

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
PLAZMA ALLOPREGNANOLON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Lara UTKU İNCE

**Psikiyatri Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Lale GÖNENİR ERBAY**

**MALATYA
2017**

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
PLAZMA ALLOPREGNANOLON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Lara UTKU İNCE

**Psikiyatri Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Lale GÖNENİR ERBAY**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 2016/ 47 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2017**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım ve Tarihçe	3
2.2 Klinik Özellikler.....	7
2.3 Epidemiyoloji.....	9
2.4 Eştanı.....	10
2.5 Ayırıcı Tanı	11
2.6 Gidiş ve Sonlanış.....	13
2.7 Etiyoloji.....	13
2.7.1 Psikedinamik Yaklaşım	13
2.7.2 Bilişsel-Davranışçı Etkenler	14
2.7.3 Genetik.....	15
2.7.4 Nöroimmünoloji.....	15
2.7.5 Nöroanatomi	16
2.7.6 Nörokimyasal Etkenler	18
2.8 Nörosteroidler	21
2.8.1 Tanım	21
2.8.2 Biyosentez.....	21
2.8.3 Etki Mekanizması	23
2.8.4 NAS'ların Sinir Sisteminde Fizyopatolojik Süreçlerdeki Rolü.....	25
2.9 Allopregnanolon.....	26
2.9.1 Tanım	26
2.9.2 Allopregnanolon ve Psikiyatri	26
3. MATERYAL VE METOT	28
3.1 Denekler	28
3.2 Yöntem.....	28
3.2.1 Biyokimyasal Yöntem	29
3.2.2 Kullanılan Ölçekler.....	29
3.2.3 İstatistiksel Yöntem	30
4. BULGULAR	32

4.1	Grupların Sosyo-demografik Özellikleri.....	32
4.2	Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması.....	33
4.3	Hasta Grubunun Semptom Dağılımlarının İncelenmesi	35
4.4	Hasta ve Kontrol Grubunda Allopregnanolon Düzeyleri Karşılaştırması	36
4.5	Hasta Grubunda Bazı Klinik Özelliklerle Allopregnanolon Düzeyleri Arasında Korelasyon Analizleri	37
5.	TARTIŞMA.....	40
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	45
	KAYNAKLAR	46
	EKLER.....	57
	Ek-1 Sosyo Demografik Veri Formu.....	57
	Ek-2 BECK Depresyon Değerlendirme Ölçeği	60
	Ek-3 BECK Anksiyete Değerlendirme Ölçeği	63
	Ek-4 Yale–Brown Obsesyon Kompülsiyon Değerlendirme Ölçeği	64
	Ek-5 Yale–Brown Semptom Kontrol Listesi.....	65
	Ek-6 Araştırma Amaçlı Çalışma için Aydınlatılmış Katılımcı Onam Formu	67

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Nöroaktifsteroidler tarafından modüle edilen nörotransmitter reseptörleri (rupprecht 2003)' ten alınmıştır.....	24
Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özellikleri.....	32
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubuna uygulanan bazı ölçeklerin değerleri.....	33
Tablo 4.3. Kadın cinsiyette hasta ve kontrol ölçek karşılaştırması	34
Tablo 4.4. Erkek cinsiyette hasta ve kontrol ölçek karşılaştırması	35
Tablo 4.5. Yale Brown obsesyon semptom listesi.....	35
Tablo 4.6. Yale Brown kompulsiyon semptom listesi.....	36
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda allopregnanolon düzeyleri karşılaştırması	36
Tablo 4.8. Kadınlarda allopregnanolon karşılaştırması.....	37
Tablo 4.9. Erkeklerde allopregnanolon karşılaştırması	37
Tablo 4.10. Hasta grubunda bazı klinik özelliklerle allopregnanolon düzeyleri arasında korelasyon analizleri	37
Tablo 4.11. Hastalardaki obsesyon çeşitleriyle allopregnanolon düzeyleri arasındaki korelasyon	38
Tablo 4.12. Hastalardaki kompulsiyon çeşitleri ile allopregnanolon düzeyleri arasındaki korelasyon	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2-1 Steroid sentezi şeması	22
Şekil 2-2. Nöroaktif steroidlerin sınıflandırması.....	25



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yeri geldiğinde cesaretlendiren, yeri geldiğinde sırtımı sıvazlayan yeri geldiğinde durduran ama hep yanımda hep arkamda olan en büyük destekçim Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Süheyla ÜNAL'a öğrettikleri ve öğretecekleri için...

Tez yazım aşamasında bunaldığımda, panik olduğumda beni rahatlatan, eksiklerimi tamamlayan hızlı geri dönüşleriyle bu süreci olabildiğince az sancıyla atlatmamı sağlayan danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Lale GÖNENİR ERBAY'a destekleri ve ablalığı için...

4 yıllık uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini esirgemeyen, yerli yersiz sorularıma sabırla yanıt veren hocalarıma...

Birlikte çalıştığım meslektaşlarıma, psikolog, hemşire ve personel arkadaşlarıma...

İki lafın belini kırıp çayımızı içerken kazanları kaydattığımız, kliniğimizin kilit taşı başhemşiremiz Hülya'ma...

Katılımcıları bulmak için benimle tüm hastaneyi dolanan dört yıl boyunca gergin anlarımda sarılıp dinlendiğim Anabilim Dalı sekreterimiz Esengül'üme...

Seçtiğim meslekle, duruşumla, değer yargılarımla beni ben yapan ne varsa hepsinin kaynağı olan annem ve babama... Evladınız olmaktan her zaman gurur duydum...

Ve varlığıyla bana güç veren, içimi huzurla dolduran, her zor anıma bir çözümle gelen, "iyi ki"lerimin sebebi eşime...

Teşekkürler...

Dr. Lara UTKU İNCE

ÖZET

Amaç: Literatürde nörosteroid ve psikiyatrik rahatsızlıklar ilişkisine yönelik çalışmalar mevcut olsa da OKB hastalarında yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak yapılan bu sınırlı sayıdaki çalışmaların hiçbirinde allopregnanolon düzeylerinin araştırılmadığı görülmektedir. Bir nörosteroid olan allopregnanolonun birçok psikiyatrik rahatsızlığın patogeneğinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda bir nörosteroid olan allopregnanolon ve OKB arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Çalışmamızın bulgularının bu konuda hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılmasına ışık tutacağını ve belki de gelecekteki potansiyel yeni tedavi hedefleri edinilmesine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Yöntem: Çalışmaya DSM-5 tanı kriterlerine göre 40 OKB hastası ve 40 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Katılımcılara Beck Depresyon, Beck Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ve Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme ölçeği uygulandı. Allopregnanolon için kan örnekleri tüm hasta ve kontrollerden nörosteroidlerin diurnal ritmi olduğu düşünülerek sabah 09:00-10:00 arasında, 12 saatlik açlık, tütün perhizi ve 30 dakikalık dinlenme sonrası alındı. Serum allopregnanolon düzeyi ELISA yöntemiyle analiz edildi.

Bulgular: Allopregnanolon düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. OKB semptom alt tipleri kendi içinde incelendiğinde obsesyon türleri arasında allopregnanolon düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken, kompulsiyon türlerinden sayma ve düzen kompulsiyonları olanlarda olmayanlara göre allopregnanolon düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.

Tartışma: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında allopregnanolon düzeyleri açısından fark olmadığı ancak sayma-düzen kompulsiyonu olanlarda olmayanlara göre allopregnanolon düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu, rodentlerde yapılan ve allopregnanolonun kompulsif davranışı baskıladığını gösteren çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. Ayrıca kompulsif belirtilerden sadece bir kompulsiyon tipinde anlamlı düşüklük gözlenmesi özellikle son yıllarda tartışılmaya başlanan OKB'nin belirti alt tiplerinde farklı etyopatogenezlerin rolü olabileceği düşüncesini tekrar akla getirmektedir. Çalışmamızın sonuçlarından

OKB’de allopregnanolonun koruyucu mu, tamamlayıcı mı olduğu, biyolojik uyum mekanizması olarak mı sürece katıldığını tam olarak söylemek zordur. Sonuç olarak erkek ve kadınların ayrı değerlendirildiği, daha fazla hasta sayıları dâhil edilerek yapılacak çalışmalar, allopregnanolon-OKB ilişkisinin en azından bazı yönlerinin aydınlatılması açısından önemli görünmektedir.



ABSTRACT

Aim: There are limited studies in OCD patients although there are studies related to neurosteroid and psychiatric disorders in the literature. However, none of these limited studies have investigated allopregnanolone levels. It was thought that the findings of our study will shed light on the elucidation of the etiopathogenesis of the disease in this regard and perhaps contribute to the acquisition of potential new therapeutic targets in the future.

Method: 40 patients and 40 healthy volunteers were included in the study according to DSM-5 diagnostic criteria. Then, patients with Beck Depression, Beck Anxiety Rating Scale and Yale-Brown Obsessional Compulsion Rating scales were administered. Blood samples for Allopregnanolon were taken between 09:00 and 10:00 in the morning, after 12 hours of fasting, tobacco abstinence and 30 minutes of rest, taking into account diurnal rhythm of neurosteroids from all patients and controls. Serum allopregnanolone level analysis was performed by ELISA. The data were analyzed with appropriate statistical methods.

Results: The main finding of our study; There were no differences between the OCD patients and the control group in terms of allopregnanolone levels. This is a statistically significant decrease in the allopregnanolone level compared to those without compulsive counting / order compulsions.

Discussion: In this work; there was no difference in allopregnanolone levels between the patient and control group, however allopregnanolone levels were lower when the symptom subtypes were examined in-house compared to those without count / order compulsions. This finding supports the results of a study in rodents that showed that allopregnanolone suppressed compulsive behavior. In addition, only a compulsive type of compulsive symptom is significantly lowered, suggesting that the different etiopathogenesis may play a role in the symptom subtypes of OCD, which is being discussed in recent years. Based on the results of our study, it is difficult to say precisely that allopregnanol is a protective, complementary, biocompatible process in OCD. In conclusion, the studies to be conducted with the inclusion of a larger number of patients, in which both men and women are evaluated, seem to be important for clarifying at least some aspects of the allopregnanolon-OCD relationship.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APA	:Amerikan Psikiyatri Birliği
ASK	:Anterior singulat korteks
ASO	:Antistreptokok otoantikor
BADÖ	:Beck anksiyete değerlendirme ölçeği
BDDÖ	:Beck depresyon değerlendirme ölçeği
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	:Dehidroepiandrosteron sülfat
DOC	:Deoksikortikosteron
DSM	:Ruhsal bozuklukların tanısasal ve sayımsal el kitabı
DST	:Deksametazon supresyon testi
fMRI	:Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
GABA	:Gamma amino bütirik asit
HT	Hidrostriptamin
HSD	:Hidroksisteroiddehidrogenaz
ICD	:International classification of disease
m-CPP	:Meta-klorofenilpiperazin
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
NAS	:Nöroaktifsteroid
NMDA	:N-metil-D-aspartat
NS	:Nörosteroid
OFK	:Orbito frontal korteks
OKB	:Obsesif Kompulsif Bozukluk
PANDAS	:Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections

PET	:Pozitron emisyon tomografisi
SPECT	:Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSRI	:Serotonin geri alım inhibitörleri
THDOC	:Tetrahidroksideoksikortikosteron
THP	:Tetrahidroksiprogesteron
VKI	:Vücut kitle indeksi
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
YBOKDÖ	:Yale Brown obsesyon kompulsiyon değerlendirme ölçeği



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), kişilerin işlevselliğini ciddi düzeyde etkileyen yaygın görülen bir psikiyatrik hastalıktır. Obsesyonlar, kişinin aklına gelmesini engelleyemediği zorlayıcı, tekrarlayıcı düşünce, dürtü ya da imgelerdir. Kompulsiyonlar ise obsesyonlara yanıt olarak gelişen, anksiyeteyi azaltma amaçlı ortaya çıkan ve zamanla denetlenemez hale gelen tekrarlayıcı davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir.

OKB'nin etiolojisinde nörobiyolojik faktörler giderek önem kazanmaktadır. Literatürde bununla ilişkili olarak çok sayıda bulgu mevcuttur. OKB hastalarında silik nörolojik bulguların sık görülmesi (1), vakaların bir bölümünün kafa travması sonrasında başlayabilmesi (2), ailesel geçişin varlığı (3), orbitofrontal-limbik-bazal gangiyon yolağında işlev bozukluğu (4), Tourette sendromu, Huntington hastalığı, Sydenham koresi gibi hastalıklarla birlikteliğinin sık olması (5), singulotomi ve stereotaktik cerrahi gibi yöntemlerle OKB semptomlarında iyileşmenin gözlenmesi (6), serotonin geri alımını bloke eden ajanların OKB belirtilerini azaltması kanıt olarak sayılabilir.

OKB ve nörosteroid ilişkisine yönelik yapılmış çalışmalarda ise DHEA ve kortizol düzeyleri OKB hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (7). Bu çalışmalardan yola çıkılarak nörosteroidlerin psikiyatrik hastalıkların patofizyolojisinde ilişkili olabileceği bildirilmiştir (8).

Nörosteroidler sinir sisteminde veya periferdeki sentezinden bağımsız olarak beyin fonksiyonları ve hastalıkları üzerine önemli modülatör etkilere sahiptir (9). Premenstrüel sendrom, epilepsi, şizofreni, anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı, multiple skleroz ve OKB gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıkların oluşum ve tedavi aşamasında rol oynadıkları düşünülmektedir (7,10,11).

Literatürde nörosteroid ve psikiyatrik rahatsızlıklar ilişkisine yönelik çalışmalar mevcut olsa da OKB hastalarında yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde tek bir OKB hastası üzerinde analizler yapılarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış, diğerinde ise daha geniş bir örneklem grubunda nörosteroid düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak yapılan bu sınırlı sayıdaki çalışmaların hiçbirinde

allopregnanolon düzeyleri araştırılmamıştır. Son yıllarda bir nörosteroid olan allopregnanolonunun birçok psikiyatrik rahatsızlığın patogenezinde etkisi olduğu düşünülmektedir ve buna yönelik çalışmalar giderek artmıştır.

Allopregnanolon; beynin temel inhibitör sistemi olan gamma aminobütirik asit-A (GABA-A)'nın pozitif modülatörüdür. Özellikle son on yılda GABA-A ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü aracılığı ile glutamat reseptörleri üzerinde allosterik modülasyon ve nöronal plastisite aracılığıyla gösterdikleri anksiyolitik, antidepresan, antikonvulsan, antistres ve davranış üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalara yoğunlaşmıştır (12,13).

Literatürde depresyon, anksiyete bozuklukları, premenstruel disforik sendrom ve şizofreninin allopregnanolon seviyelerini etkileyebildiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (14–20)

Literatürde allopregnanolon ve OKB ilişkisini araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır (21). Bu çalışmada rodentlerin mermer kazma davranışı OKB'nin kompulsif parçası olarak kabul edilmiş ve allopregnanolon enjeksiyonunun mermer kazma davranışını inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu etki OKB tedavisinde kullanılan SSRI'lardan fluoksetininkine benzemektedir (21). Bu çalışma allopregnanolonun kompulsif davranışı etkileyebileceğini gösteren tek çalışmadır. Çalışmamızda; OKB hastalarında plazma allopregnanolon düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak hastalığın patogenezinde allopregnanolonun rol alıp almadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde bu konuda hasta grubu üzerinden elde edilmiş veri olmaması nedeni ile de bulgularımızın bu konuda hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılmasına ışık tutacağını ve belki de gelecekteki potansiyel yeni tedavi hedefleri edinilmesine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Tarihçe

OKB, obsesyonların ve kompulsiyonların varlığı ile tanımlanır. Obsesyonlar kişiyi rahatsız eden, istenmeden akla gelen, inatçı biçimde tekrarlayan bireyin iradesi ile uzaklaştıramadığı, benliğe yabancı (ego-distonik) düşünceler, dürtüler ya da imgelerdir. Kompulsiyonlar ise haz amacı olmayan, çoğu zaman obsesyonların yarattığı kaygıyı azaltmak için ya da katı şekilde uygulanması gereken kurallara uygun olarak kişinin kendisini yerine getirmeye mecbur hissettiği davranış ya da zihinsel eylemlerdir (22). Kompulsiyonlar, öncelikle obsesyonun sebep olduğu sıkıntıyı azaltmak amacıyla başlar ancak zamanla denetlenemez bir hale gelir ve bu tekrarlayıcı davranışların kendisi sıkıntı olmaya başlar (23). Tipik obsesyonlar arasında saldırganlık, kirlenme-bulaşma, kuşku, cinsel, simetri-düzenleme, dinsel ve somatik obsesyonlar sayılabilir. Temizleme, kontrol etme, düzenleme, tekrarlama ve sayma ise başlıca kompulsiyon çeşitleridir (24).

