ve dopamin seviyelerinin düşmesine neden olmuştur. Ayrıca, IL-1 β , TNF- α ve IFN-y 'nın, astrositlerden glutamat salınımını arttırdığı bildirilmiştir [4]. IL-1 β ile ilgili olarak, bazı çalışmalar çocuklarda veya yetişkinlerde IL-1 β seviyeleri için hasta ve kontrol grubu arasında hiçbir fark olmadığını göstermektedir [12].

Bazı meta-analizler OKB'nin sağlıklı kontrollere kıyasla plazma IL-1b'yi düşürdüğünü ve anti-bazal gangliyon antikorlarını artırdığını doğrulamıştır [4, 13]. Brambilla ve ark. yetişkinlerde bu bağışıklık belirtecinin daha düşük serum seviyelerini göstermiştir. Bununla birlikte, yetişkinler üzerinde iki farklı çalışma ve çocuklar üzerinde yapılan bir çalışma, OKB'de IL-1 β ' nin düşük düzeyde olduğuna dair bulgular yayınlamıştır [4, 14] .

IFN-y ve tümör nekroz faktörü-alfa TNF- α 'nın, serotonin öncüsü olan triptofanı tüketerek beyin serotonin seviyelerini azaltan indolamin 2,3 dioksijenaz enzimini aktive ettiği bildirilmiştir. Yetişkin OKB hastaları ile yapılan bir çalışmada, IL-1, TNF- α seviyeleri anlamlı derecede yüksek ve IL-2, IL-6 seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuş, IL-4, IL-10 ve IFN-y seviyelerinde hiçbir farklılık gözlemlenmemiştir [3].

IL-17, Th17'den türetilmiş bir sitokindir, Th17 hücreleri, hücre dışı patojenlere karşı savunmada önemli roller oynar ve proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanmasını tetikleyerek ve nötrofil proliferasyonunu ve kemotaksisi indükleyerek enflamatuvar tepkileri kontrol eder, kan-beyin bariyerini etkileyerek inflamatuvar belirteçlerin geçişini artırarak nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, IL-17'nin çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiolojisinin aydınlatılmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Natalia Rodriguez ve ark yaptığı çalışmada, OKB'si olan çocuklarda kontrollere kıyasla daha yüksek serum IL-17 seviyeleri göstermiş. Ancak OKB semptomlarının süresi ve şiddeti ile serum IL-17 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır [1]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, OKB ve kontrol grubu arasında serum IL-17, IL-1 β ve TGF- β seviyeleri için anlamlı bir fark bulunmamıştır ama başka bir makale OKB'si olan çocuklarda kontrollere kıyasla artmış serum IL-17 seviyeleri bildirilmiştir [12]

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje no: 20210212) ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.12.2020 tarihinde 16/10 karar no ile onaylanmıştır. Çalışmaya katılmadan önce her bir katılımcıya çalışmada yapılacak işlemler ayrıntılı bir şekilde anlatılmış ve gönüllü olur formu alınmıştır.

3.1. Katılımcılar

Çalışmamız prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Nisan 2021 – Kasım 2021 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, DSM-5 kriterlerine göre tanısı konmuş olan 85 OKB hastası (27 ilaçsız , 31 hafif düzeyde , 27 dirençli) ve 35 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 120 katılımcı dahil edilmiştir.

Yapılacak işlemler konusunda katılımcılar ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Görüşmeye, sosyodemografik ve klinik bilgilerin yer aldığı veri formları doldurularak başlanmıştır. Çalışmaya devam eden katılımcılara yine araştırmacı tarafından kalıntı belirti düzeyi ile hastalık şiddetinin anlaşılması amacıyla Y-BOKÖ (Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği), Maudsley Obsesif Kompulsif Belirti Ölçeği (MOKÖ), Hamilton Anksiyete Derecelendirme (HADÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçekleri (HDDÖ) uygulanmıştır. Hastalarla yapılan klinik görüşme ve uygulanan ölçekler sonrasında nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile ilişkili parametrelerin incelenmesi (BDNF , hücre içi sitokinler (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17) amacıyla bir tüp venöz kan alınmış, araştırma laboratuvarında santrifüj edilip ayrılmış ve bu serum örnekleri ticari olarak alınan ELISA kitleri ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Aynı zamanda BDNF ve IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerini karşılaştırılmış ve bu parametrelerin düzeylerinin tedaviden nasıl etkilendiği ve hastalığın şiddeti/seyri ile ilişkili olup olmadığı , dirençli OKB'de prognoz üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

3.1.1. Olguların seçim ölçütleri

3.1.1.1. Dahil olma ölçütleri

Hasta grubu

Dirençli OKB hastaları için araştırmaya dahil edilme ölçütleri:

- En az altı aydır tedavi (en az altı hafta aralıklarla iki SGİ ve/ veya klomipramin ve/veya antipsikotik ekleme tedavisi) gören, ancak semptomlarda tam remisyon sağlanamayan
- 18-65 yaş arasında
- $BMI \leq 30$
- Zeka geriliği , sigara , alkol ve/veya madde bağımlılığı, bipolar bozukluk, şizofreni, diğer psikotik bozuklukların olmayan
- Çalışmaya katılmaya onay veren hastalar dahil edilmiştir.

Tam remisyon sağlanamayan hafif belirtili olan OKB hastaları için araştırmaya dahil edilme ölçütleri:

- Tedavinin başlangıcından beri tek ilaçla (SGİ) tama yakın iyilik hali olan
- 18-65 yaş arasında
- $BMI \leq 30$
- Zeka geriliği , sigara , alkol ve/veya madde bağımlılığı, bipolar bozukluk, şizofreni, diğer psikotik bozuklukların olmayan
- Çalışmaya katılmaya onay veren hastalar dahil edilmiştir.

İlaçsız olan OKB hastaları için araştırmaya dahil edilme ölçütleri:

1. Son 6 ayda ilaç kullanmayan veya hiç ilaç kullanımı olmamış OKB tanısı alan
2. 18-65 yaş arasında
3. $BMI \leq 30$
4. Zeka geriliği , sigara , alkol ve/veya madde bağımlılığı, bipolar bozukluk, şizofreni, diğer psikotik bozuklukların olmayan
5. Çalışmaya katılmaya onay veren hastalar dahil edilmiştir.

Kontrol grubu gönüllüleri için dahil edilme ölçütleri:

1. 18-65 yaş arasında olan
2. Ek psikiyatri dışı ve psikiyatrik hastalığı olmayan
3. Çalışmaya katılmaya onay veren sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

3.1.1.2. Dışlama ölçütleri

1. Genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalığın bulunan (beyin tümörü, beyin travması, serebrovasküler hastalıklar, epilepsi, akut veya yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon), demans, nörodejeneratif ve demiyelizan hastalıklar (MS, ALS, Parkinson) , otoimmün hastalıklar , yakın zamanda geçirilmiş ameliyat, kanser
2. Gebelik , emzirme
3. BKİ > 30
4. Zeka geriliği , sigara , alkol ve/veya madde bağımlılığı, bipolar bozukluk, şizofreni, diğer psikotik bozuklukların olan
5. Çalışmaya katılmaya onay vermeyen bireyler dışlanmıştır

3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Özellikler Veri Formu

Çalışmanın amacına yönelik olarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuş OKB tanılı hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile hastalık başlangıç yaşı, süresi, şu anda kullanmakta oldukları ve geçmişte kullandıkları tedaviler, ek tanılı psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalıklar, ailede OKB öyküsü, alkol/sigara/madde kullanım durumları gibi klinik değişkenleri içeren sosyodemografik ve klinik veri formu tüm katılımcılara uygulandı.

3.2.2. Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği (Y- BOKÖ)

Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği (Y-BOKÖ), obsesif kompulsif belirtilerin nitelik ve şiddetini derecelendirmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (Goodman ve ark 1989). Görüşmeci tarafından uygulanır. Ondokuz maddeden oluşur ancak toplam puan ilk 10 madde kullanılarak hesaplanır. Obsesyonlar ilk beş madde ile, 49 kompulsiyonlar ise 6-10. maddeler ile değerlendirilir. Her soruya 0–4 arasında puan verilir. Toplam puan 0–40 arasındadır. Tablo 1’de Y-BOKÖ’un semptom şiddetine göre derecelendirmesi yapılmıştır. Karamustafalıoğlu ve

arkadaşları tarafından Y-BOKÖ ölçeğinin Türkçeye uyarlanması ve geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Karamustafalıoğlu, Üçısık ve Ulusoy 1993). Bu çalışmada Y-BOKÖ; tüm hasta gruplarına ve kontrol grubuna uygulandı.

Tablo.3.1. Y-BOKÖ-nün semptom şiddetine göre derecelendirilmesi

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

3.2.3. Maudsley obsesif kompulsif belirti ölçeği (MOKÖ)

Hodgson ve Rachman tarafından (1977) geliştirilmiştir. Hastada obsesif kompulsif belirtilerin türü ve yaygınlığını ölçmek için kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeğidir. Sağlıklı denekler ve psikiyatrik hasta grubuna uygulanabilir. Toplam 4 alt ölçek ve 37 madde içermektedir. Doğru/yanlış türü yanıtlama ile ölçüm sağlamaktadır. Ölçeğin orijinali 30 maddeden oluşmaktadır ve Türkçe formunun çalışmasında MMPI'dan 7 madde eklenmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Neşe Erol ve Işık Savaşır (1988) tarafından yapılmıştır. Ölçekte her “evet” cevabı 1 puan, hayır cevabı “0” puandır. Kararsız kalınan sorularda “evet” cevabını işaretlenmelidir.

- 0-12 puan arası: Psikiyatrik muayene ile obsesif kompulsif bozukluk saptanma ihtimali var ama düşük,
- 13-17 puan arası: Psikiyatrik muayene ile obsesif kompulsif bozukluk saptanma ihtimali var,
- 18 puan ve üstü: Psikiyatrik muayene ile obsesif kompulsif bozukluk saptanması ihtimali yüksek.

3.2.4. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)

Hamilton tarafından, depresyon tanısı almış hastalarda, depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. 17 maddeli olarak geliştirilen ölçege sonraki yıllarda bazı maddeler eklenerek 21 ve 24 maddeli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır .

3.2.5. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ)

Anksiyete düzeyi ve belirti dağılımı belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır (Hamilton ve ark. 1959). Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. (1998) tarafından yapılmıştır. Uygulayıcı, 14 maddeden oluşan ölçekte her belirti için ayrıca belirlenmiş 0 ile 4 arasında puanlama yapar. Toplam puan aralığı 0-56 arasındadır. 1,2,3,5 ve 6. maddeler psişik alt puan ve 4,7,8,9,10,11,12,13. maddeler somatik alt puanlar olarak hesaplanır.

3.2.6. Biyokimyasal parametreler

3.2.6.1. Kan örneğinin toplanması

Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam veren, obsesif kompulsif bozukluk tanılı 85 hasta ile sağlıklı 35 gönüllüden psikiyatri kliniğinde görevli bir hemşire tarafından kübital venden jelli biyokimya tüpüne kan alındı. Kanlar 25 dakika içinde pıhtılaştıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve alikotlanıp, çalışma tamamlanıncaya kadar -80°C'de saklandı.

3.2.6.2. Örneklerin incelenmesi

Oda sıcaklığında çözündürülen serum örneklerinde BDNF, IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IL-17 düzeyleri ticari olarak satın alınan ELISA kitleri ile spektrometrik yöntemler ile ölçülmüştür.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile incelendi, normal dağılıma sahip özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanıldı. Ayrıca sayısal verilerin 2 den fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve Duncan ikili karşılaştırma testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Korelasyon katsayısı 0.8-1 arasında ise çok güçlü ilişki, 0.6-0.8 arasında değerler alıyorsa güçlü ilişki, 0.4-0.6 arasında değerlerde ise orta şiddet ilişki 0.2-0.4 arasında ise de zayıf düzeyde ilişkiyi göstermektedir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Bu çalışmaya dahil edilen 27 ilaçsız, 31 hafif belirtili, 27 dirençli hasta ve 35 kontrol olmak üzere toplam 120 bireyin demografik özellikleri tablo 4.1’de görülmektedir. Bireylerin yaş ortalamasının $34,64 \pm 11,26$ yılıdır. Katılımcıların bireylerin toplam içinde oranının %31,7’ sinin erkek olduğu, evlilerin sayısının ise toplamın içinde %48,3 olduğu görüldü. Katılımcıların %39,5’inin yüksek okul mezunu, %37’sinin lise mezunu olduğu, %18,3’ünün kronik hastalığa sahip olduğu, %64,2’inin ise ek psikiyatrik hastalığı olduğu görüldü.

Tablo 4.1: Grupların sosyodemografik özellikleri

		n (%)
Cinsiyeti	Kadın	82 (68,3)
	Erkek	38 (31,7)
Yaş ort±SS (M)		34,67±11,26 (34,5)
Yaş grupları	18-25	34 (28,3)
	26-35	29 (24,2)
	36-45	31 (25,8)
	45+	26 (21,7)
Medeni durumu	Evli	58 (48,3)
	Bekar	54 (45)
	Boşanmış	8 (6,7)
Eğitim	İlköğretim	28 (23,5)
	Lise	44 (37)
	Yüksek okul	47 (39,5)
Ek psikiyatrik rahatsızlık var mı	Var	77 (64,2)
	Yok	43 (35,8)
Grup	Hafif	31 (25,8)
	Ağır dirençli	27 (22,5)
	İlaçsız hasta	27 (22,5)
	Kontrol	35 (29,2)
Toplam		120

SS: Standart Sapma M: Medyan

4.2. Grupların Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin gruplarda dağılımı tablo 4.2’de sunulmuştur. Cinsiyet yaş grubu, medeni durum eğitim ve ek psikiyatrik rahatsızlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklar görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hafif belirtili (31)	Dirençli (27)	İlaçsız (27)	Kontrol (35)	Ki kare	p
Cinsiyeti						
Kadın	21 (67,7)	20 (74,1)	18 (66,7)	23 (65,7)	0,56	0,905
Erkek	10 (32,3)	7 (25,9)	9 (33,3)	12 (34,3)		
Yaş						
18-25	12 (38,7)	6 (22,2)	8 (29,6)	8 (22,9)	15,06	0,089
26-35	10 (32,3)	5 (18,5)	9 (33,3)	5 (14,3)		
36-45	3 (9,7)	7 (25,9)	8 (29,6)	13 (37,1)		
45+	6 (19,4)	9 (33,3)	2 (7,4)	9 (25,7)		
Medeni durumu						
Evli	12 (38,7)	14 (51,9)	12 (44,4)	20 (57,1)	8,61	0,197
Bekar	14 (45,2)	11 (40,7)	14 (51,9)	15 (42,9)		
Boşanmış	5 (16,1)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0)		
Eğitim						
İlköğretim	6 (20)	11 (40,7)	6 (22,2)	5 (14,3)	7,95	0,242
Lise	14 (46,7)	8 (29,6)	9 (33,3)	13 (37,1)		
Yüksek okul	10 (33,3)	8 (29,6)	12 (44,4)	17 (48,6)		

4.3. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Katılımcıların klinik özelliklerinin gruplarda dağılımı tablo 4.3’de sunulmuştur. Ailede OKB görülme sıklığı ve ek psikiyatrik rahatsızlık gözlenme bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklar görülmedi ($p>0,05$). OKB görülme sıklıkları, son bir ay ilaç kullanımı, obsesyon, kullanılan ilaç türü bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklar gözlemlendi. Tedaviye dirençli bireylerde 10 yıldan fazla süredir OKB gözlenirken hafif gruptaki bireylerde 1-5 yıl ilaçsız bireylerde ise daha çok 5 ila 10 yıldır OKB gözlemlendiğine rastlandı. Hafif ve ağır gruptaki bireylerin tümünde son bir aydır ilaç kullanımı ve obsesyon gözlemlendi.