Obsesyon ve kompulsiyonlar insanlık tarihi kadar eskidir. Kutsal kitaplarda İ.Ö. 11. yy'da İsrail'in ilk kralı Saul'un şeytandan gelen zararlı düşüncelerini damadı David'in çaldığı arpla uzaklaştırmaya çalıştığından bahsedilmektedir. 17. yy'ın başında da Shakespeare, Macbeth adlı eserinde bir OKB örneği vermiştir. Bu yapıtta Lady Macbeth'in kocası için tahtı sağlamlaştırmak adına işlediği suçların vicdan azabından ellerini sürekli kirli hissetmesi ve "Arabistan'ın bütün kokulu sabunları getirilse bile bu elin kirleri temizlenemez" diyerek devamlı ellerini yıkamaya başlamasından bahsedilir (23).

Esquirol 1838 yılında "dürtü monomanisi" kavramını kullanana kadar obsesif kompulsif davranışlar çeşitli dini ve sosyal terimlerle ifade edilmektedir. Esquirol ise bu durumu mental durumu normal kişilerin istemsiz, önlenemez ve dürtüsel aktivitesi olarak tanımlayarak OKB'nin bugünkü şekliyle tanımlanmasında bir çığır açmıştır (25).

1866 yılında Morel, "Delire Emotif" kavramını kullanarak bu durumu psikozdan çok nevroz grubu içinde değerlendirmiş ve ilk defa obsesyon terimini kullanmıştır. 19. yy sonlarına kadar belirtiler depresyon ve psikoz kavramları içinde değerlendirilmiştir. 20. yy'ın başlarında ise P. Janet bu klinik tabloyu obsesyon, kompulsiyon ve fobiler üçlüsü olarak "psikastenî" yani ruhsal zayıflık olarak ifade etmiştir (25).

Freud ise obsesyonların agresif ve cinsel dürtülerden kaynaklandığını öne sürmüştür. Bu dürtüler sebebiyle oluşan anksiyetenin bastırma ve reaksiyon formasyon gibi savunma mekanizmalarıyla azaltılmaya çalışıldığını belirtmiş ve böylece fobik nevroz ve obsesif-kompulsif nevrozu ayrı hastalıklar olarak ele almıştır (26).

1875 yılında Legranddu Saulle tarafından hemen hemen bugünkü haliyle tanımlanmış olan OKB'nin ayrı bir bozukluk olarak yapılandırılmış bir şekilde tanı sistemlerine girmesi oldukça geç olmuş ve ancak 1980 yılında yayımlanmış olan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM) III. Baskısında yer alabilmiştir (27).

Günümüzde ise OKB tanısı koymada Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) yayınladığı DSM-5 ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı International Classification of Disease (ICD-10) sınıflaması kullanılmaktadır.

OKB kavramı DSM-III'ten DSM 5'e kadar çeşitli değişikliklere uğramıştır. DSM-III ile DSM-IV-TR arasındaki temel farkı kompulsiyonlar oluşturmaktadır. DSM-III'te kompulsiyonlar sadece davranış olarak değerlendirilirken DSM-IV TR'de davranışların yanı sıra obsesyonların ortaya çıkardığı anksiyeteyi azaltmak amacıyla yapılan zihinsel aktiviteler de kompulsiyon olarak tanımlanmıştır (28). Ayrıca DSM-IV'te OKB anksiyete bozuklukları grubunda belirtilirken DSM-5'te OKB ve ilişkili bozukluklar (Beden algı bozukluğu, Biriktiricilik bozukluğu, Saç yolma bozukluğu, Deri yolma bozukluğu, Maddenin/ilacın yol açtığı OKB ve ilişkili bozukluk vs.) ayrı bir tanımlama olarak ele alınmıştır. DSM-IV TR'de yer alan "aşırı" ve "mantıksız" gibi ifadelerin yer aldığı (B) tanı kriteri tanımının güç olması sebebiyle DSM 5'te kaldırılmıştır (29). DSM-IV'te 'iç görüsü az' olan şekilde belirtilen alt tip, DSM-5'te üç alt grup olarak ele alınmış 'iç görüsü iyi ya da çok iyi', 'iç görüsü kötü', 'iç görüsü yok/sanırsal düzeyde' şeklinde güncellenmiştir. Son olarak DSM-IV TR'de olmayan tikle ilişkili ek bir tanımlayıcı madde DSM-5'e eklenmiştir.

DSM-5'e göre OKB tanı ölçütleri (22)

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

Takıntılar (obsesyonlar) aşağıdakilerden (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, itkilere 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) aşağıdakilerden (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 dış görünümle 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 davranış 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

Obsesif-Kompulsif Bozukluk İçin ICD-10 Tanı Ölçütleri (30):

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

2.2 Klinik Özellikler

Obsesyonlar bazı yazarlar tarafından beş grup altında değerlendirilmektedir: (1) Kompulsif temizleme/el yıkama ile birlikte giden bulaşma/hastalık konusundaki obsesyonlar, (2) Kontrol etme kompulsiyonlarıyla birlikte giden kuşku obsesyonları, (3) Simetri, düzen ve sayılarla ilişkili obsesyon ve kompulsiyonlar, (4) Biriktirme/toplama kompulsiyonları (5) Obsesyonel yavaşlık (31,32). Sıklık sırası ise %50 ile kirlenme/bulaş obsesyonu, %40 ile patolojik kuşular, %30 ile somatik obsesyonlar, %30 ile simetri, %30 saldırganlık, %25 cinsel ve %10 dini obsesyonlar şeklindedir. Vakaların %70'inde en az iki obsesyon bir arada görülmektedir.

Kompulsiyonların sıklık sırası ise %60 ile kontrol etme, %50 ile yıkama, %35 ile sayma, %35 ile sorma-anlatma ya da dua etme, %30 ile simetri-düzen ve %20 ile biriktirme şeklindedir (33,34). Kirlenme/bulaş obsesyonları en sık görülen obsesyon

türüdür. Bulaşmasından en çok tedirgin olunan maddeler; kir, mikrop, idrar, feçes, meni vb.dir. Hasta bulaştığını düşündüğü maddeyle ilişkili olarak kaygı, korku, suçluluk, utanç gibi olumsuz duygular hissetmekte ve bunlardan kurtulmak için bir şeyleri (beden, nesne vb.) temizleme ihtiyacı duymaktadır. En sık yıkanan bölge eller olmakla birlikte pek çok vücut bölgesi ve çeşitli eşyalar da temizlenmesi gereken nesne olarak algılanabilir. Yıkama eylemi genelde anlamsız ve aşırıdır. Çeşitli malzemelerle (çamaşır suyu, tuz ruhu vb) çeşitli sayılarda yıkama yapılabilir. Hastaların bu eylemleri gerçekleştirirken kaybettiği zaman diğer günlük aktivitelerini etkileyebilmektedir. Bu tür obsesyonları bulunan kişiler, birçok şeyi bulaş kaynağı olarak görebildikleri için eşyalara dokunmaktan ve/veya insanlarla yakın temas kurmaktan kaçınabilirler. Bu tarz kaçınma davranışları ve zaman kaybı hastaların günlük hayatını bozmakta ve işlevselliğini azaltmaktadır (33,35–38).

İkinci en sık görülen kuşku obsesyonları, bir eylemin yapılıp yapılmadığından emin olunamama durumu olarak tanımlanır. Kişilerde bir şeyi unutmaktan, ihmalden ya da bir şekilde çevreye ve insanlara zarar vermekten duyulan suçluluk duygusu mevcuttur. Bu tür obsesyonlara sahip kişiler; elektriğin, doğalgazın, kapının kapanıp kapanmadığından emin olamazlar. Eve hırsız girmesi, doğalgazdan zehirlenme, evin havaya uçması, yangın çıkması gibi felaket senaryolarıyla kaygı düzeylerini artırır ve güvenliği sağlama amaçlı kontrol etme kompulsiyonlarına başvururlar. Kontrol etme ayrıca bulaşmayla ilişkili obsesyonları olanlarda da görülebilmektedir (39,40).

Saldırganlık obsesyonu bulunanların %82'sine kontrol etme ritüelleri eşlik etmektedir. Saldırganlık obsesyonlarında; kişinin kendisine ya da çevresindeki kişilere yönelik öldürme, yaralama ya da çeşitli şekillerde zarar verme düşünceleri/imgeleri sık sık ve uygunsuz şekilde aklına gelir. Bu obsesyonlara sahip kişiler; sevdikleriyle yalnız kalmaktan, kesici, sivri, delici aletlerin yakınında olmaktan kaçınırlar. Saldırganlık obsesyonları bulunanların %68'ine cinsellikle ilgili obsesyonlar da eşlik etmektedir. Bu obsesyonlar, kişinin kendisi veya başkalarıyla ilgili zihnine gelen cinsellikle ilgili uygunsuz düşüncelerdir. Ensest ve eşcinsellikle ilgili düşünceler de bu grup obsesyonlara örnek verilebilir. Genelde günah sayılan ve sonrasında Tanrı veya toplum tarafından cezalandırılmasına sebep olacak düşüncelerin kişinin zihnine gelmesi de dini obsesyon olarak adlandırılır. Tanrı'ya ve dini değerlere küfretme bunlara örnek olarak

verilebilir. Saldırganlık, cinsel ve dini obsesyonlara hissedilen yoğun suçluluk duyguları sebebiyle majör depresyon sıklıkla eşlik etmektedir (35,41,42).

Simetri ve düzen obsesyonları; nesnelere ve/veya olayların belirli bir düzen, sıra ve konumda olması ya da eşyaların simetrik yerleştirilmesi ile ilişkili obsesyonlardır. Kişiler bu obsesyonları diğer türlerden farklı olarak ego-distonek olarak yaşantılamazlar. Bu tür obsesyonlara yanıt olarak simetri/düzen kompulsiyonları ortaya çıkmaktadır.

Somatik obsesyonlar, kişilerin AIDS, kanser başta olmak üzere tedavisi zor hastalıklardan birine yakalanma korkusu şeklinde ortaya çıkar. Bu tür korkulardan kurtulmak için kişi ilgili beden bölümünün kontrolü, onaylanma arayışı gibi birtakım kompulsiyonlara başvurur (43).

Obsesyon ve kompulsiyonlar genellikle bir arada görülmektedir. Saf obsesyon ve saf kompulsiyonlara nadiren rastlanmaktadır. Foa ve Kozak'ın yaptığı bir alan çalışmasında 411 OKB'li hastanın %91'inde "karma obsesyon ve kompulsiyon", %8,5'unda "ağırlıklı olarak obsesyonlar", %0.5'inde ise saf kompulsiyonlar gözlenmiştir (41).

2.3 Epidemiyoloji

OKB'nin toplum içerisindeki sıklık ve yaygınlığını saptamak oldukça güçtür ve psikiyatri kliniklerine olan başvurular gerçek oranları yansıtmamaktadır. Kişilerin yakınmalarına yönelik yaklaşımları başvuru oranlarının düşük olmasına sebep olmaktadır. Hastaların bazıları şikâyetleri hafif düzeyde olduğu için, bazıları damgalanmaktan korktukları için bazıları da yıllardır süren bu özellikleri benimseyip kişiliklerinin bir parçası kabul ettiği için doktora başvuramazlar (44).

1980 öncesi yapılan retrospektif çalışmalarda, OKB'nin çok nadir olduğu (%0.88-4) tespit edilmiştir. Ancak 1984 yılında ABD'de yapılmış tarama çalışmasında yaşam boyu yaygınlık %1,9-3.3 bulunmuştur (45). Sonraki yıllarda 7 ülkeden verilerin toplanmasıyla yapılmış olan Kanada epidemiyoloji çalışmasında da OKB'nin yıllık prevalansı %1.4, hayat boyu prevalansı %2.3 olarak bulunmuş ve bu yüksek yüzdeler "gizli endemik" tabirinin OKB için kullanılmasına sebep olmuştur (46).

ABD'de yapılan ulusal epidemiyolojik tarama çalışmasına göre OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %2-3 olarak tespit edilmiş, kadın ve erkek arasında sıklık açısından

belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir. Ülkemizde ise yapılan çalışmalara göre OKB'nin yaşam boyu prevalansı %1.9-3.3 olduğu bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat yüksek olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte belirgin bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (38,47).

OKB genellikle erken yaşlarda başlar. Ortalama başlangıç yaşı 18-25 arası olmakla birlikte olguların yaklaşık 1/3'ünde belirtilerin ilk görüldüğü dönemin 5-15 yaş arası olduğu, şikâyetlerin ilk ortaya çıkışı ile hekim başvurusu arasında geçen sürenin ise uzun bir zamanı (yaklaşık 7 yıl) bulabileceği belirtilmektedir (23,38).

Çocukluk çağı vakalarının erişkin yaşa nazaran bazı farklılıkları bulunmaktadır. Erkek cinsiyet ağırlıklı görülmesi, erken başlangıç yaşıyla trikotillomani ve tik bozukluklarının daha fazla birliktelik göstermesi, tedaviye yanıtın daha kötü olması, genetik geçişin daha yüksek, simetri-düzen obsesyon ve kompulsiyonlarının daha fazla görülmesi bunlardan bazılarıdır (45,48). Çocukluk çağına başlayan OKB'nin erişkin OKB'ye göre farklı bir etiolojisi ve fenomolojisi olduğu ve tik bozukluğu gibi hastalıklarla yakın bir genetik ilişkisi olduğu düşünülmektedir (49).

OKB'nin daha ileri yaşlarda başlayan formları da görülebilmektedir. Ancak geç başlangıçlı formlarında organik etiolojinin mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda işsizlik, düşük ekonomik durum, düşük eğitim düzeyi, boşanmış, dul ya da ayrılmış olmak OKB ile ilişkilendirilmiştir (50-52). Psikiyatrik rahatsızlıklar içerisinde majör depresyon, fobiler ve madde kullanımından sonra dördüncü sıklıkla görüldüğü saptanmıştır (53).

2.4 Eştanı

OKB hastalarına, psikiyatri kliniklerine başvurdukları sırada %48-68 oranında ek bir psikiyatrik hastalık eşlik etmektedir. Bu oran yaşam boyu olarak ele alındığında %86-92 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır (54). Komorbid durumlar; OKB'de hastalığın seyrini, şiddetini ve tedaviye yanıtı belirgin olarak etkilemektedir. Eşlik eden Eksen-1 bozukluklarında; OKB'de hastalığın şiddetini gösteren obsesyon-kompulsiyon belirti puanlarının sadece OKB'si olanlara göre daha yüksek, içgörülerinin ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (55). Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmaya göre OKB'ye en

sık eşlik eden psikiyatrik hastalık; %65'lik yaşam boyu, %30'luk eş zamanlı birliktelik oranlarıyla major depresyondur. Ülkemizde de bu alanda yapılmış çeşitli çalışmalarda eş tanı oranlarının yüksekliği gösterilmiştir. Demet ve ark. OKB'de depresyon görülme yüzdesini %34.4, Beşiroğlu ve ark. %38,4, Uğuz ve ark %46 olarak bildirmişlerdir (56,57).

OKB'ye en sık eşlik eden anksiyete bozuklukları ise %17.7 oranında özgül fobi, %15.6 sosyal fobi, %12.2 yaygın anksiyete bozukluğu ve %9.5 oranında panik bozukluğudur (34). Tourette sendromu ve OKB birlikteliği de klinik pratikte sık karşılaşılan bir durumdur. Tourette sendromunda yaşam boyu OKB yaygınlığı %30-40 oranlarında iken OKB hastalarında yaşam boyu Tourette sendromu görülme sıklığı %5-10 olarak bildirilmiştir (40).

OKB ve şizofreni komorbiditesi yapılan çalışmalarda %10-12 oranlarında saptanmıştır. Şizofreni hastalarında psikotik tablo başlamadan önce, prodromal dönemde bir süre obsesif-kompulsif belirtiler görülebilmektedir. Klinik uygulamada şizofreni hastalarında obsesif-kompulsif belirtiler gözlenebilmekle birlikte OKB'ye de ara ara psikotik belirtilerin eşlik edebildiği bilinmektedir (58).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OKB'nin bipolar affektif bozuklukla yaşam boyu birlikteliği %14-21 olarak bulunmuştur (59). Epizodik seyir gösteren OKB vakalarında bu birlikteliğin daha sık olduğu saptanmıştır (60).

OKB'de kişilik bozuklukları da sık saptanmakla birlikte OKB'ye özel bir kişilik bozukluğu mevcut değildir ve yapılan çalışmalarda birlikte görülme oranları %40-60 olarak bildirilmektedir (54). Eksen II tanıları içerisinde OKB'ye en sık eşlik eden bağımlı ve kaçınan kişilik bozukluklarıdır (61).

2.5 Ayırıcı Tanı

Obsesyonlar; çok sayıda mental hastalıkta ortaya çıkabilmekle birlikte patolojik kaygılardan, depresif içerikli tekrarlayıcı düşüncelerden, aşırı değerlendirilmiş fikirlerden ve sanrılardan ayırt edilmelidir. Ancak klinik pratikte bunları birbirinden ayırmak her zaman çok kolay olmayabilir.

Depresyonda karşılaşılan ruminatif düşünceleri kişi dirençli ve huzursuz edici bulmasına rağmen gerçek bir obsesyondaki gibi tuhaf ve mantıksız olarak algılamaz.

Depresif duygu durumu ile uyumlu olan bu tekrarlayıcı düşüncelerden kurtulmak için kaçınma davranışı göstermez (62). Bu düşünceler hastalık öncesinde yoktur ve depresyonun düzelmesiyle birlikte ortadan kalkar (28).

Yaygın anksiyete bozukluğunda kişiler aşırı kaygılıdır, genelde günlük yaşam olayları (sağlık, aile, finans, iş vb) ile ilgili olan bu kaygılar egoya uygun olarak görülür ve ritüellere pek rastlanmaz (47).

Panik bozukluk, ataklar halinde olmaktadır ve kişi korku objesini bedensel olarak algılamaktadır; OKB'deki gibi bilişsel düzeyde değildir(63)

Fobilerde dış bir nesne veya durumdan zarar geleceğine yönelik bir korku mevcuttur ve kişi bu durumdan kaçınarak kurtulmaya çalışır. OKB'de ise başkalarına veya kendine zarar verme korkusu kompulsiyonlarla kontrol altında tutulmaya çalışılır (38,47).

Kronikleşmiş, dirençli, işlevselliği azalmış ve iç görüşü az olan OKB vakalarının şizofreniden ayırıcı tanısı bazen güç olabilmektedir. Şizofrenin özellikle başlangıç dönemlerine veya psikotik atak dönemlerine obsesif-kompulsif belirtiler eşlik edebilmektedir ancak kapsamlı bir psikiyatrik muayene ile hastadaki duygusal küntlük, çağrışımlardaki kopukluk-gevşeklik, sanrı ve varsanıların varlığı gibi özellikler göz önünde bulundurularak şizofreni tablosu ayırt edilebilir (35). Obsesyonlar; egodistonik, dirençli ve içsel kaynaklıdır. Bunaltıya sebep olmakta ve kişi bunlardan kurtulmak için mücadele vermektedir. Şizofreni hastaları ise obsesyon ve kompulsiyonlardan kurtulmak için genelde gayret göstermezler ve affektleri künttür (64). Şizofrenik hastalardaki obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı prognozun pek iyi olmayacağına dair fikir vermektedir (35).

Beden dismorfik bozukluğunda kişinin ilgisi kusurlu olarak gördüğü beden bölgesindedir ve düşüncelerini genelde anlamsız bulmaz, iç görüşü zayıftır (65).

Gilles de la Tourette bozukluğu motor ve vokal tiklerle karakterize bir bozukluktur. Çocukluk ve ergenlik dönemlerinde başlayan Gilles de la Tourette bozukluğunda tikler kompulsiyonlara göre daha az karmaşık, amaçsız ve istemsizdir (35).

Obsesif kompulsif kişilik bozukluğunda düzenli, kontrolcü olma ve mükemmeliyetçilik gibi özellikler bulunmaktadır. Kişilik bozukluğuna obsesyon ve kompulsiyonlar genelde eşlik etmez. Varlıklarında da ego-sintonik olarak değerlendirilirler.

Otuzlu yaşlardan sonra başlayan olgularda bazal gangliyonları etkileyen Sydenham koresi, Huntington hastalığı rahatsızlıkları ve diğer organik patolojileri ayırıcı tanıda düşünmek gerekmektedir (50,66).

2.6 Gidiş ve Sonlanış

Kronik ve inatçı bir hastalık olan OKB, genellikle sinsi başlangıç gösterir. Hastalar rahatsızlıklarını saklama eğilimindedirler ve ek bir tanının eşlik etmesi doktora başvuru süresini kısaltabilmektedir. Hastaların %20-30'unda semptomlarda belirgin düzelme, %40-50'sinde orta düzeyde düzelme gözlenmektedir. Semptomların genelde aynı kaldığı ya da kötüleştiği %20-40'luk bir grup mevcuttur. Hastaların %15'inde işlevsellikte ilerleyici bir bozulma görülür. Semptomlardaki alevlenmeler çoğunlukla stresle ilişkilidir. OKB'de kötü prognoz göstergeleri olarak çocukluk çağında başlangıç, hastaneye yatış, major depresyon birlikteliği, sanrı, varsanı ve aşırı değerlendirilmiş düşüncelerin eşlik ediyor olması, kişilik bozuklukları komorbiditesi, kompulsiyon olmaksızın sadece obsesyonların varlığı (özellikle şizotipal bozukluk) olarak sayılabilmektedir. İyi prognoz göstergeleri ise hastalığı ortaya çıkarıcı bir olayın (stressörün varlığı), belirtilerin epizodik gidiş göstermesi, sosyal ve iş yaşantısında uyumluluk sayılabilmektedir. Obsesyonların içeriğinin prognoz üzerine etkisi gösterilememiştir (67-69).

2.7 Etioloji

2.7.1 Psikodinamik Yaklaşım

OKB için önerilen psikanalitik kuramların ve yaklaşımların geçersiz olduğuna dair görüşler ve nörobiyolojik çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bu hastalıkta psikanalitik tedavinin başarısızlığı da kanıtlanmış olmakla birlikte psikanalitik kuramın tamamen geçersiz olduğunu kabul etmek pek mümkün değildir (47).

Psikanalitik kurama göre; OKB'nin dinamiğinde, çözümlenmemiş ödipal çatışmalardan köken alan anksiyete yer almaktadır. Ödipal döneme ait istek ve dürtülerin yarattığı kaygıdan kaçınmak için daha önceki psikoseksüel gelişim

basamaklarından anal döneme regrese olunmaktadır. Anal dönemdeki dürtüler bilinç dışında etkinliğini devam ettirmektedir. Anal dönemin en belirgin özelliklerinden biri karşıt değerliliktir (ambivalans). Kişi, eylemlerin olumlu ve olumsuz sonuçları arasında bocalamaktadır. OKB’de de her düşünce, eylem ve isteğin olumlu ve olumsuz tarafları bulunmaktadır. Anal dönemin diğer özellikleri cimrilik, inatçılık, aşırı düzenlilik, aşırı titizlik, kararsızlık ve biseksüalitedir. Yetişkinlikte anal dönemden kalma cinsel ve saldırgan dürtülere karşı kişi kendisini yalıtma (izolasyon), yapma-bozma (undoing), karşıt tepki kurma (reaksiyon-formasyon) ve yer değiştirme (deplasman) gibi özel savunma düzenekleri ile korumaya çalışmaktadır (23,35).

Duygunun bilinç dışına itilmesi, yalıtma ile gerçekleşmekte; böylece kişi duygudan arındırılmış düşüncenin bilinç düzeyinde farkındalığını yaşayabilmektedir. Yapma-bozma ile yapılan bir eylem ya da düşünce bir ikincisi ile iptal edilebilmekte ve kişi tarafından hiç yapılmamış gibi algılanmaktadır. Böylece dürtü denetim altına alınmakta ve anksiyete yatışmaktadır. Karşıt tepki kurma anal dönem ve aynı zamanda OKB savunma düzeneklerinden bir diğeridir. Kişi, gerçek dürtülerinin tam tersi bir davranış örüntüsü sergilemektedir. OKB’de rol alan başka bir savunma mekanizması olan yer değiştirmede dürtü ve duygu asıl nesneden başka bir nesneye yönlendirilir. Örneğin sürekli ellerini yıkayan obsesif bir hastanın davranışlarının altında saldırgan dürtülerinden dolayı kendisini kirli hissetmesi ve bu ruhsal kirliliği bedensel kirliliğe dönüştürmesi yatabilir (67,70).

2.7.2 Bilişsel-Davranışçı Etkenler

OKB oluşumunda klasik koşullanma ve edimsel koşullanmadan oluşan iki basamaklı öğrenme kuramı geçerlidir. Kişi, klasik koşullanma ile öğrendiği korkudan kaçınma davranışları (edimsel koşullanma) geliştirir ve pekiştirme ile bu davranışlar devamlılık kazanır. Klasik koşullanmada; normal şartlarda korkutucu olmayan koşulsuz uyarıcı, gerçekten korkutucu olan koşullu uyarıcıyla birlikte algılandığında ilk uyarıcı rahatsızlık verici özellik kazanarak nötral özelliğini kaybeder. Edimsel koşullanmada; kaçınma davranışı ile kişinin anksiyetesi azalmaktadır ve bu kaçınmalar pozitif pekiştirici görevi görmektedir.

Bilişsel çarpıtmalar hastalığın süregenleşmesinde önemli bir etkiye sahiptir. Hep ya da hiç biçiminde düşünme, düşünce eylem kaynaşması, aşırı kontrol,

mükemmeliyetçilik, aşırı sorumluluk, büyüsel düşünce, düşüncelere aşırı değer verme, belirsizliğe tahammülsüzlük, felaketleştirme sık karşılaşılan bilişsel çarpıtmalardır (38).

2.7.3 Genetik

OKB'de genetik faktörlerin etkisine yönelik kanıtlar giderek artmaktadır. Bu çalışmaların temelini ikiz ve aile çalışmaları oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada OKB'li hastaların birinci derece akrabalarında % 18,2 oranında OKB saptanmıştır (71). Nestadt ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre hastaların birinci derece yakınlarında hastalanma oranı 5 kat yüksek olduğu, erken başlangıç ile ailesel geçiş oranının arttığı ve obsesyonların daha yüksek ailesel geçiş gösterdiği gözlenmiş (72).

İkiz çalışmalarında; OKB'de birliktelik oranı monozigot ikizlerde %75, dizigot ikizlerde ise %47 olarak saptanmıştır.(73).

Segregasyon çalışmaları Tourette sendromu ve OKB ilişkisini göstermektedir. Tourette sendromuna sahip olan olanların birinci derece akrabalarında OKB %6-26 oranında saptanmıştır. Bunun tam tersi olarak OKB'li hastaların akrabalarında Tourette sendromu ve kronik motor tik bozukluğu normal popülasyona oranla daha yüksek yüzdelerde saptanmıştır. Bu çalışmalar neticesinde OKB'de muhtemelen otozomal dominant olan ve kadınlarda daha kuvvetli bir major gen bölgesi şeklinde bir geçiş modeli olduğu gösterilmiştir (67,70,74).

OKB hastaları ile yapılan ilk bağlantı (linkage) çalışmasında 9. kromozomun uzun kolunda birden fazla noktada bağlantı bulguları saptanmış ve özellikle 9p24 üzerinde bir aday bölge üzerinde durulmuştur. Sonraki çalışmalar da bu bulguları desteklemiştir (75,76).

2.7.4 Nöroimmünoloji

OKB ile Tourette sendromunun ve Sydenham koresinin yakın ilişkisi hastalığın patogenezinde bazal gangliyonların etkili olabileceğini düşündürmüştür (77,78). Romatizmal ateşin komplikasyonu olarak hastaların %10-30'unda gözlenen Sydenham koresi, puberte öncesi çocuklarda A grubu β hemolitik streptokokal enfeksiyonlardan sonra santral sinir sistemindeki nöronlara karşı otoimmün cevapla ortaya çıkan bir hastalıktır. Nöropsikiyatrik bir sendrom olan Sydenham koresinin önde gelen

psikiyatrik bulgusunun obsesif kompulsif belirtiler olması, semptomların antibakteriyel tedavi ve steroidle düzelme göstermesi, OKB ve nöroimmunolojik mekanizmalar arasındaki bağlantıya önemli kanıt olarak gösterilmektedir (79,80).

Yapılan geniş katımlı vaka çalışmalarında A grubu β hemolitik streptokokal enfeksiyonunu takiben OKB ve Tourette sendromunun başladığı ayrıca OKB'li çocuklarda da aynı enfeksiyonunun semptomlarda alevlenmeye yol açtığı bildirilmiştir (81,82). Yapılan tüm çalışmalar 1994 yılında Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) olarak yeni bir alt grubun tanımlanmasına sebep olmuştur. Patogenezinde nöroimmunolojik mekanizmaların etkili olduğu düşünülen PANDAS'ın temel özellikleri arasında; semptomların alevlendiği dönemlerde antistreptokokal antikorların artması, boğaz kültüründe üreme olması ve düzelme dönemlerinde ise enfeksiyona ait bulguların olmaması sayılabilir. Enfeksiyon esnasında oluşan otoantikorlar bazal gangliyonlardaki hücrelerle çapraz reaksiyon vererek inflamatuvar bir süreci başlatır ve bazal gangliyonlarda büyümeye sebep olur. OKB hastalarında kaudat nükleus, globus pallidus ve putamen hacim artışlarının yüksek antistreptokok otoantikor (ASO) titresi ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde otoimmün hastalıklara yatkınlığı bulunan kişilerde A grubu β hemolitik streptokokal enfeksiyonu uygun bağışıklık yanıtı oluşturarak bazal gangliyonlarda büyümeye ve böylece obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına yol açtığı sonucu çıkarılabilmektedir (77,81–83).

2.7.5 Nöroanatomi

İlk nörolojik temelli OKB tanımı Constantin von Economo tarafından yapılmıştır. Ağır influenza enfeksiyonu sonrası bazal gangliyon hasarı meydana gelen hastalardaki postensefalitik parkinson hastalığı ile ilgili çalışması bu tanımın ortaya çıktığı çalışmadır. Kontrol edilemeyen kompulsif özellikte motor tikler ve ritüel benzeri hareketler üzerinde durulmuştur.

OKB'de silik nörolojik bulguların varlığı, Sydenham koresi, Huntington koresi, Tourette sendromu gibi bazal gangliyon patolojileri ile ortaya çıkan hastalıkların OKB ile yakın ilişkisi çalışmaları OKB'nin nöroanatomik modeli üzerine yoğunlaştırmıştır.(5,64,84)

Bazal ganliyonlar; motor, bilişsel ve duyusal uyarıların filtre edildiği, algısal ve davranışsal değişikliklere dönüştürüldüğü yerdir. OKB’de bazal gangliyonlardaki patolojiden kaynaklı uyarıların yeterince ve düzgün işlenememesi sonucunda korteks-kaudat çekirdek-globus pallidus-talamus-korteks döngüsünde aşırı bir aktivite olmakta ve obsesif-kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (35).

Kapsülotomi ve singulektomi gibi psikocerrahi yöntemleriyle semptomlarda azalma gözleniyor olması da OKB’de bazal gangliyon patolojisine ya da fronto-striatal yolakta bir anormalliğe işaret etmektedir (6,35).

OKB hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları prefrontal korteks-bazal gangliyon-talamus -prefrontal yolakta işlev bozukluğu ve anatomik değişiklikler ile ilgili önemli bulgular sunmaktadır (85).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, kaudat nükleus hacmi ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca sol orbitofrontal korteks, sol superior temporal girus,sol talamus, bilateral hipotalamus gri cevher, sol inferior parietal korteks hacminde artış; kuneus ve serebellumda ise gri cevher hacminde azalma saptanmıştır (85,86).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarının çoğunda orbitofrontal korteks ve anterior singulat kortekste bölgesel beyin aktivitesinde artış, talamusta aktivite artışı; az bir kısmında ise kaudat nükleusta bölgesel aktivite değişikliği gözlenmiştir (85,86)..

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve PET çalışmalarında anterior lateral orbito frontal korteks (OFK) , anterior singulat korteks (ASK) ve kaudattaki aktivite artışı ile bulgular daha tutarlı olarak saptanmıştır. OKB hastalarında elde edilen verileri diğer anksiyete bozukluklarındaki patolojilerle kıyasladığımızda anterior/lateral OFK ve kaudat nükleus aktivitesi OKB’ye özgü gibi değerlendirilebilir. Normal kaygı seviyesinde ve diğer anksiyete bozukluklarında aktivite olan posteromedial OFK ve ASK, anksiyetenin özgün olmayan bir belirteci olarak kabul edilebilir (84,85).

2.7.6 Nörokimyasal Etkenler

2.7.6.1 OKB ve Serotonin

Serotonerjik nöronlar beyinde koordine edici, düzenleyici bir role sahiptirler. Öz saygıyı ve duygulanımı dengede tutar, uygunsuz agresyonu bastırarak ve dürtüsellığı ayarlayarak sosyal davranışlar üzerinde düzenleyici bir etki oluştururlar (87). Ön beyindeki serotonerjik aktivite azalması kliniğe huzursuzluk, stresle baş etme kapasiteside azalma, duygudurumda dalgalanma ve risk alma davranışında artış olarak yansımaktadır (88).

Serotonin geri alımını engelleyen ilaçların OKB semptomlarını azaltması, OKB’de serotonin hipotezinin doğmasını sağlamıştır. Özellikle bir trisiklik antidepresan olan klomipraminin semptomlarda iyileşmeye sebep olmasına rağmen desipramin gibi diğer trisikliklerin benzer etki göstermemesi, klomipraminin serotonerjik etkisiyle açıklanabilmektedir. Bütün bunların sonucunda tedavide seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) yönelmeye başlanmıştır. Ancak hastaların %40-60’ının SSRI’ya iyi yanıt vermemesi serotoninin hastalığın oluşumunu açıklamada yetersiz kaldığını göstermektedir (89,90).