Hafif grupta SGİ ilaç kullanımı sık görülürken ağır dirençlide diğer çoklu ilaç kullanımlarına rastlandı.

Tablo 4.3. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hafif belirtili	Dirençli	İlaçsız	Kontrol	Ki kare	p
Kaç yıldır OKB						
0-1 yıl	4 (12,9)	5 (18,5)	9 (33,3)	.	19,31	0,004
1-5 yıl	13 (41,9)	3 (11,1)	6 (22,2)	.		
5-10 yıl	5 (16,1)	3 (11,1)	8 (29,6)	.		
>10 yıl	9 (29)	16 (59,3)	4 (14,8)	.		
Son bir ayda ilaç kullanımı						
Evet	31 (100)	27 (100)	0 (0)	0 (0)	85,00	0,001
Hayır	0 (0)	0 (0)	27 (100)	35 (100)		
Obsesyon						
Var	31 (100)	27 (100)	25 (92,6)	17 (48,6)	43,72	0,001
Yok	0 (0)	0 (0)	2 (7,4)	18 (51,4)		
İlaç adı						
SGİ	31 (100)	0 (0)	.	.	58,01	0,001
SGİ ve antipsikotik	0 (0)	16 (59,3)	.	.		
klomipramin ve antipsikotik	0 (0)	2 (7,4)	.	.		
SGİ ve klomipramin ve antipsikotik	0 (0)	9 (33,3)	.	.		
Ailede okb						
Var	17 (54,8)	16 (59,3)	16 (59,3)	0 (0)	0,16	0,924
Yok	14 (45,2)	11 (40,7)	11 (40,7)	35 (100)		
Ek psikiyatrik rahatsızlık						
Depresyon	1 (3,2)	1 (3,7)	2 (7,4)	0 (0)	66,93	0,001
Anksiyete	6 (19,4)	2 (7,4)	7 (25,9)	6 (17,1)		
Anksiyete+Depresyon	8 (25,8)	22 (81,5)	16 (59,3)	0 (0)		
Ek psikiyatrik hastalık yok	16 (51,6)	2 (7,4)	2 (7,4)	29 (82,9)		

4.4. Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek değerleri gruplar arasında karşılaştırılıp sonuçları tablo 4.4’de sunuldu. Ölçeklerin tümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlandı (p=0,001). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen Y-BOKÖ değerlerinin, hafif, ağır dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenen Y-BOKÖ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Aynı zamanda hafif düzeydekilerin Y-BOKÖ değerleri ağır dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenenlere göre anlamlı düzeyde

düşük iken ağır dirençlilerin Y-BOKÖ değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek düzeyde görüldü. MOKÖ ve HADÖ, HDDÖ ölçek değerinde de benzer sonuçlar elde edildi.

Tablo 4.4. Grupların ölçek puanlarının karşılaştırılması

Ölçekler	Hafif belirtili	Dirençli	İlaçsız	Kontrol	F	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS		
Y-BOKÖ	^B 12,81±4,22	^D 29,81±4,3	^C 27,52±4,41	^A 3,74±1,87	332,53	0,001
MOKÖ	^B 12,68±4,59	^D 24,78±4,72	^C 22,04±3,51	^A 5,11±2,67	163,58	0,001
HDDÖ	^B 5,1±3,43	^C 11,96±5,22	^C 10,3±4,05	^A 2,97±1,82	39,49	0,001
HADÖ	^A 5,87±3,9	^B 12,67±6,03	^B 12,3±4,51	^A 4,31±2,26	30,97	0,001

SS:Standart sapma ^(A,B,C,D) Üst indislerindeki farklı harfler ANOVA post hoc testi (LSD) istatistiksel anlamlılığı ($p<0,05$) ifade etmektedir.

Y-BOKÖ: Yale Brown obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

MOKÖ : Maudsley obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği;

HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği.

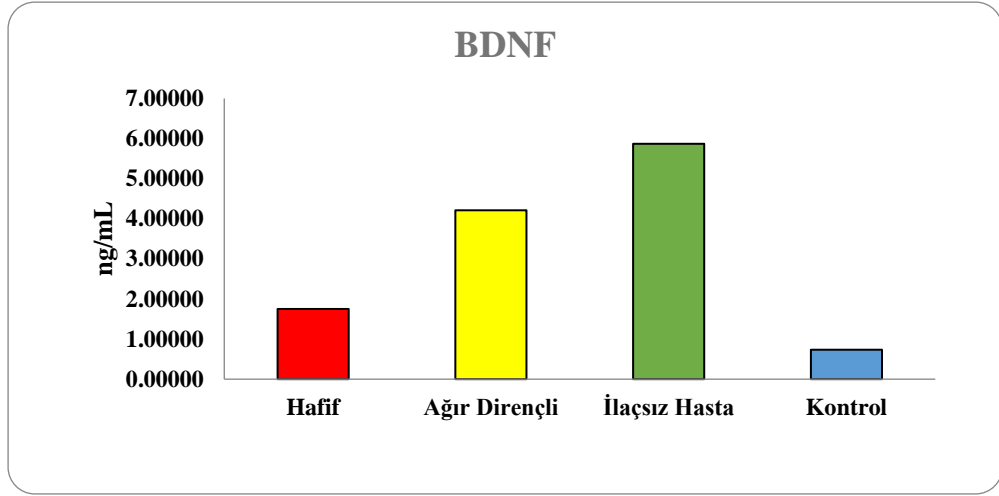
4.5. Grupların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

İnflamasyon parametreleri gruplar arasında karşılaştırılıp sonuçları tablo 4.5’de sunuldu. İnflamasyon parametrelerinin tümünde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılara rastlandı ($p=0,001$). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen BDNF ortalamalarının, hafif, ağır dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenen BDNF ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük düzeyde olduğu görüldü. Aynı zamanda hafif düzeydekilerin BDNF değerleri ağır dirençli ve ilaçsızdakilerde gözlenenlere göre anlamlı düzeyde düşük iken ilaçsız hastalarda görülen BDNF değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek düzeyde idi. Diğer tüm parametre değerinde de benzer sonuçlar elde edildi.

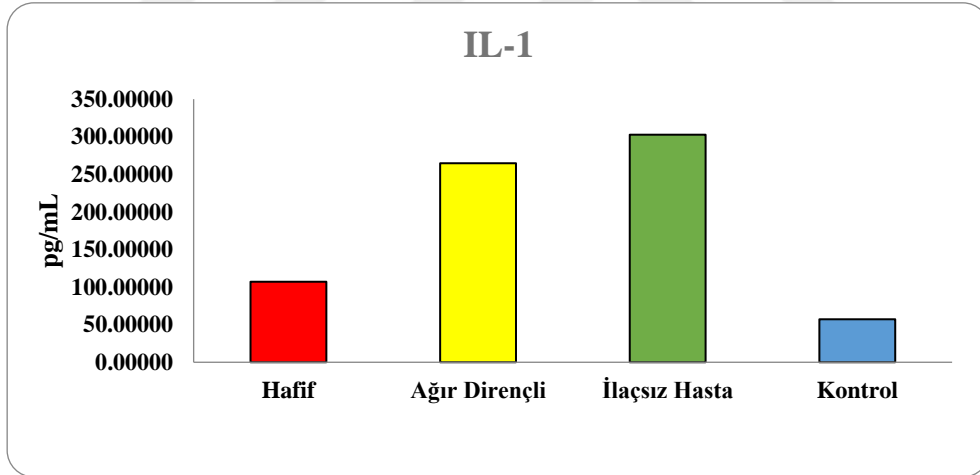
Tablo 4.5. Grupların inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması

	Hafif belirtili Ort±SS	Dirençli Ort±SS	İlaçsız Ort±SS	Kontrol Ort±SS	F	p
BDNF	^B 1,75±0,67	^C 4,21±1,27	^D 5,87±1,71	^A 0,73±0,19	142,98	0,001
IL-1	^B 107,11±11,75	^C 264,73±37,14	^D 302,69±76,07	^A 57,18±13,44	252,79	0,001
IL-2	^B 264,22±17,96	^C 723,13±198,51	^C 736,64±142,2	^A 124,11±41,55	214,61	0,001
IL-1β	^B 509,58±145,16	^C 1045,02±73,25	^D 1143,99±157,86	^A 390,59±87,83	295,13	0,001
TNF- α	^B 117,29±19,99	^C 223,7±94,15	^D 273,67±101,92	^A 18,84±8,6	89,65	0,001
IL-6	^B 86,16±20,87	^C 209,91±94,12	^D 263,4±106,51	^A 19,49±5,92	72,25	0,001
IL-17	^B 112,48±26,53	^C 225,88±105,81	^D 283,85±98,22	^A 18,31±6,9	88,31	0,001

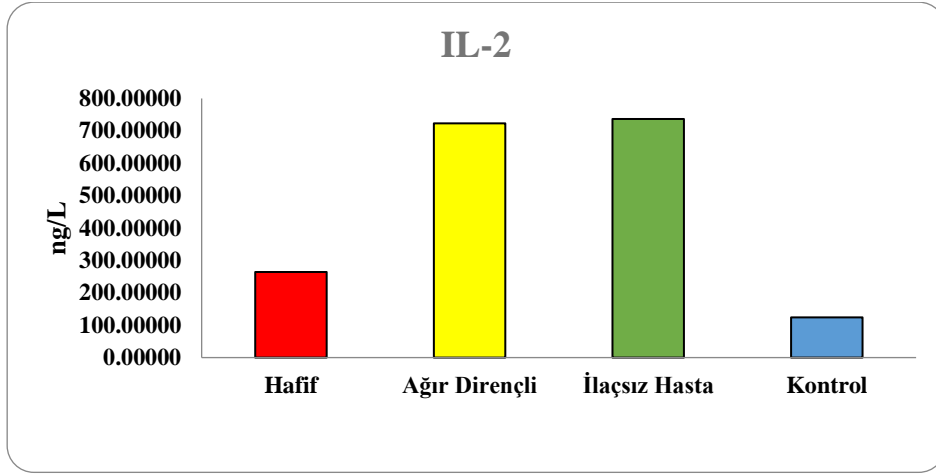
SS:Standart sapma ^(A,B) Üst indislerindeki farklı harfler ANOVA post hoc testi (LSD) istatistiksel anlamlılığı (p<0,05) ifade etmektedir.



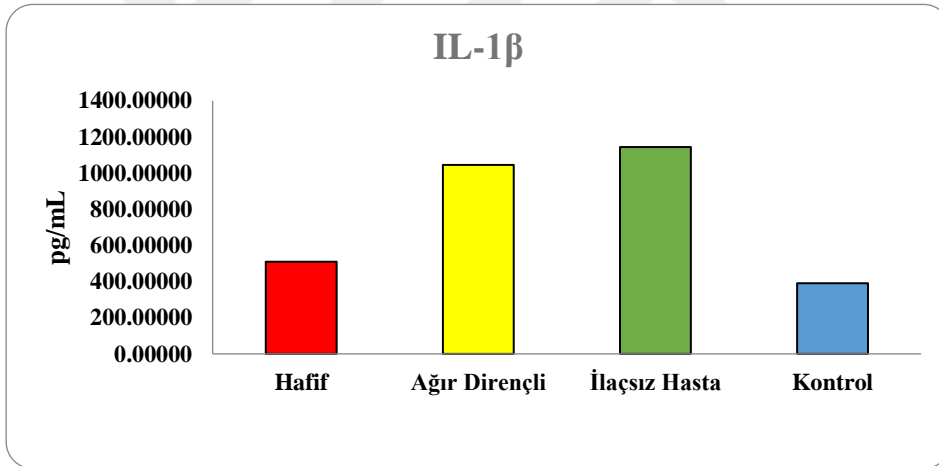
Şekil 4.1: Grupların BDNF seviyeleri.



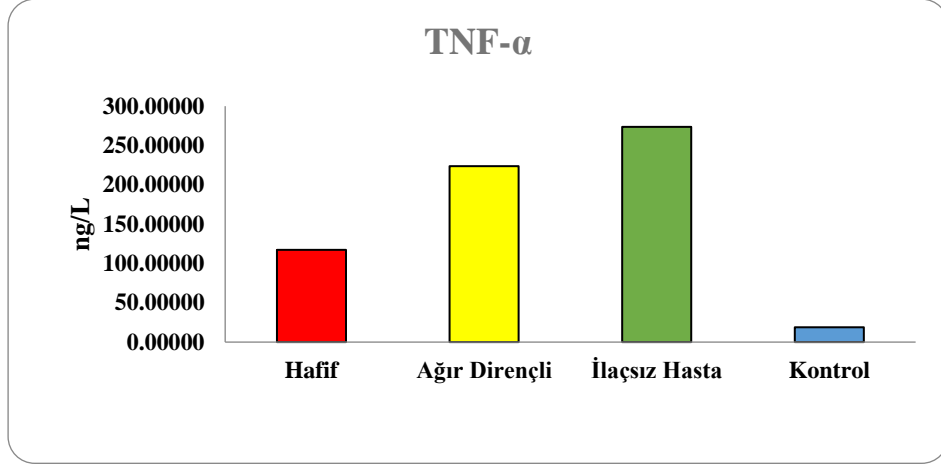
Şekil 4.2. Grupların IL-1 seviyeleri



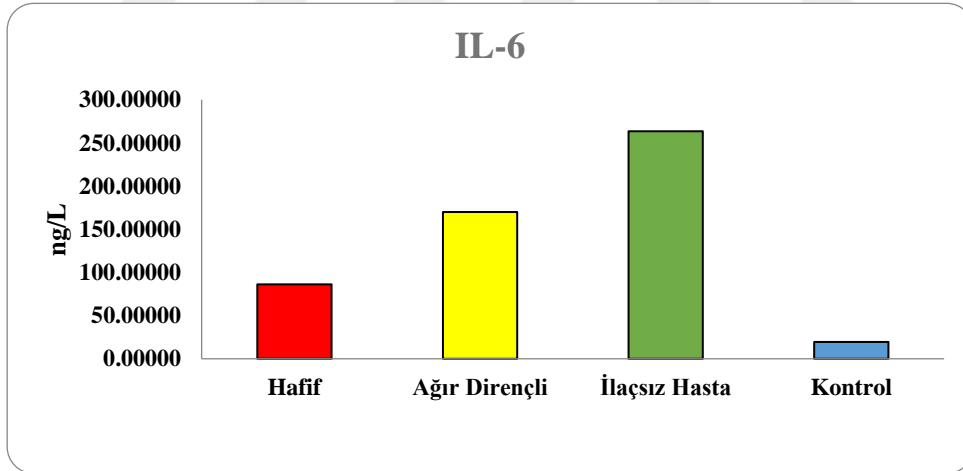
Şekil 4.3. Grupların İL-2 seviyeleri



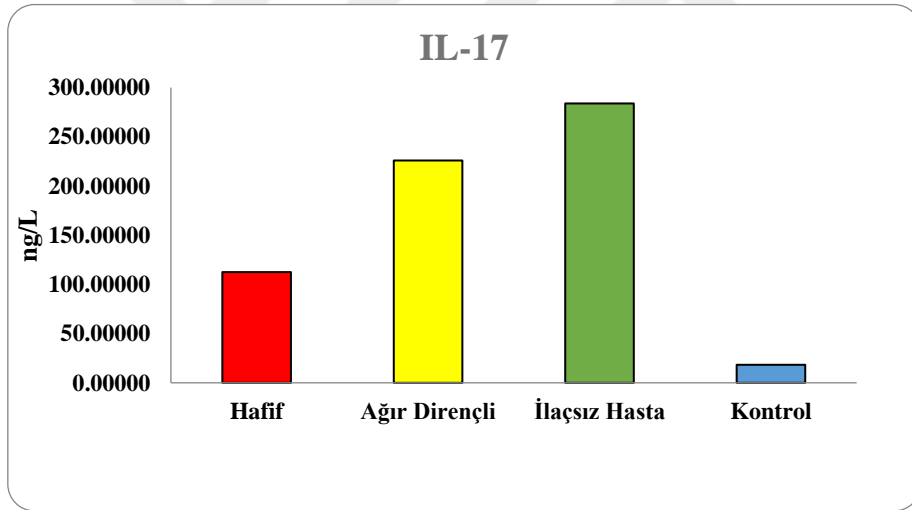
Şekil 4.4. Grupların İL-1β seviyeleri.