OKB’de SSRI’lara yanıt için depresyona oranla daha uzun zaman gerekmektedir. El Mansari ve Blier yaptıkları çalışmada bu etki başlangıcı arasındaki farkı orbito frontal kortekste (OFK) serotonin salınımında SSRI’lara bağlı değişikliğin geç ortaya çıkmasına, bunu da 5-HT otoresptör duyarsızlaşmasına bağlamışlardır (91).

OKB ve serotonin ilişkisine yönelik yapılmış çalışmalardan bir diğerinde beyin omurilik sıvısında (BOS), bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyi yüksek ölçülmüş ve tedavi sonrası belirtilerde azalma ile paralel şekilde düşüş olduğu saptanmıştır (92,93). Yine bir başka çalışmada, oral yoldan selektif olmayan serotonin agonisti meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) verildiğinde OKB semptomlarında artış olduğu ve bu artışın m-CPP verilmeden önce serotonin geri alım inhibitörleri verildiği zaman gözlenmediği saptanmıştır (94).

Yapılan çalışmalar OKB’de patogeneze tek başına serotoninin sorumlu olamayacağını göstermektedir. OKB hastalarının SSRI tedavisine depresyon hastalarından daha düşük yanıt vermesi, triptofan depleksiyonunun depresyonda belirtileri

arttırdığı gözlenirken OKB’de değişiklik yapmaması ve OKB’de SSRI’a yanıt süresinin ve gereken dozun daha yüksek olması depresyondan daha farklı mekanizmaların devrede olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle serotonin ve diğer nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulması ya da reseptör işlev değişiklikleri etiyojolojiyi açıklama konusunda daha yardımcı olabilir (92). Bunlardan yola çıkılarak serotonin-dopamin hipotezi doğmuştur (95–97).

2.7.6.2 OKB ve Dopamin

Dopamin nöronlarının fazla olduğu bazal gangliyon hasarlarında ve yüksek doz stimulan alımında obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkması ve stimulan sonrası ortaya çıkan obsesif belirtilerin, SSRI’lara antidopaminerjik ajan eklenmesiyle düzelmesi, OKB patogeneğinde dopaminin de yeri olduğunu düşündürmektedir. Ancak tek başına antidopaminerjik tedavinin etkisiz olduğu görülmüştür. Sadece dopaminerjik ajanlarla oluşan semptomlarda OKB’deki egodistonite ve anksiyete gözlenmemektedir. Bu durum tekrarlayıcı düşünce ve davranışlarda dopaminerjik aktivasyonun etkili olabileceğini ancak egodistonite için serotonin işlev bozukluğunun gerekli olduğunu düşündürmektedir (86).

OKB’de dopamin hipotezini destekleyen bulgular sebebiyle, SSRI tedavisine ek olarak antidopaminerjik ilaçlar klinik uygulamada tercih edilmeye başlanmıştır. Ancak antipsikotiklerin obsesif belirtilere yönelik etkileri alışılmış dozlardan daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca striatum ve korteksteki dopaminerjik nöronlar üzerinde bulunan postsinaptik 5-Hidroksitriptamin (HT) 2 reseptörlerinin serotonerjik nöronlarca uyarılması dopamin düzeylerinin azalmasına sebep olur. Bu sebeple serotonin seviyesini arttıran ajanlar dopamin sistemi üzerinde inhibitör etkiye yol açarlar. Tam tersi olarak 5 HT1A agonistleri ve 5HT2 antagonistleri ise serotonin seviyelerini düşürerek dopamin üzerindeki inhibisyonunu azaltırlar (94,98).

2.7.6.3 OKB ve Glutamat

OKB’de serotonin–glutamat etkileşiminin anormal olduğuna dair hipotez 1998 yılında öne sürülmüştür. Kortikostriatal glutamat, kaudat çekirdekte serotonin salınımını azaltmakta ve serotonerjik nöronların glutamaterjik aşırımında rol almaktadır (Rosenberg& Keshavan 1998). Rosenberg ve arkadaşlarının pediatrik grupta yaptığı bir çalışmada; OKB ve kontrol grubu arasında glutamat seviyeleri bakımından oksipital

kortekste fark bulunmazken, kaudat çekirdekte kontrole göre arttığı ve 12 haftalık paroksetin tedavisi sonrası düştüğü bildirilmiştir. Bu düşüş ile de OKB belirti şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (100).

Glutamaterjik sistemin OKB etiolojisindeki yerine yönelik çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Glutamaterjik NMDA reseptör 2B alt ünitesi (NR2B) geni olan GRIN2B ile OKB arasında ilişki saptanmış ancak kainat reseptörü alt tipleri olan GRIK2 ve GRIK3 ile aynı ilişki bulunamamıştır (101,102).

Cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkan yanıtlar da etiolojide glutamaterjik işlev bozukluğunun yeri olduğunu düşündürmektedir. OFK'den kaudat çekirdeğe glutamaterjik projeksiyon alanı olan internal kapsülün ön boynuz bölgesinde gerçekleştirilen operasyonlarda dirençli OKB olgularında iyileşme gözlenmiştir. Bu sebeple OFK'de serotonerjik otoreseptör duyarsızlaşması için uzun süre gerektiğinden, bu bölgelerde doğrudan antiglutamaterjik etkinliği olan bir ilaca daha hızlı yanıt verebileceği düşünülmektedir (91).

2.7.6.4 OKB ve Nöroendokrin Sistem

OKB ve endokrin sistem arasındaki ilişkiyi destekleyen çeşitli gözlemler mevcuttur. Bunlar OKB belirtilerinin genellikle ergenlik döneminde başlaması, menstruel dönemde şiddetlenmesi ve postmenapozal dönemde sık rastlanması olarak sayılabilir (44).

Yapılan çalışmalarda, OKB hastalarında çeşitli endokrinolojik değişiklikler saptanmıştır. Kortizol sekresyonunun kontrol grubundan yüksek bulunması, melatoninin 24 saatlik salınımının kontrol grubuna göre az olması, tedavi öncesi saptanan yüksek idrar kortizol seviyelerinin tedavi sonrası düştüğünün gösterilmesi bu çalışma sonuçlarından bazılarıdır (103,104). HPA aksının önemli bir göstergesi olan Deksametazon Supresyon Testi (DST), depresyon başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta çalışılmıştır ve sonuçlar genelde DST sonrası supresyon gözlenmediği yönündedir. DST'nin klinik uygulamada kullanımı tartışmalı olmakla birlikte özellikle depresyonda bir biyolojik belirteç olabilmesi açısından umut vericidir (103,105). DST, OKB hastalarında da çalışılmış ve depresyonun eşlik ettiği ve etmediği OKB olarak farklı sonuçlar bulunmuştur. Depresyonun eşlik etmediği saf OKB'lerde DST sonrası baskılanma saptanmışken; depresyonun eşlik ettiği OKB hastalarında yapılmış bir çalışmada depresyonun eşlik ettiği vakaların %81,8'inde baskılanmama bildirilmiştir.

Bu sonuçlar baskılanmamanın depresyona bağlı olduğunu, önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi saf OKB hastalarında DST sonrası baskılanma olduğu sonucunu desteklemektedir. DST cevabının OKB şiddeti ile korelasyonuna bakıldığı çalışmalarda ise DST cevabının hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu, hafif olgularda baskılanma olurken şiddetli olgularda baskılanma olmadığı öne sürülmüş ancak DST sonrası kortizol düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır (106).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda BOS'ta oksitosin düzeylerinde değişiklikler ve arjinin-vazopressin düzeylerinde belirgin artış görüldüğü de bildirilmiştir (107,108).

2.8 Nörosteroidler

2.8.1 Tanım

Nörosteroidler, ilk olarak 1981 yılında Fransız endokrinolog Emile Baulieu tarafından gonad ve adrenal korteks gibi periferik steroidojenik endokrin bezlerden bağımsız olarak santral sinir sisteminde kolesterolden “de novo” sentez edilen steroidleri tanımlamak için kullanılmıştır (109).

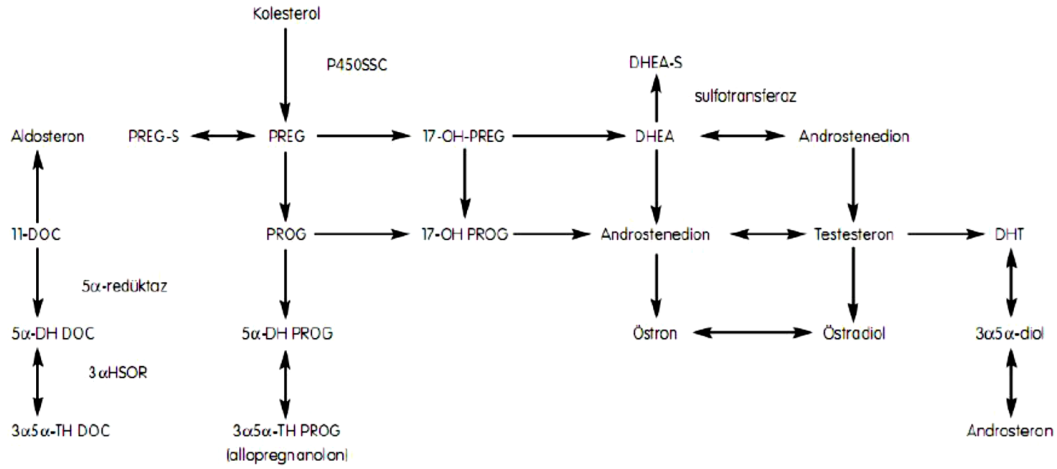
İlerleyen yıllarda ise nörosteroidlerin bazılarının merkezi sinir sisteminde, inhibitör ya da eksitatör nörotransmitterler gibi etki ederek nöronlarının uyarılabilirliğini hızlı bir şekilde değiştirdikleri yani aktif bir nörotransmitter rolü oynadıkları gözlenmiş ve bu sebeple nöroaktifsteroid (NAS) olarak adlandırılmaya başlanmıştır (110).

NAS'lar arasında 3 alfa 5 alfa tetrahidrodeoksikortikosteron (3alfa 5 alfa TH DOC), 3 alfa 5 alfa tetrahidroprogesteron (allopregnanolon), pregnanolon ve sülfat esteri pregnanolon sülfat, DHEA ve DHEA-S sayılabilir. Ayrıca bunlara ek olarak progesteron, testosteron, östradiol gibi steroidler de nörosteroidler arasında yer almaktadır (110).

2.8.2 Biyosentez

Steroidlerin sentezi kolesterolün pregnanolona enzimatik dönüşümü ile başlar. Bu basamağı mitokondri iç membranına yerleşmiş olan aynı zamanda sentezin hız kısıtlayıcı basamağı olan sitokrom p450scc enzimi katalizler (111). Sonraki basamaklarda 5 alfa redüktaz ve 3 alfa hidrosisteroiddehidrogenaz (3 alfa HSD)

enzimleri, progesteron ve deoksikortikosteronu (DOC) beyinde tetrahidroprogesteron (THP) ve tetrahidroksideoksikortikosterona (THDOC) çevirir (112).



Şekil 2-1 Steroid sentezi şeması (DHEA:dehidroepiandrosteron, DHEA-S: dehidroepiandrosteron sülfat, DHT: dihidrotestosteron, 11-DOC:deoksikortikosteron, 3αHSD: 3α hidroksisteroid oksidoredüktaz, PREG: pregnenolon, PROG:progesteron)

Nörosteroidlerin periferik olarak sentezlenmelerinin yanı sıra prekürsörlerinden lokal olarak beyinde de üretilmektedir. Beyne kolaylıkla geçebilen steroid prekürsörleri lokal nörosteroid sentezi için her zaman yeterli bir havuz oluşturmaktadır. Ayrıca sentez basamakları için gerekli olan enzimler de beyinde bulunmaktadır. GABA-A reseptörlerinde aktif pregnansteroidlerin sentezi için gerekli steroid transport molekülleri, zorunlu enzimleri ve 5 alfa redüktaz ve 3 alfa HSD enzimleri SSS’de mevcuttur. Yapılan bir hayvan çalışmasında bu enzimlerin fare beyninin bir bölgesinde spesifik bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu enzimler purkinje nöronlarında ve retiküler talamik nükleusta da eksprese edilmektedir (13,113).

Ayrıca nörosteroid sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan sitokrom P-450sc astrozitlerde de mevcuttur. Yapılan çalışmalarla sentezdeki biyokimyasal yolların çoğu açığa çıkarılmış olmasına rağmen sentezi yapan hücrelerin aktivitesini kontrol eden düzenekler henüz tam olarak anlaşılammıştır. Nörosteroid sentezinde görevli enzim aktivitelerini GABA’nın kendisi ve reseptör kompleksinin baskıladığı bildirilmiştir. NAS’ların ise GABA-A reseptör etkinliğinde değişiklik yaparak kendi sentezlerini düzenleyebildikleri gösterilmiştir (113,114)..

2.8.3 Etki Mekanizması

NAS'lar, sentezleri için dolaşımdaki steroid hormonları prekürsör olarak kullanır ve sentez edildikleri yerden bağımsız olarak santral sinir sisteminde klasik/genomik ya da hızlı/genomik olmayan yollar üzerinden nöral aktiviteyi değiştirirler (112,115).

Nörosteroidler, genomik etkilerini klasik steroid hormonlar gibi gösterirler. Hücre içi steroid reseptörlerine bağlanarak spesifik gen ekspresyonunu artırırlar. Transkripsiyon ve translasyon aşamalarının da bu süreç içerisinde olması sebebiyle etkinin ortaya çıkması saatler hatta günleri bulabilmektedir.

Nörosteroidler; genomik olmayan etkilerini ise gamma amino bütirik asit (GABA-A), N-metil D-aspartat (NMDA), sigma 1 gibi reseptörler, ligand kapılı ve voltaj bağımlı iyon kanallarını modüle ederek gösterirler. Bu etkiler saniye veya milisaniye gibi çok kısa sürelerde ortaya çıkar (12,116).

NAS'ların bu etkilerinin yanı sıra glutamat, GABA, asetilkolin, norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımları üzerine de düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Böylece öğrenme, hafıza, bilişsel yeti ve duygu durum düzenlenmesinde rol almaktadırlar (9).

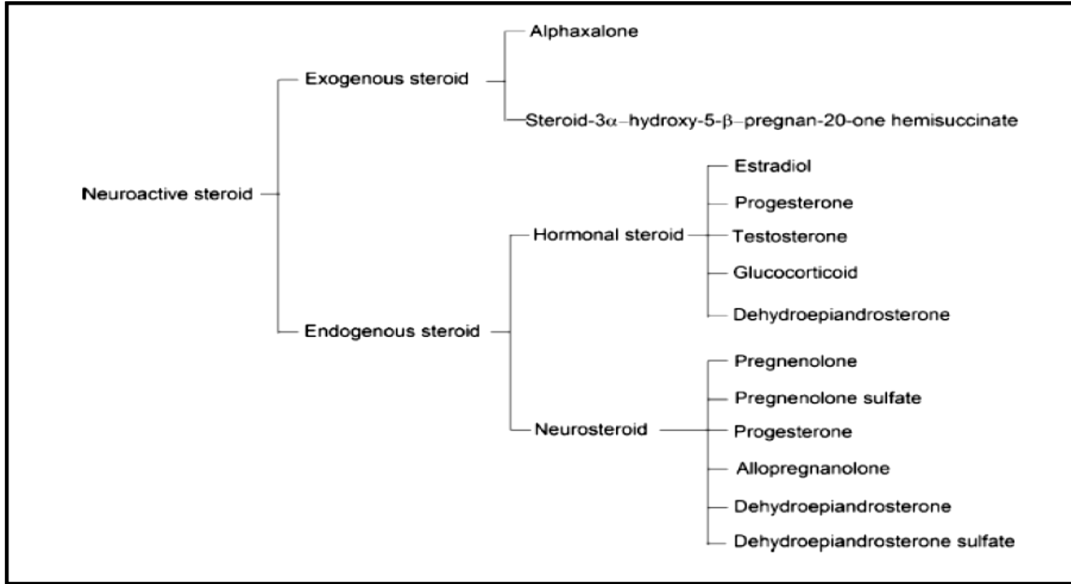
Tablo 2.1. Nöroaktifsteroidler tarafından modüle edilen nörotransmitter reseptörleri (Rupprecht 2003)' ten alınmıştır.

Reseptör	Steroid	Etki
GABAA	3 α ,5 α THP	Pozitif
	3 α ,5 β THP	Pozitif
	3 α ,5 α THDOC	Pozitif
	PS	Negatif
	DHEAS	Negatif
Nikotinik	PROG	Negatif
Asetilkolin		
	3 α ,5 α THP	Negatif
Glisin	PROG	Negatif
	PS	Negatif
5-HT3	Östradiol (E2)(α , β)	Negatif
	PROG	Negatif
	Testosteron	Negatif
	3 α ,5 α THP	Negatif
	PS	Yok
NMDA	E2	Negatif
	PREG-S	Negatif
	PREG-Hemisüksinat	Negatif
	PS	Pozitif
AMPA	PS	Negatif
Kainat	PS	Negatif
	E2	Pozitif
	PROG	Pozitif
Oksitosin	PROG	Negatif
Sigma Tip 1	DHEAS	Pozitif
	PS	Negatif
	PROG	Antagonist

THP:Tetrahidroprogesteron; 3 α ,5 α -THP:Allopregnanolon; 3 α ,5 β -THP:Pregnanolon; 3 α ,5 α -THDOC:3 α ,5 α tetrahidrodeoksikortikosteron; PS:Pregnenolon sülfat; DHEAS:Dihidroepiandrosteron sülfat; PROG:Progesteron; PREG-S:Pregnenolonsüksinat; PREGHemisüksinat: Pregnenolonehemisüksinat;

2.8.4 NAS'ların Sinir Sisteminde Fizyopatolojik Süreçlerdeki Rolü

Nöromodülatörlerin önemli bir sınıfı olan nörosteroidler pek çok beyin fonksiyonunu düzenleyen nöron-nöron haberleşmesini aktive veya inaktive edebilirler (117).



Şekil 2-2. Nöroaktif steroidlerin sınıflandırması

NAS'lar; sinir sisteminde veya periferde sentezlenmesinden yahut doğal ya da sentetik olmasından bağımsız olarak beyin fonksiyonları ve hastalıkları üzerine önemli modülatör etkilere sahiptir (9).

Periferde sentezlenen steroid hormonların, kan beyin bariyerini geçerek beyin büyümesinde, gelişmesinde ve olgunlaşmasında rol aldığı uzun süredir bilinmektedir. Progesteron, testosteron ve östradiolün ligand kapılı iyon kanallarında, 5 HT-3 reseptörlerinde, glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranan birer NAS olduğu bilinmektedir (116,118).

Fizyolojik koşullarda; NAS'lar strese yanıt, duygu durum, hafıza, bilişsel yeti, seksüel ve beslenme davranışları gibi fonksiyonlar üzerine etkilidir. Bunların yanı sıra nöral yollarda çoğalma ve farklılaşma, gelişim ve yaşlanma süreci ile miyelinizasyon üzerine trofik etkiler, sinaptogenez gibi etkileri de bulunmaktadır. Patofizyolojik süreçlerde; NAS'lar premenstrüel sendrom, epilepsi, şizofreni, anksiyete, depresyon, alkol bağımlılığı, multiple skleroz gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıkların oluşum ve tedavi aşamasında rol almaktadır (10,11,13). NAS'ların sinir sistemi içerisindeki görevleri şu şekilde özetlenebilir (10,11).

- Nöronların korunması (eksitoksik hasar, oksidatif stres, anoreksiye karşı)
- Glial hücre, oligodendrosit hayatta kalımı, farklılaşması
- Miyelin sentezi (miyelinizasyon) ve onarım (remiyelinizasyon)
- Purkinje hücrelerinde dendritik büyüme ve sinaptogenez
- Neokorteks yapılanması (olası sinyal molekülü)

2.9 Allopregnanolon

2.9.1 Tanım

Allopregnanolon, progesterondan 5 α redüktaz (hız kısıtlayıcı enzim olan) ve 3 α hidroksisteroid dehidrogenaz enzimleri ile sentezlenen bir nörosteroiddir. Diğer nörosteroid ve isomerleriyle kıyaslandığında insanlarda daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir (119,120). Allopregnanolon periferde adrenal bez ve gonadlarda sentezlenmektedir. Adrenalektomi ve gonadektomi yapılmış hayvanlarda strese yanıtta yüksek seviyelere ulaştığı gözlenmiş, böylece beyinde de sentezlendiği saptanmıştır (110).

5 α redüktaz ve 3 α hidroksisteroid dehidrogenaz enzimleri piramidal nöronlar, granüler hücreler, retikülotalamik nöronlar, nükleus accumbens, purkinje ve striatum gibi primer GABAerjik ve glutamaterjik nöronların bulunduğu bölgelerde yoğun bir şekilde eksprese edilirler (12,121,122).

2.9.2 Allopregnanolon ve Psikiyatri

Allopregnanolon; pregnanolon, benzodiazepin, barbiturat ve alkol gibi beyin temel inhibitör sistemi olan GABA-A'nın pozitif modülatörüdür. GABA-A reseptör modülatörleri düşük konsantrasyonlarda anksiyojenik etkilere sahipken, yüksek konsantrasyonlarda sakinleştirici etki gösterirler (123).

Birçok psikiyatrik rahatsızlığın patogenezinde etkisi olduğu düşünülen allopregnanolona yönelik çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. Özellikle son on yılda GABA-A ve NMDA reseptörü aracılığı ile glutamat reseptörleri üzerinde allosterik modülasyon ve nöronal plastisite aracılığıyla gösterdikleri anksiyolitik,

antidepresan, antikonvulsan, antistres ve davranış üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalara yoğunlaşılmıştır (12,13).

Yapılan çalıřmalarda periferik kan ve BOS'taki dūřuk allopregnanolon seviyeleri major depresyon, anksiyete bozuklukları, premenstruel disforik sendrom, postpartum depresyon, řizofrenin negatif semptomları ve impulsivite ile iliřkili olduęu gōzlenmiřtir. Bu da allopregnanolon ve dięer GABAerjik nōroaktif steroidlerin beyindeki dūřuklūęünün psikiyatrik hastalıklar için bir risk faktōrū ya da patofizyolojisinde önemli bir etken olabileceęi hipotezinin doęmasına sebep olmuřtur. Bu hipotezse tedavide yeni bir ajanın etkili olabileceęine yōnelik umut vermiř ve dūnya genelinde anksiyete bozuklukları ve depresyon tedavisinde allopregnanolon biyosentezinin etkisi üzerine çok sayıda çalıřma yapılmasına sebep olmuřtur (12,122,124–128).

OKB ve nōrosteroidle ilgili çalışmalar sınırlıdır ve bunlardan sadece biri allopregnanolon ve obsesif kompulsif bozukluğu ilişkisine değinmektedir. Bu çalışmada rodentlerin mermer kazma davranışı OKB'nin kompulsif parçası olarak kabul edilmiş ve allopregnanolon enjeksiyonunun mermer kazma davranışını inhibe ettiği gōzlenmiřtir. Bu etki OKB tedavisinde kullanılan SSRI'lardan fluoksetininkine benzemektedir (21). Bu alışma allopregnanolonun kompulsif davranışı etkileyebileceğini gōsteren tek çalışmadır. Çalışmamızda obsesif kompulsif bozukluk hastalarında plazma allopregnanolon dūzeyleri araştırılarak kontrol grubu ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Obsesif kompulsif bozukluğun etyopatogenezinde nōrosteroidlerin rol oynayabileceği dūřūnölerek hasta grubunda plazma allopregnanolon dūzeylerinin dūřuk bulunacağı tahmin edilmektedir. Çalışma bulguları sonucunda işlevselliği önemli ölçūde azaltan %2-3 sıklıkta gōrūlen OKB'li hastalarda bir çeşit nōrosteroid olan allopregnanolonun potansiyel yeni tedavi hedefi olabileceğini ve bu çalışmanın yeni çalışmalara ışık tutabileceğini amaçlamaktayız.

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Denekler

Bu çalışmaya 01.01.2016 ve 01.01.2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran DSM-5 tanı ölçütlerine göre OKB tanısı alan 18-65 yaş aralığındaki ilaç kullanmayan 40 hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 40 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tanı SCID-1/CV (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR/ Clinical Version) ile görüşme yapılarak bir psikiyatri kıdemli asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak kondu.

Hasta grubunda majör sistemik hastalık, endokrin patoloji, nörolojik hastalık, kafa travması geçirmiş olmak, alkol/madde bağımlılığı, elektrokonvulsif tedavi (EKT) uygulanmış olması, geçmişte ya da görüşme sırasında şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olması, manik ya da hipomanik epizod geçiriyor olmak, zeka geriliği, gebelik ya da emzirme döneminde olmak, oral kontraseptif kullanıyor olmak dışlama kriteri olarak belirlendi. Kontrol grubu, daha önce ya da şu anda herhangi bir psikiyatrik, nörolojik, sistemik, endokrin hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, madde/alkol bağımlılığı olmayan, gebe ya da emzirme döneminde olmayan, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 40 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Araştırma protokolü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı. Çalışma 'Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi-2001 versiyonu' ve 'İyi Klinik Uygulamalar' prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Hastalara planlanan çalışmanın amaçları ve yapılış şekli anlatılarak yazılı onamları alındı (ek 1).

3.2 Yöntem

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Polikliniğe başvuran hastalardan obsesif belirtileri olanlarla SCID-1/CV ile görüşme yapılarak, DSM-5'e göre tanı konuldu. Daha sonra hastalara Sosyodemografik veri formu, Beck Depresyon, Beck Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ve Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme ölçekleri uygulandı. Allopregnanolon için kan örnekleri tüm hasta ve kontrollerden nörosteroidlerin diurnal ritmi olduğu düşünülerek sabah 09:00-10:00 arasında, 12

saatlik açlık, tütün perhizi ve 30 dakikalık dinlenme sonrası alındı. Kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj ardından elde edilen serumlar fraksiyonlara ayrıldı ve -80 C’de saklandı.

3.2.1 Biyokimyasal Yöntem

Serum Allopregnanolon analizi ELISA yöntemiyle Elabscience Human AP ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Ltd., China) markalı kit kullanılarak gerçekleştirildi. Micro-plate kuyucuklara anti-human Allopregnanolon antikorları adsorbe edilmiştir. Numunedeki ya da standarttaki Allopregnanolon, kuyucuklara adsorbe olmuş antikorlara bağlanır. Biotinle konjuge Allopregnanolon antikorları ilk antikorla konjuge olmuş Allopregnanolon’a bağlanır. Ardından yıkama işlemiyle bağlanmamış antikorlar uzaklaştırılır, ortama Streptavidin-HRP eklenir ve bu kompleks biotinle konjuge anti-human Allopregnanolon antikorlarına bağlanır. Ortama substrat ve renk reaktifi eklenir. Substrat olarak H₂O₂, renk reaktifi olarak da 4-aminoantiprin ve fenol karışımı kullanılır. Reaksiyon ortama asit eklenmesiyle sonlandırılır ve oluşan renkli reaktifin 450 nm’de absorbanlarının ölçümüyle ilgili parametrenin seviyesi belirlenmiştir. Allopregnanolon düzeyi tayini için; 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 156.3, 3.125, 1.563, 0 ng/mL konsantrasyonlarında standartlar hazırlanarak standart grafiği oluşturuldu.

3.2.2 Kullanılan Ölçekler

Hasta Bilgi Formu: Hastalara ait sosyodemografik verileri ve hastalığın başlangıcı ve süresi ile ilgili bilgileri edinmeye yarayan tarafımızca hazırlanmış bir formdur.

SCID-I/CV: First ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, DSM-IV-TR’ye göre eksen-1 bozuklukların tanısını koyabilmek için uygulanan yapılandırılmış bir görüşme aracıdır (129). Görüşmeci tarafından uygulanır. DSM-IV-TR eksen 1 hastalıklarından 38’ini tanı ölçütleri ile 10 tanesini ise tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik araştırması yapılmıştır (130).

Beck Depresyon Değerlendirme Ölçeği (BDDÖ): Beck tarafından 1961 yılında, depresyonun duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyonel bileşenlerini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyi ile hastalık şiddetini ölçmeyi amaçlamaktadır.

Hastalar tarafından doldurulan ölçeğin yönergesi ölçeğin başında bulunmaktadır. Ölçek '0' ile '3' arasında derecelendirilen likert tipinde cevaplanan 21 tane madde içermektedir. Alınabilecek puanlar 0-63 arasında değişmektedir. Depresyon şiddetini 4 derecede değerlendirmektedir; 5-9 puanlar arası normal, 10-18 puanlar arası hafif-orta, 19-29 puanlar arası orta-şiddetli, 30-63 puanlar arası şiddetli depresyonu göstermektedir. Ülkemizle geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Kesme puanı olarak 17 belirlenmiştir (131,132).

Beck Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (BADÖ): Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Anksiyete yönünden riski belirlemek ve anksiyete belirtilerinin düzeyi ile hastalık şiddetini ölçmeyi amaçlamaktadır. Hastalar tarafından doldurulan ölçeğin yönergesi ölçeğin başında bulunmaktadır. Ölçek '0' ile '3' arasında derecelendirilen likert tipinde cevaplanan 21 tane madde içermektedir. Alınabilecek puanlar 0-63 arasında değişmektedir. Anksiyete şiddetini 4 derecede değerlendirmektedir; 0-7 puanlar arası normal, 8-15 puan arası hafif, 16-25 puan arası orta, 26 ve üzeri puan ise şiddetli anksiyete olarak ifade edilmektedir. Ülkemizle geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (132,133).

Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği (YBOKDÖ): Goodman ve Rasmussen tarafından 1989 yılında obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda görülen belirtilerin özelliğini ve şiddetini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Değerlendirmede hasta bildirimini esas alınmaktadır ancak puanlamayı görüşmeyi yapan klinisyen belirlemektedir. Toplam 19 maddeden oluşan ölçekte ilk 5 soru obsesyonlara yönelik, 6-10 sorular kompulsiyonlara yöneliktir. Diğer dokuzu iç görü, kaçınma, global etkilenme ve global düzelme hakkında bilgi vermektedir. Puanlamaya ilk 10 madde dahil edilmektedir. Toplam puan 0-40 arasında değişmektedir. Ülkemizle geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (132).

3.2.3 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizlerde Statistical Program for Social Sciences-SPSS for Windows, version 17.0 programı kullanıldı. Veriler sosyodemografik değişkenlerde ortalama±standart sapma, diğer değişkenlerde medyan (min-maks) ve sayı (yüzde) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırmasında normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız

analizlerde t test, normal dağılım göstermeyen değişkenler için mann–whitney *u*-test kullanıldı. Korelasyon analizlerinde ise gruplar normal dağılım gösterdiğinde pearson korelasyon testi, gruplar normal dağılım göstermediğinde ise sperman korelasyon testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Grupların Sosyo-demografik Özellikleri

Hasta ve kontrol grubu sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (

Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların sosyodemografik özellikleri

Demografik Veriler		Hasta n=40	Kontrol n=40	Karşılaştırma
Yaş (Ort±SS)		32.82±9	32.82±9	p>0.05
Cinsiyet	Erkek	18 (%45)	18 (%45)	p>0.05
	Kadın	22 (%55)	22 (%55)	
Medeni durum	Bekar	14 (%35)	9 (%22.5)	p>0.05
	Evli	25 (%62.5)	27 (%67.5)	
	Boşanmış	1 (%2.5)	4 (%10)	
Eğitim	İlköğretim	7 (%17.5)	0 (%0)	p>0.05
	Lise	7 (%17.5)	9 (%22.5)	
	Yüksekokul/Üniversite	26 (%65)	31 (%77.5)	
Sigara	İçiyor	15 (%15)	8 (%20)	p>0.05
	İçmiyor	25 (%62.5)	32 (%80)	
Alkol	İçiyor	4 (%10)	3 (%7.5)	p>0.05
	İçmiyor	36 (%90)	37 (%92.5)	
VKI (Ort±SS)		24.31 ± 2.93	24.63±3.25	p>0.05
Hastalık Süresi (yıl)		9.5 ± 7.5		

n: denek sayısı

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması 32.82±9 idi. Gruplar cinsiyetlerine göre ayrıldığında ise hasta grubunda kadınların yaş ortalaması (n=22) 31.81±6.09, erkeklerin yaş ortalaması ise (n=18) 34±11,72 olarak saptandı. Kontrol grubunda da kadınların yaş ortalaması (n=22) 31.81±6.09, erkeklerin yaş ortalaması (n=18) 34±11.72 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Medeni halleri incelendiğinde hasta grubunun %35'inin bekâr, %62.5'inin evli, %2.5'unun ise boşanmış olduğu görüldü. Her iki grup medeni durumu açısından benzer özellikler göstermekteydi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunda 7 kişi (%17.5) ilköğretim, 7 kişi (%17.5) lise ve 26 kişi (%65) yükseköğretim/üniversite mezunuydu. Kontrol grubu da eğitim düzeyi açısından benzer özellikler göstermekteydi ($p>0.05$).