Şekil 4.5. Grupların TNF- α seviyeleri.



Şekil 4.6. Grupların IL-6 seviyeleri.



Şekil 4.7.Grupların IL-17 seviyeleri

4.6. Ölçek Puanlarının Sosyodemografik Özelliklerle Karşılaştırılması

Ölçek ortalamalarının sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırma sonuçları tablo 4.6'da sunuldu. Yaş, cinsiyet, medeni durum bakımından ölçek ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklarına rastlanmadı ($p>0,05$). MOKÖ ölçek ortalamalarının eğitim gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü ($p=0,006$). İlköğretim mezunu bireylerde MOKÖ ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.6. Ölçek puanlarının sosyodemografik özelliklerle karşılaştırılması

	Y-BOKÖ Ort±SS	MOKÖ Ort±SS	HDDÖ Ort±SS	HADÖ Ort±SS
Yaş grubu				
18-25	16,88±9,9	15,82±7,81	6,74±4,93	7,62±5,13
26-35	17,86±10,64	15,31±7,57	6,86±4,69	9,03±6,57
36-45	16,77±12,59	15,1±10,28	7,48±5,39	8,68±5,41
45+	17,85±13,5	14,85±9,92	7,81±6,08	8,35±5,64
test	KW-H=0,30	KW-H=0,31	KW-H=0,28	KW-H=0,73
p	0,960	0,959	0,964	0,866
Cinsiyet				
Kadın	18,23±11,67	16,22±8,96	7,62±5,44	8,61±5,35
Erkek	15,29±11,02	13,32±8,31	6,26±4,62	7,92±6,27
test	z=1,31	z=1,69	z=0,18	t=0,62
p	0,194	0,094	0,185	0,561
Medeni durum				
Evli	16,74±12,28	14,66±9,35	7,34±5,52	8,34±6,09
Bekar	17,5±10,88	15,67±8,34	6,81±4,79	8,13±5
Boşanmış	20±10,72	17,5±8,73	8,63±6,09	10,5±6,65
test	KW-H=0,95	KW-H=0,97	KW-H=0,65	KW-H=1,18
p	0,619	0,618	0,722	0,555
Eğitim				
İlköğretim	21,43±11,78	^B 19,61±8,35	8,79±5,07	8,93±4,84
Lise	16,34±11,31	^A 13,23±8,35	6,84±5,46	7,98±6,52
Yüksek O	16±11,18	^A 14,66±8,92	6,6±5,03	8,38±5,31
test	KW-H=4,58	KW-H=10,09	KW-H=4,54	KW-H=1,82
p	0,102	0,006	0,103	0,402

SS: Standart sapma (^{A,B}) Üst indislerindeki farklı harfler Kruskall Wallis post hoc testi (Duncan) istatistiksel anlamlılığı ($p<0,05$) ifade etmektedir.

Y-BOKÖ: Yale Brown obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

MOKÖ : Maudsley obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği;

HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği.

4.7. İnflamasyon Değerlerinin Sosyodemografik Özelliklerle Karşılaştırılması

İnflamasyon parametrelerinin sosyodemografik özellikler ile bakımından karşılaştırma sonuçları tablo 4.7’de sunuldu. Yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim gruplarında inflamasyon parametreleri ortalmalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklarına rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.7. İnflamasyon parametrelerinin sosyodemografik özelliklerle karşılaştırılması

	BDNF Ort±SS	IL-1 Ort±SS	IL-2 Ort±SS	IL-1β Ort±SS	TNF-α Ort±SS	IL-6 Ort±SS	IL-17 Ort±SS
Yaş grubu							
18-25	3,14±2,47	173,31±119,92	384,34±247,16	731,92±335,21	149,27±120,94	116,83±100,45	150,59±128,28
26-35	3,11±2,03	181,61±110,13	462,96±290,84	805,8±327,05	177,82±126,53	157,97±143,86	177,26±125,05
36-45	3,2±2,71	170,18±112,37	448,86±316,82	724,03±397,67	124,56±107,44	122,74±115,04	141,22±133,37
45+	2,15±1,6	161,81±106,46	443,84±351,59	687,41±338,51	139,66±124,48	103,62±87,68	125,07±109,53
Test (KW)	3,29	0,81	1,27	2,87	3,43	1,92	3,85
p	0,349	0,848	0,734	0,412	0,329	0,589	0,277
Cinsiyet							
Kadın	2,93±2,13	175,49±111,48	455,88±312,25	738,26±350,53	156,95±126,8	124,67±110,38	150,37±126,15
Erkek	2,95±2,62	164,52±112,97	383,33±263,52	737,72±351,31	127,74±101,99	127,08±123,08	146,31±123,56
Test (z)	-0,48	-0,68	-1,48	-0,25	-1,044	-0,21	-0,22
P	0,632	0,491	0,138	0,800	0,297	0,830	0,826
Medeni durum							
Evli	2,69±2,11	168,69±110,64	439,86±311,5	733,53±376,87	129,78±109,39	126,76±119,15	133,68±115,53
Bekar	3,15±2,46	177,32±116,6	429,61±299,29	758,36±318,92	165,35±134,7	126,96±117,24	163,98±136,61
Boşanmış	3,28±2,35	160,33±92,85	404,65±212,17	634,4±363,1	158,53±64,48	105,57±30,33	160,27±105,43
Test (KW)	1,48	0,17	0,01	0,74	2,75	0,10	1,78
P	0,476	0,918	0,99	0,690	0,252	0,951	0,411
Eğitim							
İlköğretim	3,23±1,98	198,48±104,08	548,62±326,72	831,72±300,13	191,81±122,62	153,87±131,09	154,77±108,36
Lise	2,64±2,23	165,38±112,74	415,63±296,87	686,55±358,95	133,42±104,26	117,44±99,4	146,51±128,18
Yüksek Ok	3,06±2,52	164,34±115,23	383,95±271,81	737,18±363,78	135,6±128,89	116,86±116,85	148,89±134,19
Test (KW)	2,04	3,06	4,55	3,20	4,80	2,72	0,42
p	0,359	0,216	0,102	0,202	0,087	0,256	0,810

SS:Standart sapma KW değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiş.

4.8. İnflamasyon Parametrelerinin Klinik Özelliklerle Karşılaştırılması

İnflamasyon parametrelerinin katılımcıların klinik özellikleri bakımından karşılaştırma sonuçları tablo 4.8’de sunuldu. Obsesyon, son 1 ayda ilaç kullanımı ve ailede OKB öyküsü bulunmasına göre görülme bakımından inflamasyon parametreleri ortalamalarında anlamlı farklar olduğu görüldü ($p<0,05$). Benzer olarak obsesyona sahip bireylerin, son bir ayda OKB için serotonerjik ilaç kullanımının ve ailede OKB’li bireye sahip olanların inflamasyon parametrelere ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 4.8. İnflamasyon parametrelerinin klinik özelliklerle karşılaştırılması

	BDNF	IL-1	IL-2	IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-17
Obsesyon							
var	3,26 \pm 2,25	190,41 \pm 108,18	483,64 \pm 294,42	794,29 \pm 340,16	166,72 \pm 113,93	143,38 \pm 114,71	168,99 \pm 120,7
yok	1,29 \pm 1,73	80,04 \pm 79,6	179,21 \pm 158,45	457,09 \pm 248,02	52,61 \pm 104,46	35,69 \pm 52,07	49,54 \pm 94,87
Test (z)	-4,78	-4,74	-4,92	-4,56	-4,59	-5,09	-4,64
p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Kaç yıldır Okb							
0-1	4,4 \pm 2,16	252,07 \pm 108,28	573,88 \pm 205,55	1015,5 \pm 247,53	248,95 \pm 128,21	177,69 \pm 77,53	216,78 \pm 99,7
1-5	3,13 \pm 1,96	181,87 \pm 97,82	460,98 \pm 247,75	752,1 \pm 380,13	157,12 \pm 72,33	176,42 \pm 149,81	195,89 \pm 125,7
5-10	4,55 \pm 2,23	222,67 \pm 91,51	575,7 \pm 263,71	914,04 \pm 295,12	200,77 \pm 103,28	202,97 \pm 127,29	210,91 \pm 111,7
>10 yıl	3,64 \pm 2,08	225,5 \pm 93,89	618 \pm 296,52	877,59 \pm 280,2	203,97 \pm 95,05	139,41 \pm 67,82	195,29 \pm 105,7
Test (KWH)	5,59	5,18	3,46	5,81	7,42	4,33	1,25
p	0,133	0,159	0,326	0,121	0,060	0,228	0,742
Son 1 ayda ilaç kul							
Evet	3,01 \pm 1,58	180,48 \pm 83,61	477,85 \pm 267,33	758,84 \pm 293,47	166,83 \pm 84,39	125,14 \pm 77,75	165,27 \pm 93,4
Hayır	2,97 \pm 2,8	164,1 \pm 132,77	390,85 \pm 321,45	718,68 \pm 395,91	129,81 \pm 143,85	125,71 \pm 140,43	133,95 \pm 147,7
Test (z)	-2,09	-2,49	-2,82	-1,40	-2,64	-1,90	-2,55
p	0,036	0,013	0,005	0,162	0,008	0,057	0,011
Ailede Okb							
var	4,02 \pm 2,22	221,49 \pm 99,28	570,68 \pm 279,67	881,99 \pm 278,73	216,95 \pm 107,77	158,59 \pm 89,35	197,55 \pm 106,7
yok	2,19 \pm 2,02	137,88 \pm 107,31	337,81 \pm 274,56	638,78 \pm 360,06	99,91 \pm 103,83	102,55 \pm 123,83	115,64 \pm 126,7
Test (z)	-5,00	-4,74	-4,78	-4,21	-5,61	-4,33	-4,27
p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

SS: Standart sapma KW değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiş.

4.9. Ölçek Puanlarının Klinik Özelliklerle Karşılaştırılması

Ölçek ortalamalarının bireylerin klinik özellikleri bakımından karşılaştırma sonuçları tablo 4.9’da sunuldu. Obsesyon gözlenen, son 1 yılda OKB için serotonerjik ilaç kullanan ve ailede OKB öyküsü olan bireylerin de ölçek puan ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. 1 ile 5 yıldır OKB olanların Y -BOCS ve HADÖ ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek değerlerde olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 4.9. Ölçek puanlarının klinik özelliklerle karşılaştırılması

	Y BOKÖ Ort±SS	MOKÖ Ort±SS	HDDÖ Ort±SS	HADÖ Ort±SS
Obsesyon				
Var	19,58±10,75	17,16±8,02	7,97±5,28	9,27±5,72
Yok	5,9±7,91	6±6,57	3,3±2,45	4±2,05
test	$z=-5,14$	$t=2,84$	$z=-3,96$	$t=-4,16$
p	0,001	0,001	0,001	0,001
Kaç yıldır Okb				
0-1 yıl	^B 24,17±7,72	21±6,5	8,17±4,37	^B 10,17±5,2
1-5 yıl	^A 17,77±8,53	16,36±6,5	6,82±4,63	^A 6,45±4,16
5-10 yıl	^B 23,06±7,94	19,88±5,7	10,38±4,67	^B 11,25±5,4
>10 yıl	^B 25,86±8,86	20,72±7,33	10,21±5,83	^B 12,1±6,27
test	KW-H=10,89	F=10,09	KW-H=4,54	KW-H=13,14
p	0,012	0,129	0,075	0,004
Son 1 yılda ilaç kullanımı				
Evet	20,72±9,54	18,31±7,63	8,29±5,53	9,03±6,02
Hayır	14,1±12,31	12,48±8,99	6,16±4,72	7,79±5,24
test	$z=-3,52$	$t=11,50$	$z=-2,20$	$z=-1,15$
p	0,001	0,001	0,028	0,251
Ailede okb				
Var	23,55±7,42	19,84±6,04	9,59±5,13	10,65±5,01
Yok	12,99±11,87	12,17±9,11	5,54±4,62	6,83±5,55
test	$z=-4,86$	$z=-4,71$	$z=-4,43$	$t=-4,38$
p	0,001	0,001	0,001	0,001

SS: Standart sapma z Mann Whitney U, t Student t testinden elde edildi.

Y-BOKÖ: Yale Brown obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

MOKÖ : Maudsley obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği;

HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği.

4.10. Ölçek Puanlarının İnflamasyon Parametreleri ile Karşılaştırılması

Ölçek değerleri ile inflamasyon parametreleri arasında ilişkiler tablo 4.10’da sunulmuştur. Ölçek değerlerinin tümü ile inflamasyon parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkilere rastlandı ($p<0,05$). Bireylerin BDNF düzeyleri ile Y -BOKÖ ölçek puanları arasında pozitif yönde çok güçlü düzeyde

anlamli korelasyon saptandi ($r=0,834;p=0,001$). BDNF duzeyleri ile MOKÖ ölçek puanlari arasinda pozitif yönde çok güçlü düzeyde anlamli korelasyon saptandi ($r=0,836;p=0,001$). BDNF ile HDDÖ, HADÖ puanlari arasinda pozitif yönde güçlü düzeyde anlamli korelasyon saptandi ($p=0,001$). Bireylerin IL-1 parametresi ile Y-BOKÖ ölçek puanlari arasinda pozitif yönde çok güçlü düzeyde anlamli korelasyon saptandi ($r=0,861;p=0,001$). IL-1 parametresi ile MOKÖ ölçek puanlari arasinda pozitif yönde çok güçlü düzeyde anlamli korelasyon saptandi ($r=0,826;p=0,001$). IL-1 ile HDDÖ, HADÖ ölçek puanlari arasinda pozitif yönde güçlü düzeyde anlamli korelasyon saptandi ($p=0,001$). Ölçekler ile inflamasyon parametreleri arasinda benzer iliskiler IL-2, IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-17 belirteçlerinde de gözlenmiştir.

Tablo 4.10. Ölçek puanlarının inflamasyon parametreleri ile karşılaştırılması

		Y BOKÖ	MOKÖ	HDDÖ	HADÖ
BDNF	r	0,834**	0,836**	0,677**	0,608**
	p	0,001	0,001	0,001	0,001
IL-1	r	0,861**	0,826**	0,674**	0,640**
	p	0,001	0,001	0,001	0,001
IL-2	r	0,861**	0,820**	0,685**	0,610**
	p	0,001	0,001	0,001	0,001
IL-1 β	r	0,817**	0,805**	0,617**	0,589**
	p	0,001	0,001	0,001	0,001
TNF- α	r	0,810**	0,784**	0,627**	0,589**
	p	0,001	0,001	0,001	0,001
IL-6	r	0,815**	0,802**	0,685**	0,632**
	p	0,001	0,001	0,001	0,001
IL-17	r	0,803**	0,779**	0,663**	0,604**
	p	0,001	0,001	0,001	0,001

r: Spearman Korelasyon Katsayısı

** Korelasyon katsayısı 0,01 düzeyinde anlamlı

* Korelasyon katsayısı 0,05 düzeyinde anlamlı

Y-BOKÖ: Yale Brown obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

MOKÖ : Maudsley obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği;

HDDÖ: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği;

HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği.



Şekil 4.8. Katılımcıların Obsesiyon türlerinin pasta grafiği

1. Saldırganlık obsesyonları ve ilişkili kompulsiyonlar
2. Kirlenme obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları
3. Cinsel obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar
4. İstifleme obsesyon ve kompulsiyonları
5. Dini obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar
6. Simetri-düzen obsesyonları ve sayma, tekrarlama, sıralama kompulsiyonları
7. Diğer obsesyon ve kompulsiyonlar
8. Somatik obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar

5. TARTIŞMA

OKB yaygın bir psikiyatrik bozukluk olup istenmeyen ve tekrarlayan düşünceler, dürtüler veya imgeler (obsesyonlar), bu düşüncelerin neden olduğu yoğun kaygı veya sıkıntıyı önlemeyi, azaltmayı veya etkisiz hale getirmeyi amaçlayan tekrarlayan davranışlar veya zihinsel eylemler (kompulsiyonlar) ile karakterize heterojen bir hastalıktır [1]. OKB'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, son çalışmalar öncelikle serotonin, dopamin ve glutamat gibi nöro-transmitterler üzerine odaklanmıştır. Çalışmalar, psikososyal stresörler, travma ve diğer bulaşıcı ve inflamatuvar süreçler gibi belirli çevresel tetikleyicilerin, serotonerjik ve dopaminerjik sistemleri, katekolamin modülasyonunu ve glutamat yollarını etkileyecek şekilde gen ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir. Bu değişikliğin çeşitli epigenetik mekanizmalar yoluyla meydana geldiği ve kortiko-striato-talamo-kortikal bilgileri işleyen devrelerde değişiklikler yoluyla OKB semptomlarına neden olabileceği düşünülmektedir [3]. Yapılan çalışmalarda spesifik sitokinlerin nörotransmitterlerin sentezi, salımı ve geri alımı üzerinde bir etkisi olabileceği gösterilmiştir [4]. Farklı immünolojik mekanizmalar arasında mikrogial disfonksiyon ve otoimmün yanıtları olan bazı hastalarda immün sistemin OKB'nin patogenezinde rol oynayabileceğine dair biriken kanıtlar vardır. Bazı çalışmalarda, OKB'si olan kişilerde, esas olarak pro-inflamatuvar sitokin ve anti-nöronal antikor seviyelerinde olmak üzere çeşitli immünolojik anormallikler tanımlanmıştır [1].

OKB ile inflamatuvar belirteç düzeyleri arasındaki ilişki halen üzerinde araştırma yapılan önemli alanlardan biridir. Yapılan çalışmalarda spesifik sitokinlerin nörotransmitterlerin sentezi, salımı ve geri alımı üzerinde bir etkisi olabileceği gösterilmiştir [4]. Farklı immünolojik mekanizmalara bağlı farklı otoimmün yanıtları olan hastalarda yapılan çalışmalara göre, immün sistemin OKB'nin patogenezinde rol oynayabileceğine dair biriken kanıtlar vardır. Sitokin düzeylerindeki değişiklikler hastalık gelişiminde etkili olabileceği gibi hastalık sürecinde gözlenen nörodejeneratif mekanizmalara ikincil olarak da ortaya çıkıyor olabilir.

Çalışmamızda, farklı klinik şiddetlerdeki OKB hastalarında tedavi gidişatının başarılı olup olmayacağını öngörebilmek için sitokin düzeylerinin kullanılabilirliğini

araştırmayı amaçladık. Bu amaçla OKB tanısı olan tam remisyona sağlanamayan tedaviye dirençli OKB hastalarında, tedavinin başlangıcından beri tek ilaçla (SGİ) tama yakın iyilik hali sağlanan OKB hastalarında, henüz tedavi başlanmamış veya son 6 aydır tedavi kullanmayan ilaçsız OKB hastalarında, benzer sosyodemografik özelliklere sahip hiçbir kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerde BDNF ve IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerini karşılaştırarak hastalığın seyri ve klinik özellikleri ile ilişkisini değerlendirdik. İlaç kullanımından bağımsız olarak OKB hastalarında, hastalığın klinik şiddeti ile inflamasyon düzeylerinin korelasyon gösterdiğini saptadık.

Çalışmamıza 27 ilaçsız, 31 hafif belirtili, 27 dirençli hasta ve 35 kontrol olmak üzere toplam 120 birey dahil edildi. Yaptığımız analizler sonucunda, IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin tümünün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulundu (p=0,001). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzeylerinin ortalamalarının, hafif, ağır dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzey ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Aynı zamanda hafif düzeydeki bireylerin IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 değerleri ağır dirençli ve ilaçsız hastalarda gözlenen değerlere göre anlamlı düzeyde düşük, ilaçsız hastalarda görülen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzeylerinin diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek düzeyde saptandı. Tedavi olmamanın daha yüksek inflamasyonla ilişkili olduğunu düşünebiliriz.

TNF- α ile serotonerjik sistem arasındaki karşılıklı etkileşimlerin OKB gelişimini tetiklediğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Sivri ve ark.nın yaptığı bir çalışmada OKB'si olan 44 ilaç kullanmayan çocuğun, depresyon ve anksiyete seviyeleri gibi potansiyel karıştırıcılardan bağımsız olarak, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek serum TNF- α seviyelerine ve daha düşük IL-12 serum seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir [12]. Bizim çalışmamızda da ilaç kullanmayan gruptaki bireylerin TNF- α düzeyleri kontrol grubuna ve diğer hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Başka bir çalışmada yüksek IL-6 ve IL-1 β düzeyleri artan kompulsif davranışlarla ilişkili olarak bildirilmiştir[3, 262-265]. Rao ve arkadaşları ilaç kullanmayan OKB hastaları ile yaptıkları çalışmada IL-2, IL-6, TNF- α kan

düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirmiştir [266]. Bazı çalışmalar çocuklarda ve yetişkinlerde IL-1 β seviyeleri için hasta ve kontrol grubu arasında hiçbir fark olmadığını göstermektedir [12]. Bizim çalışmamızda IL-2, IL-6, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ilaç kullanmayan grupta kontrol grubuna ve diğer hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup, ilaç kullanmayan hasta grubunu dirençli hasta grubu takip etmektedir.

Sekiz çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, OKB'nin sağlıklı kontrollere kıyasla plazma IL-1 β 'yi düşürdüğü ve anti-bazal gangliyon antikorlarını artırdığı doğrulanmıştır [4, 13]. Brambilla ve ark. yetişkinlerde bu bağışıklık belirtecinin daha düşük serum seviyelerini göstermiştir. Bununla birlikte, yetişkinler üzerinde iki farklı çalışma ve çocuklar üzerinde yapılan bir çalışma, OKB'de IL-1 β 'nin düşük düzeyde olduğuna dair bulgular yayınlamıştır [4, 14]. Ancak bizim çalışmamızda OKB hastalarının IL-1 β düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek saptanmıştır. Bu sonuç farklılığı, çalışmamızdaki katılımcı sayısının kısıtlılığı ve çalışma alt gruplarının farklı dizaynından kaynaklanıyor olabilir.

Natalia Rodriguez ve ark. yaptıkları çalışmada, OKB'si olan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum IL-17 seviyeleri göstermişlerdir. Ancak OKB semptomlarının süresi ve şiddeti ile serum IL-17 düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır [1]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, OKB ve kontrol grubu arasında serum IL-17, IL-1 β ve TGF- β seviyeleri için anlamlı bir fark saptanmasa da başka bir makalede OKB'si olan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla artmış serum IL-17 seviyeleri bildirilmiştir [12]. Bu çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da IL-17 düzeyleri ilaçsız ve dirençli hasta grubunda diğer gruplarla kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olacak şekilde, 2021 yılında yapılan bir metaanalizde toplam 31.204 OKB hastasının incelenmiş; ilaç kullanmayan OKB hastalarının kan IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α , BDNF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu, fakat hastalık kliniği ile ilişkisinin hala kesin olmadığı belirtilmiştir. Bunun dışında bu biyobelirteçlerin özellikle hastalığın erken evrelerindeki kan düzeylerinin gelecekte önemli öngörücü olabileceği belirtilmiştir [267].

BDNF ile OKB arasındaki ilişki hakkında çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar saptanmıştır. Çocukluk çağı OKB hastalarında kontrollere göre farklı BDNF düzeyleri gösterilmiştir [4, 268]. Bazı çalışmalarda BDNF düzeylerinde OKB ve kontrol grubu arasındaki düzey farkı anlamlı sonuçlanmamıştır [12, 269]. OKB hastalarıyla sağlıklı kontrollerin değerlendirildiği erişkin dönem çalışmalarının bazılarında OKB grubunda BDNF düzeyleri daha düşük bulunmuştur [270-272]. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda belirtilen çalışmalardan farklı olarak, hasta gruplarında kinik şiddet arttıkça BDNF düzeyleri de korele olarak artmış, kontrol grubunda ise en düşük düzeyde saptanmıştır ($p=0,001$). Bizim çalışmamızla benzer şekilde Leonardo ve arkadaşlarının 2012 yılında farklı tedavi aşamalarında olan 40 OKB hastasının kan BDNF düzeylerini 40 kontrol grubu ile karşılaştırmış ve BDNF düzeylerinin anlamlı derecede yüksek çıktığı gösterilmiştir [273].

2021 yılında 69 OKB hastası ile yapılan prospektif çalışmada, hastalara paroksetin ve essitalopram tedavisi uygulanmıştır. İyilik hali sağlanan 38 kişinin BDNF düzeyleri ve SGI'lerine yanıtı arasında özellikle saldırganlık, zarar görme obsesyonları ve kontrol kompulsiyonları arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir[274]. Bu belirtiler çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak değerlendirilebilir. BDNF ve sitokin düzeyleri kısa vadede birer biyobelirteç olarak belirlendikten sonra uzun dönemde tekrarlayan ölçümleriyle inflamasyon nedeniyle oluşabilecek nörodejenerasyonu, bilişsel kaybı ve yeti yitimini kan tetkiki ile belirleyebilmemizi sağlayabilecektir.

OKB'de etiyolojide genetiğin rolünün önemi bilinmektedir. BDNF geni ile OKB ilişkisini inceleyen araştırmalarda gen belirteçleri ile OKB arasında ilişki saptanmıştır [275, 276]. Bizim çalışmamızda ise ailede OKB öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır, bu konuda yapılacak çalışmaların artması genetik geçiş ile OKB ilişkisinin daha iyi aydınlatılmasını sağlayacaktır.

OKB ile baktığımız parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ağırlıklı olarak psikofarmakolojik ilaç kullanımı ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar gibi karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilmediği görülmekte olup çalışmaların tutarlı bir sonuç vermemesinde bu durumun etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tedaviye dirençli grubun inflamasyon değerlerinin ilaçsız gruba benzer olarak yüksek sonuçlanması dirençli grupta inflamasyonun ilaca bağlı artmadığını düşündürmektedir. Aynı zamanda sitokin düzeyini etkileyecek başka

hastalığın olmaması, bu düzeylerin OKB'ye bağlı olarak arttığını gösteren sonuçlardır. İyilik hali olan hafif belirtili ve dirençli hasta gruplarının her ikisinde ilaç kullanılmasına rağmen dirençli hasta grubunda tüm parametreler daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar dirençli hasta gruplarında daha fazla antipsikotik kullanıldığı için, antipsikotiklerin parametreler üzerindeki etkisinin araştırılmasının gerekli olabileceğini göstermektedir. Konu ile ilgili yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalarla bu etki daha net olarak anlaşılacaktır.

Çalışmamızda obsesyon ve kompulsiyon şiddeti ile HDDÖ ve HADÖ ölçeklerinden alınan puanlar arasında pozitif yönde kuvvetli ilişki saptanmıştır. Literatüre baktığımızda bulgularımızı destekleyen çalışmalarda komorbidite oranları metodolojik farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde farklılık göstermekle beraber OKB tanılı hastaların yaklaşık üçte birinin mevcut komorbid MDB tanısı aldığı ve yaklaşık üçte ikisinin yaşam boyu MDB komorbiditesi taşıdığı belirtilmiştir [277]. OKB tanılı hastalar yüksek oranda MDB için tanı kriterlerini karşılamamakla beraber depresif semptomlar göstermektedir. OKB ve depresyonun birlikteliği her iki hastalığın ortak nörofizyolojik yolları kullanmasına bağlanmıştır. OKB tanılı hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla depresyon ve anksiyete düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [278].

Y-BOKÖ ve MOKÖ puanları ile grupları karşılaştırdığımızda dirençli grubun en yüksek değerlerde seyrettiği gözlenmiştir. Ayrıca Y-BOKÖ ve MOKÖ puanlarının parametrelerle karşılaştırılması sonucunda yüksek ölçek puanları olan bu grupta tüm inflamasyon parametrelerinin de yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda gruplar ile evli veya bekar veya boşanmış olma arasında ilişki bulunamadı. Bazı çalışmalara göre evli ya da bekar olmanın hastalık üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı [279]; bazılarına göre ise bekar kişilerin evlilere göre daha fazla etkilenmekte olduğu ve bu durumun OKB tanılı hastaların başkalarıyla ilişki kurmakta yaşadıkları zorluklarla ilişkili olabileceği belirtmiştir [6].

Jose ve arkadaşları gelecekte sitokinleri hedefleyen antiinflamatuvar ajanların, ilaç kullanmayan ve dirençli OKB'de terapötik potansiyeli olabileceğini belirtmiştir [265]. Buna göre OKB tanı ve tedavisinde sitokinlerin rutin klinik kullanıma girmesi ile yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi söz konusu olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar OKB patofizyolojisinde nöroinflamasyona dikkat çekmektedir. Çalışmada incelediğimiz BDNF ve IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin OKB patogenezinde önemli parametreler olduğu görülmekte olup, klinikle ve hastalık şiddeti ile ilişkisine dair araştırmalar devam etmektedir. Bu parametreler riskli bireylerin değerlendirilmesinde klinik görüşmenin yanında tanıya yardımcı birer araç olarak akla gelebilir. Bu bulgularla nöroinflamasyon ve nörodejeneratif parametrelerin OKB'nin tanı ve takibinde kullanılabilirliği açısından önemli birer biyokimyasal belirteç olabileceği gösterilmiştir.

Bu veriler ışığında; hastalık şiddeti ile biyokimyasal belirteçlerin korelasyonu düşünüldüğünde, bu belirteçlerin gelecekte yapılacak araştırmalarda rutin olarak kullanılması OKB tanı ve tedavisinde yeni modalitelerin geliştirilmesine katkı sunabilir.