Hasta grubunun %15'i, kontrol grubunun ise %20'si sigara/tütün kullanıyordu. Alkol kullanımı ise hasta grubunda %10, kontrol grubunda ise %7.5 oranında idi. Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Aynı şekilde her iki grubun vücut kitle indeksi karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

4.2 Grupların Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Gruplar arasında ölçek puanlarının karşılaştırıldığı analizlerde normal dağılım göstermediği için veriler median (min-max) şeklinde hesaplandı. BDÖ puanları hasta grubunda 7.5(2-47), kontrol grubunda ise 3.5(0-25) idi. BAÖ puanları hasta grubunda 8(1-25), kontrol grubunda ise 3.5(0-40) idi. Her iki grup arasında BDÖ ve BAÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.002$). Hasta grubuna obsesif kompulsif belirtilerin şiddetini değerlendirmek amacıyla YBOKDÖ uygulandı. Değerler yine median (min-max) olarak hesaplandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubuna uygulanan bazı ölçeklerin değerleri

Ölçekler	Hasta (n=40) Median(Min-Max)	Kontrol (n=40) Median(Min-Max)	Karşılaştırma
BDÖ	7.5(2-47)	3.5(0-25)	P=0.002
BAÖ	8(1-25)	3.5(0-40)	P=0.002
YBOKDÖ Obsesyon Alt Ölçek	9 (5-19)		
YBOKDÖ Kompulsiyon Alt Ölçek	7.5 (2-17)		
YBOKDÖ Toplam	16 (8-35)		

n:Katılımcı sayısı

BDÖ ve BAÖ puanları cinsiyet farklılığına göre değerlendirildi. Kadın hastalarda; BDÖ puanları hasta kadın grubunda 7.5(2-47), kontrol kadın grubunda ise 5(1-25) idi. BAÖ puanları ise hasta kadın grubunda 8.5(1-25), kontrol kadın grubunda ise 5(0-40) idi. Her iki grup arasında BDÖ ve BAÖ puanları arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). YBOKDÖ toplam puanının median değeri ise hasta kadınlarda 16 (9-35) olarak hesaplandı. Hasta kadınlarda YBOKDÖ obsesyon alt puanı median değeri ise 9.5(5-19), YBOKDÖ kompulsiyon alt puanı median değeri ise 8 (2-17) idi. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kadın cinsiyette hasta ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırması

Ölçekler	Hasta kadın(n=22) Median(Min-Max)	Kontrol kadın (n=22) Median(Min-Max)	Karşılaştırma
BDÖ	7(2-47)	5(1-25)	P=0.106
BAÖ	8.5(1-25)	5(0-40)	P=0.071
YBOKDÖ Obsesyon Alt Ölçek	9.5 (5-19)		
YBOKDÖ Kompulsiyon Alt Ölçek	8 (2-17)		
YBOKDÖ Toplam	16 (9-35)		

n:Katılımcı sayısı

Erkek hastalar kendi aralarında incelendiğinde BDÖ puanları hasta erkek grubunda 9(2-16), kontrol erkek grubunda ise 3(0-16) idi ($p=0.004$). BAÖ puanları ise hasta erkek grubunda 7.5(1-24) kontrol erkek grubunda ise 2.5(0-11) idi ($p=0.008$). Her iki grup arasında BDÖ ve BAÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. YBOKDÖ toplam puanının median değeri ise hasta erkeklerde 15.5 (8-34), olarak hesaplandı. Hasta erkeklerde YBOKDÖ obsesyon alt puanı median değeri 9 (5-19), YBOKDÖ kompulsiyon alt puanı median değeri ise 7 (3-15) idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Erkek cinsiyette hasta ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırması

Ölçekler	Hasta erkek (n=18) Median(Min-Max)	Kontrol erkek (n=18) Median(Min-Max)	Karşılaştırma
BDÖ	9(2-16)	3(0-16)	P=0.004
BAÖ	7.5(1-24)	2.5(0-11)	P=0.008
YBOKDÖ Obsesyon Alt Ölçek	9 (5-19)		
YBOKDÖ Kompulsiyon Alt Ölçek	7 (3-15)		
YBOKDÖ Toplam	15.5 (8-34)		

n:Katılımcı sayısı

4.3 Hasta Grubunun Semptom Dağılımlarının İncelenmesi

Hastaların semptom dağılımlarını belirlemek amaçlı uygulanan YBOKDÖ semptom listesine göre %55’inde (n=22) saldırganlık obsesyonları. %87.5’unda (n=35) kirlenme obsesyonları. %12.5’inde (n=5) cinsel obsesyonlar. %0’ında (n=0) biriktirme obsesyonları. %40’ında (n=16) dini içerikli obsesyonlar. %40’ında (n=16) simetri-düzen obsesyonları. %12.5’inde (n=5) somatik obsesyonlar ve %57.5’inde (n=23) ise diğer obsesyonlar mevcuttu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Yale Brown obsesyon semptom listesi

Semptomlar		n (%)	Semptomlar		n (%)
Saldırganlık	Var	22 (%55)	Dini	Var	16 (%40)
	Yok	18 (%45)		Yok	24 (%60)
Kirlenme	Var	35 (%87.5)	Simetri - Düzen	Var	16 (%40)
	Yok	5 (%12.5)		Yok	24 (%60)
Cinsel	Var	5 (%12.5)	Somatik	Var	5 (%12.5)
	Yok	35 (%87.5)		Yok	35 (%87.5)
Biriktirme	Var	0 (%0)	Diğer	Var	23 (%57.5)
	Yok	40 (%100)		Yok	17 (42.5)

Hastaların kompulsiyon türlerine bakıldığında ise %75'inde (n=30) temizlik-yıkama kompulsiyonları. %30'unda (n=12) tekrarlayıcı-törenselle davranışlar. %10'unda (n=4) sayma-düzen kompulsiyonları ve %55'inde (n=22) diğer kompulsiyonlar saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Yale Brown kompulsiyon semptom listesi

Semptomlar		n (%)
Temizlik	Var	30 (%75)
	Yok	10 (%25)
Ritüel	Var	12 (%30)
	Yok	28 (%70)
Sayma-Düzen	Var	4 (%10)
	Yok	36 (%90)
Diğer	Var	22 (%55)
	Yok	18 (%45)

4.4 Hasta ve Kontrol Grubunda Allopregnanolon Düzeyleri Karşılaştırması

Çalışmaya alınan hastaların allopregnanolon düzeyleri 76.43 (31.54-87.74), kontrol grubunun allopregnanolon düzeyleri 71.46 (12.44-89.94) idi. Allopregnanolon düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda allopregnanolon düzeyleri karşılaştırması

	Hasta(n=40) Median(Min-Max)	Kontrol(n=40) Median(Min-Max)	Karşılaştırma
Allopregnanolon	76.43 (31.54-87.74)	71.46 (12.44-89.94)	p=0.254

n:Katılımcı sayısı

Değerlendirmeye alınan allopregnanolon, cinsiyet farkından etkilenebileceği için gruplar cinsiyetlere göre ayrıldı. Kadın hastalar ve kadın kontrol grubu karşılaştırıldığında kadın hastaların allopregnanolon düzeyleri 77.74 (34.38-87.28), kontrol grubundaki kadınların allopregnanolon düzeyleri 74.05 (57.98-89.94) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kadınlarda allopregnanolon düzeylerinin karşılaştırması

	Hasta Kadın(n=22) Median(Min-Max)	Kontrol Kadın (n=22) Median(Min-Max)	Karşılaştırma
Allopregnanolon	77.74(34.38-87.28)	74.05(57.98-89.94)	p=0.734

n:Katılımcı sayısı

Çalışmaya alınan erkek hastaların allopregnanolon düzeyleri 73.94 (31.54-87.74), kontrol grubunun allopregnanolon düzeyleri 64.61 (12.44-83.09) idi. Allopregnanolon düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Erkeklerde allopregnanolon düzeylerinin karşılaştırması

	Hasta Erkek (n=18) Median(Min-Max)	Kontrol Erkek (n=18) Median(Min-Max)	Karşılaştırma
Allopregnanolon	73.94 (31.54-87.74)	64.61 (12.44-83.09)	p=0.184

n:Katılımcı sayısı

4.5 Hasta Grubunda Bazı Klinik Özelliklerle Allopregnanolon Düzeyleri Arasında Korelasyon Analizleri

Hasta grubunda allopregnanolon düzeyleri ile hastalık süresi, YBOKDÖ toplam puanı, obsesyon alt puanları ve kompulsiyon alt puanı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta grubunda bazı klinik özelliklerle allopregnanolon düzeyleri arasında korelasyon analizleri

		Allopregnanolon
Yale Brown Toplam	Katsayı	0,174
	P Değeri	0,122
Yale Brown Obsesyon	Katsayı	0,175
	P Değeri	0,121
Yale Brown Kompulsiyon	Katsayı	0,183
	P Değeri	0,105
Hastalık süresi	Katsayı	0,174
	P Değeri	0,123
Allopregnanolon	Katsayı	1
	P Değeri	-

OKB alt tipleri kendi içinde allopregnanolon düzeyleri açısından incelendiğinde; obsesyon türleri arasında allopregnanolon düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11). Ancak kompulsiyon türlerinden sayma ve düzen kompulsiyonları olanlarda olmayanlara göre allopregnanolon düzeyleri belirgin düşük saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.034$). Diğer kompulsiyonlarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Hastalardaki obsesyon çeşitleriyle allopregnanolon düzeyleri arasındaki korelasyon

Obsesyon Çeşitleri		Allopregnanolon	Karşılaştırma
Saldırganlık	Var	76.43(31.54-87.28)	p=0.744
	Yok	74.81(34.38-87.74)	
Kirlenme	Var	76.26(34.38-87.28)	p=0.553
	Yok	81.76(31.54-87.74)	
Cinsel	Var	79.78(60.37-83.74)	p=0.698
	Yok	76.26(31.54-87.74)	
Biriktirme	Var		
	Yok	76.43(31.54-87.74)	
Dini	Var	75.04(51.90-86.49)	p=0.956
	Yok	77.74(31.54-87.74)	
Simetri- Düzen	Var	75.04(34.38-87.28)	p=0.639
	Yok	79.04(31.54-87.74)	
Somatik	Var	76.61(67.73-83.74)	p=0.526
	Yok	76.26(31.54-87.74)	
Diğer	Var	73.81(31.54-87.74)	p=0.837
	Yok	76.94(34.38-87.28)	

Tablo 4.12. Hastalardaki kompulsiyon çeşitleri ile allopregnanolon düzeyleri arasındaki korelasyon

Kompulsiyon Çeşitleri		Allopregnanolon	Karşılaştırma
Temizlik	Var	76.77(34.38-87.28)	p=0.512
	Yok	67.60(31.54-87.74)	
Ritüel	Var	72.71(42.30-86.49)	p=1.00
	Yok	76.77(31.54-87.74)	
Sayma- Düzen	Var	55.76(34.38-76.95)	p=0.034
	Yok	77.57(31.54-87.74)	
Diğer	Var	76.43(31.54-87.74)	p=0.786
	Yok	74.81(34.38-87.28)	

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, OKB hastalarında ve kontrol grubunda allopregnanolon düzeylerini karşılaştıran ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. OKB hastalarında diğer nörosteroid düzeyleri ile ilişkili çalışmalar kısıtlı sayıda olsa da literatürde mevcuttur (7,134). Ancak bir nörosteroid türevi olan allopregnanolon ile ilişkili yapılmış tek çalışma bir hayvan çalışmasıdır (21). Araştırmamız nörosteroid alanında yapılmış diğer çalışmalarla kıyaslandığında; 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 80 katılımcıyla geniş kapsamlı bir çalışmadır. Bu nedenle bulgularımızın allopregnanolon-OKB ilişkisini anlamada önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca allopregnanolon seviyelerinin yaş ve cinsiyet gibi biyolojik faktörlerden etkilenebilmesi sebebiyle hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş olması da bulgularımızı değerli kılmaktadır.

Çalışmamızın ana bulgusu; allopregnanolon düzeyleri açısından OKB hastaları ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark gözlenmemiş olması ve kompulsif belirtilerden sayma-düzen kompulsiyonu olanlarda olmayanlara göre allopregnanolon düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük gözlenmesidir. Allopregnanolon ve OKB ilişkisine yönelik şimdiye kadar yapılmış tek bir çalışma mevcuttur. Umathe ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılmış bu çalışmada; rodentlerin mermer kazma davranışı obsesif kompulsif bozukluğun kompulsif parçası olarak kabul edilmiş ve allopregnanolon enjeksiyonu sonrası mermer kazma davranışının inhibe olduğu gözlenmiştir. Bu etki OKB tedavisinde kullanılan SSRI'lerden fluoksetininkine benzetilmiş ve çalışmada da bu kıyaslama yapılmıştır (21). Bu çalışma, allopregnanolonun kompulsif davranışları etkileyebileceğini gösteren tek çalışmadır. Çalışmamızda; hasta ve kontrol grubu arasında allopregnanolon düzeyleri açısından fark saptanmamış ancak semptom alt tipleri kendi içinde incelendiğinde sayma-düzen kompulsiyonu olanlarda olmayanlara göre allopregnanolon düzeyleri düşük çıkmıştır. Bu bulgu, bu konuda tek çalışma olan Umathe ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Mermer kazma davranışı gibi kompulsif davranışlar üzerine nörosteroidlerin etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ancak allopregnanolonun bazal gangliyonlarda dopamin salınımı inhibe ederek dopamin nörotransmisyonunu azaltıyor olması ve raphe nükleustaki serotonerjik nöronların ateşlenme eşiğini arttırması ayrıca GABA_A reseptör modülasyonu altta yatan

mekanizmalardan bazıları olabilir (21,135,136). Nörosteroid-OKB ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada ise DHEA düzeyi ile kompulsiyon şiddeti arasındaki pozitif korelasyon saptandığı raporlanmıştır. Bu bulgu bildiğimiz kadarıyla insanlarda nörosteroidlerin kompulsiyonlarla ilişkisini belirten ilk rapor olarak belirtilmektedir (7). Bu bulgulardan yola çıkarak kompulsif davranışların altında allopregnanolon düzeyinin azlığı olduğu düşünülürse, allopregnanolon replasmanının gelecekte yeni tedavi hedefi olabileceği varsayılabilir. Bu alanda yapılacak ileri çalışmalar konunun aydınlanmasına katkıda bulunacaktır. Serum allopregnanolon düzeylerinin beyindeki düzeyi yansıtmaya olabileceği düşünüldüğünde, bu bulgunun hastalıkla olan ilişkisi daha da anlamlı hale gelmektedir. Çünkü kan ve BOS'taki nörosteroid seviyeleri arasında anlamlı korelasyon olması nedeni ile serum nörosteroid düzeyinin aynı zamanda yükselmiş beyin nörosteroid düzeyini yansıttığı düşünülmektedir (137).

Allopregnanolon ile anksiyete bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışmalara bakıldığında; yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi, karışık anksiyete ve depresyon rahatsızlığında allopregnanolon seviyelerinde bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (16,17,19). Bizim çalışmamızda da OKB hastalarında kontrol grubuna göre allopregnanolon düzeyleri açısından fark tespit edilmemiş olması bu bulguyu destekler niteliktedir. DSM-5'e kadar OKB'nin de anksiyete bozuklukları arasında yer alması ve OKB hastalarının obsesyonların yarattığı anksiyete ile baş etmek zorunda olmaları nedeni ile bulgumuz anksiyetenin etyolojisinde allopregnanolonun rolü hakkında bilgi verme konusunda değerlidir. Panik bozuklukta ise menstruel dönemi ve atağa sebep olan ajanla ilişkili olarak literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Allopregnanolon düzeyleri menopoz döneminde düşük, erken foliküler fazda yüksek, sodyum laktat ve kolesistokininin tetra peptid gibi bir provokatör ajan sonrasında düşük, pentagastrinle indüklenen panik atakta belirgin yüksek, CO₂ ile tetiklenen panik atakta ise değişiklik gözlenmemiştir (8,138–140). Bu durum allopregnanolonun panik atak etiyopatogenezindeki rolünden ziyade tetikleyici faktörün allopregnanolon ilişkisi ile açıklanabilmiştir (8,138,139,141). Buna rağmen semptom şiddeti ve allopregnanolon düzeyi arasında doğrusal bir ilişki kurulamamıştır. Anksiyete ve irritabilite gibi semptomları daha ağır olanlarda düşük allopregnanolon düzeyleri saptanmıştır. Bu durum çok sayıda GABA-A reseptörü modülatöründe olduğu gibi allopregnanolonun de bifazik etkiye sahip olmasıyla açıklanmaktadır. Yani düşük konsantrasyonlarda

anksiyojenik etki, yüksek konsantrasyonlarda anksiyolitik etki göstermektedir (123,142).

Panik bozukluk alanında yapılmış çalışmalardan edindiğimiz bir diğer veri ise allopregnanolon seviyesinin panik atak hastalarında menopoz döneminde düşük, erken folliküler fazda yüksek olmasıdır (8,140). Premenstruel disforik sendromu olan kadınlarda luteal fazda allopregnanolon seviyesinde ve allopregnanolon/progesteron oranında belirgin artış gözlenmiştir. Çalışmamızda kadın hastalarda kan örneklerinin mid luteal fazda alınmamış olması kısıtlılıklarımızdandır.

Allopregnanolon, SSS haricinde adrenal bez ve gonadlarda da sentezlenebilmektedir. Serumdaki düzeylerinin cinsiyetler arası farklılık gösterebilmesi sebebiyle örneklerimizi kadın-erkek olarak iki gruba ayırarak incelemenin daha uygun olduğunu düşündük. İki grupta da yaş ve cinsiyet eşleşmesi yapılmış kontrol grubuyla kıyaslandığında allopregnanolon seviyelerinde farklılık gözlenmedi. Katılımcılardan nörosteroidlerin diurnal ritmi olduğu düşünülerek sabah 09:00-10:00 arasında, 12 saatlik açlık, tütün perhizi sonrasında örnekler alındı, ancak nörosteroidlerin mevsimsel değişkenliğine dikkat edilmemiş olması çalışmanın bir başka kısıtlılığı idi.

Nörosteroidler, erken nöronal gelişimde özellikle GABA-A reseptör modülasyonundaki etkileri sebebiyle önemli bir role sahiptir (143). Akut strese yanıtta artan HPA aktivasyonunu azaltma amacıyla allopregnanolon seviyelerinde artış olmakla birlikte uzun süreli stres sonrası ortaya çıkan depresyon ve anksiyete gibi hastalıklarda allopregnanolonun düşük düzeylerinin etkili olduğu düşünülmektedir (20). Akut stresteki artışı endojen bir koruyucu faktör olarak değerlendirilmektedir. Allopregnanolonla ilişkili yapılmış bir çalışmada, CRH ve ACTH gibi HPA aksı hormonlarının gen transkripsiyonunu azaltarak stres ve anksiyete azaltıcı etkilerini göstermektedir (144). Akut streste allopregnanolonun yüksek düzeyleri, kronik streste ise düşük düzeyleri olduğu düşünülerek hastalık süresi ile ilişkisini araştırmayı planladık. Ancak allopregnanolon düzeyleri ile hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında korelasyon gözlenmedi. Bu durum çok sayıda GABA-A reseptörü modülatöründe olduğu gibi allopregnanolonun de bifazik etkiye sahip olmasıyla açıklanabilir. Bu konuda bir başka bakış açısı da nörosteroid düzeylerindeki değişimlerin anksiyetenin nedeni olmaktan çok sonucu olabileceğidir. Yani allopregnanolonun akut dönemde anksiyeteyi azaltmak için kompensatuar olarak arttığı

farz edilirse hastalığın uzaması ile beraber normal düzeyine döndüğü düşünülebilir. Bu konunun netleşmesi için hastalığın farklı dönemindeki hasta gruplarının kıyaslandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Allopregnanolon ile yapılmış çalışmalarda vurgulanan önemli bir nokta da çalışılan materyal ile ilgilidir. Depresyona yönelik yapılmış önemli bir çalışmada majör depresyonu olan 15 kişilik bir hasta grubu fluoksetin ve fluvoksaminle tedavi edilmiş. Tedaviden önce ve tedaviden 8-10 hafta sonra BOS'ta allopregnanolon düzeyleri incelenmiş. Yaş ve cinsiyet eşleşmeli sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında depresif hastaların BOS allopregnanolon düzeylerinin %60 daha düşük olduğu, tedavi sonrası yükselerek normal seviyeye geldiği gözlenmiştir. Ancak BOS'da gözlenen bu farklılık plazma seviyelerinde gözlenmemiştir (14,15). Bu bulgudan yola çıkarak OKB hastalarında kontrol grubuna göre allopregnanolon düzeyleri açısından fark olmamasının yapılacak BOS çalışması ile desteklenmesi gerektiği düşünülebilir.

Allopregnanolon düzeylerinin nörosteroid olması sebebiyle çok sayıda ilaçtan ve fiziksel hastalıktan etkilendiği bilinmektedir. Depresyon ve şizofreniye yönelik yapılmış çalışmalarda; fluoksetin, norfluoksetin, fluvoksamin ve paroksetin benzeri çok sayıda antidepresan, antipsikotik ve/veya karbamazepin gibi duyu durum düzenleyiciler verildikten sonra beyin allopregnanolon seviyelerinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir (124,145,146). Depresyon hastalarına uygulanan transkranyal manyetik stimülasyon, uyku deprivasyonu ve elektroşok tedavisi gibi farmakolojik olmayan tedavilerde nöroaktif steroid düzeylerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu da allopregnanolonun her türlü antidepresan tedavide bir mekanizma olmasından ziyade farmakolojik ajanlara spesifik bir etkinlik olduğunu düşündürmüştür (18,147,148). Psikiyatrik ilaçların, psikiyatrik ve fiziksel hastalıkların allopregnanolon seviyesini etkilemesi sebebiyle çalışmamıza son altı aydır psikiyatrik ve/veya nörosteroid düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımı olmayanlar alınmıştır. Bu durum çalışmamızın verilerini değerli kılmaktadır. Ayrıca sigara-tütün kullanımı, alkol tüketimi, vücut kitle indeksi, açısından da gruplar arasında fark olmaması çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir.

Literatürde depresyon ve anksiyete bozukluklarının allopregnanolon seviyelerini etkileyebildiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (14–20). Bu sebeple çalışmamıza dahil edilen katılımcılara, çalışmaya alınmadan önce bir psikiyatri kademli

asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak yapılan görüşmelerde majör depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu ek tanısı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya saf OKB tanısı olan hastaların dâhil edilmiş olması çalışmanın bulgularının önemini arttırmaktadır.

Semptom listesinde obsesif belirtilerle allopregnanolon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak kompulsif belirtilerden sayma-düzen kompulsiyonu olanlarda olmayanlara göre allopregnanolon düzeyi belirgin düşük gözlenmiştir. Bu bulgu literatürdeki tek OKB-allopregnanolon çalışması ile uyumludur. Kompulsif belirtilerden sadece bir kompulsiyon tipinde anlamlı düşüklük gözlenip diğerlerinde bir farklılık gözlenmemesi özellikle son yıllarda tartışılmaya başlanan OKB'nin alt tiplerinde farklı etiopatogenezlerin rolü olabileceği düşüncesini tekrar akla getirmektedir. Son yıllarda OKB'nin yıkayıcılar, kontrolcüler gibi alt tiplerinin ve birbirinden farklı semptom kümelerinin, farklı etyolojilere, farklı fonksiyon yetersizliklerine ve farklı nöral yollar ile ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar artmıştır (149,150).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın neticesinde allopregnanolon düzeyleri açısından OKB hastaları ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Semptom listesinde obsesyon alt tiplerinde allopregnanolon açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kompulsif belirtilerden sayma-düzen kompulsiyonu olanlarda olmayanlara göre allopregnanolon düzeyi belirgin düşük gözlenmiştir. Bu bulgu, bu konuda tek çalışma olan Umathe ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur. Kompulsif belirtilerden sadece bir kompulsiyon tipinde anlamlı düşüklük gözlenip diğerlerinde bir farklılık gözlenmemesi özellikle son yıllarda tartışılmaya başlanan OKB'nin alt tiplerinde farklı etiopatogenezlerin rolü olabileceği düşüncesini tekrar akla getirmektedir.

OKB hastalarında allopregnanolon düzeylerinin incelendiği bu ilk çalışmanın sonuçlarından allopregnanolonun OKB'de özellikle sayma-düzen kompulsiyonları ile bir ilişkisinin olabileceği düşünülse de bu ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. OKB'de allopregnanolonun koruyucu mu, tamamlayıcı mı olduğu, biyolojik uyum mekanizması olarak mı sürece katıldığını tam olarak söylemek zordur. Sonuç olarak erkek ve kadınların ayrı değerlendirildiği, daha fazla hasta sayıları dahil edilerek yapılacak çalışmalar, allopregnanolon OKB ilişkisinin en azından bazı yönlerinin aydınlatılması açısından önemli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Gorman JM, et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Jan;47(1):27–32.
2. McKeon J, McGuffin P, Robinson P. Obsessive-compulsive neurosis following head injury. A report of four cases. *Br J Psychiatry*. 1984 Feb;144:190–2.
3. Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(2):149–63.
4. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):26–37.
5. Cummings JL, Cunningham K. Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biol Psychiatry*. 1992 Feb 1;31(3):263–70.
6. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):79–90.
7. Erbay LG, Kartalci S. Neurosteroid Levels in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Investig*. 2015 Oct;12(4):538–44.
8. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, Bellodi L, Perna G, Bogdanovich-Djukic V, et al. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Res*. 2003 May 30;118(2):107–16.
9. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance. *Prog Neurobiol*. 2009 Oct;89(2):134–52.
10. Plassart-Schiess E, Baulieu EE. Neurosteroids: recent findings. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Nov;37(1–3):133–40.
11. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid biosynthesis in the human brain and its clinical implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Dec;1007:64–78.
12. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Feb;28(2):139–68.
13. Mellon S. Synthesis, enzyme localization and regulation of neurosteroids. In: SS. S, editor. *Neurosteroid Effects in the Central Nervous System: The Role of the GABA A Receptor*. Smith SS. Boca Raton; 2004. p. 1–46.
14. Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Oct 29;93(22):12599–604.

15. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E, et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 17;95(6):3239–44.
16. Bicíková M, Tallová J, Hill M, Krausová Z, Hampl R. Serum concentrations of some neuroactive steroids in women suffering from mixed anxiety-depressive disorder. *Neurochem Res*. 2000 Dec;25(12):1623–7.
17. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Mellédo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001 Aug;13(3):396–8.
18. Padberg F, di Michele F, Zwanzger P, Romeo E, Bernardi G, Schüle C, et al. Plasma Concentrations of Neuroactive Steroids before and after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Nov;27(5):874–8.
19. Heydari B, Le Mellédo J-M. Low pregnenolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia. *Psychol Med*. 2002 Jul;32(5):929–33.
20. Bali A, Jaggi AS. Multifunctional aspects of allopregnanolone in stress and related disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014 Jan 3;48:64–78.
21. Umathe SN, Vaghasiya JM, Jain NS, Dixit PV. Neurosteroids modulate compulsive and persistent behavior in rodents: Implications for obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009 Oct 1;33(7):1161–6.
22. Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-5 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. 2013.
23. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 1. 13th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2015. 480-496 p.
24. Steketee G. Treatment of obsessive-compulsive disorder. New York: Guilford Pres; 1993.
25. Akgün N. Obsesyonel Nevroz, Saplantı-Zorlantı Bozukluğu. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 1989.
26. Freud S. Collected Papers Vol. III. Basic Book. New York; 1959.
27. Berksun O. Anksiyete ve Anksiyete Bozuklukları. Ankara: Turgut Yayıncılık; 2003.
28. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. Kaplan & Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 138 p.
29. Şar V. DSM-5 taslak tanı ölçütlerine genel bir bakış: “Batı cepesinde yeni bir şey yok” mu? *Klin Psikiyat Derg*. 2010;13:196–208.

30. World health organization. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması Türkçe çev. Türkçe çev. Öztürk M.O. UB, editor. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını; 1993. 134-7 p.
31. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1986 Mar;143(3):317–22.
32. Nestadt G, Samuels JF, Riddle MA, Bienvenu OJ, Liang KY GM ve ark. Obsessivecompulsive disorder: defining the phenotype. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 (suppl.:5–7.
33. Sayar K., Ugurad I.K. AB. Obsesif kompulsif bozuklukta fenomenoloji. *Klin Psikofarmakol Bülteni*. 1999;9:142–7.
34. Tükel R, Polat A, Ozdemir O, Aksüt D, Türksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2002;43(3):204–9.
35. Erhan Bayraktar. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. *Psikiyatry Dünyası*. 1997;1:25–32.
36. Egrilmez A, Gulseren L, Gulseren S KS. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. *Psychopathology*. 1997;30:106–10.
37. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997 Jul;154(7):911–7.
38. Tükel R, Alkın T. Anksiyete Bozuklukları. 1st ed. Tükel R, Alkın T, editors. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2006. 298-381 p.
39. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D, I E-E, et al. Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. American Medical Association; 1989 Apr 1;46(4):335.
40. Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL CD. “Just right” perceptions associated with compulsive behavior in Tourette’s syndrome. *Am J Psychiatry*. 1994;151:675–80.
41. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder [published erratum appears in *Am J Psychiatry* 1995 Apr;152(4):654]. *Am J Psychiatry*. 1995 Jan;152(1):90–6.
42. Tükel R, Gürvit H, Ertekin BA, Oflaz S, Ertekin E, Baran B, et al. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2012 Feb;53(2):167–75.
43. Demet MM. Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klin Psikofarmakol Bülteni*. 2005;15:45–52.
44. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990 Feb;51 Suppl:10–3; discussion 14.
45. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994 Oct;55 Suppl:5-10-4.

46. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry*. 1994 Mar;55 Suppl:5–10.
47. Şahin AR. Obsesif Kompulsif Bozukluk. In: Güleç C, Köroğlu E, editors. *Psikiyatri Temel Kitabı 1 Cilt*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997. p. 493–504.
48. Abramowitz J, Moore K, Carmin C, Wiegartz PS, Purdon C. Acute onset of obsessive-compulsive disorder in males following childbirth. *Psychosomatics*. 42(5):429–31.
49. Eichstedt JA, Arnold SL. Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? *Clin Psychol Rev*. 2001 Feb;21(1):137–57.
50. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1094–9.
51. Fontenelle LF, Mendlowicz M V, Marques C, Versiani M. Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *J Psychiatr Res*. 38(4):403–11.
52. Cilliçilli AS, Telcioglu M, Aşkin R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. *Compr Psychiatry*. 45(5):367–74.
53. Horwart E WM. Anxiety Disorders: Epidemiology. In: Sadock B, Sadock V, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins; 2000.
54. Uğuz F, Aşkın R ÇA. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Eksen I ve Eksen II Bozuklukları ile Birlikteliği. *Türkiye’de Psikiyatr*. 2016;8:1–5.
55. Tamam L, Saygılı M ÜM. Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda diğer anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2003;4:69–80.
56. Demet MM, Deveci A, Deniz F, Taşkın EO, Şimşek E Y, F. Obsesif kompulsif bozuklukta sosyodemografik özellikler ve fenomenoloji. *Anadolu Psikiyatr Derg*. 2005;6:133–44.
57. Beşiroğlu L, Uğuz F, Sağlam M, Yılmaz E, Ağargün MY AR. Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi ile ilgili etmenler. *Anadolu Psikiyatr*. 2007;8:5–13.
58. Spitzer RR, Endicott J RE. *Research Diagnostic Criteria: Instrument No. 58*. New York State Psychiatric Institute. 1975.
59. Krüger S, Cooke R, Hasey G, Jorna T. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect*. 1995;
60. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, et al. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;248(5):240–4.
61. Rodrigues Torres A, Del Porto JA. Comorbidity of obsessive-compulsive

- disorder and personality disorders. A Brazilian controlled study. *Psychopathology*. 1995;28(6):322–9.
62. Demal U, Gerhardt L, Mayrhofer A ve ark. Obsessive compulsive disorder and depression. *Psychopathology*. 1993;26:145–50.
63. Işık E, Işık TY. Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları. 1.Baskı. İstanbul: Golden Print; 2006. 239-85 p.
64. Hollander E. Anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC GG (eds), editor. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Press Inc; 2008. p. 505–81.
65. Crino RD. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 1999;12(2):151–5.
66. Bayar R YM. Obsesif Kompulsif Bozukluk. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye’de sık karşılaşılan Psikiyatr Hast sempozyum dizisi. 2008;185–92.
67. Karaca E DM. Klinik açıdan obsesif kompulsif bozukluk. *Yeni Sempozyum*. 1998;36(3–4):59–68.
68. Türksoy N, Tükel R, Ozdemir O, Karali A. Comparison of clinical characteristics in good and poor insight obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*. 2002;16(4):413–23.
69. Matsunaga H, Kirriike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, et al. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry*. 43(2):150–7.
70. Karamustafalıoğlu OK AA. Obsesif kompulsif bozukluk. *Türkiye Klin J Int Med Sci*. 2006;2(12):30–44.
71. Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Jan;152(1):76–84.
72. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Apr;57(4):358–63.
73. Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive compulsive disorder. In: D M, editor. *Current Insight in Obsessive Compulsive*. John Wiley and Sons; 1994. p. 93–114.
74. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see commetns]. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb;56(2):121–7.
75. Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet*. 2002 Jul 8;114(5):541–52.

76. Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain Dev.* 2003 Dec;25 Suppl 1:S55-61.
77. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry.* 1989 Feb;146(2):246-9.
78. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991 Jan;48(1):154-63.
79. Otto MW. Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1992 Dec;15(4):825-48.
80. Murphy TK, Kurlan R, Leckman J. The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: a way forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Mary Ann Liebert, Inc.; 2010 Aug;20(4):317-31.
81. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Hamburger SD, Bartko JJ, et al. A 2- to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Jun;50(6):429-39.
82. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998 Feb;155(2):264-71.
83. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Apr;57(4):364-72.
84. Stein DJ, Hollander E, Chan S, DeCaria CM, Hilal S, Liebowitz MR, et al. Computed tomography and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1993 Oct;50(3):143-50.
85. Swedo SE SL. *The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder.* Oxford, New York: Oxford University Press; 2004.
86. Karshoglu EH YN. Obsesif kompulsif bozuklugun nörobiyolojisi. *Klin Psikiyatr.* 2007;10(13):13.
87. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 2000 Feb 15;47(4):296-304.
88. Baumgarten HG GZ. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;35:13-20.
89. Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1987 Nov;44(11):946-51.
90. Hollander E, Kaplan A, Allen A, Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-

- compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000 Sep;23(3):643–56.
91. El Mansari M, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2006 May;30(3):362–73.
 92. Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*. 1985 Nov;20(11):1174–88.
 93. Thorén P, Asberg M, Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Nov;37(11):1289–94.
 94. Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. *Klin Psikiyatr*. 2000;3:46–55.
 95. Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, et al. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(3):321–30.
 96. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jan;52(1):53–60.
 97. Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):64–70.
 98. Westenberg HGM, Fineberg NA, Denys D, Chou-Green JM, Holscher TD, Dallman MF, et al. Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder: Serotonin and Beyond. *CNS Spectr*. Cambridge University Press; 2007 Feb 7;12(S3):14–27.
 99. Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1998 May 1;43(9):623–40.
 100. ROSENBERG DR, MacMASTER FP, KESHAVAN MS, FITZGERALD KD, STEWART CM, MOORE GJ. Decrease in Caudate Glutamatergic Concentrations in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder Patients Taking Paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Sep;39(9):1096–103.
 101. Arnold P, Rosenberg D, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy J, Richter M. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Aug 9;174(4):530–8.
 102. Delorme R, Krebs M-O, Chabane N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC, et al. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuroreport*. 2004 Mar 22;15(4):699–702.
 103. Gehris TL, Kathol RG, Black DW, Noyes R. Urinary free cortisol levels in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1990 May;32(2):151–8.