6. SONUÇ

OKB yaşam kalitesi, sosyal, mesleki ve bilişsel fonksiyonların ciddi şekilde bozulmasına neden olan kronik bir hastalıktır. OKB gelişiminde ve seyirinde rol oynayan çeşitli patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasının, OKB'nin tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımların geliştirilebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca endofenotipik özellikler sayesinde riskli bireylerin önceden belirlenip koruyucu önlemler alınması da mümkün olabilmektedir. Bu sayede pahalı, zaman isteyen yöntemler yerine daha pratik ve ucuz ölçüm araçları ile riskler ortaya konabilecektir.

Yaptığımız analizler sonucunda, IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin tümünün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,001$). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzeylerinin ortalamalarının, hafif, ağır dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzey ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük düzeyde olduğu görüldü. Aynı zamanda hafif düzeydeki bireylerin IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 değerleri ağır dirençli ve ilaçsız hastalarda gözlenen değerlere göre anlamlı düzeyde düşük, ilaçsız hastalarda görülen IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 düzeylerinin diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda BDNF parametresinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılara rastlandı ($p=0,001$). Kontrol grubundaki bireylerde gözlenen BDNF ortalamalarının, hafif, ağır dirençli ve ilaçsız bireylerde gözlenen BDNF ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük düzeyde olduğu görüldü. Aynı zamanda hafif düzeydekilerin BDNF değerleri ağır dirençli ve ilaçsızdakilerde gözlenenlere göre anlamlı düzeyde düşük iken ilaçsız hastalarda görülen BDNF değerleri diğer gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek düzeyde görüldü.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar OKB patofizyolojisinde nöroinflamasyona dikkat çekmektedir. Çalışmada incelediğimiz BDNF ve IL-1, IL-2, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 sitokin düzeylerinin OKB patogenezinde önemli parametreler olduğu görülmekte olup, klinikle ve hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırmaları devam etmektedir. Bu parametreler riskli bireylerin değerlendirilmesinde klinik görüşmenin yanında tanıya yardımcı birer araç olarak akla gelebilir.

Gruplar arası farklılıkların beden kitle indeksi, sigara, alkol, madde kullanımı, kronik hastalıklar gibi karıştırıcı faktörlerin etkilerinden bağımsız olarak ortaya konması çalışmamızın güçlü taraflarından biridir. Literatürdeki çalışmalar, hastaları hastalık şiddetine göre kategorize edip karşılaştırma yapmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız farklı hastalık şiddetlerine sahip grupları karşılaştırması yönünden literatürdeki ilk çalışmadır.

Gruplardaki hasta örneklem sayısının az olması, parametrelerin obsesyon/kompulsiyon tipleri ile ilişkisinin araştırılmaması, izlem çalışması olmaması çalışmamızın sınırlılıklarındandır.

Bu bulgularla nöroinflamasyon ve nörodejeneratif parametrelerin OKB'nin tanı ve takibinde kullanılabilirliği açısından önemli bir biyokimyasal belirteçler olabileceği gösterilmiştir.

Bu veriler ışığında; hastalık şiddeti ile biyokimyasal belirteçlerin korelasyonu düşünüldüğünde, bu belirteçlerin gelecekte yapılacak araştırmalarda rutin olarak kullanılması OKB tanı ve tedavisinde yeni modalitelerin geliştirilmesine katkı sunabilir.

EKLER

EK A : Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ)

Obsesyonlar

1. Obsesif düşüncelerle geçen zaman
 - 0: Yok
 - 1: Hafif (günde 1 saatten az)
 - 2: Orta (günde 1 – 3 saat)
 - 3: Ağır (günde 3 – 8 saat)
 - 4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla)
2. Obsesif düşüncelerin yaşamı etkilemesi
 - 0: Hiç
 - 1: Hafif derecede
 - 2: Orta derecede
 - 3: Ağır derecede
 - 4: Çok ağır, iş göremez durum
3. Obsesif düşüncelerle birlikte olan rahatsızlık hissi
 - 0: Hiç
 - 1: Hafif derecede
 - 2: Orta derecede
 - 3: Ağır derecede
 - 4: Çok ağır
4. Obsesif düşüncelere direnç gösterme
 - 0: Her zaman
 - 1: Çoğu zaman
 - 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır
 - 3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir
 - 4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır
5. Obsesif düşünceler üzerindeki kontrolün derecesi
 - 0: Tam
 - 1: Büyük oranda
 - 2: Orta derecede
 - 3: Az miktarda

4: Kontrol edemiyor

Obsesyon Toplam:.....

Kompulsiyonlar

6. Kompulsif davranışlar için harcanan süre

0: Hiç

1: Hafif (günde 1 saatten az)

2: Orta derecede (günde 1-3 saat)

3: Ağır (günde 3 – 8 saat)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla)

7. Kompulsif davranışların yaşamı etkilemesi

0: Hiç

1: Hafif derecede

2: Orta derecede

3: Ağır derecede

4: Çok ağır, iş göremez durum

8. Kompulsif davranışla birlikte olan rahatsızlık hissi

0: Hiç

1: Hafif derecede

2: Orta derecede

3: Ağır derecede

4: Çok ağır

9. Kompulsif hareketlere direnç gösterme

0: Her zaman

1: Çoğu zaman.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır

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

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

10. Kompulsif davranışlar üzerindeki kontrolün derecesi

- 0: Tam
1: Büyük oranda
2: Orta derecede
3: Az miktarda
4: Kontrol edemiyor

Kompulsiyon toplam:..... Genel toplam:

EK B: Maudsley obsesif kompulsif ölçeği (MOKÖ)

Özellikleri: Denekte obsesif kompulsif belirtilerin türü ve yaygınlığını ölçmek için kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeğidir. Sağlıklı denekler ve psikiyatrik hasta gruplarına uygulanabilir. Toplam 4 alt ölçek ve 37 madde içermektedir. Doğru/yanlış türü yanıtla ile ölçüm sağlamaktadır. Ölçeğin orijinali 30 maddeden oluşmaktadır ve Türkçe formunun çalışmasında MMPI'dan 7 madde eklenmiştir. Hastalar ölçeğin üzerine işaretleyerek yanıt verirler.

Uygulama: Anlaşılabilir ve kolay doldurulabilir olması nedeniyle uygulanması kolaydır ve denekler kendi başlarına doldururlar. Yönergesi ölçeğin başında vardır ve denekler doldururken kendilerine uyan doğru/yanlış yanıtını işaretlerler.

Alt ölçeklerden:

kontrol etme alt ölçeği: 2,6,8,14,15,20,22,26 ve 28. maddeleri;

temizlik alt ölçeği: 1,4,5,9,13,17,19,21,24,26 ve 27. maddeleri;

yavaşlık alt ölçeği: 2,4,8,16,23,25, ve 29. maddeleri ve

kuşku alt ölçeği: 3,7,10,11,12,18 ve 30, maddeleri içerir.

Doğru yanıtı 1 puan, yanlış yanıtı 0 puandır. Toplam her maddenin puanı toplanarak elde edilir. En yüksek puan 37'dir. Ölçeğin Türkçe formuna ruminasyon alt ölçeği eklenmiştir ve 2,8,31-37. maddelerden oluşmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmada kesme puanı hesaplanmamıştır.

Karşılaştırmalı çalışmalarda kullanılması önerilmektedir. Ancak Maudsley Obsesif Kompulsif Soru Listesi'nin Obsesif Kompulsif Bozukluğun şiddetini değerlendirmek için uygun olmadığı ileri sürülmüştür.

EK C: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HDDÖ)

İsim: _____ **Tarih:** _____

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0- Yok
- 1- Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

- 0- Yok
- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.

- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

- 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)

- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psişik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Ilımlı
- 3- Şiddetli

4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

0- Yok

1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

0- Yok

1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.

2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

0- Yok

1- Hafif

2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

0- Yok

1- Kuruntulu.

2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.

3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.

4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HDDÖ skoru:

EK D: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HADÖ)

İsim: _____ Tarih: _____

0- Yok

1- **Hafif** (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)

2- **Orta** (daha sürekli ve daha uzun süreli ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)

3- **Şiddetli** (sürekli, hastanın yaşamına egemen)

4- **Çok şiddetli** (kişiyi inkapasite durumuna getirici)

1) Anksiyeteli mizaç

0 1 2 3 4

(Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi,
korkulu bekleyiş, irritabilite)

2) Gerilim 0 1 2 3 4

(gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri,
kolayca ağlamaya başlama, ürperme,
yerinde duramama, gevşeyememe)

3) Korkular 0 1 2 3 4

(karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan,
hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan)

4) Uykusuzluk 0 1 2 3 4

(uykuya dalmakta güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan
uyku, uyanıldığında bitkinlik, karabasanlar, kabuslar, gece korkuları)

5) Entellektüel (kognitif) 0 1 2 3 4

(konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması)

6) Depresif mizaç 0 1 2 3 4

(ilgi yitimi, hobilere zevk almama, depresyon, erken uyanma,
gün içinde dalgalanmalar)

7) Somatik 0 1 2 3 4

(ağrılar, seyirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sızramalar,
diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu, kulak çınlaması,

görme bulanıklığı, sıcak soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları,
karıncalanma duyumu)

8) Kardiyovasküler semptomlar 0 1 2 3 4

(taşikardi, çarpıntı, göğüste ağrılar, damarların titreşmesi,
baygınlık duygusu, ekstrasistoller)

9) Solunum semptomları 0 1 2 3 4

(göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne)

10) Gastrointestinal semptomlar 0 1 2 3 4

(yutma güçlüğü, barsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları,
karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı)

11) Genitoüriner semptomlar 0 1 2 3 4

(sık işeme, amenore, menorai, firidite gelişimi, erken boşalma,
libido kaybı, empotans)

12) Otonomik semptomlar 0 1 2 3 4

(ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi,
gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması)

13) Görüşme sırasındaki davranış 0 1 2 3 4

(yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler,
alında kırışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu,

yutkunma, geğirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzoftalmus)

TOPLAM PUAN:

Psişik (1,2,3,5,6):

Somatik (4,7,8,9,10,11,12,13):

EK E: Sosyodemografik veri formu

1.Yaşınız:

2.Cinsiyetiniz:

a) kadın b) erkek

3. Medeni Durumunuz:

a) evli

b) bekar

c) boşanmış

d) eşinden ayrı yaşıyor

e) eşi vefat etmiş

4.Eğitim düzeyiniz

a)İlköğretim

b)Lise

c) yüksek okul veya üniversite

d) diğer

5. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı? (şeker, kalp hastalığı, hipertansiyon, barsak hastalığı, nörolojik rahatsızlık vs)

a) evet (lütfen belirtiniz).....

b) hayır

6. Herhangi bir ek psikiyatrik rahatsızlığınız (anksiyete bozukluğu, primer insomnia, obsesiv-kompulsiv bozukluk ve s.) var mı?

a) evet (lütfen belirtiniz).....

b) hayır

7. Sigara kullanıyor musunuz?

a) evet Kaç senedir? Kaç paket?

b) hayır

8. Alkol kullanıyor musunuz? Kaç senedir? Günlük miktar?

a) evet

b) hayır

9. İlk OKB tanısını kaç yaşında aldınız?

.....

10. Kaç yıldır OKB hastalığınız mevcut?

a) 0-1 yıl

- b) 1-5 yıl
- c) 5-10 yıl
- d) >10 yıl

11. Son 1 ayda OKB hastalığınız için ilaç kullandınız mı?

- a)evet
- b)hayır

12. Evet ise adı/dozu →mg

13. Ailenizde obsesif -kompulsif bozukluk tanısı alan var mı?

- a)evet
- b)hayır

EK F:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (BGOF)

ÇALIŞMANIN ADI:

”Tedaviye Dirençli Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) Hastalarında Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör ve Sitokin Düzeylerinin Prognostik Değerleri”

*Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu'nu** imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir./ Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır (iki cümleden biri olabilir). Bu çalışmanın devam etmesi için öngörülen süre 1 yıldır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 30 kişidir .*

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Obsesif kompulsif bozukluk sık görülen bir ruhsal bozukluk olmasının yanı sıra yol açtığı yetiyitimi, bireysel ve toplumsal maliyetleri, ağır ekonomik kayıplara yol açması sebebi ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. OKB hastalarında yaşam kalitesi birçok alanda bozulmaktadır. Sosyal alanda açtığı kötüleşme diğer birçok bedensel hastalıktan daha fazla düzeyde olabilmektedir.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), obsesyon (takıntı) ve/veya kompulsyonların (zorlantı) eşlik ettiği, kişide sıkıntıya yol açan, işlevselliği bozan, uzun seyirli psikiyatrik bir hastalıktır. Obsesyon kendiliğinden zihine giren, yineleyici özellikte olan, kişinin anlamsız ve yanlış olduğunu bildiği ancak düşünmekten kendini alıkoyamadığı, bilinçli çaba ile zihninden uzaklaştıramadığı düşünce, dürtü ya da imgelerdir. Kompulsiyon ise, çoğu kez obsesif düşünceleri zihinden uzaklaştırmak için veya bu düşüncelerin verdiği sıkıntıyı yatıştırmak ve önlemek için yapılan, yineleyen motor ve mental eylemlerdir. OKB yaşam kalitesini ve işlevselliği bozan bir hastalıktır. Eğer etkili şekilde tedavi edilmezse %60-70 olguda kronikleşme olasılığı taşımaktadır. OKB tanısı konularak, tanının netleştirilmesi, hızla müdahale edilmesi hastalığın kronikleşmemesi ve birçok alanda belirgin yeti yitimine yol açmadan müdahale edilmesi önemlidir. Bu noktada da birinci basamakta hastalığın tanınarak değerlendirilmesi ve tedavisine başlanması, gereken durumlarda psikiyatri uzmanlarına yönlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Obsesif kompulsif bozukluğun patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, son çalışmalar öncelikle serotonin, dopamin ve glutamat gibi nöro-transmitterler üzerine odaklanmıştır. Farklı immünolojik mekanizmalar arasında mikroglyal disfonksiyon ve otoimmün yanıtları olan bazı hastalarda immün sistemin OKB'nin patogenezinde rol oynayabileceğine dair biriken kanıtlar vardır.

Çalışmamızda kan alarak bakacağımız sitokinler ve beyin kökenli nörotrofik faktör ismindeki biyokimyasal belirteçlerin obsesif kompulsif bozuklukta değişkenlik gösterdiği önceki bazı çalışmalarda belirlenmiştir. Bu araştırmanın önemi dirençli OKB hastaların tedavisi için daha pratik, daha güvenilir belirteç araştırmaktır. Elde ettiğimiz sonuçlar anlamlı olursa, gelecekte bu sitokinler dirençli obsesif kompulsif bozuklukta prognozu etkileyen faktör olarak klinikte kullanılacaktır ve hastalığın seyri, şiddeti ve tedavinin başarısı hakkında bize bilgi verecektir.

Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırmamızda DSM-5 tanı kriterlerine göre tanı alan ve en az altı aylık tedavi süresi olan tedaviye dirençli ve tedavinin başlangıcından beri tek ilaçla (SGİ) tama yakın iyilik hali sağlanan OKB hastalarında uygulanacak ölçekler ile (Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, Yale Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği , Maudsley Obsesif Kompulsif soru listesi) OKB'nin şiddeti değerlendirilerek klinik düzelmenin bu belirteçlerle ilişkisi incelenecektir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı rica ediyoruz. Gönüllü olarak bu çalışmada yer aldığımız için teşekkür ederiz.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmada, doktorunuz tarafından Obsesif Kompulsif Bozukluk semptomlarının şiddetinin ölçümü ile ilgili soruların yer aldığı 3 adet test uygulanacaktır. Ayrıca sizden yukarıda anlatılan amaç için 1 tüp kan alınacaktır.

Bunun dışında herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Elde edilen bilgiler akademik ve tıbbi paylaşımlar dışında kesinlikle 3. Şahıslarla paylaşılmayacaktır.

ÇALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Hastalığın kliniği ile ilişkili olabileceği öngörülen ve kanda ölçülen bu belirteçler eğer anlamlı bulunursa öncesinde bu belirteçlere bakılarak tedavi yanıtı hakkında bir öngörü

oluşması amacıyla yapılan bu çalışmada yer almanız halinde tedavinin etkinliğinin geliştirilmesinde katkı sunmuş olacaksınız.

Ruh sağlığı alanında çalışan ilgili uzmanların müdahalesini gerektiren çalışmamızda yer aldığınız için teşekkür ederiz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

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

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

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

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

ADI :

GÖREVİ:

TELEFON:

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

“Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda belirtilen hekim tarafından yapıldı. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim biliyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir”.

<i>Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Vasi (var ise) Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Görüşme Tanığı* Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i>	Dr	<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

*: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi



Kaynaklar:

1. Rodríguez, N., Morer, A., González-Navarro, E. A., Serra-Pages, C., Boloc, D., Torres, T., et al. (2019). Altered frequencies of Th17 and Treg cells in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 81, 608-616.
2. Zheng, H., Jia, F., Han, H., Wang, S., Guo, G., Quan, D., et al. (2019). Combined fluvoxamine and extended-release methylphenidate improved treatment response compared to fluvoxamine alone in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology*, 29(3), 397-404.
3. Erbay, L. G., Kavuran, N. A., Taşkapan, Ç., Lara Utku, İ., Yoloğlu, S., Temelli, H. G., et al. (2018). Serum IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ levels in drug-free, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder patients. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 19(2), 157-162.
4. Şimşek, Ş., Yüksel, T., Çim, A. and Kaya, S. (2016). Serum cytokine profiles of children with obsessive-compulsive disorder shows the evidence of autoimmunity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(8), pyw027.
5. **Öztürk, M. O. and Uluşahin, A.** (2014). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. Nobel Tıp Kitabevleri.
6. BJ, K. (2016). Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences. *Clinical Psychiatry Tijdschrift voor Psychiatrie*, 58(1), 78-79.
7. Gowda, S. M., Narayanaswamy, J. C., Hazari, N., Bose, A., Chhabra, H., Balachander, S., et al. (2019). Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: a randomized, double blinded, sham controlled trial. *Brain stimulation*, 12(4), 922-929.
8. Zhou, D.-D., Zhou, X.-X., Li, Y., Zhang, K.-F., Lv, Z., Chen, X.-R., et al. (2019). Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a network meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 90, 277-287.
9. Middleton, R., Wheaton, M. G., Kayser, R. and Simpson, H. B. (2019). Treatment resistance in obsessive-compulsive disorder. *Treatment resistance in psychiatry*, 165-177.
10. Rahim, F. and Sayyah, M. (2018). Effects of atorvastatin on treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind randomized trial. *Psychiatria polska*, 52(4), 719-729.
11. AKDOĞAN, M. and YÖNTEM, M. (2018). Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 36-45.
12. Sivri, R. Ç., Bilgiç, A. and Kılınc, İ. (2018). Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 27(8), 977-984.
13. Maia, A., Oliveira, J., Lajnef, M., Mallet, L., Tamouza, R., Leboyer, M., et al. (2019). Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(5), 420-433.
14. Brambilla, F., Perna, G., Bellodi, L., Arancio, C., Bertani, A., Perini, G., et al. (1997). Plasma interleukin-1 β and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders. *Biological psychiatry*, 42(11), 976-981.
15. Ozturk, M. and Sagligi, U. A. R. (2015). Bozuklukları. *On ucuncu basım, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri*, 297-326.
16. Tekin, G. (2020). Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında seçici serotonin geri alım önleyicileri ile tedavinin oksidatif stres üzerine etkisi.
17. Zitterl, W., Lenz, G., Mairhofer, A. and Zapotoczky, H. (1990). Obsessive-Compulsive Disorder: Course Interaction with Depression. *Psychopathology*, 23(2), 73-80.
18. BLACK, J. L., Year editor^editors. Obsessive compulsive disorder: a clinical update. Mayo Clinic Proceedings; 1992: Elsevier; Published.
19. Sadock, B. 2004. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8 th sub ed. Lippincott Williams and Wilkins; p.

20. Rollin, H. R. (2003). Psychiatry in Britain one hundred years ago. *The British Journal of Psychiatry*, 183(4), 292-298.
21. Özerdem, A. (1998). Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Psikoz Üzerine Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1(2), 98-102.
22. **Berrios, G. E.** (1996). *The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the nineteenth century*. Cambridge University Press.
23. Berrios, G. E. (1989). Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Comprehensive psychiatry*, 30(4), 283-295.
24. Rauch, S., Cora, L. and Greenberg, B. 2002. Pathogenesis of obsessive compulsive disorder textbook of anxiety disorders. Washington: American Psychiatric Publishing; p.
25. **köroğlu.** (2013) *Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı , Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı, Hekimler Yayın Birliği.*
26. **Zayman, E. J. C. M. J.** (2016) *DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk.* 41(2): p. 360-362.
27. **Çuhadaroğlu, F., et al.,** . (1993) *Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırması.*
28. Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B. and Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of general psychiatry*, 45(12), 1094-1099.
29. Fineberg, N. A., Hengartner, M. P., Bergbaum, C. E., Gale, T. M., Gamma, A., Ajdacic-Gross, V., et al. (2013). A prospective population-based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 17(3), 170-178.
30. Apa, F. (2020). Obsesif kompulsif bozukluk hastaları ve birinci derece akrabalarında'tam olarak doğru olduğunu hissedememe deneyimleri', mükemmeliyetçilik ve bunların nörokognitif işlevlerle ilişkisi.
31. CilliÇilli, A. S., Telcioğlu, M., Aşkın, R., Kaya, N., Bodur, S. and Kucur, R. (2004). Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. *Comprehensive psychiatry*, 45(5), 367-374.
32. AKBABA, T. A., AYDIN, A., Beşiroğlu, L., ÖZBETİT, Ö. and SELVİ, Y. (2010). Van il merkezi lise son sınıf öğrencilerinde obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığı. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 13(1), 5-13.
33. Ertan, T. (2008). Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. *IÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*, (62), 25-30.
34. Demet, M. M. (2005). Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik psikofarmakoloji bülteni*, 15(1), 45-52.
35. Sørensen, C. B., Kirkeby, L. and Thomsen, P. H. (2004). Quality of life with OCD. A self-reported survey among members of the Danish OCD Association. *Nordic Journal of psychiatry*, 58(3), 231-236.
36. Eisen, J. L., Mancebo, M. A., Pinto, A., Coles, M. E., Pagano, M. E., Stout, R., et al. (2006). Impact of obsessive-compulsive disorder on quality of life. *Comprehensive psychiatry*, 47(4), 270-275.
37. Noshirvani, H. F., Kasvikis, Y., Marks, I. M., Tsakiris, F. and Monteiro, W. O. (1991). Gender-divergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 158(2), 260-263.
38. Tükel R, D. M. (2006). Anksiyete Bozuklukları. 1. Baskı. Ankara: Pozitif Matbaacılık. 277-298.
39. Altshuler, L. L., Hendrick, V. and Cohen, L. S. (1998). Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(2), 29-33.
40. Neziroğlu, F., Anemone, R. and Yaryura-Tobias, J. A. (1992). Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. *The American journal of psychiatry*, 149(7), 947-950.
41. Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J. and Greenwald, S. (1994). The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder: The Cross National Collaborative Group. *The Journal of clinical psychiatry*.

42. Torresan, R. C., Ramos-Cerqueira, A. T. A., Shavitt, R. G., do Rosário, M. C., de Mathis, M. A., Miguel, E. C., et al. (2013). Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 209(2), 186-195.
43. Mohammadi, M. R., Ghanizadeh, A., Rahgozar, M., Noorbala, A. A., Davidian, H., Afzali, H. M., et al. (2004). Prevalence of obsessive-compulsive disorder in Iran. *BMC psychiatry*, 4(1), 1-8.
44. Nestad, G., Samuels, J. F., Romanoski, A. J., Folstein, M. and McHugh, P. (1994). Obsessions and compulsions in the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(4), 219-224.
45. Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. V., Marques, C. and Versiani, M. (2004). Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *Journal of psychiatric research*, 38(4), 403-411.
46. Vardar, E. (2000). Obsesif kompulsif bozukluğun genetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 10(3), 153-159.
47. Karslıoğlu, E. H. and Yüksel, N. (2007). Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*, 10(3), 3-13.
48. H Bloch, M. and Pittenger, C. (2010). The genetics of obsessive-compulsive disorder. *Current psychiatry reviews*, 6(2), 91-103.
49. Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Azzam, A., Garrido, H., Chavira, D. A., Wessel, J., et al. (2007). Heritability and clinical features of multigenerational families with obsessive-compulsive disorder and hoarding. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144(2), 174-182.
50. Pauls, D. L., Year editor^editors. The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2008: Wiley Online Library; Published.
51. Pauls, D. L., Abramovitch, A., Rauch, S. L. and Geller, D. A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 410-424.
52. do Rosario-Campos, M. C., Leckman, J. F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E. C., et al. (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 136(1), 92-97.
53. Bolton, D., Rijdsdijk, F., O'CONNOR, T. G., Perrin, S. and Eley, T. C. (2007). Obsessive-compulsive disorder, tics and anxiety in 6-year-old twins. *Psychological medicine*, 37(1), 39-48.
54. Taylor, S. (2011). Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clinical psychology review*, 31(8), 1361-1372.
55. Hettema, J. M., Prescott, C. A., Myers, J. M., Neale, M. C. and Kendler, K. S. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of general psychiatry*, 62(2), 182-189.
56. Hanna, G. L., Fingerlin, T. E., Himle, J. A. and Boehnke, M. (2005). Complex segregation analysis of obsessive-compulsive disorder in families with pediatric probands. *Human Heredity*, 60(1), 1-9.
57. Purty, A., Nestadt, G., Samuels, J. F. and Viswanath, B. (2019). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Indian journal of psychiatry*, 61(Suppl 1), S37.
58. Chabane, N., Delorme, R., Millet, B., Mouren, M. C., Leboyer, M. and Pauls, D. (2005). Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(8), 881-887.
59. Van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T. and Boomsma, D. I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research and Human Genetics*, 8(5), 450-458.
60. Jonnal, A. H., Gardner, C. O., Prescott, C. A. and Kendler, K. S. (2000). Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *American journal of medical genetics*, 96(6), 791-796.
61. Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M., Liang, K.-Y., Bienvenu, O., Hoehn-Saric, R., et al. (2001). The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study. *Psychological medicine*, 31(3), 481-487.

62. Bienvenu, O. J., Samuels, J. F., Riddle, M. A., Hoehn-Saric, R., Liang, K.-Y., Cullen, B. A., et al. (2000). The relationship of obsessive–compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biological psychiatry*, 48(4), 287-293.
63. Grados, M. A., Riddle, M. A., Samuels, J. F., Liang, K.-Y., Hoehn-Saric, R., Bienvenu, O. J., et al. (2001). The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biological Psychiatry*, 50(8), 559-565.
64. Dale, R. C. (2005). Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(11), 785-791.
65. Sinopoli, V. M., Erdman, L., Burton, C. L., Park, L. S., Dupuis, A., Shan, J., et al. (2019). Serotonin system genes and obsessive-compulsive trait dimensions in a population-based, pediatric sample: a genetic association study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 60(12), 1289-1299.
66. Shugart, Y., Samuels, J., Willour, V., Grados, M., Greenberg, B., Knowles, J., et al. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Molecular psychiatry*, 11(8), 763-770.
67. Rapoport, J. L., Ryland, D. H. and Kriete, M. (1992). Drug treatment of canine acral lick: an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 49(7), 517-521.
68. Tonkonogy, J. and Barreira, P. (1989). Obsessive-compulsive disorder and caudate-frontal lesion. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*.
69. Öznur, T., Erdem, M. and Akarsu, S. (2013). Obsesif kompulsif bozuklukta nöropsikolojik defisitlerin beyin bölgeleri ile ilişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5(3), 343-354.
70. Yıldız, A. (2017). Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında epizodik ve kronik gidişin sosyodemografik veriler, klinik, mizaç ve işlevsellikle ilişkisi.
71. Rauch, S. L., Dougherty, D. D., Malone, D., Rezai, A., Friehs, G., Fischman, A. J., et al. (2006). A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive–compulsive disorder. *Journal of neurosurgery*, 104(4), 558-565.
72. Ferahkaya, E. Y. (2018). Postpartum dönemde obsesif kompulsif bozukluk seyrinin demografik ve klinik özellikler ile ilişkisi.
73. Saxena, S. and Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563-586.
74. Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Stern, E. R., Angstadt, M., Hanna, G. L., Abelson, J. L., et al. (2011). Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(9), 938-948. e933.
75. Whiteside, S. P., Port, J. D. and Abramowitz, J. S. (2004). A meta–analysis of functional neuroimaging in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 132(1), 69-79.
76. Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Mazziotta, J. C., Phelps, M. E., Pahl, J. J., Guze, B. H., et al. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*.
77. Abramovitch, A., Mittelman, A., Henin, A. and Geller, D. (2012). Neuroimaging and neuropsychological findings in pediatric obsessive-compulsive disorder: a review and developmental considerations. *Neuropsychiatry*, 2(4), 313.
78. Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Peikert, G., Schultz, C. C., Sauer, H., et al. (2012). Aberrant anterior cingulate activation in obsessive–compulsive disorder is related to task complexity. *Neuropsychologia*, 50(5), 958-964.
79. Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., et al. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 53(7), 595-606.
80. Van Oppen, P. (2004). Cognitive therapy for obsessive-compulsive disorder. *Clinical Case Studies*, 3(4), 333-349.

81. Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J. and Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 525-549.
82. Szechtman, H., Sulis, W. and Eilam, D. (1998). Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behavioral neuroscience*, 112(6), 1475.
83. Cappi, C., Diniz, J. B., Requena, G. L., Lourenço, T., Lisboa, B. C. G., Batistuzzo, M. C., et al. (2016). Epigenetic evidence for involvement of the oxytocin receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *BMC neuroscience*, 17(1), 1-8.
84. Westenberg, H. G., Fineberg, N. A. and Denys, D. (2007). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS spectrums*, 12(S3), 14-27.
85. Graham, B. M. and Milad, M. R. (2011). The study of fear extinction: implications for anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1255-1265.
86. Işıklı, S. and Gönül, A. (2012). Obsesif Kompulsif Bozukluğun Nörobijolojisi. *Türkiye Klinikleri*, 5(3), 24-32.
87. Ozdemir, H., Atmaca, M., Yildirim, H. and Gurok, M. G. (2013). Dorsolateral prefrontal cortex volumes remained unchanged in obsessive compulsive disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 8-13.
88. Milad, M. R. and Rauch, S. L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 43-51.
89. Milad, M. R. and Rauch, S. L. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121(1), 546-561.
90. Adler, C. M., McDonough-Ryan, P., Sax, K. W., Holland, S. K., Arndt, S. and Strakowski, S. M. (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*, 34(4-5), 317-324.
91. Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M., et al. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 65(1), 75-83.
92. Behar, D., Rapoport, J. L., Berg, C. J., Denckla, M. B., Mann, L., Cox, C., et al. (1984). Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*.
93. Luxenberg, J. S., Swedo, S. E., Flament, M. F., Friedland, R. P., Rapoport, J. and Rapoport, S. I. (1988). Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. *The American journal of psychiatry*.
94. Insel, T. R., Donnelly, E., Lalakea, M., Alterman, I. S. and Murphy, D. (1983). Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*.
95. Frydman, I., de Salles Andrade, J. B., Vigne, P. and Fontenelle, L. F. (2016). Can neuroimaging provide reliable biomarkers for obsessive-compulsive disorder? A narrative review. *Current psychiatry reports*, 18(10), 1-8.
96. Radua, J. and Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 195(5), 393-402.
97. De Wit, S. J., Alonso, P., Schweren, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J. M., et al. (2014). Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *American journal of psychiatry*, 171(3), 340-349.
98. Thompson, P. M., Andreassen, O. A., Arias-Vasquez, A., Bearden, C. E., Boedhoe, P. S., Brouwer, R. M., et al. (2017). ENIGMA and the individual: Predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *Neuroimage*, 145, 389-408.
99. Boedhoe, P. S., Schmaal, L., Abe, Y., Ameis, S. H., Arnold, P. D., Batistuzzo, M. C., et al. (2017). Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta-and mega-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 174(1), 60-69.

100. Admon, R., Bleich-Cohen, M., Weizmant, R., Poyurovsky, M., Faragian, S. and Hendler, T. (2012). Functional and structural neural indices of risk aversion in obsessive–compulsive disorder (OCD). *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(2-3), 207-213.
101. Nakamae, T., Narumoto, J., Sakai, Y., Nishida, S., Yamada, K., Nishimura, T., et al. (2011). Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*, 45(5), 687-690.
102. Fontenelle, L. F., Harrison, B. J., Yücel, M., Pujol, J., Fujiwara, H. and Pantelis, C. (2009). Is there evidence of brain white-matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder?: a narrative review. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 20(5), 291-298.
103. Parmar, A. and Sarkar, S. (2016). Neuroimaging studies in obsessive compulsive disorder: a narrative review. *Indian journal of psychological medicine*, 38(5), 386-394.
104. Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Schwartz, J. M. and Selin, C. E. (1987). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of general psychiatry*, 44(3), 211-218.
105. Alptekin, K., Degirmenci, B., Kivircik, B., Durak, H., Yemez, B., Derebek, E., et al. (2001). Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 107(1), 51-56.
106. Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Cuny, E., Tignol, J., Bioulac, B., et al. (2008). Provocation of obsessive–compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 33(5), 405.
107. Murayama, K., Nakao, T., Sanematsu, H., Okada, K., Yoshiura, T., Tomita, M., et al. (2013). Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 160-166.
108. Harrison, B. J., Pujol, J., Cardoner, N., Deus, J., Alonso, P., López-Solà, M., et al. (2013). Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 73(4), 321-328.
109. Posner, J., Marsh, R., Maia, T. V., Peterson, B. S., Gruber, A. and Simpson, H. B. (2014). Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Human brain mapping*, 35(6), 2852-2860.
110. Murphy, D. L. and Lesch, K.-P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(2), 85-96.
111. Hollander, E. and Pallanti, S. (2002). Current and experimental therapeutics of OCD. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 1648-1665.
112. Thoren, P., Åsberg, M., Bertilsson, L., Mellström, B., Sjöqvist, F. and Träskman, L. (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: II. Biochemical aspects. *Archives of general psychiatry*.
113. Zohar, J., Kennedy, J. L., Hollander, E. and Koran, L. M. (2004). Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl 14), 18-21.
114. Hesse, S., Müller, U., Lincke, T., Barthel, H., Villmann, T., Angermeyer, M. C., et al. (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 140(1), 63-72.
115. Reimold, M., Smolka, M., Zimmer, A., Batra, A., Knobel, A., Solbach, C., et al. (2007). Reduced availability of serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder correlates with symptom severity—a [11 C] DASB PET study. *Journal of Neural Transmission*, 114(12), 1603-1609.
116. Zitterl, W., Aigner, M., Stompe, T., Zitterl-Eglseer, K., Gutierrez-Lobos, K., Schmidl-Mohl, B., et al. (2007). [123 I]-β-CIT SPECT Imaging Shows Reduced Thalamus–Hypothalamus Serotonin Transporter Availability in 24 Drug-Free Obsessive-Compulsive Checkers. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1661-1668.

117. Hasselbalch, S., Hansen, E., Jakobsen, T., Pinborg, L., Lønborg, J. and Bolwig, T. (2007). Reduced midbrain-pons serotonin transporter binding in patients with obsessive–compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(5), 388-394.
118. Stengler-Wenzke, K., Müller, U., Angermeyer, M. C., Sabri, O. and Hesse, S. (2004). Reduced serotonin transporter–availability in obsessive–compulsive disorder (OCD). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 254(4), 252-255.
119. Adams, K. H., Hansen, E. S., Pinborg, L. H., Hasselbalch, S. G., Svarer, C., Holm, S., et al. (2005). Patients with obsessive–compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(3), 391-401.
120. Perani, D., Garibotto, V., Gorini, A., Moresco, R. M., Henin, M., Panzacchi, A., et al. (2008). In vivo PET study of 5HT_{2A} serotonin and D2 dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*, 42(1), 306-314.
121. Ben-Pazi, A., Szechtman, H. and Eilam, D. (2001). The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole. *Behavioral neuroscience*, 115(6), 1301.
122. Denys, D., Zohar, J. and Westenberg, H. (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl 14), 11-17.
123. Rosse, R. B., McCarthy, M. F., Alim, T. N. and Deutsch, S. I. (1994). Saccadic distractibility in cocaine dependent patients: a preliminary laboratory exploration of the cocaine-OCD hypothesis. *Drug and alcohol dependence*, 35(1), 25-30.
124. Tükel R, D. M. (2006). Anksiyete Bozuklukları. 1 Baskı Ankara: Pozitif Matbaacılık; 2006:277-298.
125. Ceccherini-Nelli, A. and Guazzelli, M. (1994). Treatment of refractory OCD with the dopamine agonist bromocriptine. *The Journal of clinical psychiatry*.
126. Hollander, E., Stein, D. J., Saoud, J. B., DeCaria, C. M., Cooper, T. B., Truongold, S., et al. (1992). Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry research*, 42(2), 185-188.
127. Moghaddam, B., Bolinao, M. L., Stein-Behrens, B. and Sapolsky, R. (1994). Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain research*, 655(1-2), 251-254.
128. **Güleç, C. and Köroğlu, E.** (1998). *Psikiyatri temel kitabı*. HYB.
129. Metin, Ö., Yazici, K., Tot, S. and Yazici, A. E. (2003). Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive–compulsive disorder: an open trial. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 18(6), 463-467.
130. Swedo, S. E., Leonard, H. L., Kruesi, M. J., Rettew, D. C., Listwak, S. J., Berrettini, W., et al. (1992). Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49(1), 29-36.
131. Kim, C.-H., Koo, M.-S., Cheon, K.-A., Ryu, Y.-H., Lee, J.-D. and Lee, H.-S. (2003). Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123 I] IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 30(12), 1637-1643.
132. Arnold, P. D., Sicard, T., Burroughs, E., Richter, M. A. and Kennedy, J. L. (2006). Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 63(7), 769-776.
133. Arnold, P. D., Askland, K. D., Barlassina, C., Bellodi, L., Bienvenu, O., Black, D., et al. (2018). Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 23(5), 1181-1181.
134. Stewart, S., Mayerfeld, C., Arnold, P., Crane, J., O'Dushlaine, C., Fagerness, J., et al. (2013). Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(4), 367-379.
135. McGrath, M. J., Campbell, K. M., Parks III, C. R. and Burton, F. H. (2000). Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive–compulsive disorder. *Brain research*, 877(1), 23-30.

136. Moore, G. J., MacMaster, F. P., Stewart, C. and Rosenberg, D. R. (1998). Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(6), 663-667.
137. Pittenger, C., Krystal, J. H. and Coric, V. (2006). Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*, 3(1), 69-81.
138. Pittenger, C., Bloch, M. H. and Williams, K. (2011). Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 132(3), 314-332.
139. Kariuki-Nyuthe, C., Gomez-Mancilla, B. and Stein, D. J. (2014). Obsessive compulsive disorder and the glutamatergic system. *Current opinion in psychiatry*, 27(1), 32-37.
140. Freud, S. (1917). Some thoughts on development and regression: Aetiology. *Standard edition*, 16, 339-357.
141. Freud, S. (1926). Inhibitions, symptoms and anxiety (The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Vol. 20). *J Strachey London: The Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis*.
142. Topçuoğlu, V. (2003). Obsesif kompulsif bozuklukta psikanalitik görüşler. *Klinik psikiyatri*, 6(1), 46-50.
143. Freud, S. (1909). Notes upon a case of obsessional neurosis, Standard Edition, Vol. 10. *London: Hogarth*.
144. Meares, R. (2001). A specific developmental deficit in obsessive-compulsive disorder: The example of the Wolf Man. *Psychoanalytic Inquiry*, 21(2), 289-319.
145. Leib, P. T. (2001). Integrating behavior modification and pharmacotherapy with the psychoanalytic treatment of obsessive-compulsive disorder: A case study. *Psychoanalytic Inquiry*, 21(2), 222-241.
146. Türkçapar, H. (2009). Bilişsel Terapi (4. Baskı). *Ankara: HYB Basım Yayın*.
147. **Rachman, S., Rachman, S. J. and Hodgson, R. J.** (1980). *Obsessions and compulsions*. Prentice Hall.
148. Rachman, S. and De Silva, P. (1978). Abnormal and normal obsessions. *Behaviour research and therapy*, 16(4), 233-248.
149. **Manassis, K.** (2009). *Cognitive behavioral therapy with children: A guide for the community practitioner*. Routledge.
150. Sungur, M. (2006). OKB'nin Anlaşılması ve Tedavisinde Bilişsel Davranışçı Yaklaşımlar. *Anksiyete Bozukluklarında Son Gelişmeler (Ed N Dilbaz) Ankara, Pozitif Matbaacılık*.
151. Ehntholt, K. A., Salkovskis, P. M. and Rimes, K. A. (1999). Obsessive-compulsive disorder, anxiety disorders, and self-esteem: an exploratory study. *Behaviour research and therapy*, 37(8), 771-781.
152. Lopatka, C. and Rachman, S. (1995). Perceived responsibility and compulsive checking: An experimental analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 33(6), 673-684.
153. **Clark, D. A.** (2006). *Cognitive-behavioral therapy for OCD*. Guilford Press.
154. O'Connor, K., Ecker, W., Lahoud, M. and Roberts, S. (2012). Der inferenzbasierte Ansatz bei Zwangsstörungen. *Verhaltenstherapie*, 22(1), 47-55.
155. Group, O. C. C. W. (2005). Psychometric validation of the obsessive belief questionnaire and interpretation of intrusions inventory—Part 2: Factor analyses and testing of a brief version. *Behaviour Research and Therapy*, 43(11), 1527-1542.
156. Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S., et al. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*, 155(2), 264-271.
157. Murphy, T. K., Patel, P. D., McGuire, J. F., Kennel, A., Mutch, P. J., Parker-Athill, E. C., et al. (2015). Characterization of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome phenotype. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(1), 14-25.

158. Swedo, S. and Snider, L. (2004). The neurobiology and treatment of obsessive compulsive disorder. *Neurobiology of Mental Illness*, 628-638.
159. Allen, A. J., Leonard, H. L. and Swedo, S. E. (1995). Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(3), 307-311.
160. Abbruzzese, M., Ferri, S. and Scarone, S. (1995). Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research*, 58(1), 37-43.
161. Gross-Isseroff, R., Sasson, Y., Voet, H., Hendler, T., Luca-Haimovici, K., Kandel-Sussman, H., et al. (1996). Alternation learning in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 39(8), 733-738.
162. González-Hernández, J. A., Pita-Alcorta, C., Cedeno, I., Bosch-Bayard, J., Galán-García, L., Scherbaum, W. A., et al. (2002). Wisconsin Card Sorting Test synchronizes the prefrontal, temporal and posterior association cortex in different frequency ranges and extensions. *Human brain mapping*, 17(1), 37-47.
163. Aycicegi, A., Dinn, W. M., Harris, C. L. and Erkmen, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European psychiatry*, 18(5), 241-248.
164. Abramovitch, A. and Cooperman, A. (2015). The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 5, 24-36.
165. Bishop, D., Aamodt-Leeper, G., Creswell, C., McGurk, R. and Skuse, D. (2001). Individual differences in cognitive planning on the Tower of Hanoi task: Neuropsychological maturity or measurement error? *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(4), 551-556.
166. Goela, V., Pullara, D. and Grafman, J. (2001). A computational model of frontal lobe dysfunction: Working memory and the Tower of Hanoi task. *Cognitive Science*, 25(2), 287-313.
167. Dougherty, D. D., Brennan, B. P., Stewart, S. E., Wilhelm, S., Widge, A. S. and Rauch, S. L. (2018). Neuroscientifically informed formulation and treatment planning for patients with obsessive-compulsive disorder: a review. *JAMA psychiatry*, 75(10), 1081-1087.
168. Olley, A., Malhi, G. and Sachdev, P. (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: a selective review. *Journal of affective disorders*, 104(1-3), 15-23.
169. van Velzen, L. S., Vriend, C., de Wit, S. J. and van den Heuvel, O. A. (2014). Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 419.
170. Yazici, K. and Yazici, A. E. (2010). Dürtüselliğin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri/Neuroanatomical and Neurochemical Basis of Impulsivity. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*, 2(2), 254.
171. Penades, R., Catalan, R., Rubia, K., Andres, S., Salamero, M. and Gasto, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry*, 22(6), 404-410.
172. Dittrich, W., Johansen, T., Landro, N. and Fineberg, N. (2011). Cognitive performance and specific deficits in OCD symptom dimensions: III. Decision-making and impairments in risky choices. *German Journal of Psychiatry*.
173. Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annuncci, A., Belotti, P., Cisima, M. and Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, 40(2), 205-211.
174. Nielen, M., Veltman, D., De Jong, R., Mulder, G. and Den Boer, J. (2002). Decision making performance in obsessive compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 69(1-3), 257-260.
175. Deckersbach, T., Otto, M. W., Savage, C. R., Baer, L. and Jenike, M. A. (2000). The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*, 69(2), 101-107.

176. Christensen, K. J., Kim, S. W., Dysken, M. W. and Hoover, K. M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*, 31(1), 4-18.
177. Chamberlain, S. R., Fineberg, N. A., Blackwell, A. D., Clark, L., Robbins, T. W. and Sahakian, B. J. (2007). A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia*, 45(4), 654-662.
178. Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M. and Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biological psychiatry*, 43(5), 348-357.
179. Savage, C. R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S. L., Baer, L., Reid, T., et al. (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, 14(1), 141.
180. Sawamura, K., Nakashima, Y., Inoue, M. and Kurita, H. (2005). Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 59(5), 527-532.
181. Zielinski, C. M., Taylor, M. A. and Juzwin, K. R. (1991). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*.
182. Sher, K. J., Frost, R. O., Kushner, M., Crews, T. M. and Alexander, J. E. (1989). Memory deficits in compulsive checkers: Replication and extension in a clinical sample. *Behaviour Research and Therapy*, 27(1), 65-69.
183. Tanno, L. K., Chalmers, R. J., Calderon, M. A., Aymé, S. and Demoly, P. (2017). Reaching multidisciplinary consensus on classification of anaphylaxis for the eleventh revision of the World Health Organization's (WHO) International Classification of Diseases (ICD-11). *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 1-7.
184. Marras, A., Fineberg, N. and Pallanti, S. (2016). Obsessive compulsive and related disorders: comparing DSM-5 and ICD-11. *CNS spectrums*, 21(4), 324-333.
185. Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., et al. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154(7), 911-917.
186. Rachman, S. (2006). Fear of Contamination: assessment & treatment.
187. Bozokluğu, Ş. S. D. E. H., Güleç, C. and Köroğlu, E. (2007). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı(Ed Köroğlu E, Güleç C) Hekimler Yayım Birliği, Ankara, 822-837.
188. Eğ, A., Gülseren, L., Gülseren, Ş. and Kültür, S. (1997). Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. *Psychopathology*, 30(2), 106-110.
189. Erzegovesi, S., Cavallini, M. C., Cavedini, P., Diaferia, G., Locatelli, M. and Bellodi, L. (2001). Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21(5), 488-492.
190. Donini, L. M., Marsili, D., Graziani, M. P., Imbriale, M. and Cannella, C. (2005). Orthorexia nervosa: validation of a diagnosis questionnaire. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 10(2), e28-e32.
191. Uğuz, F., AŞKIN, R. and Çilli, A. S. (2006). Obsesif kompulsif bozukluğun eksen I ve eksen bozuklukları ile birlikteliği. *Türkiye'de Psikiyatri Derg*, 8(1), 1-5.
192. Tamam, L., Saygili, M. and Ünal, M. (2003). Obsesif kompulsif bozuklu u olan hastalarda di er anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 4, 69-80.
193. Stavrakaki, C. and Vargo, B. (1986). The relationship of anxiety and depression: a review of the literature. *The British Journal of Psychiatry*, 149(1), 7-16.
194. Krüger, S., Cooke, R. G., Hasey, G. M., Jorna, T. and Persad, E. (1995). Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 34(2), 117-120.
195. Demal, U., Lenz, G., Mayrhofer, A., Zapotoczky, H.-G. and Zitterl, W. (1993). Obsessive-compulsive disorder and depression. *Psychopathology*, 26(3-4), 145-150.
196. Tükel, R., Polat, A., Özdemir, Ö., Aksüt, D. and Türksoy, N. (2002). Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, 43(3), 204-209.
197. Leckman, J. F., Walker, D. E., Goodman, W. K., Pauls, D. L. and Cohen, D. J. (1994). " Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *The American journal of psychiatry*.

198. Crino, R. D. and Andrews, G. (1996). Obsessive-compulsive disorder and axis I comorbidity. *Journal of Anxiety Disorders*, 10(1), 37-46.
199. Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Bandelow, B., Bond, A., Davidson, J. R., et al. (2005). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 19(6), 567-596.
200. Geller, D. A., Biederman, J., Stewart, S. E., Mullin, B., Martin, A., Spencer, T., et al. (2003). Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1919-1928.
201. Karamustafaloğlu, O. (2018). Temel ve klinik psikiyatri. *Güneş Tıp Kitapevleri*.
202. Kellner, M. (2010). Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(2), 187.
203. de Koning, P. P., Figeo, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R. and Denys, D. (2011). Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Current psychiatry reports*, 13(4), 274-282.
204. Lakhan, S. E. and Callaway, E. (2010). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Research Notes*, 3(1), 1-9.
205. Blomstedt, P., Sjöberg, R. L., Hansson, M., Bodlund, O. and Hariz, M. I. (2013). Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World neurosurgery*, 80(6), e245-e253.
206. Berlim, M. T., Neufeld, N. H. and Van den Eynde, F. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of psychiatric research*, 47(8), 999-1006.
207. Lack, C. W. (2012). Obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatments and future directions for research. *World journal of psychiatry*, 2(6), 86.
208. Salkovskis, P. M. (1999). Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 37, S29-S52.
209. Ponniah, K., Magiati, I. and Hollon, S. D. (2013). An update on the efficacy of psychological treatments for obsessive-compulsive disorder in adults. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders*, 2(2), 207-218.
210. **Association, A. P.** (2006). *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2006*. American Psychiatric Pub.
211. Greist, J. H. and Jefferson, J. W. (2007). Obsessive-compulsive disorder. *Focus*, 5(3), 283-298.
212. Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., et al. (2004). Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in neurobiology*, 72(3), 195-221.
213. Gürpınar, D., Erol, A. and Mete, L. (2007). Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*, 17(2).
214. Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S. S. and Akkaya, C. (2009). Depresyon, Nöroplastisite ve Nörotrofik Faktörler/Depression, Neuroplasticity and Neurotrophic Factors. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*, 1(1), 22.
215. Post, R. M. and Kauer-Sant'Anna, M. (2010). An introduction to the neurobiology of bipolar illness onset, recurrence and progression. *Bipolar disorder: clinical and neurobiological foundations*, 96-109.
216. Lu, B., Pang, P. T. and Woo, N. H. (2005). The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(8), 603-614.
217. Pfaffenseller, B., Fries, G. R., Wollenhaupt-Aguiar, B., Colpo, G. D., Stertz, L., Panizzutti, B., et al. (2013). Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 13(7), 827-842.
218. Roda, Â., Chendo, I. and Kunz, M. (2015). Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 37(1), 03-11.

219. Teixeira, A. L., Barbosa, I. G., Diniz, B. S. and Kummer, A. (2010). Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomarkers in medicine*, 4(6), 871-887.
220. Fernandes, B. S., Gama, C. S., Ceresér, K. M., Yatham, L. N., Fries, G. R., Colpo, G., et al. (2011). Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *Journal of psychiatric research*, 45(8), 995-1004.
221. Russo-Neustadt, A. and Chen, M. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Current pharmaceutical design*, 11(12), 1495-1510.
222. Tyler, W. J., Alonso, M., Bramham, C. R. and Pozzo-Miller, L. D. (2002). From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learning & memory*, 9(5), 224-237.
223. Hashimoto, K. (2010). Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 64(4), 341-357.
224. Milanesi, E., Zanardini, R., Rosso, G., Maina, G., Barbon, A., Mora, C., et al. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 2 in bipolar disorder: an expression study in peripheral tissues
TITLE: IGFBP-2 expression in Bipolar Disorder.
225. Patapoutian, A. and Reichardt, L. F. (2001). Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current opinion in neurobiology*, 11(3), 272-280.
226. Green, E. and Craddock, N. (2003). Brain-derived neurotrophic factor as a potential risk locus for bipolar disorder: evidence, limitations, and implications. *Current psychiatry reports*, 5(6), 469-476.
227. Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Gallagher, D. and Lanctot, K. L. (2018). The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: a meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 105, 123-131.
228. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., et al. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*, 26(1), 115-123.
229. Molendijk, M. L., Haffmans, J. P., Bus, B. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W., Prickaerts, J., et al. (2012). Serum BDNF concentrations show strong seasonal variation and correlations with the amount of ambient sunlight. *PloS one*, 7(11), e48046.
230. De la Rosa, A., Solana, E., Corpas, R., Bartrés-Faz, D., Pallàs, M., Vina, J., et al. (2019). Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific reports*, 9(1), 1-11.
231. Bennett, M. and Lagopoulos, J. (2014). Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression. *Progress in neurobiology*, 112, 80-99.
232. Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118(2), 503-508.
233. Altamura, A. C., Buoli, M. and Pozzoli, S. (2014). Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(1), 21-36.
234. **Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, S.** (2019). *Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system*. Elsevier Health Sciences.
235. Himmerich, H., Patsalos, O., Lichtblau, N., Ibrahim, M. A. and Dalton, B. (2019). Cytokine research in depression: principles, challenges, and open questions. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 30.
236. Cavaillon, J.-M. (2001). Pro-versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY-PARIS-WEGMANN-*, 47(4), 695-702.
237. **Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. and Aster, J. C.** (2014). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Elsevier health sciences.
238. Mosmann, T. and Coffman, R. (1989). TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual review of immunology*, 7(1), 145-173.

239. Haack, M., Hinze-Selch, D., Fenzel, T., Kraus, T., Kühn, M., Schuld, A., et al. (1999). Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of psychiatric research*, 33(5), 407-418.
240. Watkins, L. R., Maier, S. F. and Goehler, L. E. (1995). Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life sciences*, 57(11), 1011-1026.
241. Weller, R. O., Engelhardt, B. and Phillips, M. J. (1996). Lymphocyte targeting of the central nervous system: a review of afferent and efferent CNS-immune pathways. *Brain pathology*, 6(3), 275-288.
242. Kronfol, Z. and Remick, D. G. (2000). Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 683-694.
243. Stertz, L., Magalhães, P. V. and Kapczinski, F. (2013). Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Current opinion in psychiatry*, 26(1), 19-26.
244. Harry, G. J. and Kraft, A. D. (2012). Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects. *Neurotoxicology*, 33(2), 191-206.
245. Ekdahl, C. T. (2012). Microglial activation—tuning and pruning adult neurogenesis. *Frontiers in pharmacology*, 3, 41.
246. Lieberman, A. P., Pitha, P. M., Shin, H. S. and Shin, M. L. (1989). Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(16), 6348-6352.
247. Straub, R., Buttgereit, F. and Cutolo, M. (2011). Alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in systemic immune diseases—a role for misguided energy regulation. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 29(5), S23.
248. Sims, J. E. and Smith, D. E. (2010). The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 10(2), 89-102.
249. Skinner, R., Gibson, R., Rothwell, N., Pinteaux, E. and Penny, J. (2009). Transport of interleukin-1 across cerebromicrovascular endothelial cells. *British journal of pharmacology*, 156(7), 1115-1123.
250. Gallenga, C., Pandolfi, F., Caraffa, A., Kritas, S., Ronconi, G., Toniato, E., et al. (2019). Interleukin-1 family cytokines and mast cells: activation and inhibition. *J Biol Regul Homeost Agents*, 33(1), 1-6.
251. Brough, D., Tyrrell, P. J. and Allan, S. M. (2011). Regulation of interleukin-1 in acute brain injury. *Trends in pharmacological sciences*, 32(10), 617-622.
252. Nakae, S., Asano, M., Horai, R. and Iwakura, Y. (2001). Interleukin-1 β , but not interleukin-1 α , is required for T-cell-dependent antibody production. *Immunology*, 104(4), 402-409.
253. Wang, Y., Mathews, C. A., Li, Y., Lin, Z. and Xiao, Z. (2011). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. *Journal of affective disorders*, 133(1-2), 305-310.
254. Zheng, H., Fletcher, D., Kozak, W., Jiang, M., Hofmann, K. J., Corn, C. A., et al. (1995). Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 β -deficient mice. *Immunity*, 3(1), 9-19.
255. Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., et al. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of allergy and clinical immunology*, 127(3), 701-721. e770.
256. Banchereau, J., Pascual, V. and O'garra, A. (2012). From IL-2 to IL-37: the expanding spectrum of anti-inflammatory cytokines. *Nature immunology*, 13(10), 925-931.
257. Fonseka, T. M., McIntyre, R. S., Soczynska, J. K. and Kennedy, S. H. (2015). Evidence to support peripheral and central IL-6 signaling targets to treat depression. *Expert opinion on investigational drugs*, 24(7), 991-992.
258. Kishimoto, T. (2010). IL-6: from its discovery to clinical applications. *International immunology*, 22(5), 347-352.

259. **Berczi, I. and Szentivanyi, A.** (2003). The immune-neuroendocrine circuitry. *Neuroimmune Biology* Vol. 3, pp. 561-592): Elsevier.
260. Onishi, R. M. and Gaffen, S. L. (2010). Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 129(3), 311-321.
261. Kebir, H., Kreyborg, K., Ifergan, I., Dodelet-Devillers, A., Cayrol, R., Bernard, M., et al. (2007). Human TH 17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature medicine*, 13(10), 1173-1175.
262. Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I. and Van de Water, J. (2011). Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, behavior, and immunity*, 25(1), 40-45.
263. Konuk, N., Tekin, I., Ozturk, U., Atik, L., Atasoy, N., Bektas, S., et al. (2007). Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators of inflammation*, 2007.
264. Karagüzel, E. Ö., Arslan, F. C., Uysal, E. K., Demir, S., Aykut, D. S., Tat, M., et al. (2019). Blood levels of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha and cognitive functions in patients with obsessive compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, 89, 61-66.
265. Jose, D., Dinakaran, D., Shivakumar, V., Subbanna, M., Reddy, Y. J., Venkatasubramanian, G., et al. (2021). Plasma IL-6 levels in unmedicated, comorbidity free obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 1-4.
266. Rao, N. P., Venkatasubramanian, G., Ravi, V., Kalmady, S., Cherian, A. and Yc, J. R. (2015). Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 229(3), 949-952.
267. Alsheikh, A. M. and Alsheikh, M. M. (2021). Obsessive-Compulsive Disorder With Rheumatological and Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *Cureus*, 13(5).
268. Abdolhosseinzadeh S, A. N., Shams J, Asadi S, Ahmadiani A. . (2020). BDNF association study with obsessive-compulsive disorder, its clinical characteristics, and response to fluvoxamine-treatment in Iranian patients.
- . *Exp Clin Psychopharmacol.*
269. Wendland, J. R., Kruse, M. R., Cromer, K. C. and Murphy, D. L. (2007). A large case-control study of common functional SLC6A4 and BDNF variants in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 32(12), 2543-2551.
270. Maina, G., Rosso, G., Zanardini, R., Bogetto, F., Gennarelli, M. and Bocchio-Chiavetto, L. (2010). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naive obsessive-compulsive patients: a case-control study. *Journal of affective disorders*, 122(1-2), 174-178.
271. Wang, C.-C., Fu, C., Yang, Y., Lo, Y., Wang, L., Chuang, Y., et al. (2006). Adenovirus expressing interleukin-1 receptor antagonist alleviates allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Gene therapy*, 13(19), 1414-1421.
272. Fontenelle, L. F., Barbosa, I. G., Luna, J. V., De Sousa, L. P., Abreu, M. N. S. and Teixeira, A. L. (2012). A cytokine study of adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*, 53(6), 797-804.
273. Fontenelle, L. F., Barbosa, I. G., Luna, J. V., Rocha, N. P., Miranda, A. S. and Teixeira, A. L. (2012). Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 199(3), 195-200.
274. Harika-Germaneau, G., Langbour, N., Patri, S., Solinas, M., Chatard, A., Millet, B., et al. (2021). Impact of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and response to escitalopram or paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *CNS spectrums*, 1-7.
275. Hall, D., Dhilla, A., Charalambous, A., Gogos, J. A. and Karayiorgou, M. (2003). Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 73(2), 370-376.

276. MJ, R. J. T., Ganesh, S., Shukla, T., Deolankar, S., Nadella, R. K., Sen, S., et al. (2018). BDNF gene and obsessive compulsive disorder risk, symptom dimensions and treatment response. *Asian journal of psychiatry*, 38, 65-69.
277. Rickelt, J., Viechtbauer, W., Lieverse, R., Overbeek, T., van Balkom, A. J., van Oppen, P., et al. (2016). The relation between depressive and obsessive-compulsive symptoms in obsessive-compulsive disorder: results from a large, naturalistic follow-up study. *Journal of affective disorders*, 203, 241-247.
278. Jahangard, L., Fadaei, V., Sajadi, A., Haghghi, M., Ahmadpanah, M., Matinnia, N., et al. (2018). Patients with OCD report lower quality of life after controlling for expert-rated symptoms of depression and anxiety. *Psychiatry research*, 260, 318-323.
279. Besiroglu, L., Uguz, F., Saglam, M., Agargun, M. Y. and Cilli, A. S. (2007). Factors associated with major depressive disorder occurring after the onset of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 102(1-3), 73-79.