104. Catapano F, Monteleone P, Fuschino A, Maj M, Kemali D. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1992 Dec;44(3):217–25.
105. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry.* 1981 Jan;38(1):15–22.
106. Insel TR, Kalin NH GB. The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Res.* 1982;6:153–60.
107. Altemus M, Pigott T, Kalogeras KT, Demitrack M, Dubbert B, Murphy DL, et al. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Jan;49(1):9–20.
108. Leckman JF, Goodman WK, North WG, Chappell PB, Price LH, Pauls DL, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. Comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Oct;51(10):782–92.
109. F BE-E. Steroid hormones in the brain: several mechanisms? In: Fuxe, Gustafsson JA, Wetterberg L E, editors. *Steroid Hormone Regulation of the Brain.* oxford: Pergamon Press; 1981. p. 3–14.
110. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992 Mar;6(6):2311–22.
111. Kartalçı Ş EE. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klin Psikofarmakol.* 2004;14:38–49.
112. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2005 Feb;29(2):169–92.
113. Zwain IH, Yen SSC. Neurosteroidogenesis in Astrocytes, Oligodendrocytes, and Neurons of Cerebral Cortex of Rat Brain. *Endocrinology.* 1999 Aug;140(8):3843–52.
114. Do-Rego JL, Mensah-Nyagan GA, Beaujean D, Vaudry D, Sieghart W, Luu-The V, et al. gamma -Aminobutyric acid, acting through gamma -aminobutyric acid type A receptors, inhibits the biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 Dec 5;97(25):13925–30.
115. Melcangi RC, Panzica GC. Neuroactive steroids: Old players in a new game. *Neuroscience.* 2006 Mar;138(3):733–9.
116. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol.* 2001 Dec;145(6):669–79.
117. Kallonen SE, Tammimäki A, Piepponen P, Raattamaa H, Ketola RA, Kostiaainen R. Discovery of neurosteroid glucuronides in mouse brain. *Anal Chim Acta.* 2009 Sep 28;651(1):69–74.
118. Ramirez VD, Zheng J. Membrane Sex-Steroid Receptors in the Brain. *Front*

- Neuroendocrinol. 1996 Oct;17(4):402–39.
119. Pařízek A, Hill M, Kancheva R, Havlíková H, Kancheva L, Cindr J, et al. Neuroactive Pregnanolone Isomers during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* Oxford University Press; 2005 Jan;90(1):395–403.
 120. Porcu P, O’ Buckley TK, Alward SE, Marx CE, Shampine LJ, Girdler SS, et al. Simultaneous quantification of GABAergic $3\alpha,5\alpha/3\alpha,5\beta$ neuroactive steroids in human and rat serum. *Steroids.* 2009 Apr;74(4–5):463–73.
 121. Agis-Balboa RC, Pinna G, Zhubi A, Maloku E, Veldic M, Costa E, et al. Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci.* 2006 Sep 26;103(39):14602–7.
 122. Pinna G, Agis-Balboa RC, Pibiri F, Nelson M, Guidotti A, Costa E. Neurosteroid Biosynthesis Regulates Sexually Dimorphic Fear and Aggressive Behavior in Mice. *Neurochem Res.* 2008 Oct 13;33(10):1990–2007.
 123. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol.* 2014 Feb;113:88–94.
 124. Marx CE, Shampine LJ, Khisti RT, Trost WT, Bradford DW, Grobin AC, et al. Olanzapine and fluoxetine administration and coadministration increase rat hippocampal pregnenolone, allopregnanolone and peripheral deoxycorticosterone: Implications for therapeutic actions. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006 Aug;84(4):609–17.
 125. Schüle C, Romeo E, Uzunov DP, Eser D, di Michele F, Baghai TC, et al. Influence of mirtazapine on plasma concentrations of neuroactive steroids in major depression and on 3α -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Mol Psychiatry.* 2006 Mar 13;11(3):261–72.
 126. Nelson M, Pinna G. S-norfluoxetine microinfused into the basolateral amygdala increases allopregnanolone levels and reduces aggression in socially isolated mice. *Neuropharmacology.* 2011 Jun;60(7–8):1154–9.
 127. Marx CE, Bradford DW, Hamer RM, Naylor JC, Allen TB, Lieberman JA, et al. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience.* 2011 Sep 15;191:78–90.
 128. Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014 Feb;113:79–87.
 129. First MB, Spitzer RL GM. Structured Clinical Interview for DSM-IVTR/ Clinical Version (SCID-1/CV). Washington D.C: American Psychiatric Pres; 1997.
 130. Özkürkçügil A, Aydemir Ö YM. DSM-IV Eksen-1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Derg.* 1999;12:233–6.
 131. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikol Derg.* 1989;7(23):3–13.
 132. Aydın Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan Klinik Ölçekler. Ankara: Hekimler

Yayın Birliği; 2000.

133. Ulusoy M, Şahin N EH. Turkish version of Beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother An Int Q*. 1998;2:163–172.
134. Bigos KL, Folan MM, Jones MR, Haas GL, Kroboth FJ, Kroboth PD. Dysregulation of neurosteroids in obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):442–5.
135. Scheel-Krüger J. Dopamine-GABA interactions: evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and the limbic system. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1986;107:1–54.
136. Robichaud M, Debonnel G. Allopregnanolone and ganaxolone increase the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurons in female rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Apr 21;9(2):191–200.
137. Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goodyer IM, Shiers HM, Herbert J. Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Nov;81(11):3951–60.
138. Tait GR, McManus K, Bellavance F, Lara N, Chrapko W, Le Mellédo J-M. Neuroactive steroid changes in response to challenge with the panicogenic agent pentagastrin. *Psychoneuroendocrinology*. 2002 May;27(4):417–29.
139. Ströhle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewsky G, et al. Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Feb;60(2):161–8.
140. Claudia P, Andrea C, Chiara C, Stefano L, Giuseppe M, Vincenzo DL, et al. Panic disorder in menopause: a case control study. *Maturitas*. 2004 Jun 15;48(2):147–54.
141. Brambilla F, Perini G, Serra M, Pisu MG, Zanone S, Toffanin T, et al. Changes in neuroactive steroid secretion associated with CO₂-induced panic attacks in normal individuals. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Oct;38(10):2234–42.
142. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, Pedersen CA, Morrow AL. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry*. 2001 May 1;49(9):788–97.
143. Gunn BG, Brown AR, Lambert JJ, Belelli D. Neurosteroids and GABA_A Receptor Interactions: A Focus on Stress. *Front Neurosci*. 2011;5:131.
144. Childs E, Van Dam NT, Wit H de. Effects of acute progesterone administration upon responses to acute psychosocial stress in men. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2010 Feb;18(1):78–86.
145. Serra M, Pisu MG, Littera M, Papi G, Sanna E, Tuveri F, et al. Social isolation-induced decreases in both the abundance of neuroactive steroids and GABA(A) receptor function in rat brain. *J Neurochem*. 2000 Aug;75(2):732–40.

146. Matsumoto K, Puia G, Dong E, Pinna G. GABA(A) receptor neurotransmission dysfunction in a mouse model of social isolation-induced stress: possible insights into a non-serotonergic mechanism of action of SSRIs in mood and anxiety disorders. *Stress*. 2007 Mar 7;10(1):3–12.
147. Schüle C, di Michele F, Baghai T, Romeo E, Bernardi G, Zwanzger P, et al. Influence of Sleep Deprivation on Neuroactive Steroids in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Mar 10;28(3):577–81.
148. Baghai TC, di Michele F, Schüle C, Eser D, Zwanzger P, Pasini A, et al. Plasma Concentrations of Neuroactive Steroids before and after Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jun 9;30(6):1181–6.
149. Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Aug;68(8):587–605.
150. Kashyap H, Kumar JK, Kandavel T, Reddy YCJ. Relationships between neuropsychological variables and factor-analysed symptom dimensions in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2016 Dec 29;249:58–64.

EKLER

Ek-1 Sosyo Demografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1.AD SOYADI;

Dosya No:

Tel No:

Adres:

2.YAŞINIZ? _____

3.CİNSİYET

a)Erkek

b)Kadın

4.MEDENİ DURUMUNUZ

a) Evli

b) Bekar

c) Boşanmış

d) Eşinden ayrı yaşıyor e) Dul

5.BOY _____cm

6.KİLO _____kg

7 EĞİTİM DÜZEYİNİZ?

a)İlköğretim

b)Lise

c) Yüksek okul veya üniversite d) Diğer _____

8.SAHİP OLDUĞUNUZ ÇOCUK SAYISI _____adet

9.ŞU AN YAŞADIĞINIZ YER?

a) Köy b)Kasaba c)Şehir d)Diğer_____ belirtiniz

10.YAPMAKTA OLDUĞUNUZ BİR İŞİNİZ VAR MI?

a) Evet Çalışmakta olduğuz birim\ ünite _____ lütfen belirtiniz

b) Hayır

11.MESLEKTE ÇALIŞTIĞINIZ SÜRE NEDİR?

a) 1 yıldan az b) 1-5 yıl arası c) 5-10 yıl d) 11 yıl ve üzeri

12.HASTALIK KAÇ YILDIR VAR? _____yıl

13.BAŞKA BİR KRONİK FİZİKSEL BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

a)Evet ise lütfen belirtiniz _____

b)Hayır

14.KRONİK RUHSAL BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

a)Evet ise lütfen belirtiniz _____

b)Hayır

15.SİGARA KULLANIMI

a) evet _____YIL _____ADET

b)hayır

16.ALKOL KULLANIMI

a) evet _____YIL _____TÜR _____MİKTAR

b)hayır

17.MADDE KULLANIMI

a) evet ____YIL ____TÜR ____MİKTAR

b)hayır

18. YBOK-Ö

19.BECK DÖ

20.BECK AÖ



Ek-2 BECK Depresyon Değerlendirme Ölçeği

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1. (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
3. (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.
5. (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6. (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
7. (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
8. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.

- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
9. (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
10. (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
11. (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
12. (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
13. (0) Her zamankinden farklı görüdüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
14. (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
15. (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
16. (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17. (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
18. (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim
19. (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum
20. (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum
21. (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Ek-3 BECK Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DÂHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğim yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Katlanabildi m</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Ek-4 Yale–Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği

**YALE–BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ
(Y–BOCS)**

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

Ek-5 Yale–Brown Semptom Kontrol Listesi

Y–BOCS SEMPTOM KONTROL LİSTESİ

Var olan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları “P” ile işaretleyiniz. (Değerlendirme yapılanın, hastanın bahsettiği davranışların, basit fobi veya hipokondriyaziae ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. “*” ile işaretlenen semptomlar obsesif kompulsif bozukluğa ait olabilir veya olmayabilir).

ŞİMDİ GEÇMİŞTE SALDIRGANLIK OBSESYONLARI

- Kendine zarar vereceğinden korkma
- Başkalarına zarar vereceğinden korkma
- Şiddet içeren veya korkutucu imgeler
- Müstehcen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu
- Utanılacak bir şey yapmaktan korkma*
- İstenmeyen dürtüleri yapmaktan korkma (Ör: arkadaşını yaralama)
- Çalacağından korkma
- Dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar verme korkusu (Ör: çarpma/kaçma motorlu araç kazası)

KİRLENME OBSESYONLARI

- Vücut atık veya salgılarından (Ör: idrar, dışkı, tükürük) kaygılanmak veya iğrenmek veya mikroplardan kaygılanmak
- Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak (Ör: asbestos, radyasyon, toksik atıklar)
- Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak (Ör: temizlik maddeleri, çözücüler)
- Hayvanlardan aşırı derecede korkmak (Ör: böcekler)
- Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak
- Kontaminasyon nedeni ile hastalanma kaygısı
- Başkalarına hastalık etkeni bulaştırma kaygısı (saldırgan)
- Sadece kontaminasyon halinde ne hisseceğinden kaygılanmak, sonuçlarını düşünmek
- Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE CİNSEL OBSESYONLAR

- Yasaklanmış veya sapıklık derecesinden cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler
- Çocuklar veya ensest ilişkiye ile ilgili
- Homoseksüel ilişki ile ilgili*
- Başkalarına karşı cinsel davranış (saldırgan)*
- Diğer

BİRİKTİRME / SAKLAMA OBSESYONLARI (Hobiler ve maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır)

DİNİ OBSESYONLAR

- Kutsal şeylere karşı hürmetsizlik veya günah ile ilgili
- Doğru/Yanlış kavramları ile aşırı ilgi

EŞYALARIN SİMETRİKLİĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR

- Doğüstü düşünce ile birlikte (Ör: eşyaların yerinde olmaması halinde annesinin başına kaza geleceğini)
- Doğüstü düşünceler olmadan

DİĞER OBSESYONLAR

- Bilme veya hatırlama ihtiyacı
- Belirli şeyleri söyleme korkusu
- Doğru şeyi söylememe korkusu
- Bir şeyler kaybetme korkusu
- İstenmeyen (dehşet içermeyen) görüntüler
- Anlamsız sesler, kelimeler veya müzik duyma
- Belirli seslerden veya gürültüden rahatsız olma*
- Uğurlu veya uğursuz sayılar
- Özel anlamı olan renkler
- Batıl itikatlar
- Diğer

SOMATİK OBSESYONLAR

- Hastalık ile ilgili*
- Vücudun bir parçası veya görünüm ile aşırı ilgili (örneğin dismorfofobi)*
- Diğer

ŞİMDİ GEÇMİŞTE TEMİZLEME/YIKAMA KOMPULSİYONLARI

- Aşırı veya törensel el yıkama
- Aşırı veya törensel duş, banyo, diş fırçalama veya giyime ileri derecede dikkat
- Ev eşyalarının veya diğer cansız nesnelerin temizliği ile aşırı ilgili
- Kirletici maddeler ile teması önleyen veya yok eden diğer önlemler
- Diğer

TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANIŞLAR

- Tekrar okuma veya yazma
- Rutin hareketleri tekrarlama gereksinimi (Ör: kapıdan girme / çıkma, sandalyeye oturma / kalkma)
- Diğer

SAYMA KOMPULSİYONLARI _ SIRALAMA / DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI _ BİRİKTİRME / TOPLAMA KOMPULSİYONLARI

[Hobiler, maddi ve manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır.(Ör: eski mektupları dikkatle okumak, eski gazeteleri düzenlemek, ufak tefek şeyleri sınıflandırmak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek)]

DİĞER KOMPULSİYONLAR

- Zihinsel törenler (kontrol ve sayma dışında)
- Aşırı liste hazırlama
- Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi
- Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi*
- Göz kırpma veya gözlerini dikme törensi davranışları*
- Kendine; başkalarına zarar gelmemesi veya kötü olaylara karşı önlem alma (kontrol etme değil)
- Tören haline gelmiş yemek yeme alışkanlıkları *
- Diğer

Ek-6 Araştırma Amaçlı Çalışma için Aydınlatılmış Katılımcı Onam Formu

KATILIMCININ

Adı, Soyadı :

Adresi :

Varsa protokol ve Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Bu klinik çalışmanın amacı obsesif kompulsif bozukluk hastalarında plazma allopregnanolon düzeyinin araştırılmasıdır. Bu uygulama sırasında size bazı sorular sorulacak ve formlar doldurulacaktır. Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde bu çalışmaya katılmayı istediğimize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabul edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

KATILIMCI ONAMI

Aşağıda imzası bulunan ben, obsesif kompulsif bozukluk hastalarında plazma allopregnanolon düzeyi ölçümü ile ilgili bu klinik çalışma hakkında doktorlardan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu tıbbi uygulamanın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan doz/yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyit ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyit ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

TARİH:
GÖREVLİSİ TANIK

KATILIMCI

KURULUŞ

BİLGİLENDİRMEYİ YAPAN

ADI, SOYADI

ADI, SOYADI

DR. ADI, SOYADI

İMZA:

İMZA:

İMZA: