

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK  
HASTALARDA İNFLAMASYON-NEOPTERİN-  
TETRAHİDROBİOPTERİN YOLAĞI VE NİTRİK OKSİT(NO)  
DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. YEKTA ÖZKAN

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. HASAN KANDEMİR

Manisa, 2019

## ÖNSÖZ:

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi ve vizyonu ile örnek aldığım, desteğini her zaman yanında hissettiğim, bu tezin planlanmasında ve yazımında büyük emeği geçen, bu tezin danışmanlığını yapan ve üzerimde unutamayacağım emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Hasan KANDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve vizyonu ile örnek aldığım, her zaman beni destekleyen, onu tanıdığım ve onunla çalışabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim Dr. Öğr. Üyesi Şermin YALIN SAPMAZ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Klinik rotasyonlarımda desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Psikiyatri Anabilim öğretim üyeleri Prof. Dr. Murat DEMET, Prof. Dr. Erol ÖZMEN, Prof. Dr. Ayşen ESEN DANACI, Prof. Dr. Ömer AYDEMİR, Prof. Dr. Artuner DEVECİ, Doç. Dr. E. Oryal TAŞKIN ve Doç. Dr. Erol OZAN'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çocuk Nöroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Muzaffer POLAT'a,

DEÜ Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli hoca ve asistanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Uzm. Dr. Masum ÖZTÜRK'e, asistan arkadaşlarım Özge GÖZÇANLAR ÖZKAN, Aylin Deniz UZUN, Tuğçe CANOL KİNTER, Ece AKAR, Tilbe ERTEN, Burak ÇAKIR, Mert Kaan KALE'ye,

Her zaman desteklerini hissettiğim ve psikiyatride ekip çalışmasını iyi yaptığımızı düşündüğüm, birlikte çalışmaktan keyif aldığım psikoloji birimindeki çalışma arkadaşlarım Bengisu ÜZEL TANRIVERDİ ve Gülsüm YÖRÜK ÜLKER'e

Psikiyatri rotasyonunda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve hemşirelere teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Fatma TANELİ ve Dr. Habib ÖZDEMİR'e çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen, en büyük destekçilerim olan anneme-babama, teyzelerime ve geniş ailemin hepsine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmamıza verdiği teşvik desteği için Bilimsel Araştırma Kurulu'na ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Yekta ÖZKAN

**ÖNSÖZ**

**İÇİNDEKİLER**

<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk</b>	<b>4</b>
<b>2.1.1 Tanım ve Sınıflama</b>	<b>4</b>
<b>2.1.2 Epidemiyoloji</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3 Klinik Özellikler</b>	<b>6</b>
<b>2.1.4 Tanı</b>	<b>8</b>
<b>2.1.5 Etiyoloji ve Risk Faktörleri</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5.1 Genetik Nedenler</b>	<b>10</b>
<b>2.1.5.2. Beyindeki Yapısal Değişikliklere Bağlı Nedenler</b>	<b>11</b>
<b>2.1.5.3. Nörokimyasal Faktörler</b>	<b>12</b>
<b>2.1.5.3.1. Serotonin</b>	<b>12</b>
<b>2.1.5.3.2. Dopaminerjik Sistem</b>	<b>13</b>
<b>2.1.5.3.3. Noradrenerjik Sistem</b>	<b>13</b>
<b>2.1.5.3.4. Glutaminerjik ve Gabaerjik Sistem</b>	<b>14</b>
<b>2.1.5.4. Nöroimmünolojik nedenler</b>	<b>14</b>
<b>2.1.5.5. Psikososyal nedenler</b>	<b>14</b>
<b>2.1.6 Komorbidite</b>	<b>16</b>

<b>2.1.7. Tedavi</b>	<b>16</b>
<b>2.1.8. Gidiş</b>	<b>18</b>
<b>2.2. İnflamasyon ve Santral Sinir Sistemi (SSS)</b>	<b>18</b>
<b>2.2.1. Sitokinler</b>	<b>19</b>
<b>2.2.2. İnflamasyon(Sitokinler)-Neopterin-Tetrahidrobiopterin Yolağı ve Nitrik Oksit (NO)</b>	<b>20</b>
<b>2.2.2.1. İnflamasyon(Sitokinler)-Neopterin-Tetrahidrobiopterin Yolağı ve Nitrik Oksit (NO) Düzeylerinin Obsesif Kompulsif Bozukluktaki Yeri</b>	<b>22</b>
<b>2.2.2.1.1. İnflamatuvar sitokinlerin monoamin nörotransmitterlerinin sentezini etkileyebileceğı birçok yol vardır fakat bunlardan bazıları şunlardır</b>	<b>23</b>
<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
<b>3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Araştırmanın Deseni</b>	<b>26</b>
<b>3.3. Araştırmanın örneklemi</b>	<b>26</b>
<b>3.3.1. Olgu grubu için çalışmaya alınma kriterleri</b>	<b>27</b>
<b>3.3.2. Olgu grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri</b>	<b>27</b>
<b>3.3.3. Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri</b>	<b>27</b>
<b>3.3.4. Sağlıklı kontrol grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri</b>	<b>28</b>
<b>3.4. Veri Toplama Araçları</b>	<b>28</b>
<b>3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu</b>	<b>28</b>

<b>3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu – DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version (K-SADS-PL-DSM-T)</b>	<b>28</b>
<b>3.4.3. Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği Çocuklar için (Ç-YBOCS)</b>	<b>30</b>
<b>3.5. İşlem</b>	<b>30</b>
<b>3.6. Biyokimyasal Analizler</b>	<b>31</b>
<b>3.7. İstatistiksel Değerlendirme</b>	<b>33</b>
<b>IV. BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular</b>	<b>35</b>
<b>4.1.1. Yaş</b>	<b>35</b>
<b>4.1.2. Cinsiyet</b>	<b>35</b>
<b>4.1.3. Gençlerin Öğrenim Durumu ve Okul Başarısı</b>	<b>36</b>
<b>4.1.4. Aile Yapısı</b>	<b>37</b>
<b>4.1.5. Ebeveynlerin Eğitim Düzeyi</b>	<b>38</b>
<b>4.1.6. Ebeveynlerin Çalışma Durumu</b>	<b>39</b>
<b>4.1.7. Ailede Ruhsal Hastalık Varlığı</b>	<b>40</b>
<b>4.2. Hasta ve kontrol grubunun klinik özelliklerine ilişkin bulgular</b>	<b>41</b>
<b>4.2.1. Hasta grubunun obsesyon ve kompulsiyon alt gruplarına göre toplam sayı ve cinsiyet dağılımına göre sıralaması</b>	<b>41</b>

<b>4.2.2. OKB tanılı gençler arasında, Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği Çocuklar için (Ç-YBOCS) Puanlarının karşılaştırılması</b>	<b>42</b>
<b>4.2.3. OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile Ç-YBOCS Obsesyon Puanı, Kompulsiyon Puanı ve Toplam Puanı arasındaki ilişki</b>	<b>43</b>
<b>4.2.4. Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki</b>	<b>44</b>
<b>4.2.5. OKB tanılı hastaların ebeveynlerinin sigara kullanımının olup olmaması ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki</b>	<b>45</b>
<b>4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal analizlerine ilişkin bulgular</b>	<b>46</b>
<b>4.3.1. Gruplar arası TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>46</b>
<b>4.3.2. Gruplar arası Neopterin, Tetrahydrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) karşılaştırması</b>	<b>47</b>
<b>4.3.3. Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile sitokin düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>48</b>
<b>4.3.4. Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile Neopterin, Tetrahydrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>49</b>
<b>4.3.5. OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki</b>	<b>50</b>
<b>4.3.6. OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile neopterin, tetrahydrobiopterin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki</b>	<b>51</b>

<b>4.3.7. Hasta grubundaki çocukların ailelerinde ruhsal hastalık varlığı ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki</b>	<b>51</b>
<b>4.3.8. Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit düzeyleri arasındaki ilişki</b>	<b>52</b>
<b>4.3.9. OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile sitokin düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması</b>	<b>53</b>
<b>4.3.10. OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması</b>	<b>55</b>
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>57</b>
<b>VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>68</b>
<b>6.1. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları</b>	<b>68</b>
<b>6.2. Sonuçlar</b>	<b>69</b>
<b>6.3. Öneriler</b>	<b>71</b>
<b>VII. ÖZET</b>	<b>72</b>
<b>VIII. İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>73</b>
<b>IX. EKLER</b>	<b>74</b>
<b>X. KAYNAKLAR</b>	<b>97</b>

**TABLO DİZİNİ:****Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet açısından****Karşılaştırılması 36****Tablo 2: Hasta ve kontrol grubundaki gençlerin öğrenim durumu açısından karşılaştırılması 36****Tablo 3: Hasta ve kontrol grubundaki gençlerin okul başarısı açısından karşılaştırılması 37****Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının aile yapısı açısından karşılaştırılması 38****Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının anne ve baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması 39****Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının annelerin ve babalarının çalışma durumu açısından karşılaştırılması 40****Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının ailede ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırılması 41****Tablo 8: Hasta grubunun obsesyon ve kompulsiyon alt gruplarına göre toplam sayı ve cinsiyet dağılımına göre sıralaması 41****Tablo 9: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği Çocuklar için (Ç-YBOCS) Puanlarına göre hastalık şiddeti değerlendirmesi 43****Tablo 10: OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile Ç-YBOCS Obsesyon Puanı, Kompulsiyon Puanı ve Toplam Puanı arasındaki ilişki 44**



<b>Tablo 11: Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki</b>	<b>44</b>
<b>Tablo 12a: OKB tanılı hastaların annesinde sigara kullanımının olup olmaması ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 12b: OKB tanılı hastaların babasında sigara kullanımının olup olmaması ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarının TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 düzeyleri</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarının Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 15: Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile sitokin düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 16: Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 17: OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 18: OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile neopterin, tetrahidrobiopterin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki</b>	<b>51</b>
<b>Tablo 19: OKB tanılı çocukların ailelerinde ruhsal hastalık varlığı ile sitokin düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 20: Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit düzeylerinin karşılaştırılması</b>	<b>53</b>

**Tablo 21a: OKB hastalarında anne sigara içme öyküsü ile sitokin düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması** 54

**Tablo 21b: OKB hastalarında baba sigara içme öyküsü ile sitokin düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması** 54

**Tablo 22a: OKB hastalarında anne sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması** 55

**Tablo 22b: OKB hastalarında baba sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması** 56

#### **ŞEKİLLER:**

**Şekil 1: İnflamasyon(Sitokinler)-Neopterin-Tetrahidrobiopterin Yolağı ve Nitrik Oksit(NO)** 20

#### **RESİMLER:**

**Resim 1: İnflamasyon, NO ve Oksidatif stres** 65

**Resim 2: 6-piruvoil-tetrahydropterinsentaz (PTPS) enziminin BH4 ve Neopterin Yolağındaki Yeri** 67

#### **EKLER DİZİNİ:**

**Ek 1: Sosyodemografik Veri Formu** 74

**Ek-2: Çocuklar için Yale Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Ç-YBOCS)** 78

**EK-3 ve EK-4: Etik Kurul Karar Formu** 95

## **KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ:**

**OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk

**NO:** Nitrik Oksit

**BH4:** Tetrahidrobiopterin

**5-HT:** 5-hidroksitriptamin, serotonin

**NMDA:** N-metil-D-aspartat

**BDNF:** Beyinden köken alan nörotrofik faktör (brain derived neurotrophic factor)

**BDT:** Bilişsel Davranışçı Terapi

**DEHB:** Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu

**IDO:** İndolamin 2,3-dioksijenaz

**IFN:** İnterferon

**IL:** İnterlökin

**MDB:** Major Depresif Bozukluk

**MSS:** Merkezi sinir sistemi

**NOS:** Nitrostatif Oksijen Türleri

**ROS:** Reaktif Oksijen Türleri

**PG:** Prostoglandin

**SERT:** Serotonin Taşıyıcısı

**SSGI:** Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

**TDO:** Triptofan 2,3-dioksijenaz

**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör

**TSA:** Trisiklik antidepresan

**BH2:** 7,8-dihidrobiopterin,

**HAG:** Hidroksialkil-gliserol,

**PAH:** Fenilalanin 4-hidroksilaz,

**T3H:** Tirozin 3-hidroksilaz



## I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), yineleyici biçimde üzerinde sürekli düşünülen, kaygıyı artıran, rahatsızlık verici, mantık dışı bulunan fakat kurtulma çabalarının fayda etmediği düşünceler, imgeler, itkiler ya da dürtüler ve/veya bu takıntılar sonucu oluşan gerginliği nötralize etmek için tepkisel bir biçimde kişinin ritüel benzeri davranışlar ya da zihinsel eylemler yapmasıyla karakterize, kronik bir seyir gösteren ve işlevsellik açısından kayıplara yol açan bir bozukluktur. Halk arasında obsesyonlar “evham, takıntı, vesvese, saplantı”, kompulsiyonlar ise “zorlantı” adı ile bilinirler. OKB’de ciddi anksiyete yaratan obsesyonlar ve kompulsiyonlar tek başlarına ya da birlikte görülebilirler (1-3).

DSM-IV’de Anksiyete Bozuklukları tanı kategorisi içerisinde bulunan OKB, DSM-V’ de bu başlık altından çıkarılıp, Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar adlı ayrı bir başlık olarak değerlendirilmiştir. Bu tanı kategorisi içerisinde, “Obsesif-Kompulsif Bozukluk, Trikotillomani, Deri Yolma Bozukluğu, Beden Dismorfik Bozukluk, Biriktiricilik Bozukluğu, İlaçlar ve Tıbbi Durumların Yol Açtığı Obsesif-Kompulsif Bozukluklar” bulunmaktadır. DSM-IV-TR’da “iç görüsü az olan” belirleyicisi DSM-5’te “iç görüsü iyi ya da oldukça iyi, iç görüsü kötü, iç görüsü yok/sanrısız inanışlar” belirteçleri şeklinde değiştirilmiştir. Ayrıca hastalığın “tikle ilişkisinin” de belirtilmesi istenmiştir (2).

OKB olgularının %50 ile %80 gibi geniş bir aralıkta, çocukluk ve gençlik döneminde başlamaktadır (4). Epidemiyolojik çalışmalar geç adolesan dönemde OKB’nin yaşam boyu yaygınlığını %2 ile %3 olduğunu göstermiştir (5). Çocuk ve ergenlerde ise OKB oranının yaklaşık %0.25-4 olduğu belirtilmektedir (6).

Obsesif kompulsif bozukluğun etyolojisinde genetik, nörokimyasal, yapısal, psikososyal gibi multifaktöriyel nedenlerin rol oynadığı görülmüştür (7) (8) (9) (10) (11).

Neopterin, pro-inflamatuar sitokinlere yanıt olarak T hücreleri tarafından salınan hücreyel immün yanıtın önemli göstergelerinden biridir. İmmün sistemin IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenmesi, hem triptofan hem de neopterin sentezinin bozulmasıyla sonuçlanır. İmmün sistemin aktivasyonu, neopterin sentezini artırırken guanosin trifosfattan(GTP) tetrahidrobiopterinin(BH4) sentezini azaltır (12) (13).

NO, birçok kofaktörün varlığında amino asit L-arginininden nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin üç izoformunun etkisi ile sentezlenir. İnsan vücudunda, hormon, reaktif oksijen türleri (ROS), nörotransmitter, temel mediatör, indüklenebilir mediatör, sitoprotektif ve sitotoksik molekül olarak işlev gören tek endojen moleküldür. Ayrıca, NO'nun, merkezi sinir sisteminde nörogelişimsel süreçleri etkilediği de bilinmektedir. NO üretimi, IFN- $\gamma$  tarafından tetiklenir ve makrofajların çeşitli türlerde hücre içi patojenlerin büyümesini durdurup patojenleri ortadan kaldırdığı önemli bir mekanizmadır. Fakat, insan monosit hücrelerinde, artan NO üretimi, IFN- $\gamma$  stimülasyonundan sonra bile engellenmektedir, çünkü neopterin ve indirgenmiş komponenti 7,8-dihidroneopterin, BH4 pahasına üretilmektedir (14). NO, nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere bir takım nöropsikiyatrik bozukluklarda rol oynamaktadır. Önceki çalışmalar, NO' nun nörotransmitterlerin (dopamin, norepinefrin) salınımını uyardığını ve bu etkinin NMDA reseptör stimülasyonuna bağlı olduğunu ileri sürmüştür (15).

#### **Araştırmanın Amacı:**

Son zamanlarda yapılan çalışmalar inflamasyon-neopterin-tetrahidrobiopterin yolağının ve nitrik oksit düzeylerinin obsesif kompulsif bozuklukta önemli bir rol alabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamız da OKB tanılı adölesanlarla sağlıklı adölesanlar arasında serum TNF-alfa, TGF-beta, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik

Oksit (NO) düzeylerini değerlendirip OKB etyolojisinde rol alıp almadığını araştıracaktır.

#### **Birincil Amaçlar:**

OKB'li hastalar ve sağlıklı kontrollerin serum TNF-alfa, TGF-beta, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeylerini karşılaştırmaktır.

#### **İkincil Amaçlar:**

Hasta grubunda sitokinlerin ve neopterin, tetrahidrobiopterin ve NO düzeylerinin OKB şiddeti, sosyodemografik veriler vb. olmak üzere çeşitli klinik değişkenler arasındaki olası ilişkiler saptanacaktır.

#### **Araştırmanın Hipotezleri:**

OKB tanılı adölesanların ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılacağı çalışmada TNF-alfa, TGF-beta, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) serum düzeylerinin OKB'nin etyolojisine ve klinik gidişine olası etkisi araştırılmaktadır. Bu değişkenler çerçevesinde araştırmanın ana hipotezleri aşağıdaki gibidir:

1. OKB olan hastalarda kontrol grubuna göre neopterin düzeyinin artacağı, tetrahidrobiopterin düzeyinin azalacağı, bu yolakta yer alan ve nörotoksik etkisi olan NO düzeyinin artacağı düşünölmektedir.

2. OKB olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre proinflamatur sitokinlerin düzeylerinin yökseleceği ve proinflamatur sitokin düzeylerinin OKB şiddeti ile korelasyon göstereceği varsayılmaktadır.

3. OKB olan hastalarda proinflamatur belirteçlerin ve neopterin, tetrahidrobiopterin, NO düzeylerinin OKB şiddeti ile korelasyon göstereceği düşünölmektedir.

## II. GENEL BİLGİLER:

### 2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk:

#### 2.1.1 Tanım ve Sınıflama:

Obsesif Kompulsif Bozukluk, obsesyonlar ve/veya kompulsiyonlarla karakterize olan bir ruhsal bozukluğu tanımlamaktadır. Obsesyonlar belirgin anksiyeteye yol açan, uygunsuz olarak algılanan, tekrarlayıcı ve ısrarcı düşünceler, düşlemler ve itkilerdir. Kompulsiyonlar ise sıklıkla obsesyona bağlı kaygıyı nötralize etme amacıyla kişinin kendisini yapmak zorunda hissettiği tekrarlayıcı davranışlar ve/veya zihinsel eylemlerdir (16).

1866 yılında Morel, ilk kez obsesyon terimini kullanmış ve bu bozukluğun akıl hastalığı olmaktan öte, otonom sinir sisteminden kaynaklanan bir hastalık olduğunu öne sürmüştür. du Salle ise, 1875 yılında 27 vakalık bir hasta serisi yayımlamıştır. Westhpal ise, 1877 yılında hastalığın, bizar davranışlar gözlense dahi, ego-distonik olduğunu, tekrarlanan hareketlerin impulsif, kompulsif ya da ruminatif olarak ayrıldığını belirtmiş, hastalığın duyguların hastalığı olmaktan öte, bir düşünce hastalığı olduğunu vurgulamıştır. 20. yüzyılda Janet, gerçeklik işlevindeki bir bozukluktan kaynaklanan “tamamlanmamışlık duygusu”nun OKB’nin temelini oluşturduğunu söylemiş, “psikastenî” başlığı altında ele almış ve ritüellerin davranışsal tekniklerle düzeldiğinden bahsetmiştir (17).

Obsesif kompulsif belirtiler resmi olarak ilk defa DSM-I ile tanımlanmış olup, burada zamanın ruhu ile ilintili olarak tüm belirtiler bir tepki olarak düşünülmüştür. Belirtiler kısaca tanımlanırken, biçim ve içerik ayrımı üzerinde düşünülmezsizin kabaca bir tanımlama yapılmıştır (American Psychiatric Association 1952). Her yayımlanan DSM ile birlikte bu ayrım güncel çalışmalar ışığında daha net bir şekilde yapılırken, şu anki yaklaşıma en uygun



tanımlanma ise ilk kez DSM-III ile yapılmıştır (American Psychiatric Association 1980). Yetmişli yıllarda yapılan ve belirtileri fenomenolojik açıdan irdeleyen çalışmalar bu açıdan DSM'ye ışık tutmuştur. İlk olarak Akhtar ve arkadaşları (1975), obsesyonları biçim (kuşku, düşünce, korku, dürtü ve imge) ve içerik (kir ve bulaşma, saldırganlık, cansız temalar, din ve cinsellik) açısından ayırmış; sonraki çalışmalarla (18) bu yaklaşım desteklenmiştir. Böylece, DSM-III'te obsesyon ve kompulsiyon tanımı ve farkı daha belirgin bir şekilde yapılmış olup belirtilerin özelliği, içeriği ve en yaygın görülenleri tanımlanmıştır. Ayrıca, DSM-III, obsesif kompulsif belirtileri diğer psikopatolojik fenomenlerden (sanrı, ruminasyon veya diğer zihin meşguliyetleri) ayıran ilk resmi sınıflama sistemi olmuştur. Obsesyon ve kompulsyonların biçimsel özellikleri DSM-III ile netleştikten sonra, 80'li yılların çalışmalarında biçim ve içeriğe ilişkin daha kapsamlı fenomenolojik değerlendirmeler yapılmıştır (19) (20). DSM-IV'te, OKB anksiyete bozuklukları arasında yer almıştır ve iç görüsü az alt tipi tanımlanmıştır. ICD-10'da ise anksiyete bozukluklarından ayrılıp "nörotik, stresle ilişkili ve somatoform bozukluklar" içinde yer almıştır (DSM-IV-TR, APA 2001) (21). DSM-5 ile, OKB anksiyete bozuklukları başlığı altından çıkarılarak "Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında sınıflanmıştır (2). DSM-5, OKB tanı kriterlerinde birkaç değişiklik yapmıştır. Bunlar, A ölçütünde geçen "dürtü" kelimesi "iç zorlanma", "uygunsuz" kelimesi "istenmeyen" kelimesi ile değiştirilmiş, belirtilerin anksiyete yarattığını açıklayan bölüme "sıklıkla" terimi eklenmiştir. DSM-5 ayrıca "iç görü" kavramını sınıflandırmadan çıkartmıştır. Ayrıca, "tiklerle ilişkili OKB" alt kategorisi eklenmiştir (2) (22).

### **2.1.2 Epidemiyoloji:**

Toplum örnekleme ile yapılan ve katılımcıların yedi farklı zaman diliminde değerlendirildiği 30 yıllık izlemsel bir çalışmada; sıklık olarak OKB'nin %3.5, subklinik obsesif-kompulsif belirtilerinde %11.2 olduğu saptanmıştır (23).

OKB olgularının %50 ile %80 gibi geniş bir aralıkta, çocukluk ve gençlik döneminde başlamaktadır (4).

Epidemiyolojik çalışmalar geç adolesan dönemde OKB'nin yaşam boyu yaygınlığını %2 ile %3 olduğunu göstermiştir (5). Çocuk ve ergenlerde ise bu oranın yaklaşık %0.25-4 olduğu belirtilmektedir (6).

### **2.1.3 Klinik Özellikler:**

Kronik bir gidiş sergileyen bu bozukluğun belirtileri oldukça heterojen bir dağılım göstermektedir. Obsesyonlar, kaygı oluşturuçu niteliği olan yineleyen düşüncelerden, imajlardan ve dürtülerden oluşmaktadır (1-3).

Başlama yaşı olarak çocukluk çağı ve ergenlik sonu (10-11 yaş / 19-23 yaş) şeklinde iki dönem olarak karşımıza çıkmaktadır (24).

Erişkin yaş grubunda yapılan toplum ve klinik örneklemlerle çalışmalarda cinsiyetler arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda ise, OKB'nin erkek çocuklarda 1,5 – 2,5 kat daha sık olduğu bildirilmektedir (25). Hastalık erkeklerde genellikle çocukluk çağında başlarken, kızlarda ergenlik döneminde başlamaktadır. Ergenlerle yapılan çalışmalarda cinsiyetler arası sıklık farkının kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca hastalık erkeklerde daha ağır seyreder, nörolojik bulgular ve eş tanılar daha sıktır. OKB tanısı alan çocukların sıklıkla tek ya da ilk çocuk oldukları belirtilmiştir (26).

OKB'de sıklıkla gözlenen obsesyonlar kirlenme, zarar görme/birilerinin zarar görmesi, agresif temalar, cinsel içerikli düşünceler, dinsel içerikli düşünceler, simetri ve anlatma/sorma/itiraf etme şeklindedir (27).

Çocukluk çağında ise, en sık kirlenme obsesyonu, yineleyen kendine ya da ailesinden birine zarar geleceği korkuları ve simetri obsesyonları görülmektedir. Bu tür obsesyonlara eşlik eden kompulsiyonlar ise sıklıkla yıkama, kontrol etme, sayma, tekrarlama ve dokunma davranışları olarak görülmektedir (28).

3-9 yaş ve 10-18 yaş OKB gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada OKB şiddeti bakımından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bunun yanında 3-9 yaş grubunda, kompulsiyonlar karşısında direnme, kontrol düzeyi ve içgörü daha düşük, istifleme kompulsiyonları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) eş tanısının sıklığı ve anksiyete düzeyleri daha yüksek belirlenmiştir. 10-18 yaş grubunda ise, OKB belirtilerinin yoğunluğunda önemli artışın yanında depresyon eş tanısında, büyüsel-dini düşüncelerde, somatik obsesyonlarda, kontrol ve sayma kompulsiyonlarında artış bildirilmiştir (29).

Çocuklar ve erişkinlerde benzer özellikli obsesyon ve kompulsiyonlarla karşılaşılabilir. Erken yaşta OKB tanısı konan çocuklar ve gençlerde, obsesyon ve kompulsiyonlar erişkin gruptan değişik özellikte olabilmektedir. Örnek verilecek olursa, çocuk OKB'li hastalarda, sıklıkla obsesyonların olmadığı pür kompulsiyonlar daha sık görülebilmektedir. Bu kompulsiyonlara bakıldığında; bunlar, parmak yalama ve/veya değişik şekilde (daire çizme gibi) yürüme gibi motor sisteme ait kompulsif bulgular olup erken yaş OKB tanılı çocuklarda daha çok görüldüğü saptanmıştır. Özetle, çocuklarda görülen OKB belirtilerinin, erişkinlerden farklılık gösterdiği temel özellikler: obsesyonların eşlik etmediği pür kompulsiyonlarla seyredebilmesi, belirtilerin aşamalı olarak başlayıp sinsice ilerleyebilmesidir (30).

Başlangıç yaşının erken olması daha şiddetli belirtiler ve daha olumsuz seyir ile ilişkidir. Geç başlangıçlı olgulara kıyasla, erken başlangıçlı olgularda tüm obsesyon ve kompulsiyon belirti alt gruplarına sahip olanların oranı daha fazla ve global belirti şiddeti daha yüksek bulunmuştur (31) (32). Ayrıca; erken başlangıçlı olgular arasında erkek cinsiyet, komorbid tik ve ailede OKB öyküsü (31); geç başlangıçlı olgularda ise komorbid majör depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu daha sık bulunmuştur (24).

#### **2.1.4 Tanı:**

Kesin tanı için, obsesyonel ve/veya kompulsiyonların üst üste en az 2 hafta süreyle haftanın çoğu gününde bulunmalı ve rahatsız edici ve gündelik etkinlikleri önleyici nitelikte olmalıdır (2).

DSM-5'e göre OKB Tanı Kriterleri: (2)

A. Obsesyonlar, kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

1) Bu bozukluk sırasında kimi zaman zorla ve istenmeden gelen ve çoğu kişide anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.

2) Kişi bu düşünceleri, dürtüleri ya da düşlemlerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışır.

Kompulsiyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

1) Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulaması gereken kurallara göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örn. el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örn. dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma)

2) Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var

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

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

C. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç ya da tedavide kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D. Başka bir eksen 1 bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; hipokondriyazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da majör depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geviş getirircesine düşünme).

Varsa belirtiniz:

İç görüşü iyi: Kişi inanışlarının gerçek olmadığını farkındadır.

İç görüşü kötü: Kişi inanışlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.

İç görüşü yok/sanrısız inanışlar: Kişi inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

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

### **2.1.5 Etiyoloji ve Risk Faktörleri:**

Obsessif kompulsif bozukluğun etyolojisinde genetik, nörokimyasal, yapısal, psikososyal gibi multifaktöriyel nedenlerin rol oynadığı görülmüştür (7) (8) (9) (10) (11).

#### **2.1.5.1 Genetik Nedenler:**

OKB olgularının ailelerinde OKB görülme sıklığının toplumda beklenenden sık olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (33) (7).

OKB'li hastalarda yapılan aile çalışmaları, erken dönem başlangıcın OKB ve tik bozuklukları açısından artmış ailevi riskle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. OKB hastalarında aile öyküsü, özellikle çocukluk veya ergenlik çağında komorbid tiklerle veya simetri/düzen semptomları baskın olanlarda siktir (34) (35).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, OKB'li çocukların ailelerinde %11 oranında OKB bildirilmiştir (36). Son zamanlarda yapılan ikiz çalışmalarında, homozigot ikizlerde %67,5, heterozigot ikizlerde %31 konkordans gösterilmiştir (37). Bu oranlar toplamdaki OKB nin görülme oranı olan %0,7-%3 oranlarından oldukça yüksektir (38).

Çoğunlukla serotonerjik ve dopaminerjik sistem genlerinin incelendiği genetik çalışmalarda, genetik faktörlerin OKB gelişimine katkısı çocuk/ergenlerde %45-65 arasında, yetişkinlerde ise %27-47 arasında olduğu söylenmektedir (35).

Yapılan genetik analizlerde elde edilen sonuçlarda OKB etyolojisinde hem Mendelian (monogenetik) hem de poligenetik geçişin olduğu düşünülmektedir (35). Yapılan çalışmalarda OKB ile ilişkili bulunan genler 1, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 14 ve 15. Kromozomlardadır (34). Yapılan aday gen çalışmalarında OKB ve

ilişkili bozukluklar ile ilişkili genler bildirilmesine rağmen, tek başına bir genin etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan bir meta-analiz, OKB etiolojisinde önemli olabilecek 3 alanı göstermiştir: Serotonin transporter promotor varyant (5-HTTLPR La versus (Lg1S) alleleri; COMT Met/Val; ve serotonin 2A reseptörü (HTR2A) (39).

#### **2.1.5.2. Beyindeki Yapısal Değişikliklere Bağlı Nedenler:**

20. Yüzyılın ilk çeyreğinde OKB, davranış temelli bir nöropsikiyatrik bozukluk olarak kabul edilip, sıklıkla letarjik ensefalitin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmış; buna ek olarak iyileşen ensefalit hastalarında da sıklıkla OKB meydana gelmiştir. Constantin ve Oconomo, ilk kez 1931 yılında OKB ile postensefalit parkinsonizm arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve ilk kez bazal gangliyon ile OKB arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (40).

OKB alanındaki yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının, orbitofrontal-kortikostriatal devreler ve özellikle singulat girus, temporal amigdala gibi limbik bağlantılar üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Bu bölgelerin patofizyolojideki rolü ağırlıklı olarak yürütücü işlevler ile yapılan nöropsikolojik çalışmalarla da desteklenmiştir. Yapısal çalışmaların bir çoğunda orbito-frontal korteks (OFC), medial frontal girus ve anterior singulat korteks (ACC)'in etkilendiği, bu bölgelerin gri ve beyaz maddelerinin volümünde azalma; ventral putamen'de ise volüm artışı saptanmıştır (41). Garber ve arkadaşları, yetişkin OKB hastaları ile sağlıklı bireylerin Magnetic Resonans Görüntülerini(MRI) karşılaştırmış, frontal kortekste, singulat girusta ve lentiküler nükleusta anormallikler bildirmiştir (42).

Tekrarlanan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları benzer bölgelere odaklanmıştır. Bulguların çoğunda orbitofrontal-kortikostriatal devrenin metabolik aktivitesinde artış saptanmıştır. OKB' nin şiddeti ile bu döngünün aktivasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bu aktivasyonun

hem semptom provokasyonuna hem de başarılı bir farmakolojik veya psikoterapotik müdahaleye duyarlı olduğu gösterilmiştir (41) (43). Kaudat nukleusun da OKB etiyojisinde yeri olduğu bildirilmiştir. Hem yetişkin hem de çocuk hastalarda kaudat nukleus başında bilateral hiperaktivasyon saptanmıştır (44) (45). Yıkama/ bulaşma semptomları olan bireylerde, ventromedial prefrontal korteks, sol orta temporal girus ve anterior singulat'ta aktivasyon artışı; kontrol etme semptomları olan bireylerde ise bazal gangliyon yapıları (globus pallidum ve putamen) ve dorso lateral prefrontal korteks bölgelerinde aktivasyon artışı saptanmıştır (46).

Yapılan bir Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında, 15 OKB hastası ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, hastalarda frontal bölgelerde (OFC ve dorsolateral korteks), singulat girus, insula ve parietal girusta glukoz metabolizmasında ve aktivasyonda artış saptanmıştır (47).

### **2.1.5.3. Nörokimyasal Faktörler:**

#### **2.1.5.3.1. Serotonin:**

Yapılan araştırmaların çoğu OKB oluşumunda serotonin disregulasyonunun etkili olduğuna dair hipotezi desteklemektedir. Bu hipotezin temelini serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tedavideki başarısı oluşturmaktadır (43). Bir çalışmada BOS 5-Hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) konsantrasyonunun klomipramin tedavisi sonrası azaldığının gösterilmesi de serotonerjik sisteme dikkat çekmektedir (48). PET ve SPECT çalışmalarında, OKB'li hastaların dorsolateral PFC, OFC ve temporoparietal kortekslerinde post sinaptik 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin yoğunluğunda, bunun yanı sıra striatumdaki serotonin geri alım taşıyıcılarının yoğunluğunda azalma gösterilmiştir (43) (49).



Hayvan çalışmalarında serotoninin kompulsiyon benzeri davranışlardaki rolü gösterilmiştir. Ratlarda OFC lezyonu sonrası kompulsiyon benzeri davranışlar gelişmiş, striatumdaki serotonin taşıyıcısı yoğunluğunda artış bulunmuştur (50).

#### **2.1.5.3.2. Dopaminerjik Sistem:**

Dopaminin OKB etiyolojisinde rol oynadığına dair en önemli kanıt, SSRI'lara dirençli veya tik bozukluğu olan vakalarda kullanılan antipsikotik tedavinin gösterdiği yararlı etkidir (49) (51). Hatta bazen atipik antipsikotikler veya haloperidol, bazı hastalarda önemli obsesif-kompulsif semptomlara neden olmaktadır (52).

Serotonine benzer şekilde, dopaminin de OKB nrobiyolojisinde yeri olduğuna dair kanıtlar PET ve SPECT çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmalarda bazal gangliyonda dopamin taşıyıcısı (DAT) yoğunluğunda artma ve D2 reseptör yoğunluğunda azalma saptanmıştır (53) (54). Başka bir SPECT alışmasında, OKB'li hastalarda sol kaudat ve sol putamen bölgesinde daha yüksek dopamin taşıyıcısı bağlanma oranları gösterilmiştir (55).

OKB hastalarında, striatumda sinaptik dopamin konsantrasyonunda artış olduğuna dair kanıtlar olmasıyla birlikte, aksi kanıtlar da mevcuttur. Bir SPECT çalışmasında ilaç kullanmamış OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre striatal DAT yoğunluğunda azalma bulunmuştur (56).

#### **2.1.5.3.3. Noradrenerjik Sistem:**

Literatürde OKB'deki noradrenerjik sistem disfonksiyonu ile ilgili bilgiler azdır. Bazı bildirilerde Klonidin gibi presinaptik sinir uçlarından norepinefrin salınımını azaltan maddelerin OKB semptomlarında kısmi iyileşme sağladığı belirtilmiştir (57).

#### **2.1.5.3.4. Glutaminerjik ve Gabaerjik Sistem:**

Yapılan son araştırmalar, serotonin ve dopamine ek olarak diğer nörotransmitter sistemlerin de OKB etiyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Kanıtlar OKB de kortikostriatal yolakta hiperaktivite olduğunu göstermektedir. Bu kanıtlar özellikle kortikostriatal sinapslardaki glutaminerjik nörotransmisyonun araştırılmasını sağlamıştır. OKB'li hastalarda serebrospinal sıvıdaki glutamin konsantrasyonunun arttığına dair bazı kanıtlar mevcuttur (58). Bazı çalışmalarda striatal glutamin düzeyinin OKB nin şiddetiyle korele olduğu bulunmuştur (59).

OKB hastalarında manyetik rezonans spektroskopisi çalışmalarında prefrontal kortekste GABA seviyelerinde dūřme saptanmıştır (60).

#### **2.1.5.4. Nöroimmünolojik nedenler:**

OKB ile streptokok enfeksiyonu arasında pozitif ilişkinin varlığı ilgi çeken bir konudur. A grubu B hemolitik streptokok enfeksiyonu geçiren hastaların bir kısmında obsesif kompulsif semptomlar görülebilir. Swedo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS) sendromunu tanımlamış, OKB'li çocukların bazılarında bu enfeksiyonun etiyolojik faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (61).

#### **2.1.5.5. Psikososyal nedenler:**

Çevresel faktörler OKB gelişiminde etkilidir. Hamilelik sırasında alkol veya kafein kullanımı, hiperemesis gravidarum, çocukluk ağı fiziksel veya cinsel travma gibi olumsuz yaşam olayları OKB nin gelişim riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (62).

Freud 1909 yılında hastalıkların psikoanalitik tedavi yöntemlerini tanımlamıştır. OKB klasik psikoanalitik teoriye göre, obsesif kompulsif nöroz olarak adlandırılır ve anal psikoseksüel dönemde takılma ile meydana geldiği düşünülür. Ona göre nevrozların temel özelliği ilk yaşam yıllarında, anne babaya karşı zıt duyguların ve ödipal çatışmaların çözümlenememesidir. OKB' de ise, bu durum anal sadistik dönemde fiksasyon ya da bu döneme regresyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. OKB tanısı olan hasta, bilinçdışı dürtülerine karşı bir tepki ya da önemli bir nesneye duyulan sevginin kaybı hakkında kaygı ve tehdit edilmiş hissederse, ödipal pozisyondan gerilemeye başlar ve anal dönem ile ilişkili yoğun ambivalan emosyonel döneme regrese olur (3).

OKB'nin davranışçı modelinde, bozukluğun oluşumu ve sürdürülmesinde koşullanmanın rolü vurgulanır. İntruziv düşünceleri olan kişinin bu düşüncelerinin bazı nedenlerle anksiyete, suçluluk, tikslenme veya utanç gibi sıkıntılı duygulara yol açtığını varsayar. Zaman içerisinde klasik koşullanma ile sıkıntı duygusu düşünce ile bağlantılandırılır, böylece düşünceler gelince otomatik olarak sıkıntı duygusu da tetiklenir. Özünde kişi kendi düşüncelerinden korkar ve düşünmekten kaçınır. Hasta düşünceden kaçmak için, aklına getirmek istememesi o düşüncenin daha fazla zihne gelmesine sebep olur. Düşüncelerinden kaçamayan OKB hastası başka bir strateji geliştirir (9)(63).

Bilişsel kurama göre obsesyonların temeli, istenmeyen ve sıkıntı yaratan düşünce dürtü ve imgelerin katastrofik bir şekilde yorumlanmasıdır. Bu yanlış yorumlama devam ettiği sürece obsesyonlar devam edecektir. Obsesyonların oluşturduğu anksiyete ise, düşünsel ya da davranışsal ritüeller, ruminasyonlar ya da kaçınmalarla azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu azalma kısa süreli olup, hastanın bir süre sonra anksiyetesi tekrar yükselmektedir. Salkovskis'in önerdiği bilişsel modelde, bu hastalarda intruziv düşüncelerin olduğu ve bu hastaları normallerden ayıran şeyin onların düşüncelerini değerlendirme biçimlerinin olduğu söylenmektedir (64). Diğer bir deyişle bu hastaların tehlike

ve sorumluluk şemaları aktiftir. Bu şemalar ve eşlik eden sayılılar, anksiyete ve obsesif davranışları tetikleyen otomatik düşüncelere yol açarlar (63).

### **2.1.6 Komorbidite:**

Obsesif kompulsif bozukluk diğer psikiyatrik bozukluklar ile sık birliktelik gösteren bir bozukluktur. Obsesif kompulsif bozukluk tanılı çocukların %80 oranında ek psikiyatrik tanıya sahip olduğu gösterilmiştir ve bu eş tanıların tanı karışıklıklarına ve OKB'nin atlanmasına neden olabileceği belirtilmiştir (65, 66).

Duygudurum bozuklukları hem erişkin hem de çocuk OKB olgularında en fazla saptanan eş tanılardandır (67).

Yapılan bir çalışmada OKB'ye eşlik eden tanıları ve sıklıkları, tik bozuklukları %30, majör depresif bozukluk %26, özgül öğrenme bozukluğu %24, basit fobi %17, yaygın anksiyete bozukluğu %16, depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu %13, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu %11, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu %10, davranım bozukluğu %7, dışa atım bozuklukları %4, olarak belirlenmiştir (28).

### **2.1.7. Tedavi:**

Çocuk ve ergenlerde görülen OKB'de etkinliği kanıtlanmış iki ana tedavi yaklaşımı bilişsel davranışçı terapiler (BDT) ve farmakolojik tedavi yaklaşımlarıdır. BDT stratejileri yüzleştirme ve tepki önleme metodlarını kapsamaktadır (68). Randomize kontrollü çalışmalarda BDT yaklaşımlarının semptom şiddetinde %40-65 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (69). Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında hafif/orta şiddette OKB de ilk seçenek tedavi bilişsel davranışçı yaklaşımlardır (68).

Klinik belirtiler belirgin şiddette ise OKB için en büyük tedavi etkisinin, BDT ile ilacın kombinasyonu ile elde edildiği belirtilmektedir (68). OKB tedavisinde BDT ve ilaç tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı Pediatrik OKB Tedavi Çalışmasında (The Pediatric OCD Treatment Study: POTS) tedavi etki boyutu kombinasyon tedavisi için 1.4, tek başına BDT için 0,97, tek başına sertralin için 0,67 olarak bulunmuştur (70).

Klomipramin ile karşılaştırıldığında SSGİ'ler daha iyi tolere edilmesi nedeniyle genellikle ilk seçenek ilaçlar olarak tercih edilmektedir. Bu nedenle Birleşik Krallık NICE ve Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi tedavi kılavuzları SSGİ'leri ilk seçenek ilaç tedavisi olarak önermektedir (68) (71). Yapılan klinik çalışmalarda SSGİ'lerden fluoksetin, sertralin ve fluvoksaminin OKB olan çocuk ve ergenlerde etkin ve güvenilirliği gösterilmiş ve FDA tarafından bu yaş grupları için onay verilmiştir. Paroksetin, sitalopram ve essitalopramın da OKB olan çocuk ve ergenlerde etkinlikleri gösterilmesine rağmen, FDA tarafından kullanımları henüz onaylanmamıştır (68) (72).

İlaç tedavisine yan etki riskini azaltmak amacıyla düşük dozla başlanmalı ve tedrici artırılmalıdır. Yeterli ilaç denemesinin ölçütü; ilacı yeterli dozda 10-16 hafta süreyle kullanmaktır. Pek çok güncel yayında, semptom iyileşmesi veya stabilizasyonu sağlandıktan sonra tedavinin en az 12 ay etkin dozda devam ettirilmesini ve ilaç bırakılırken çok yavaş kesilmesini önermektedir (71).

Uygun tedaviye rağmen OKB belirtileri devam ediyorsa başvurulacak yöntemler; ilaç değişikliği veya güçlendirme stratejileridir. Bu seçeneklere geçmeden önce çocuğun yeterli doz alıp almadığı, azami doza çıkılıp çıkılmadığı, mevcut dozu en az üç haftadır alıp almadığı ve ilgili ilacı en az 10 hafta alıp almadığı öğrenilmelidir. Uygulamada en az iki monoterapi ve uygun BDT'ye rağmen düzelme yoksa bu tedavi direnci olarak adlandırılmaktadır (68) (73).

Güçlendirme tedavisinde haloperidol, olanzapin, ketiyapin, risperidon, aripiprazol gibi antipsikotiklerin etkili olduğu belirtilmiştir (74) (75) (76).

### **2.1.8. Gidiş:**

OKB'nin uzun dönem izlem çalışmaları, erişkinlerde olduğu gibi, çocukluk ve ergenlikte görülen OKB'nin de kronik bir seyir izlediğini göstermektedir. Metaanaliz sonuçları, 15 yıla varan bir izlem süresinde, çocukluk ve ergenlik başlangıçlı OKB vakalarında %40 oranında hastalığın kriterlerini tam karşılayacak şekilde kronikleşme olduğunu, belirtilerin eşik altı seviyede devam ettiği grubun da eklenmesiyle bu oranın %60'a yükseldiğini göstermiştir (77).

Çocuk ve ergenlik çağı başlangıçlı OKB'nin uzun dönem izlem çalışmalarının metaanalizi olarak, hastalık başında ilk tedaviye yanıtız vakalarda kronikleşme daha sık olmuştur. Komorbid tik bozuklukları ya da duygudurum bozukluklarının eşlik etmesi, hastalık şiddetini artıran, prognozu ağırlaştırır faktörler olarak bulunmuştur. Ayrıca, erken yaşta başlangıç, cinsel ve dini obsesyonlar, belirtilere karşı içgörünün olmayışı, ebeveynlerde eksen 1 bozukluk öyküsü ve çocuğun ve ebeveynlerin tedaviye uyumlarının kötü olması da prognozu ağırlaştırır sebepler olarak bulunmuştur (77) (78) (79).

### **2.2. İnflamasyon ve Santral Sinir Sistemi (SSS):**

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi oluşan uyaranlar tarafından tetiklenen bir yanıtır (80). İnflamatuar uyaranlara yanıt olarak, vücut hem vasküler değişiklikler hem de lökosit infiltrasyonu için inflammatuar mediatörlerin salınmasını artırır (81). Bu mediatörler kompleks düzenleyici bağlantılar

oluşturur ve enfekte dokuya kan akımının artışı ve immün hücrelerin infiltrasyonunu ve aktivasyonunu sağlarlar (82).

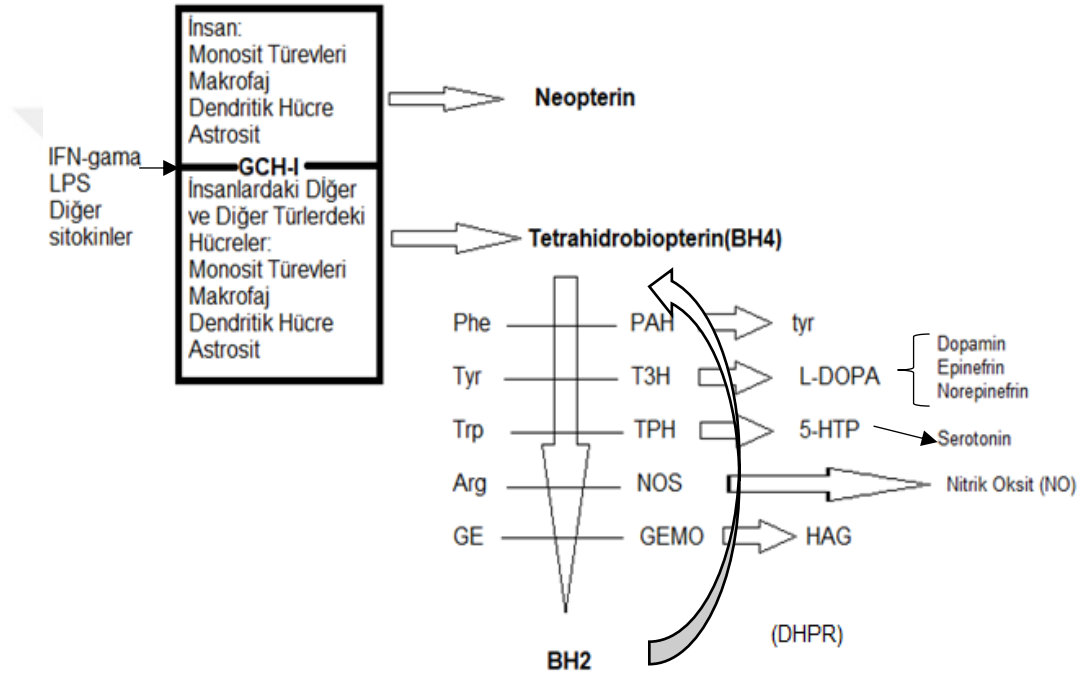
Santral sinir sistemi (SSS) immünolojik açıdan ayrıcalıklı bir bölge olarak bilinmektedir. Kan beyin bariyeri; sistemik dolaşımla SSS arasında immün sisteme ait hücrelerin, mediyatörlerin ve antikörlerin geçişi açısından bariyer görevi görmektedir (83). Bununla birlikte kan beyin bariyeri sitokinlerin sistemik dolaşıma geçişine izin vererek de SSS ile sistemik dolaşım arasındaki etkileşimi sağlamaktadır (84). Sistemik enfeksiyonun SSS'yi etkileyip klinik olarak depresif semptomları andıran 'hastalık davranışı (sickness behaviour)' sistemik inflamatuvar yanıtın SSS'ye etkisine örnek olarak verilebilir (85). SSS'nin yalnızca lokal inflamasyondan değil aynı zamanda sistemik inflamasyondan da etkilenmesi, bazı nöro-psikiyatrik otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların hem hastada hem de etkilenmemiş birinci derece akrabalarında artmış olması SSS'nin inflamatuvar olaylardan etkilendiğini ve inflamatuvar süreçlerin, nöro-psikiyatrik ve diğer tıbbi hastalık komorbiditesinde ortak bir etioloji olduğunu düşündürmektedir (86).

### **2.2.1. Sitokinler:**

Sitokinler polipeptid yapıda moleküller olup inflamasyonda anahtar rol oynarlar. Pro-inflamatuvar ve/veya anti-inflamatuvar özellik gösterebilirler. Sitokinler, periferik dolaşımdan SSS'ye kan beyin bariyerinden direkt olarak ve sitokin taşıyıcı reseptörlerle aktif taşıma sonucu geçebilirler. Beyinde bulunan endotelial hücreler, kan beyin bariyerinin herhangi bir tarafından aldığı immün uyarıya cevap olarak diğer tarafından sitokin yapımı ve salınımına neden olabilir (85) (86). İnterlökinler (IL), tümör nekrozis faktörler (TNF), transforming growth faktörler (TGF) ve kemokinler sitokin grubu moleküllerdir (87). TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 ve IL-6 pro-inflamatuvar, IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-13 anti-

inflamatuvar, IL-8 ise hem pro hem de anti-inflamatuvar sitokinler olarak bilinmektedirler (88).

## 2.2.2. İnflamasyon(Sitokinler)-Neopterin-Tetrahidrobiopterin Yolağı ve Nitrik Oksit(NO):



**Şekil 1:** Metabolik yollar, immün aktivasyondan etkilenir ve GTP-siklohidrolaz I (GCH-I) ile ilişkilidir. TH1 tipi sitokin olan IFN-gama ve diğer proinflamatuvar sitokinler (bakteri lipopolisakkarit (LPS), IFN-alfa, IFN-beta, diğer sitokinler) insan monosit-kaynaklı hücrelerinde neopterin oluşumuna ve salınmasına neden olan GCH-I 'i indükler. GCH-I ayrıca diğer insan ve türlere ait hücrelerde 5,6,7,8-tetrahidrobiyoproteine (BH4) oluşumuna ve salınmasına neden olur (89). (BH2 = 7,8-dihidrobiopterin, HAG = hidroksialkil-gliserol, 5HTP = 5-hidroksi-triptofan, PAH = fenilalanin 4-hidroksilaz, PTPS = pirovoiltetrahidropterin sentaz, T3H = tirozin 3-hidroksilaz, TPH= triptofan-5 hidroksilaz)



TH-1 tipi sitokin interferon- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ), aynı zamanda bakteri lipopolisakkarit (LPS) gibi diğer proinflamatuvar bileşikler ve IFN-a ve IFN- $\beta$  gibi sitokinler, GCH-I'yi indükleyerek, insan monosit türevli hücrelerde neopterinin oluşumuna ve salınmasına yol açar, ancak diğer insan hücrelerinde ve diğer türlerin hücrelerinde 5,6,7,8-tetrahidrobiyoprotein (BH4) oluşumuna ve salınmasına yol açar. GCH-I, BH4'nin biyosentezi için GTP'nin dönüşümünü ve sitotoksik peroksinitrit oluşturmak için süperoksit anyonu ile reaksiyona giren NO üretimini başlatır (89). (Şekil 1)

Tetrahidrobioprotein (BH4), fenilalaninin tirozine dönüştürülmesi ve tirozin ve triptofanın hidrosilasyonu, serotonin (5-HT), nöradrenalin (NA) ve dopamin (DA) oluşumunda hız sınırlayıcı adımlar için temel kofaktördür (90). BH4, nörotransmitterlerin sinir terminallerinden presinaptik salınımını düzenlemede önemli bir role sahiptir (85).

Tetrahidrobioprotein ayrıca L-arginininden nitrik oksit (NO) üretimini katalize eden nitrik oksit sentazlarının (NOS) da temel bir kofaktörüdür (91).

NO, BH4 gibi birçok kofaktörün varlığında amino asit L-arginininden nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin üç izoformunun etkisi ile sentezlenir. İnsan vücudunda, hormon, reaktif oksijen türleri (ROS), nörotransmitter, temel mediatör, indüklenebilir mediatör, sitoprotektif ve sitotoksik molekül olarak işlev gören tek endojen moleküldür (92). NO, protein fosforilasyon sinyal kaskadı başlatan yeni bir nörotransmitter olarak işlev görür (91). NO, ayrıca monoaminerjik nörotransmisyonun ve glutamaterjik sistemin de bir regülatörüdür (93) (94). Nöronal NOS (nNOS), postsinaptik NMDA reseptörlerinin çevresine bağlanır. NO, NMDA reseptörünün ikincil habercisi olması yanında NMDA ve diğer glutamat reseptörlerinin fonksiyonlarıyla yakından ilişkilidir (95). Şizofreni ve afektif bozukluklar dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklarda anormal NO sinyalleri ortaya çıkmıştır (96).

Neopterin, IFN- $\gamma$  gibi pro-inflamatuar sitokinlere yanıt olarak T hücreleri tarafından salınan hücreSEL immün yanıtın önemli göstergelerinden biridir. İmmün sistemin IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuar sitokinler tarafından indüklenmesi, hem triptofan hem de neopterin sentezinin bozulmasıyla sonuçlanır. İmmün sistemin aktivasyonu, neopterin sentezini artırırken guanosin trifosfattan(GTP) tetrahidrobiopterinin(BH4) sentezini azaltır (12) (13). Neopterin ve IFN- $\gamma$  konsantrasyonları veya diğer proinflamatuar sitokinler ve bunların çözünebilir reseptörleri, örneğin 75 kDa çözünebilir tümör nekrozis faktör reseptörü (sTNFR75) ve çözünebilir interlökin-2 reseptör- $\alpha$  (sIL-2R $\alpha$ ) arasında anlamlı korelasyonlar rapor edilmiştir (97). Otoimmün ve romatoid artrit, diyabet hastalıkları, sarkoidoz, bulaşıcı hastalıklar ve çeşitli kanserler gibi inflamatuvar bozukluklarda artmış neopterin salgılanması görülür (98). Ve, son yıllarda, neopterin seviyeleri majör depresyonla ilgili immün belirteç adayları arasında yer almıştır (99).

IL-17'nin Th17'den türetilmiş bir sitokin olduğu ve kan-beyin bariyerini etkileyerek inflamatuvar belirteçlerin beyne geçişini artırarak nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir (100).

#### **2.2.2.1. İnflamasyon(Sitokinler)-Neopterin-Tetrahidrobiopterin Yolağı ve Nitrik Oksit(NO) Düzeylerinin Obsesif Kompulsif Bozukluktaki Yeri:**

OKB hastalarında önceki çalışmalar, kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerde glutamat, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerde düzensizlikler olduğunu bildirmiştir (101) (102). Spesifik sitokinlerin, bu nörotransmitterlerin sentezi, saliverilmesi ve yeniden alınması üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (103). Ayrıca, fizyolojik koşullar altında sitokinler, nörojenez, sinaptik yeniden şekillenme, uzun vadeli potansiyelizasyon, öğrenme ve hafıza gibi nöroplastisitede önemli rol oynarlar (104) (105).

IL-17'nin ise kan-beyin bariyerini etkileyerek inflamatuvar belirteçlerin beyne geçişini artırdığı ve nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir (100).

**2.2.2.1.1. İnflamatuvar sitokinlerin monoamin nörotransmitterlerinin sentezini etkileyebileceği birçok yol vardır fakat bunlardan bazıları şunlardır:**

1. İnflamatuvar sitokinler ve bunların sinyal yolları, indoleamin 2,3 dioksijenaz (İDO) enzimini aktive edebilir (106). İDO aktivasyonu sonucu, serotoninin birincil amino asidi triptofan kinurenine dönüştürülür, böylece beyindeki serotonin düzeyi potansiyel olarak tükenmeye başlar (107).

2. İnflamatuvar sitokinlerin, monoamin nörotransmitterlerinin sentezini etkileyebildiği bir başka mekanizma, tetrahidrobiyopterin (BH4) bozulması yoluyla olmaktadır. BH4, triptofan hidroksilaz ve tirozin hidroksilaz için temel bir enzim ko-faktörüdür; dolayısıyla serotonin ve dopamin (ve ayrıca norepinefrin) sentezi için hız sınırlayıcı enzimlerdir (108).

3. Ayrıca, sıçanlarla yapılan çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerin, serotonin, norepinefrin ve dopaminin geri alım pompalarının (taşıyıcıların) ekspresyonunu ve fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (109).

4. İnflamatuvar sitokinlerin nörotransmitter işlevini etkileyebildiği bir diğer mekanizma ise monoaminlerin/nörotransmitterlerin salınması üzerindeki etkilerdir. Örneğin, hepatit C hastalarına IFN-alfanın uygulanmasının, nörotransmitter geri alımını arttırdığı ve dopaminin birincil öncüsü olan radyo-etiketli dopa salınımını azalttığı gösterilmiştir (110). Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin, glutamatın astrositlerden salınmasını uyardığı ve glutamat taşıyıcılarının astrositik ekspresyonunu azalttığı ve potansiyel olarak artmış glutamat eksitotoksitesine yol açtığı gösterilmiştir (111).

Yetişkin OKB hastalarıyla yapılmış çalışmaları içeren bir metaanalizde, OKB hastalarında IL-1 $\beta$  düzeylerinin azaldığı fakat IL-6 ve TNF-  $\alpha$  düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (112).

Yakın zamanda yapılan OKB'li çocuklarla kontrollerin kıyaslandığı bir çalışmada, OKB tanılı çocuk hastalarda kontrollere göre IL-12 düzeylerinin de anlamlı düzeyde düşük, TNF- $\alpha$  düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu; TNF-  $\alpha$ , TGF-  $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-17 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır (113).

OKB'li çocuklarla kontrollerin kıyaslandığı bir diğer çalışmada ise, OKB tanılı çocuk hastalarda kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$ , IL-2 ve IL-17A düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu fakat IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-10 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır (114).

44 OKB'li (27'si pür OKB : OKB-D, 17'si OKB+Depresyon : OKB+D) erişkin hastada ve 30 sağlıklı kontrolle yaptığı deksametazon supresyon testi (DST) ile neopterin seviyelerini karşılaştırmışlar ve OKB + D grubunda OKB-D grubuna göre DST baskılanma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuş, OKB-D grubu ortalama neopterin düzeyleri açısından kontrol grubu ile kıyaslandığında ise aralarında anlamlı bir fark bulunamamış, ancak OKB + D grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (115).

OKB hastalarında neopterin düzeylerinin şu ana kadar kıyaslandığı bir çalışma bulunmamaktadır.

OKB hastalarında tetrahidrobiopterin düzeylerinin şu ana kadar kıyaslandığı bir çalışma bulunmamaktadır.

OKB'de nöronal nitrik oksit sentaz gen varyantlarını inceleyen erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, nNO 276 C+ genotip insidansı OKB'li hastalarda kontrollere göre anlamlı yüksek bulunurken riski 2 kat artırdığı saptanmış olup nNO 84 genotipte de anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (116).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, erişkin OKB tanılı hastalarda NO düzeyleri kontrollere göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (117).

Erişkin OKB tanılı hastalarda ilaç öncesi ve 3-4 ay SSRI kullanımı sonrası kanda NO ve peroksinitrit düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada, SSRI kullanımı sonrası kan NO ve peroksinitrit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür (118).

Erişkin OKB hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise plazma NO düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırmalı incelenmiş olup OKB hastalarında plazma nitrat düzeyleri kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon leği puanları ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı ve pozitif korelasyon göstermiştir (119).

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM:**

#### **3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:**

Bu çalışma Aralık 2018 - Kasım 2019 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (MCBÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (ÇERSAH) Anabilim Dalı Polikliniğinde yapılmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Deseni:**

Bu çalışma tek merkezli, olgu kontrollü kesitsel bir araştırmadır. Çalışmaya başlamadan önce Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'ndan 01/08/2018 ve 01/10/2019 tarih ve 20.478.486 nolu etik kurul kararı ile onay alınmıştır (Ek-3 ve Ek-4). MCBÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2018-207 proje numarası ile desteklenmesi uygun bulunmuştur. Bütün ebeveynler ve çocuklardan çalışmaya katılmaya gönüllülük esaslı yazılı onam belgesi imzalatılmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın örneklemi:**

Araştırma örneklemini MCBÜTF ÇERSAH Polikliniği'ne başvuran, OKB tanısı alan, 11-18 yaş aralığında olan hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler oluşturmuştur.

Olgu grubu için MCBÜTF ÇERSAH Polikliniği'ne çalışmanın başladığı tarihten sonra başvuran ve OKB tanısı alan 11-18 yaş arası olgular araştırmacıya yönlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından yapılan yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşmede OKB tanısı doğrulanan, ebeveyni/yasal vasisi ve kendisi bu çalışmaya katılmayı kabul eden olgular çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alınmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu için MCBÜTF Çocuk Hastalıkları Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran, kronik bir rahatsızlığı olmayan, daha önce

psikiyatrik bir bozukluk tanısı almayan, ebeveyni/yasal vasisi ve kendisi bu çalışmaya katılmayı kabul eden 11-18 yaş arası olgular araştırmacıya yönlendirilmiştir. Araştırmacı tarafından yapılan yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşmede psikiyatrik bozukluk tanı kriterlerini karşılamayan olgular, çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri gözden geçirilerek çalışmaya alınmıştır.

### **3.3.1. Olgu grubu için çalışmaya alınma kriterleri:**

1. 11-18 yaş arasında olma
2. Çalışmaya gönüllü olarak katılma ve vasisi tarafından çalışmaya katılması onaylanma
3. Aktif obsessif kompulsif bozukluk tanısı alma

### **3.3.2. Olgu grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:**

1. Mental Retardasyon
2. Otizm Spektrum Bozuklukları
3. Majör Depresif Bozukluk
4. Eşlik eden herhangi bir fiziksel hastalığın olması (nörolojik, genetik, kardiyolojik, akut ve kr. enfeksiyöz, ...)
5. Son 6 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı
6. Son 4 hafta içinde enfeksiyöz hastalık geçirmiş olma
7. Son 4 haftadır herhangi bir antiinflamatuvar ilaç kullanımı
8. Son 6 aydır immünsüpresan tedavi almış olmak
9. Son 3 ayda madde kullanımının olması

### **3.3.3. Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri:**

1. 11-18 yaş arasında olma
2. Çalışmaya gönüllü olarak katılma ve vasisi tarafından çalışmaya katılması onaylanma

3. Geçmişte psikiyatrik ilaç kullanmama
4. Geçmişte ve şimdi psikiyatrik bozukluk tanısı almama

#### **3.3.4. Sağlıklı kontrol grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:**

1. Mental Retardasyon
2. Eşlik eden herhangi bir psikiyatrik bozukluk
3. Eşlik eden herhangi fiziksel bir hastalığı olması (romatolojik, nörolojik, kardiyolojik, genetik, ...)
4. Son 4 hafta içinde herhangi bir enfeksiyon geçirme öyküsü
5. Son 6 haftadır herhangi bir psikotrop ilaç kullanımı
6. Son 4 haftadır herhangi bir antiinflatuar ilaç kullanımı
7. Son 6 aydır immünsüpresan tedavi almış olmak
8. Son 3 ayda madde kullanımının olması

#### **3.4. Veri Toplama Araçları:**

##### **3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu:**

Çalışmada yer alan çocukların ve ebeveynlerinin sosyodemografik özelliklerini saptamak amacıyla araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur (Ek - 1).

##### **3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version (K-SADS-PL-DSM-5-T):**

Kaufman ve arkadaşlarının (2016) DSM-5 tanı ölçütlerine göre güncelledikleri yarı yapılandırılmış bu görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlaması



araştırmacılar tarafından yapılmış, eviri ve geri-eviri metnindeki farklılıklar ve görüşme çizelgesinin işlerliğinin değerlendirildiği ana baba ve çocuklarla yapılan deneme görüşmelerinin gözden geçirilmesi ile çDşG-şYDSM-5-T son şeklini almıştır.

Görüşme izelgesinin ilk bölümünde yapılandırılmamış bir görüşme ile çocuğun ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği ile ilgili bilgiler sorgulanır.

İkinci bölümde hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200'den fazla özgül belirtiyi değerlendiren tarama soruları yer alır. nc bölüm DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşur. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır. DşG-şY-DSM-5-T ile taranabilen birincil tanılar; major depresif bozukluk, süreğen depresif bozukluk, mani, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, şizoafektif bozukluklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, basit fobi, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, karşıt olma/karşı gelme bozukluğu, enürezis, enkoprezis, anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, tıknırcasına yeme bozukluğu, geçici tik bozuklukları, Tourette bozukluğu, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve otizm spektrumu bozukluklarıdır. DSM-5 değişiklikleriyle beraber çDşG-şYDSM-5-T ile taranabilen tanılar arasına yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, tıknırcasına yeme bozukluğu ve otizm spektrumu bozuklukları da eklenmiştir. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması nal ve ark. tarafından 2018 yılında yapılmıştır.

### **3.4.3. Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Ölçeği Çocuklar için (Ç-YBOCS):**

Goodman ve ark. tarafından 1989 yılında geliştirilen yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Ölçek klinik görüşmeyle uygulanmaktadır. Ölçek ile; obsesyon ve kompulsiyon tipleri değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeden sonra obsesyon ve kompulsiyonların şiddeti ölçülmektedir. Ölçekte 19 soru, her soruda 5 şık (yok-hafif-orta-ağır-ileri) bulunmaktadır. Şiddetin ölçülmesinde ölçeğin ilk 10 sorusu puanlamaya alınır ve 0-7 puan subklinik, 8-15 puan hafif, 16-23 puan orta, 24-31 puan ciddi, 32-40 puan ileri olarak sınıflandırılır. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Yücelen ve ark. tarafından 2006 yılında yapılmıştır (Ek-2).

### **3.5. İşlem:**

Çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklar ve aileleri araştırmacıya yönlendirildi. Hastalar ve gönüllülerle öncelikle psikiyatrik görüşme yapıldı. Görüşme sırasında yapılacak tetkik ve testler ayrıntılı olarak hem sözel hem de yazılı olarak anlatıldı ve yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. K-SADS-PL (Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli) uygulandı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri gözden geçirildi ve ölçütleri karşılayan çocuklar çalışmaya alındı. Ç-YBOCS klinisyen tarafından görüşme esnasında uygulandı.

### 3.6. Biyokimyasal Analizler:

Hastalardan sabah aç karnına ön koldan venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde +4 °C 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80 °C' de analiz edilinceye kadar saklanmış ve tek seferde analizler gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinde tetrahidrobiyopterin, nitrik oksid (NO), TGF-1 beta, IL-2, IL-17, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-1 beta ve neopterin düzeyleri enzim linked immunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. Analizler Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında çalışılmıştır. Analiz sırasında ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

Serum örneklerinde tetrahidrobiyopterin, NO, TGF-1beta, IL-2, IL-17 düzeyleri ticari (ElabscienceHouston, Texas, ABD) kitleri ile, TNF-alfa IL-6, IL-10, IL-1beta düzeyleri (DiaSourceOttignies-Louvain-la-Neuve, Belgium) kitleri ile; neopterin düzeyleri (IBL international, Hamburg, Germany) kitleri ile çalışıldı.

Tetrahidrobiyopterin kitine ait okuma aralığı 31.25-2000 pg/mL, saptama limit değeri (LoD) 18.75 pg/mL ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 105.95 pg/ml düzeyinde %6.41, 238.37 pg/ml düzeyinde %5.62 ve 995.86 pg/ml düzeyinde %5.06 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 112.62 pg/ml düzeyinde %5.57, 233.33 pg/ml düzeyinde %5.96 ve 1067.77 pg/ml düzeyinde %4.76 olarak hesaplanmıştır.

NitricOxide (NO) kitine ait okuma aralığı 0.16-300 µmol/L, saptama limit değeri (LoD) 0.16 µmol/L'dir. Kite ait intra-assay precision CV değerleri %2.4, inter-assay precision CV değerleri %3.7 olarak hesaplanmıştır.

TGF-1 beta kitine ait okuma aralığı 31.25-2000 pg/mL, saptama limit değeri (LoD) 18.75 pg/mL'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon

katsayısı (CV) 106.2 pg/ml düzeyinde %6.78, 233.5 pg/ml düzeyinde %5.1 ve 976.3 pg/ml düzeyinde %5.3 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 109.6 pg/ml düzeyinde %5.11, 234.1 pg/ml düzeyinde %5.3 ve 999 pg/ml düzeyinde %4,3 olarak hesaplanmıştır.

IL-2 kitine ait okuma aralığı 7.81-500 pg/mL, saptama limit değeri (LoD) 4.69 pg/mL'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 23.64 pg/ml düzeyinde %5.46, 58,38 pg/ml düzeyinde %4.73 ve 217,66 pg/ml düzeyinde %5.19 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 23,12 pg/ml düzeyinde %5.45, 56,78 pg/ml düzeyinde %4.6 ve 226.32 pg/ml düzeyinde %4,11 olarak hesaplanmıştır.

IL-17 kitine ait okuma aralığı 31.25-2000 pg/mL, saptama limit değeri (LoD) 18.75 pg/mL'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 95.2 pg/ml düzeyinde %6.62, 215.1 pg/ml düzeyinde %4.7 ve 996.1 pg/ml düzeyinde %3.8 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 94.9 pg/ml düzeyinde %6.32, 200.4 pg/ml düzeyinde %4.59 ve 990.4 pg/ml düzeyinde %5.1 olarak hesaplanmıştır.

TNF-alfa kitine ait okuma aralığı 6.8-518 pg/ml, saptama limit değeri (LoD) 0.7 pg/mL'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 91 pg/ml düzeyinde %6.6, 526 pg/ml düzeyinde %6.3 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 122 pg/ml düzeyinde %4.5, 431 pg/ml düzeyinde %3.3 olarak hesaplanmıştır.

IL-6 kitine ait okuma aralığı 23.3-2560 pg/ml, saptama limit değeri (LoD) 17 pg/mL'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 147 pg/ml düzeyinde %4.2, 623 pg/ml düzeyinde %4.3 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 114 pg/ml düzeyinde %4.4, 270 pg/ml düzeyinde %5.4 olarak hesaplanmıştır.

IL-10 kitine ait okuma aralığı 20.5-1976 pg/ml, saptama limit değeri (LoD) 1.6 pg/mL'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 86 pg/ml düzeyinde %2.8, 324 pg/ml düzeyinde %3.7 saptanmıştır. Kitin

inter-assay precision CV değerleri 90 pg/ml düzeyinde %2.8, 335 pg/ml düzeyinde %2.7 olarak hesaplanmıştır.

IL-1beta kitine ait okuma aralığı 24-1166 pg/ml, saptama limit değeri (LoD) 0.35 pg/mL'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 127 pg/ml düzeyinde %2.3, 733 pg/ml düzeyinde %1.4 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 120 pg/ml düzeyinde %4.9, 549 pg/ml düzeyinde %2.5 olarak hesaplanmıştır.

Neopterin kitine ait okuma aralığı 1.8-51.5 nmol/L, saptama limit değeri (LoD) 0.7 nmol/L'dir ve kite ait intra-assay precision değerleri korelasyon katsayısı (CV) 3.1 nmol/L düzeyinde %4.3, 43 nmol/L düzeyinde %11.7 saptanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 4.67 nmol/L düzeyinde %8.8, 29.98 nmol/L düzeyinde %13.8 olarak hesaplanmıştır.

### **3.7. İstatistiksel Değerlendirme:**

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Windows 21.0 paket programı kullanılacaktır. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde olarak, ölçek skorları için ortalama ve standart sapma şeklinde hesaplanacaktır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi uygulanacaktır. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösteren iki grup arasındaki ortalama karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda Student-t testi, normal dağılım gstermeyenlerde nonparametrik test olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösteren üç ve üzeri grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA), normal dağılım gstermeyenlerde nonparametrik Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Kategorik özellikteki verilerinin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi ve Fisher Kesin Testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki

ilişkinin yönünü ve düzeyini belirlemek için normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlere Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.



## IV. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular:

Bu çalışmada obsesif kompulsif bozukluk tanısı konulmuş 29 (50,9%) hasta ile psikiyatrik hastalığı olmayan ve geçmişte psikotrop ilaç kullanımı olmayan 28 (%49,1) sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı. ( $p=0,179$ ,  $p=0,198$ )

#### 4.1.1. Yaş:

Hasta grubunda yaş ortalaması  $13,9\pm 1,9$  yıl, kontrol grubunda ise  $13,9\pm 1,9$  yıl idi. Hasta grubunda anne yaş ortalaması  $41,8\pm 5,9$  yıl baba yaş ortalaması  $46,5\pm 6,3$  kontrol grubunda ise sırası ile  $39,9\pm 7,3$  ve  $44,9\pm 7,1$  idi. Mann-Whitney U testinin sonucuna göre gruplar arasında yaş açısından ( $p=0,179$ ) ve anne, baba yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,224$ ,  $p=0,653$ ).

Ayrıca; hastalığın başlangıç yaşı erkeklerde  $12,7\pm 2,05$ ; kızlarda  $12,58\pm 1,73$  olduğu görülmüştür.

#### 4.1.2. Cinsiyet:

Ki-kare testinin sonucuna göre gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,198$ ). (Tablo 1)

**Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet açısından karşılaştırılması**

Cinsiyet	Hasta Grubu N=29 N (%)	Kontrol Grubu N=28 N (%)	P*
Kız	17 (%58,6)	15 (%53,6)	P=0,198
Erkek	12(%41,4)	13 (%46,4)	

\* Ki-kare testi

#### 4.1.3. Gençlerin Öğrenim Durumu ve Okul Başarısı:

Gençlerin OKB grubunda 12'si (%41,4) ortaokul, 17'si (%58,6) lisede iken; kontrol grubununun 13'ü (%46,4) ortaokul, 15' i (%53,6) lisede idi. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,215). (Tablo 2)

**Tablo 2: Hasta ve kontrol grubundaki gençlerin öğrenim durumu açısından karşılaştırılması**

Öğrenim Durumu	Hasta Grubu N=29 N(%)	Kontrol Grubu N=28 N(%)	P*
Ortaokul	12 (%41,4)	13 (%46,4)	P=0,215
Lise	17 (%58,6)	15 (%53,6)	

\*Ki-kare testi



Okul başarısı sosyodemografik formundaki kendilerine göre okul başarılarının nasıl olduğu sorusuyla öğrenildi. Yapılan Ki-kare testinin sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,326$ ). (Tablo 3)

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubundaki gençlerin okul başarısı açısından karşılaştırılması**

Okul Başarısı	Hasta Grubu N=29 N (%)	Kontrol Grubu N=28 N (%)	P*
Çok iyi	9(%31)	12(%42,9)	P=0,326
İyi	11 (%37,9)	10(%35,4)	
Orta	6 (%20,7)	6 (%21,4)	
Kötü	3 (%10,3)	0 (%0,0)	

\*Ki-kare testi

#### 4.1.4. Aile Yapısı:

OKB grubundaki gençlerin 28'ünün (%96,6) anne ve babası birlikte iken 1'inin (%3,4) anne ve babasının boşanmış olduğu belirtilmiştir. Kontrol grubundaki gençlerin 26'sının (%92,9) anne ve babası birlikte iken 2'inin (%7,1) anne ve babasının boşanmış olduğu öğrenilmiştir. Yapılan Fisher's Ki-kare testinin sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,529$ ). (Tablo 4)

**Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının aile yapısı açısından karşılaştırılması**

<b>Medeni Durum</b>	<b>Hasta Grubu N=29 N(%)</b>	<b>Kontrol Grubu N=28 N(%)</b>	<b>P*</b>
<b>Birlikte</b>	28(%96,6)	26(%92,9)	P=0,529
<b>Boşanmış</b>	1 (%3,4)	2 (%7,1)	

\*Fisher's Ki-kare testi

#### **4.1.5. Ebeveynlerin Eğitim Düzeyi:**

OKB tanılı ve kontrol grubundaki gençlerin anne ve babalarının eğitim düzeyleri yapılan Ki-kare testinin sonucuna göre gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,301$ ), ( $p=0,293$ ). (Tablo 5)

**Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının anne ve baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması**

	Anne Eğitim Düzeyi		P*	Baba Eğitim Düzeyi		P*
	Hasta grubu N=29 N(%)	Kontrol Grubu N=28 N(%)		Hasta grubu N=29 N(%)	Kontrol Grubu N=28 N(%)	
<b>İlköğretim</b>	15(51,7%)	10(%35,7)	P=0,301	19(%65,5)	12(%42,9)	P=0,293
<b>Lise</b>	10(34,5%)	14(%50)		4(13,8)	7(%25)	
<b>Yüksek- okul ve üzeri</b>	4(13,8)	4(%13,3)		6(%20,7)	9(%32,1)	

\*Ki-kare testi

#### 4.1.6. Ebeveynlerin Çalışma Durumu:

OKB grubundaki gençlerin annelerinin ve babalarının çalışma durumları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,981$ ), ( $p=0.573$ ). (Tablo 6)

**Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının annelerin ve babalarının çalışma durumu açısından karşılaştırılması**

Çalışma Durumu	Anne		P*	Baba		P*
	Hasta Grubu N=29 N (%)	Kontrol Grubu N=28 N (%)		Hasta Grubu N=29 N (%)	Kontrol Grubu N=28 N (%)	
<b>Çalışıyor</b>	11(%37,9)	12(%42,9)	P=0,981	26(%89,7)	25(%8,7)	P=0.573
<b>Çalışmıyor</b>	18(%62,1)	16(%57,1)		3(%10,3)	3(%10,3)	

\*Ki-kare testi

#### 4.1.7. Ailede Ruhsal Hastalık Varlığı:

OKB grubundaki gençlerin 17'sinde (%58,6) 1. veya 2. derece akrabalarında ruhsal hastalık bulunurken, 12'sinde (%41,4) herhangi bir ruhsal hastalık bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki gençlerin 2'sinin (%3,1) 1. veya 2. Derece yakınlarında ruhsal hastalık bulunurken 26'sında (%96,6) herhangi bir ruhsal hastalık bulunmamaktadır. Yapılan ki kare testinin sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,000). (Tablo 7)

**Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının ailede ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırılması**

Ruhsal Hastalık	Hasta Grubu N=29 N (%)	Kontrol Grubu N=28 N (%)	P*
Var	17(%58,6)	2(%3,1)	<b>P=0,000</b>
Yok	12 (%41,4)	26 (%96,9)	

\*Ki-kare testi

#### 4.2. Hasta ve kontrol grubunun klinik özelliklerine ilişkin bulgular:

##### 4.2.1. Hasta grubunun obsesyon ve kompulsiyon alt gruplarına göre toplam sayı ve cinsiyet dağılımına göre sıralaması

Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Hasta grubunun obsesyon ve kompulsiyon alt gruplarına göre toplam sayı ve cinsiyet dağılımına göre sıralaması**

	Toplam N=29 (%)	Erkek N=12 (%)	Kız N=17 (%)
Yıkama-Temizleme Kompulsiyonu	24(%82,8)	15(%82)	9(%75)
Kontrol Etme Kompulsiyonu	23(%79,3)	13(%76,5)	10(%83,3)
Tekrarlayıcı Törenselle Davranışlar	21(%72,4)	11(%64,7)	10(%83,3)
Sayma Kompulsiyonu	14(%48,3)	6(%35,3)	8(%66,7)
Sıralama Düzenleme Kompulsiyonu	10(%34,5)	4(%23,5)	6(%50)
Biriktirme-Toplama Kompulsiyonu	5(%17,2)	4(%23,5)	1(%8,3)

<b>Aşırı Büyüsel Düşünceler ve Batıl İnançlar</b>	8(%27,6)	2(%11,8)	6(%50)
<b>Diğer İnsanları İçeren Törenselle Davranışlar</b>	13(%44,8)	8(%47,1)	5(%41,7)
<b>Diğer Kompulsiyonlar</b>	13(%44,8)	7(%41,2)	6(%50)
<b>Kirlenme Obsesyonları</b>	<b>26(%89,7)</b>	<b>15(%88,2)</b>	<b>11(%91,7)</b>
<b>Saldırganlık Obsesyonları</b>	10(%34,5)	6(%35,3)	4(%33,3)
<b>Cinsel Obsesyonlar</b>	1(%3,4)	1(%5,9)	0
<b>Biriktirme-Saklama Obsesyonları</b>	5(%17,2)	4(%23,5)	1(%8,3)
<b>Büyüsel Düşünce Batıl İnanç Obsesyonları</b>	<b>13(%44,8)</b>	5(%29,9)	<b>8(%67,7)</b>
<b>Somatik Obsesyonlar</b>	11(%37,9)	<b>8(%47,1)</b>	3(%25)
<b>Dini Obsesyonlar</b>	6(%20,7)	2(%11,8)	4(%33,3)
<b>Diğer Obsesyonlar</b>	<b>13(%44,8)</b>	<b>7(%41,2)</b>	<b>6(%50)</b>

#### 4.2.2. OKB tanılı gençler arasında, Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği Çocuklar için (Ç-YBOCS) Puanlarının karşılaştırılması:

OKB tanılı gençlerde Ç-YBOCS kompulsiyon puanı ortalaması  $13,68 \pm 2,57$ ; Ç-YBOCS obsesyon puanı ortalaması  $13,62 \pm 2,71$ ; Ç-YBOCS toplam puanı ortalaması ise  $27,31 \pm 5,02$  idi. Hastalar Yale Brown toplam puan değerlerine göre hastalık şiddetine göre sınıflandırıldıklarında 6 (%20,7) hasta orta şiddetli, 17 (%58,6) hasta ciddi şiddetli, 6 (%20,7) hasta ise ileri şiddetli olarak dağıldığı gözlemlendi. (Tablo 9)

**Tablo 9: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği Çocuklar için (Ç-YBOCS) Puanlarına göre hastalık şiddeti değerlendirilmesi**

OKB ŞİDDETİ	N (%)
Subklinik	0 (%0)
Hafif	0 (%0)
Orta	6 (%20,7)
Ciddi	17 (%58,6)
İleri	6 (%20,7)

#### **4.2.3. OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile Ç-YBOCS Obsesyon Puanı, Kompulsiyon Puanı ve Toplam Puanı arasındaki ilişki**

OKB tanılı adölesanlarda ilk OKB tanısı aldıkları zaman ile tarafımıza başvurdukları zaman arasında geçen süre (hastalık süresi-ay) ile Ç-YBOCS Obsesyon Puanı, Kompulsiyon Puanı ve Toplam Puanı arasındaki ilişkiyi inceledik. Veriler normal dağılıma uymadığı için spearman korelasyon testi seçildi. Yapılan analizler sonucunda hastalık süresi (ay) ile Ç-YBOCS Obsesyon Puanı ( $r=0,431$ ,  $p=0,02$ ) ve Toplam Puanı ( $r=0,401$ ,  $p=0,031$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. (Tablo 10)

**Tablo 10: OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile Ç-YBOCS Obsesyon Puanı, Kompulsiyon Puanı ve Toplam Puanı arasındaki ilişki**

Hastalık Süresi (Ay)	r	p
Ç-YBOCS Obsesyon Puanı	0,431	<b>0,020</b>
Ç-YBOCS Kompulsiyon Puanı	0,317	0,094
Ç-YBOCS Toplam Puanı	0,401	<b>0,031</b>

Spearman Korelasyon Testi, r: korelasyon katsayısı

#### **4.2.4. Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki**

Ailede ruhsal hastalık varlığı ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişkiyi inceledik. Veriler parametrik dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U Testi uygulandı. Mann-Whitney U Testi yapıldığında hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile bu değerler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). (Tablo 11)

#### **Tablo 11: Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki**

Ç-YBOCS Puanları	Ailede Ruhsal Hastalık Var N=17 ort/ss	Ailede Ruhsal Hastalık Yok N=12 ort/ss	P*
Ç-YBOCS Obsesyon Puanları	13,53±3,06	13,75±2,26	P=0,879
Ç-YBOCS Kompulsiyon Puanları	13,41±2,98	14,08±1,93	P=0,499
Ç-YBOCS Toplam Puanları	26,94±5,79	27,83±3,88	P=0,499

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma



#### 4.2.5. OKB tanılı hastaların ebeveynlerinin sigara kullanımının olup olmaması ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki

OKB hastalarının Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı ile anne ve/veya babalarının sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi inceledik. Veriler parametrik dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U Testi uygulandı. Mann-Whitney U Testi yapıldığında, hasta grubunda ebeveynlerinin sigara kullanımının olup olmaması ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo 12a ve Tablo 12b)

**Tablo 12a: OKB tanılı hastaların annesinde sigara kullanımının olup olmaması ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki**

Ç-YBOCS Puanları	Annede Sigara İçimi Var N=7 ort/ss	Annede Sigara İçimi Yok N=22 ort/ss	P*
Ç-YBOCS obsesyon puanı	14±2,45	13,5±2,84	P=0,672
Ç-YBOCS kompulsiyon puanı	12,71±2,56	14±2,56	P=0,354
Ç-YBOCS toplam puanı	26,71±4,89	27,5±5,17	P=0,862

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma

**Tablo 12b: OKB tanılı hastaların babasında sigara kullanımının olup olmaması ile Ç-YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasındaki ilişki**

Ç-YBOCS Puanları	Babada Sigara İçimi Var N=7 ort/ss	Babada Sigara İçimi Yok N=22 ort/ss	P*
Ç-YBOCS obsesyon puanı	14,18±2,86	13,28±2,65	P=0,465
Ç-YBOCS kompulsiyon puanı	13,18±3,12	14±2,22	P=0,412
Ç-YBOCS toplam puanı	27,3±5,78	27,28±4,69	P=0,982

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma

### **4.3. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal analizlerine ilişkin bulgular:**

#### **4.3.1. Gruplar arası TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 düzeylerinin karşılaştırılması:**

Hasta ve sağlıklı serumlarından elde edilen TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 değerleri parametrik dağılım göstermediği için Mann-Whitney U Testi seçildi. Biyolojik parametrelerden sadece TGF-beta1 istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.002). (Tablo 13)

**Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarının TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 düzeyleri**

	Hasta grubu N=29 ort±SS	Kontrol Grubu N=28 ort±SS	P*
<b>TGF-beta1 (pg/ml)</b>	N=26 167.20±82.98	N=24 216.75±201.78	<b>0.002</b>
<b>TNF-alfa (pg/ml)</b>	N=29 6.56±2.80	N=25 8.13±7.12	0.983
<b>IL-1beta (pg/ml)</b>	N=29 47.93±16.95	N=24 70.12±21,89	0.357
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	N=29 34.67±58.97	N=23 67.08±75.32	0.458
<b>IL-2 (pg/ml)</b>	N=22 86,13±23.87	N=21 113,26±34.98	0.135
<b>IL-10 (pg/ml)</b>	N=29 4,67±2.45	N=27 13,49±5.13	0.877
<b>IL-17 (pg/ml)</b>	N=27 180,66±46.93	N=22 364,06±97.19	0.391

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma

#### **4.3.2. Gruplar arası Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) karşılaştırması**

Hasta ve sağlıklı serumlarından elde edilen Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) değerleri parametrik dağılım göstermediği için Mann-Whitney U Testi seçildi. Gruplar arası Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) karşılaştırıldığında, neopterin (p=0.021), tetrahidrobiopterin (p=0.001), nitrik oksit (0.013) düzeylerinin hasta ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptandı. (Tablo 14)

**Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarının Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin karşılaştırılması**

	<b>Hasta Grubu N=29 ort±ss</b>	<b>Kontrol Grubu N=28 ort±ss</b>	<b>P*</b>
<b>Neopterin (nmol/L)</b>	N=27 9,72±5,57	N=23 7,14±6.78	<b>0.021</b>
<b>Tetrahidrobiopterin (pg/ml)</b>	N=22 148.35±29.13	N=23 177.67±35.87	<b>0.001</b>
<b>Nitrik Oksit (NO) (Umol/L)</b>	N=28 246,28±54.79	N=22 217.89±39.76	<b>0.013</b>

\*Mann-Whitney U Testi

ort/ss:ortalama/standart sapma

#### **4.3.3. Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile sitokin düzeylerinin karşılaştırılması**

OKB hastalarının Ç-YBOCS toplam puanları ile TGF-beta1, TNF-Alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Veriler parametrik dağılıma uymadığı için Spearman Korelasyon testi uygulandı. Korelasyon testi uygulandığında; TGF-beta1 değeri ile Ç-YBOCS toplam puanı arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi. TGF-beta1 düzeyi ile Ç-YBOCS toplam puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $r = -0,124$ ,  $p = 0,032$ ). (Tablo 15)

**Tablo 15: Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile sitokin düzeylerinin karşılaştırılması**

	r	p
<b>TGF-Beta1</b>	-0,124	<b>0,032</b>
<b>TNF-Alfa</b>	0,032	0,915
<b>IL-1beta</b>	0,098	0,326
<b>IL-6</b>	0,081	0,869
<b>IL-2</b>	0,103	0,519
<b>IL-10</b>	0,073	0,367
<b>IL-17</b>	0,020	0,109

Spearman Korelasyon testi, r: korelasyon katsayısı

#### **4.3.4. Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile Neopterin, Tetrahydrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin karşılaştırılması**

OKB hastalarının Ç-YBOCS toplam puanları ile Neopterin, Tetrahydrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Veriler parametrik dağılıma uymadığı için Spearman Korelasyon testi uygulandı. Korelasyon analizi yapıldığında; neopterin, tetrahydrobiopterin ve NO değerleri ile Ç-YBOCS toplam puanı ile arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi. Tetrahydrobiopterin ile Ç-YBOCS toplam puanı arasında negatif korelasyon ( $r = -0,218$ ,  $p = 0,001$ ); Neopterin ve NO ile ise de pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r = 0,352$ ,  $p = 0,002$ ), ( $r = 0,198$ ,  $p = 0,005$ ). (Tablo 16)

**Tablo 16: Hasta grubunun Ç-YBOCS toplam puanları ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeylerinin karşılaştırılması**

	r	p
<b>Neopterin</b>	0,352	<b>0,002</b>
<b>Tetrahidrobiopterin</b>	-0,218	<b>0,001</b>
<b>Nitrik Oksit (NO)</b>	0,198	<b>0,005</b>

Spearman Korelasyon testi, r: korelasyon katsayısı

#### **4.3.5. OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki**

OKB tanılı adölesanlarda ilk OKB tanısı aldıkları zaman ile tarafımıza başvurdukları zaman arasında geçen süre (hastalık süresi-ay) ile serum sitokin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Veriler normal dağılıma uymadığı için spearman korelasyon testi seçildi. Yapılan analizler sonucunda hastalık süresi (ay) ile serum sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 17)

**Tablo 17: OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki**

<b>Hastalık Süresi (Ay)</b>	r	p
<b>TGF-Beta1</b>	-0,204	0,318
<b>TNF-Alfa</b>	0,040	0,836
<b>IL-1beta</b>	0,036	0,855
<b>IL-6</b>	-0,185	0,336
<b>IL-2</b>	0,097	0,666
<b>IL-10</b>	-0,184	0,339
<b>IL-17</b>	0,167	0,406

Spearman Korelasyon Testi, r: korelasyon katsayısı

#### 4.3.6. OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile neopterin, tetrahidrobiopterin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki

OKB tanılı adölesanlarda ilk OKB tanısı aldıkları zaman ile tarafımıza başvurdukları zaman arasında geçen süre (hastalık süresi-ay) ile serum neopterin, tetrahidrobiopterin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Veriler normal dağılıma uymadığı için spearman korelasyon testi seçildi. Yapılan analizler sonucunda hastalık süresi (ay) ile serum neopterin, tetrahidrobiopterin ve nitrik oksit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. (Tablo 18)

**Tablo 18: OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile neopterin, tetrahidrobiopterin ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki**

Hastalık Süresi (Ay)	r	p
Neopterin	0,119	0,597
Tetrahidrobiopterin	-0,262	0,187
Nitrik Oksit	0,252	0,196

Spearman Korelasyon Testi, r: korelasyon katsayısı

#### 4.3.7. Hasta grubundaki çocukların ailelerinde ruhsal hastalık varlığı ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

Ailede ruhsal hastalık olup olması ile TGF-beta1, TNF-Alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 değerleri arasında parametrik dağılım göstermediği için Mann-Whitney U Testi seçildi. Mann Whitney U Testi yapıldığında ise bu değerler ile anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). (Tablo 19)

**Tablo 19: OKB tanılı çocukların ailelerinde ruhsal hastalık varlığı ile sitokin düzeylerinin karşılaştırılması**

	<b>Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Var</b> <b>N=17</b> <b>ort±SS</b>	<b>Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Yok</b> <b>N=12</b> <b>ort±SS</b>	<b>P*</b>
<b>TGF-Beta1</b>	N=15 166,93±67,85	N=11 191,45±97,97	P=0,474
<b>TNF-Alfa</b>	N=17 6,57±2,88	N=12 6,64±2,83	P=0,744
<b>IL-1beta</b>	N=17 54,79±29,97	N=12 54,82±30,57	P=0,711
<b>IL-6</b>	N=17 38,07±70,15	N=12 28,81±40,51	P=0,913
<b>IL-2</b>	N=13 34,74±28,18	N=9 56,72±75,06	P=0,845
<b>IL-10</b>	N=17 5,24±3,03	N=12 3,88±1,45	P=0,347
<b>IL-17</b>	N=16 94,10±105,07	N=11 75,60±98,94	P=0,645

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma

#### **4.3.8. Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit düzeyleri arasındaki ilişki**

Ailede ruhsal hastalık olup olması ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit düzeyleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırdık. Veriler parametrik dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi uygulandı. Mann Whitney U Testi yapıldığında OKB tanılı çocukların ailelerinde ruhsal hastalık olup olması ile bu değerler arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). (Tablo 20)



**Tablo 20: Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit düzeylerinin karşılaştırılması**

	<b>Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Var</b> <b>N=17</b> <b>ort±SS</b>	<b>Ailede Ruhsal Hastalık Öyküsü Yok</b> <b>N=12</b> <b>ort±SS</b>	<b>P*</b>
<b>Neopterin</b>	N=16 10,11±6,66	N=11 9,18±3,66	P=0,753
<b>Tetrahidrobiopterin</b>	N=14 155,21±32,02	N=8 136±21,50	P=0,145
<b>Nitrik Oksit (NO)</b>	N=16 251,30±51,98	N=12 239,40±59,93	P=0,371

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma

#### **4.3.9. OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile sitokin düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması**

OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 değerleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırdık. Veriler parametrik dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi uygulandı. Mann Whitney U Testi yapıldığında OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile bu değerler arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p>0,05). (Tablo 21a ve Tablo 21b)

**Tablo 21a: OKB hastalarında anne sigara içme öyküsü ile sitokin düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması**

	<b>Anne sigara içme öyküsü var N=7 ort±SS</b>	<b>Anne sigara içme öyküsü yok N=22 ort±SS</b>	<b>P*</b>
<b>TGF-Beta1</b>	195.32±78.98	203.55±193.76	P=0,123
<b>TNF-Alfa</b>	7,25,36±3.65	8.13±7.12	P=0,368
<b>IL-1beta</b>	63.21±13.86	72.12±32,67	P=0,954
<b>IL-6</b>	32.21±29,37	58.08±62,13	P00,735
<b>IL-2</b>	85,19±31,29	103,56±82,11	P=0,844
<b>IL-10</b>	6,87±3,46	11,58±6,12	P=0,159
<b>IL-17</b>	175,32±49.71	298,56±123,36	P=0,264

\* Mann-Whitney U Testi, ort/ss: ortalama/standart sapma

**Tablo 21b: OKB hastalarında baba sigara içme öyküsü ile sitokin düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması**

	<b>Baba sigara içme öyküsü var N=11 ort±SS</b>	<b>Baba sigara içme öyküsü yok N=18 ort±SS</b>	<b>P*</b>
<b>TGF-Beta1</b>	189,32±81,36	198,32±125,36	P=0,465
<b>TNF-Alfa</b>	6,35±2,89	9,12±6,53	P=0,438
<b>IL-1beta</b>	46,23±12,63	75,32±41,67	P=0,369
<b>IL-6</b>	35,68±31,28	63,21±58,34	P=0,734

<b>IL-2</b>	79,59±35,37	123,36±81,32	P=0,965
<b>IL-10</b>	6,12±4,12	10,23±5,97	P=0,537
<b>IL-17</b>	185,32±55,94	256,36±112,38	P=0,339

\* Mann-Whitney U Testi,

ort/ss: ortalama/standart sapma

#### 4.3.10. OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması

OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit değerleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırdık. Veriler parametrik dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi uygulandı. Mann Whitney U Testi yapıldığında OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile bu değerler arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p>0,05). (Tablo 22a ve Tablo 22b)

**Tablo 22a: OKB hastalarında anne sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması**

	Anne sigara içme öyküsü var N=7 ort±SS	Anne sigara içme öyküsü yok N=22 ort±SS	P*
<b>Neopterin</b>	10,32±6,63	8,63±6,35	0.945
<b>Tetrahidrobiopterin</b>	152.81±31,29	169.53±45.12	0.236
<b>Nitrik Oksit (NO)</b>	241,53±49,37	219.57±45,32	0.214

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma

**Tablo 22b: OKB hastalarında baba sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeyi ilişkisinin karşılaştırılması**

	<b>Baba sigara içme öyküsü var N=11 ort±SS</b>	<b>Baba sigara içme öyküsü yok N=18 ort±SS</b>	<b>P*</b>
<b>Neopterin</b>	8,34±5,32	7,36±5,11	0,136
<b>Tetrahidrobiopterin</b>	162,55±39,78	183,65±73,25	0,398
<b>Nitrik Oksit (NO)</b>	201,36±63,45	201,53±62,48	0,473

\* Mann-Whitney U Testi

ort/ss: ortalama/standart sapma

## V. TARTIŞMA

TNF-alfa sistemik inflamasyonda görevli bir hücre sinyalizasyon proteini ve akut faz reaksiyonlarında ve inflamatuvar süreçlerin erken aşamalarında görev almaktadır. Bu süreçte T hücrelerinin aktivasyonuna yardımcı uyaran olarak görev yapmakla birlikte IL-2, interferon- $\gamma$  reseptörleri, IL-1 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinler ve IL-8 gibi proinflamatuvar kemokinlerin salınımını indükler (120). TNF-alfa ile yapılan psikiyatrik çalışmalarda; depresyon hastalarında TNF-alfa düzeyinin muhtemelen artan stres düzeyine bağlı olarak arttığını göstermiştir (121, 122). Bazı çalışmalar ise majör depresif bozukluk hastalarında tam tersi olarak bu sitokin düzeyinde azalma olduğunu belirtmişlerdir (123). 2017 yılında yapılan bir metaanalizde ise majör depresif bozukluk hastaları ve kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeyleri açısından MDB hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (124). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluk tanılı çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik saptanmıştır (125). Tik bozukluğu tanılı çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (126). Çalışmamızda OKB hastaları ve kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeylerinin anlamlı olarak farklı olmadığı; fakat kontrol grubuna göre OKB hastalarında görece olarak daha düşük olduğu saptandı. Primer rolü immün hücrelerin regülasyonu olması nedeni ile TNF-alfa ve OKB ilişkisini araştıran çalışmaları incelediğimizde 8 çalışma periferik kanda ,4 çalışma ex vivo uyarılmış hücre yöntemi ile yapıldığı görüldü. OKB hastalarında periferik kanda TNF-alfa düzeyinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcutken (127-130) ; anlamlı düzeyde artış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (113)(131-134). 2013 yılında ve 2019 yılında yapılan iki metaanaliz sonucunda TNF-alfa seviyesinde OKB ve kontrol grubunu arasında bir fark olmadığını göstermiştir

(112)(135). Çalışmamızda bulduğumuz OKB hastalarında kontrol grubuna göre TNF-alfa düzeyindeki düşüklüğün muhtemelen hastalığın stres düzeyine etkisi ve sonucu olarak artan kortizol seviyesine bağlı immun sistem hücre düzeyi ve sitokin seviyesinde azalma ile uyumlu olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (128).

IL-1beta aktive makrofajlar tarafından üretilen diğer bir sitokindir. Etkileri, TNF- $\alpha$ 'ya benzerdir ve aynı zamanda T hücrelerinin aktive edilmesinde önemli bir rolü vardır. IL-1beta'nın yaygın olarak incelendiği bir diğer psikiyatrik hastalık majör depresif bozukluktur. Major depresif bozukluk tanılı hastalar ve kontrol grubuyla yapılan proinflatuar sitokin düzeyleri ile ilgili çalışmaları inceleyen en güncel metaanalizde IL-1beta düzeyi ile depresyon arasında bir ilişki saptanmadığını belirtmişlerdir (136). Çalışmamızda OKB hastalarında IL-1beta düzeyi daha düşük gözlemlendi fakat her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Çalışmamızın bu sonuçlarıyla benzerlik gösteren başka çalışmalar da vardır (113)(128). OKB hastalarında kontrol grubuna kıyasla IL-1beta düzeyini anlamlı olarak düşük bulan çalışmalar mevcutken (130) ; anlamlı olarak yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur (134). Bazı çalışmalarda ise IL-1beta düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bulmasa da kontrol grubuna göre yüksek saptayan çalışmalara da rastlanmıştır (137). 2013 yılında yapılan bir metaanalizde OKB hastalarında kontrol grubuna göre IL-1beta düzeyini daha düşük bulmuşken (112) ; 2019 yılında yapılan bir metaanalizde ise IL-1beta düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur (135). Bizim çalışmamız bu anlamda güncel metaanalizle uygunluk göstermektedir. IL-1beta düzeyindeki düşüklüğün muhtemelen hastalığın stres düzeyine etkisi ve sonucu olarak artan kortizol seviyesine bağlı immun sitem hücre düzeyi ve sitokin seviyesinde azalma ile uyumlu olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (128). Çalışmalardaki bu değişken sonuçların özellikle IL-1beta nın proinflatuar yolakta rol almasına

rağmen antinflamatuar yolakta da rol almasından kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir (112).

IL- 6 T lenfositler ve makrofajlar tarafından üretilen, B hücre proliferasyonunu ve antikor üretimini ayrıca T hücrelerinin maturasyonunu sağlayan sistemik inflammatuar yanıtta rol olan bir sitokindir (138). OKB ve inflammatuar sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda en çok araştırılan sitokinlerden biri IL-6'dır. Ayrıca, IL-6'nın yaygın olarak incelendiği bir diğer psikiyatrik hastalık da majör depresif bozukluktur. Depresyonu olan adolesanlarla yapılan bir çalışmada plazma IL-6 düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptanırken (139) ; adolesanlarla yapılan başka bir çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (140). 2017 yılında yapılan bir metaanalizde ise majör depresif bozukluk hastaları ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri açısından MDB hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (124). Tik bozukluğu tanılı çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (126). Çalışmamızda OKB hastalarında kontrol grubuna göre IL-6 düzeyi daha düşük gözlemlendi fakat her iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Literatürdeki OKB ile IL-6 ilişkisini araştıran çalışmalarını incelediğimizde 7 çalışmanın periferik kanda, 4 çalışmanın ise ex vivo uyarılmış hücre yöntemi ile yapılmış olduğunu gördük. İn vivo çalışmalarda OKB grubunda kontrol grubuna kıyasla IL-6 düzeyini istatistiksel olarak yüksek saptayan çalışmalar mevcutken (114)(128, 132, 133, 137) ; istatistiksel olarak düşük saptayan çalışmalar da mevcuttur (134, 141). Ex vivo çalışmalarda ise OKB grubunda IL-6 seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (127, 142). 2019 yılında yapılan OKB ve proinflammatuar sitokin düzeylerini inceleyen bir metaanalizde IL-6 düzeyiyle herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (135). Çalışmalardaki bu değişken sonuçların özellikle IL-6'nın proinflammatuar yolakta rol almasına rağmen antiinflammatuar yolakta da rol almasından kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir (112). Çalışmamızda

özellikle proinflamatuvar kaskatın ilk aşamalarında yer alan TNF-alfa, IL-6 ve IL-1beta'nın OKB grubunda anlamlı farklılık olmasa da daha düşük düzeyde izlenmesini IL-6'nın santral sinir sisteminde hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklanmış olabilir; çünkü IL-6'nın, IL-1beta ve TNF-alfa p55 reseptör antagonisti olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (143, 144).

IL-2, T helper hücreleri tarafından üretilir. T hücreleri için ana büyüme faktörüdür, NK hücreleri ve monositleri aktive edebilir (145). IL-2 seviyesi ile OKB ilişkisini araştıran fazla sayıda araştırmaya rastlanmamıştır. Fakat IL-2 düzeyi, OKB ile kıyaslandığında majör depresif bozukluk hastalarında daha çok incelenmiş ve bir çalışmada majör depresif bozukluk tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek IL-2 seviyeleri olduğu saptanmıştır (122). 2017 yılında yapılan bir metaanalizde ise majör depresif bozukluk hastaları ve kontrol grubu arasında IL-2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (124). Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluk tanılı çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında IL-2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüklük saptanmıştır (125). Yaygın Anksiyete Bozukluğu(YAB) tanılı yetişkinler ve sağlıklı kontrol grupla yapılan bir çalışmada katılımcılardan elde edilen kültürlerde in vitro olarak T hücre aktivasyonu sonucu IL-2 düzeyleri YAB tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (146). Çalışmamızda IL-2 seviyesinin OKB hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı fakat OKB grubunda daha düşük olduğu gözlemlendi. Literatür incelendiğinde, OKB hastalarında kontrol grubuna göre IL-2 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulan çalışma olduğu gibi (127) , istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da kontrol grubuna göre yüksek çıkan çalışma (137) ve IL-2 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düşük saptayan çalışmaya da rastlanmıştır (134).



IL-10, aktive edilmiş makrofajlar ve Th2 hücreleri tarafından üretilir. Bu ağırlıklı olarak inhibitör bir sitokindir. IFN-γ'nın Th1 hücreleri tarafından üretimini inhibe eder, böylece bağışık yanıtı Th2 yönüne kaydırır (147). Literatüre bakıldığında IL-10 düzeyi ile en çok çalışılan psikiyatrik hastalık majör depresif bozukluk olduğu görülmüştür. 2017 yılında yapılan bir metaanalizde IL-10 düzeylerinin kontrol gruplarına göre majör depresif bozukluk tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (124). 2019 yılında yapılan bir metaanalizde ise IL-10 düzeyleri ile MDB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (136). Yaygın Anksiyete Bozukluğu(YAB) tanılı yetişkinler ve sağlıklı kontrol grupla yapılan bir çalışmada katılımcılardan elde edilen kültürlerde in vitro olarak T hücre aktivasyonu sonucu IL-10 düzeyleri YAB tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (146). Çalışmamızda OKB hastalarında IL-10 seviyesini kontrol grubuna göre daha düşük gözlemlendi fakat istatistiksel olarak bir anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde, OKB ve IL-10 seviyelerini inceleyen çalışmalara bakıldığında çeşitli sonuçlarla karşılaştık. Kontrol grubuna göre OKB hastalarında IL-10 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptayan çalışma olduğu gibi (133) istatistiksel olarak anlamlı düşük saptayan çalışma (134) olduğu da görülmüştür.

IL-17, yaklaşık 150 amino asit uzunluğunda bir proinflamatuvar sitokindir. IL-17 ailesi, dizi homolojisini paylaşan ancak doku ekspresyonuyla farklılaşan altı üyeyi kapsar. IL-17, Th17 hücreler tarafından üretilir ve aşırı ekspresyonu multipl skleroz, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (148). IL-17 düzeyinin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Multiple Sklerosis, Alzheimer ve MDB ile ilişkili olduğu ve bu hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (149). 2017 de yapılan bir metaanalizde ise MDB tanılı çocuklarla kontrol grubu arasında IL-17 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığı görülmüştür (124). Yaygın

Anksiyete Bozukluğu(YAB) tanılı yetişkinler ve sağlıklı kontrol grupla yapılan bir çalışmada katılımcılardan elde edilen kültürlerde in vitro olarak T hücre aktivasyonu sonucu IL-17 düzeyleri YAB tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (146). Tik bozukluğu tanılı çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında IL-17 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (126). Literatürde IL-17 seviyeleri ile OKB ilişkisini inceleyen çok çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda IL-17 seviyesini OKB li gençlerde kontrol grubuna göre daha düşük gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Literatür tarandığında, OKB'li adolesanlarda IL-17 seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptayan çalışma olduğu gibi (114), çalışmamızla uyumlu olarak IL-17 düzeyinin OKB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre düşük olan fakat istatistiksel olarak anlamlı saptamayan bir çalışma olduğunu da gördük (113).

TGF-beta1, T hücreleri ve diğer hücre türleri tarafından üretilir. Esas olarak inhibitör bir sitokindir. T hücrelerinin çoğalmasını ve makrofaj aktivasyonunu inhibe eder (150). TGF-beta1 düzeyleri, psikiyatrik hastalıklardan en çok MDB ile ilişkisi araştırılmış olup depresyonu olan hastalarda bu sitokinin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (151) ; ayrıca yapılan bir çalışmada antidepresan tedavi sonrası hastalarda TGF1 beta düzeyinde artış olduğunu bu durumun tedavi ile azalan stres düzeyi ile ilişkili olabileceğini ve hastalık stresi ile TGF-beta1 seviyelerinin negatif korele olabileceğini belirtmişlerdir (152). 2017 de yapılan bir metaanalizde ise MDB tanılı çocuklarla kontrol grubu arasında TGF-beta1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığı görülmüştür (124). 2016 yılında Şizofreni hastaları ile yapılan bir derlemede TGF- $\beta$  düzeyinin şizofreninin akut alevlenmesi için bir durum belirteci olduğunu ve TGF-  $\beta$ 'nin psikoz için değerli bir belirteç olabileceğini göstermiştir (153). Otizm spektrum bozukluğu(OSB) tanılı çocuklarla sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan TGF- $\beta$ 1 düzeylerini

karşılaştıran bir çalışmada, OSB'li grupta TGF- $\beta$  düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandığı ve OSB şiddeti ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (154). Çalışmamızda TGF-beta1 seviyesini OKB li gençlerde kontrol grubuna göre daha düşük gözlemlendiği ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Literatürde OKB ile TGF-beta1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen sadece bir çalışmaya rastlanmış olup, OKB tanılı gençlerde TGF-beta1 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptanmadığı raporlanmıştır (113).

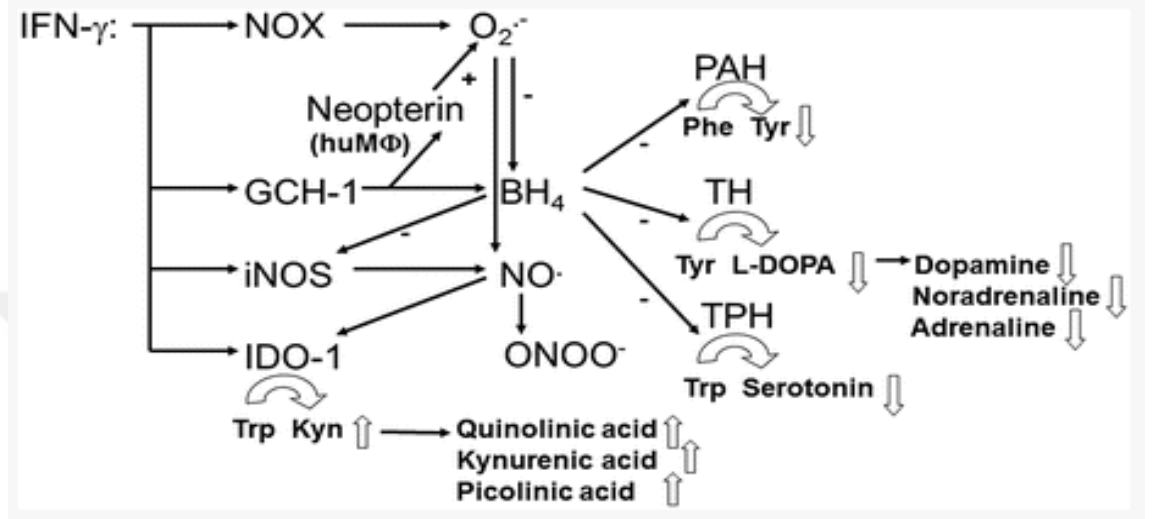
Hipotezimizden farklı olarak sitokin düzeylerinin OKB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanma nedenleri, literatürdeki çoğu çalışmanın erişkin hastalarda yapılmış olması ve sitokin üretiminin çocuklarda erişkinlerden farklılık gösterebileceği ve bu yüzden erişkinlerden elde edilen bulguların çocuklarda geçerli olmayabileceği (155), bir çok çalışmada komorbiditenin dışlanmaması ve muhtemelen OKB'nin, stres düzeyine etkisi ve sonucu olarak artan kortizol seviyesine bağlı olarak immun sistem hücre düzeyleri ve sitokin seviyelerinde azalma ile sonuçlanabileceği şeklinde düşünülmüştür (128).

Çalışmamız, literatürdeki ilgili çalışmalardan farklı olarak IL-2, IL-17 ve TGF-beta1 düzeylerini incelemiştir. Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde çalışmamızda OKB ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki güncel metaanalizlerle uyumludur. Çalışmamız, OKB hastalarında TGF-beta1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu belirten ilk yayındır. Çalışmamızdaki IL-2, IL-17 ve TGF-beta1 ile ilgili bulgularımızın literatüre yapacağı katkı ile ileriki yıllarda yapılacak çalışmalara yol göstereceğini düşünüyoruz.

Nitrik oksit, yüksek yapılı canlılarda çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Bu lipofilik serbest

radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NOS'ın birçok izoformu tanımlanmıştır. NO, merkezi ve periferik sinir sisteminde hem bir nörotransmitter hem de oksijen radikali olması nedeni ile nöro-psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi iki yönlü olabilmektedir. NO, noradrenalin ve dopamin salınımları, hafıza ve öğrenme, şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi bazı patolojilerin fizyopatolojilerinde yer alan önemli bir faktördür (15). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada NO seviyelerinin hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (156). NO seviyesindeki artış ile ilişkilendirilen diğer nöropsikiyatrik hastalıklar ise Bipolar Bozukluk, MDB ve Alzheimer Hastalığı'dır (157-159). Otizm tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol gruba göre serum NO seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (160). Çalışmamızda literatürdeki güncel metaanaliz ve çalışmalarla uyumlu olarak NO seviyesinin OKB grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gözlemlendi (117) (161). Yetişkin OKB tanılı hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise plazma NO düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırmalı incelenmiş olup OKB hastalarında plazma nitrat düzeyleri kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği puanları ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı ve pozitif korelasyon göstermiştir (119). Yetişkin OKB hastalarıyla yapılan çalışmalar, spesifik oksidan olan malondialdehit ve nitrik oksit düzeylerinin arttığını göstermiştir (162). Başka bir çalışmada ise NO yapımında rol alan NOS polimorfizmindeki değişimin OKB hastalarında daha çok izlendiği gösterilmiştir (116). OKB hastalarında oksidatif stres düzeyinin arttığını bununla ilgili olabilen NO seviyesinin bu hastalarda daha yüksek izlendiği birçok çalışmada bahsedilmiştir, çalışmamızdaki NO düzeylerinin OKB hastalarında anlamlı artış göstermesinin bir nedeni olarak bu düşünülmüştür (161). Diğer neden olarak da, olası artmış IFN-gama ya da neopterin düzeylerinin NADPH-oksidad (NOX) ile süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) gibi

reaktif oksijen türlerinin artmasına sebep olması ve dolayısıyla NO düzeyleri artırması olabileceği düşünülmüştür (163). (Resim 1)

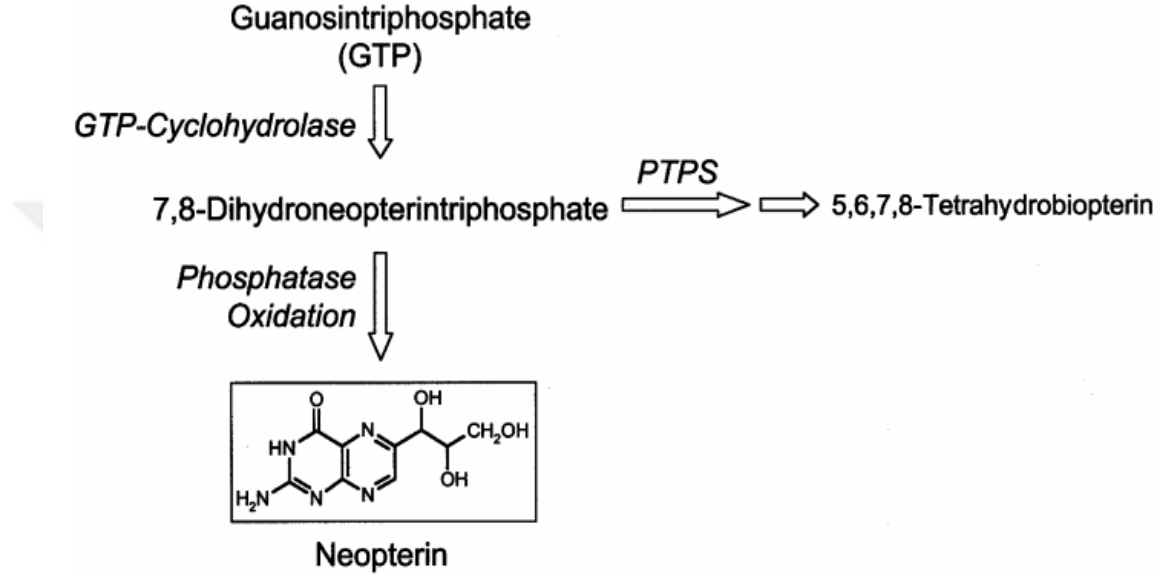


**Resim 1:** Kronik inflamasyon sonucu artan IFN-gama düzeyleri hem direkt olarak iNOS üzerinden NO yapımını artırmakta hem de NADPH-oksidadaz (NOX) üzerinden süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ) oluşmasına ve NO ile tepkime vermesine neden olarak oksidatif stresi artırmaktadır (163).

Neopterin, guanozin trifosfattan üretilmektedir. Guanozin trifosfat'tan, GTP-siklo hidrolaz I enzimi aktive olduğunda, çeşitli türlerdeki (fibroblast veya endotelial hücreler gibi) birçok hücrede tetrahidrobiopterin ve kısıtlı miktarda neopterin türevleri oluşur. İnterferon-gamma ( $IFN-\gamma$ ), T hücrelerinin uyarılma derecesine bağlı olarak salınmaktadır ve siklo hidrolaz I enzimini en efektif uyaran sitokindir. Bu nedenle neopterin hücre aracılı immün yanıtın biyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir. Neopterin düzeyindeki artış enfeksiyöz hastalıkların tanısında ve prognoz tayinde kullanılmaktadır (164). EBV, CMV, HIV gibi enfeksiyöz hastalıklar dışında, hematolojik, akciğer, kolon gibi malign kanserlerde, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Wegener Granülomatozis gibi romatolojik hastalıklarda, kardiyovasküler hastalıklarda, Alzheimer demansı, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif

hastalıklarda serum ve üriner neopterin düzeylerinin yükseldiği çalışmalarda gösterilmiştir (165). Literatürde neopterin düzeyi ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran fazla sayıda çalışma yoktur. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda yapılan bir çalışmada neopterin seviyesinin OSB tanılı çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (166). Bipolar Bozukluk (BB) tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada neopterin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (167). Çalışmamızda OKB grubunda kontrol grubuyla kıyasladığımızda neopterin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarında neopterin seviyesinin kontrol grubu ile anlamlı olarak farklı olmadığını fakat immün sistemi baskılamak amacı ile yapılan deksametazon supresyon testi sonrası neopterin seviyesinde anlamlı azalma olduğunu bulmuş, ayrıca aynı çalışmada yazarlar OKB hastalarını iki gruba ayırmış ve depresyonun eşlik ettiği grupta neopterin seviyesinin daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir (115). Ayrıca bu yolda bulunan Tetrahidrobiopterin (BH4), fenilalaninin tirozine dönüştürülmesi ve tirozin ve triptofanın hidrosilasyonu, serotonin (5-HT), nöradrenalin (NA) ve dopamin (DA) oluşumunda hız sınırlayıcı adımlar için temel kofaktördür (90). Ayrıca, nörotransmitterlerin sinir terminallerinden presinaptik salınımını düzenlemede önemli bir role sahiptir (85). Literatüre baktığımızda OKB ile BH4 düzeylerinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. OKB dışında araştırıldığı psikiyatrik hastalıklar incelenecek olursa, yetişkin şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında BH4 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptandığı belirtilmiştir (168). Çalışmamızda BH4 seviyesinin OKB grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlemlendi. Neopterin ve tetrahidrobiopterin düzeyindeki bu anlamlı değişikliğin OKB hastalarında görülmesinin olası nedenlerden ilki, bu yolağın en büyük uyararı olan IFN-gama'nın OKB hastalarında artmış olabileceğidir; fakat çalışmamızda bu sitokin düzeyi çalışılmamıştır. İkincisi de, 6-piruvoil-tetrahydropterinsentaz (PTPS) eksikliği de BH4 sentezinin

azalmasına, neopterin sentezinin artmasına sebep olabileceğidir (169); fakat çalışmamızda bu enzim düzeyi çalışılmamıştır. (Resim 2)



**Resim 2:** İnsan monositlerinde / makrofajlarında 6-piruvoyl-tetrahydropterinsentaz (PTPS) eksikliği, BH<sub>4</sub> sentezinin azalmasına, Neopterin sentezinin artmasına neden olmaktadır (169).

## VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

### 6.1. Araştırmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları:

Bu araştırmanın güçlü yanları; OKB tanısı olan hasta grubunun aktif hastalık döneminde olmaları ve henüz psikotrop ilaç başlanmayan olgulardan oluşmasıdır. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grubunun oluşturulmasında eşlik eden psikiyatrik ve medikal hastalıklar titizlikle dışlanmış olması ve böylece elde edilen homojen bir OKB grubundan ayrıntılı şekilde klinik veri toplanmış olmasıdır. Ayrıca; OKB ve inflamasyon ile ilgili literatüre katkı sağlayacak genişlikte proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeyinin çalışılması, proinflamatuvar sitokinlerin hem aktivatör hem de inhibitör olanlarının çalışılması, literatürde az sayıda çalışmaya konu olmuş olan TGF-beta1 ve IL-17 'nin çalışılmış olması, daha önce OKB ile ilişkisi adölesanlarda araştırılmamış olan neopterin ve tetrahidrobiopterin düzeylerinin araştırılması ve elde ettiğimiz sonuçların güncel metaanalizlerle uyumlu olması, hasta grubunda proinflamatuvar sitokin ve tetrahidrobiopterin, neopterin, NO düzeylerinde değişikliğe yol açabilecek komorbid fiziksel ve ruhsal hastalık, sigara, alkol ve ilaç kullanımının dışlanmış olmasıdır.

Çalışmamızın zayıf yönleri ise; hasta ve sağlıklı grubun sayıca düşük oluşu, tetrahidrobiopterin'in ko-faktör olduğu OKB etyolojisinde rol alan serotonin, dopamin gibi nörotransmitter düzeylerinin ölçülmemiş olması ve hasta ve kontrol grubu arasında serum kortizol, IFN-gama ve 6-piruvoil-tetrahydropterinsentaz (PTPS) enzim düzeylerinin ölçülmemiş olmasıdır.



## 6.2. Sonuçlar:

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında öğrenim durumu ve okul başarısı açısından anlamlı olarak farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında ebeveynlerin medeni durumu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında anne ve babaların eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında ebeveynlerin çalışma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Ailede ruhsal hastalık varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı.

Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile -YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile -YBOCS Obsesyon Puanı ve Toplam Puanı arasında pozitif korelasyon saptandı.

OKB tanılı hastaların ebeveynlerinin sigara kullanımının olup olmaması ile -YBOCS obsesyon puanı, kompulsiyon puanı ve toplam puanı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında TGF-beta1 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı.

Gruplar arası Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit (NO) düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptandı.

Hasta grubunda TGF-beta1 düzeyi ile Ç-YBOCS toplam puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Hasta grubunda Tetrahidrobiopterin ile Ç-YBOCS toplam puanı arasında negatif korelasyon; Neopterin ve NO ile ise pozitif korelasyon saptanmıştır.

OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı olarak ilişki saptanmadı.

OKB tanılı adölesanlarda hastalık süresi ile neopterin, tetrahidrobiopterin ve nitrik oksit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hasta grubundaki çocukların ailelerinde ruhsal hastalık varlığı ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık varlığı ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile sitokin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

OKB hastalarında anne ve baba sigara içme öyküsü ile Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

### 6.3. Öneriler:

Çocuk ve ergenlerde OKB ile inflamasyon ve neopterin, tetrahidrobiopterin ve nitrik oksit arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yeni tedavi yollarının geliştirilmesi ve hastalığın altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların anlaşılmasında inflamatuvar süreçler ve neopterin, tetrahidrobiopterin, nitrik oksit düzeyleri önemli bir yer tutmaktadır.

İlerleyen zamanlarda, adölesanlarda daha büyük örneklemlerle çalışmaları OKB ve inflamatuvar süreçler ve neopterin, tetrahidrobiopterin, nitrik oksit düzeylerinin araştırılması önerilmektedir.

OKB'li hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında inflamatuvar süreçler ve neopterin, tetrahidrobiopterin, nitrik oksit düzeylerinin serotonin, dopamin gibi nörotransmitter düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

OKB'li hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında inflamatuvar süreçler ve neopterin, tetrahidrobiopterin, nitrik oksit düzeylerinin kortizol düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

OKB'li hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında inflamatuvar süreçler ve neopterin, tetrahidrobiopterin, nitrik oksit düzeylerinin IFN-gama düzeyi ile ilişkisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

BH4, Neopterin yolağında önemli rolü olan 6-piruvoyl-tetrahidropterin sentaz (PTPS) enzim düzeylerinin de incelenmesi önerilmektedir.

## VII. ÖZET

### OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK HASTALARDA İNFLAMASYON-NEOPTERİN-TETRAHİDROBİOPTERİN YOLAĞI VE NİTRİK OKSİT (NO) DÜZEYLERİ

**Amaç:** Obsesif Kompulsif Bozukluğun altında yatan biyolojik mekanizmalar hala yeterince aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 ve neopterin, tetrahidrobiopterin, nitrik oksit (NO) düzeylerini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya obsesif kompulsif bozukluğu olan (ilaç kullanmayan) 29 hasta ile 28 sağlıklı kontrol alındı. Serum TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 ve neopterin, tetrahidrobiopterin, nitrik oksit (NO) düzeyleri ELİSA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** OKB tanılı adölesanlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalar incelendiğinde; OKB grubunda kontrol grubuna göre serum TGF-beta1 ( $p=0,002$ ) ve Tetrahidrobiopterin ( $p=0,001$ ) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, Neopterin ( $p=0,021$ ), ve Nitrik Oksit ( $p=0,013$ ) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu sonuçlar, inflamatuvar sitokinlerin ve neopterin, tetrahidrobiopterin, NO düzeylerinin obsesif kompulsif bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin aydınlatılması için adölesan yaş grubu ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, adölesan, inflamasyon, Sitokin, TGF-beta1, Neopterin, Tetrahidrobiopterin, Nitrik Oksit

**Destek:** Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2018-207)

## VIII. İNGİLİZCE ÖZET:

### INFLAMMATION-NEOPTERIN-TETRAHYDROBIOPTERIN PATHWAY AND NITRIC OXIDE (NO) LEVELS IN ADOLESCENTS WITH OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

**Aim:** The underlying biological mechanisms obsessive compulsive disorder are still poorly understood. In this study, we aimed to compare levels of serum TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 and neopterin, tetrahydrobiopterin, nitric oxide (NO) levels in patients with obsessive compulsive disorder and healthy controls.

**Method:** Twenty-nine patients with obsessive compulsive disorder (medication-free) and 28 healthy controls were included in the study. Serum TGF-beta1, TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-2, IL-10, IL-17 and neopterin, tetrahydrobiopterin, nitric oxide (NO) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** As a result of the comparison between obsessive compulsive disorder and control group; Serum TGF-beta1 ( $p = 0.002$ ) and Tetrahydrobiopterin ( $p = 0.001$ ) levels were significantly lower, Neopterin ( $p = 0.021$ ) and Nitric Oxide ( $p = 0.013$ ) levels were significantly higher in the OCD group compared to the control group.

**Conclusion:** These results suggest that inflammatory cytokines and neopterin, tetrahydrobiopterin, NO levels may be implicated in the pathophysiology of obsessive compulsive disorder. More study with the adolescent age group is needed to clarify this relationship.

**Keywords:** Obsessive Compulsive Disorder, Adolescent, Inflammation, Cytokine, TGF-beta1, Neopterin, Tetrahydrobiopterin, Nitric Oxide

**Support:** Supported by Scientific Research Projects Commission of Manisa Celal Bayar University (Project no: 2018-207)

## IX. EKLER

**Ek 1:**

### **SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU:**

Aşağıdaki soruları okuyunuz ve sizin için doğru olan seçenekleri daire içine alarak; açıklama istenen sorularda ise yazarak yanıt veriniz.

**Adınız-Soyadınız:**

**Tarih:**

**1) Doğum tarihiniz:** ...../...../.....

**2) Doğum yeriniz:** .....

**3) Yaşadığınız semt ve il:** .....

**4) Cinsiyetiniz:**

1. Erkek      2. Kadın

**5) Öğrenim durumu: kaçınıcı sınıfa devam ediyorsunuz:**

1. Okur-yazar değil

2. İlkokul

3. Ortaokul

4. Lise

**6) Anne ve Babanız**

1. Birlikteler

2. Boşandılar

3.Boşanmadılar ancak ayrı yaşıyorlar

4.Annem vefat etti

5.Babam vefat etti

6.Annem ve babam vefat etti

**7) Annenizin yaşı:**

**8) Babanızın yaşı:**

**9) Babanızın öğrenim durumu:**

1.Hiçbir okul mezunu değil 2.İlkokul mezunu 3.Ortaokul mezunu

4. Lise mezunu 5. Yüksek okul mezunu 6. Üniversite mezunu

7. İleri eğitim görmüş (mastır, doktora)

**10) Annenizin öğrenim durumu:**

1.Hiçbir okul mezunu değil 2.İlkokul mezunu 3.Ortaokul mezunu

4. Lise mezunu 5. Yüksek okul mezunu 6.Üniversite mezunu

7.İleri eğitim görmüş (mastır, doktora)

**11) Babanızın mesleği:**

1.İşçi 2.Esnaf/Tüccar 3.Memur 4.Çiftçi 5.Serbest meslek (doktor, avukat vb)

**12) Annenizin mesleği:**

1.İşçi 2.Esnaf/Tüccar 3.Memur 4.Çiftçi 5.Serbest meslek (doktor, avukat vb)

**13) Kardeş sayısı (toplam):**

.....

**14) Kimlerle yaşıyorsunuz?**

1. Anne-Baba 2.Kardeş 3 Akraba 4. Arkadaş 5. Diğer: .....

**15) Okul başarınız size göre nasıl?**

1.Çok iyi 2. İyi 3.Orta 4.Kötü 5.Çok kötü

**16) Bulduğunuz yere başka bir yerden göç ederek mi geldiniz?**

1. Evet 2. Hayır

**17) Şimdiye kadar herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı aldınız mı?**

1. Evet 2. Hayır

**18) Bilinen herhangi bir hastalığınız (fiziksel veya ruhsal) var mı?**

1. Evet 2. Hayır

Yanıt evet ise; hastalığınızı, en son ne zaman psikiyatrik başvuru yaptığınızı ve psikiyatrik ilaç tedavisi alıp almadığınızı belirtiniz:

.....  
.....

**19) Son 1 ay içerisinde herhangi (psikiyatrik ya da diğerleri) bir ilaç kullandınız mı?**

1.Evet 2.Hayır

Yanıtınız evetse kullandığınız ilacın adını ve süresini belirtiniz: .....

**20) Son 1 ay içerisinde gribal enfeksiyon, ateş benzeri herhangi bir enfeksiyöz rahatsızlık geçirdiniz mi?**

1. Evet 2. Hayır

**21) Herhangi bir alışkanlığınız var mı?**

1. Sigara 2. Alkol 3. Madde

**22) Sigara, alkol ya da madde kullanıyorsanız en son ne zaman aldınız?**

.....

**23) Ailenizde ruhsal/psikolojik rahatsızlığı olan var mı?**

1. Evet 2. Hayır

Evetse kimin/kimlerin ne rahatsızlığı var?

(Açıklayınız).....

.....



**24) Ailenizde ve sizde önemli bir tıbbi rahatsızlık var mı?**

1. Evet 2. Hayır

Evetse kimin/kimlerin ne rahatsızlığı var?

(Açıklayınız).....  
.....

**25) Ailenizde (anne ve babanızda) sigara, alkol veya madde kullanımı var mı?**

1. Evet 2. Hayır

Evetse kim/kimler ne kullanıyor?

(Açıklayınız).....  
.....

Ek-2:

## Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ)

Adı, soyadı:

Tarih:

Doğum tarihi:

Tanı:

### ÇY-BOKÖ KOMPULSİYON TARAMA LİSTESİ

Bütün uyanları işaretleyin. (" \* " ile işaretlenen maddelerin, OKB' a özgü olup olmadıkları kesin değildir.)

### YIKAMA/ TEMİZLEME KOMPULSİYONLARI

Şimdi Geçmişte

\_\_\_\_\_ Uzun uzun, sık sık veya belli bir sırayla el yıkama.

\_\_\_\_\_ Uzun uzun, sık sık veya belli bir sırayla duş, banyo, diş fırçalama, kendine çeki düzen verme ve tuvalet temizliği alışkanlıkları. Örneğin tuvalette, banyoda saatler geçirmek, sırası bozulduğunda tüm işlemi baştan yapmak.

\_\_\_\_\_ Kişisel veya önemli eşyalarını çok fazla temizleme. Örneğin oyuncakların, kıyafetlerin, okul gereçlerinin (kalem, defter gibi) veya lavabo, tuvalet, yer, masa üstü ve mutfak aletlerinin aşırı derecede temizlenmesi.

\_\_\_\_\_ Kirlenmeye neden olacak diğer maddelerle teması önlemek için önlem almak veya bu maddeleri ortadan kaldırmak/kaldırtmak. Örneğin aile üyelerinden böcek ilaçlarını, çöpü, gaz bidonunu, çiğ eti, boyaları, ilaç dolabındaki ilaçları veya evdeki kedinin çöpünü kaldırmalarını istemek. Kaçınmadığı durumlarda eldiven kullanmak.

\_\_\_\_\_ Diğer (tanımlayın) \_\_\_\_\_

### KONTROL ETME KOMPULSİYONLARI

\_\_\_\_\_ Kilitleri, oyuncakları, okul kitap ve gereçlerini, elektrikli ev aletlerini kontrol etme.

\_\_\_\_\_ Yıkama, giyinme veya soyunma ile ilgili kontrol etme.

\_\_\_\_\_ Başkalarına zarar verip vermediğini/vermeyeceğini kontrol etme.

Örneğin farkında olmadan birine zarar verip vermediğini kontrol etmek, emin olmak için başkalarına sormak.

\_\_\_\_\_ Kendine zarar verip vermediğini/vermeyeceğini kontrol etme.

Örneğin keskin veya kırılabilir bir şey tuttuğu zaman bir yerinin kesilip kesilmediğini, kanayıp kanamadığını kontrol etmek. Kendine zarar vermediğinden emin olmak için başkalarına sormak.

\_\_\_\_\_ Kötü veya korkunç bir şey olmadığını/olmayacağını kontrol etme.

Örneğin televizyonda, radyoda veya gazetede kendisinin sebep olduğunu düşündüğü bir felaket haberini aramak. Emin olmak için diğer insanlara sormak.

\_\_\_\_\_ Hata yapıp yapmadığını kontrol etme. Örneğin yazı yazarken, okurken, veya basit hesaplamalar yaparken hata yapıp yapmadığını kontrol etme.

\_\_\_\_\_ **Somatik obsesyonlara bağı kontrol.** Ölümcül bir hastalığı veya yarası olmadığından emin olmak için diğer insanlara sorular sormak. Vücut kokusu ve çürüklerini kontrol etmek veya aynaya bakıp, vücudunda çirkin kısımlar aramak.

### **TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANISLAR**

Şimdi Geçmişte

\_\_\_\_\_ **Tekrar tekrar okuma, silme veya tekrar tekrar yazma.** Tekrar tekrar okuma döngüsüne girdiğinden dolayı, bir kitaptan birkaç sayfa okumak veya kısa bir mektup yazmanın saatlerce sürmesi. "Mükemmel" kelimeyi veya deyimini aramak veya okuması gereken birşeyi anlamadığından endişe duymak ya da bazı harflerin şekliyle ilgili takıntılarının olması. Yazdıklarını silip tekrar yazmaktan kağıt yıpranabilir.

\_\_\_\_\_ **Sıradan faaliyetleri tekrar tekrar yapmak zorunda hissetme.** Örneğin elektrik düğmelerini, elektrikli ev aletlerini veya oyuncakları açıp açıp kapama, kapıdan içeri girmek-dışarı çıkmak, sandalyeye oturmak-kalkmak, saç tarama, belli bir yöne bakma gibi hareketleri tekrarlamak. Bunu "doğru" sayıda yapana kadar kendisini "doğru" yapmış hissetmez.

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

### **SAYMA KOMPULSİYONLARI**

\_\_\_\_\_ **Eşyaları, belirli sayıları, sözcükleri v.b. sayma.** Örneğin oyuncak, kitap pencere, duvardaki çiviler, ve hatta kumsaldaki kum taneciklerini sayma. Yıkama gibi belli bir hareket yaparken de tekrar tekrar sayıyor olabilir.

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

### **SIRALAMA/DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI**

\_\_\_\_\_ **Simetri veya düzenleme ihtiyacı.** Örneğin eşyaları belirli bir sıraya göre dizmek veya kişisel eşyalarını özel bir şekilde düzenlemek. eşyaları sıranın veya yatağın üzerine, oyuncakları rafa, kitapları kitaplığa dizmek. Eşyaları "düzene" sokmak için saatler harcayabilir ve bu düzen bozulduğunda çok rahatsız olabilir. Raftaki kitap ve oyuncakların, yastıkların simetrik olmasını istemek, simetrik değilse düzeltmek.

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

### **BİRİKTİRME/TOPLAMA KOMPULSİYONLARI**

(Hobi ve maddi veya manevi değeri olan şeylerin toplanması ile karıştırılmamalıdır).

\_\_\_\_\_ **Eşyaları atarken zorlanmak, ufak tefek şeyleri (küçük kağıt parçaları, ip vb.) sınıflamak, işe yaramaz şeyleri biriktirmek.** Örneğin eski okul ödevleri, notlar, teneke kutu, kağıt havlu, paket kağıdı, boş şişeleri bir gün ihtiyacım olabilir düşüncesiyle atnamak, sokaktan veya çöpten işe yaramaz şeyler toplamak.

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

### **ASIRI BÜYÜSEL DÜŞÜNCELER/BATIL DAVRANISLAR**

(Yaşa uygun tekrarlayıcı çocuk oyunlarından ayırt edilmesi gerekir.)

\_\_\_\_\_ **Örneğin yerdeki çizgilere basmadan yürümek, kötü şeylerin olmasını önlemek amacıyla bir oyun düzeninde, bir eşyaya veya kendine belirli bir sayıda dokunmak. Uğursuz**

olduğuna inandığı, örneğin 13 gibi, numaralı otobüse veya trene binmemek, aynı 13'ünde evden dışarı çıkmamak, tatsız olaylar yaşadığında giymiş olduğu kıyafetleri atmak.

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

### **DİĞER İNSANLARI İÇEREN TÖRENSEL DAVRANIŞLAR**

**Şimdi Geçmişte**

\_\_\_\_\_ **Törensel davranışlarına diğer insanları, genellikle bir ebeveyni dahil etme ihtiyacı.** Örneğin anne veya babasından aynı sorulara defalarca cevap vermesini, yemek sırasında annesinden, belirli eşyalarla ( çatal, bıçak veya tabak gibi) törensel davranışları yerine getirmesini istemek.

Tanımlayın: \_\_\_\_\_

### **DİĞER KOMPULSİYONLAR**

\_\_\_\_\_ **Zihinsel törenler (toplama ve sayma dışında).** Örneğin aşırı sıklıkta dua okumak veya kötü bir düşünceyi tersine çevirmek için iyi bir şey düşünmek. Bunlar takıntılı düşüncelerden farklı olarak kaygı azaltmak veya daha iyi hissetmek için düşünülür.

\_\_\_\_\_ **Söyleme, sorma veya itiraf etme gereksinimi.** Örneğin birşeyden emin olmak için diğerlerine sormak. Hiçbir zaman yapmamış olduğu yanlış davranışları itiraf etmek veya kendisini daha iyi hissetmek için diğerlerine bazı kelimeler söyleme ihtiyacı hissetmek.

\_\_\_\_\_ **Kendine \_\_\_\_\_, başkalarına \_\_\_\_\_ zarar gelmemesi için veya kötü durumlara \_\_\_\_\_ karşı önlem alma (kontrol etme dışında).** Örneğin kırılabilir veya keskin eşyalardan, aletlerden uzak durmak.

\_\_\_\_\_ **Tören haline gelmiş yemek yeme davranışları\*.** Örneğin yemeğe başlamadan önce yiyecek, çatal, kaşık belli bir şekilde düzenlenmelidir. Yemek katı bir kurala göre yenmeli veya zamanı gelmeden yenmemelidir.

\_\_\_\_\_ **Aşırı uzun liste hazırlama\*.**

\_\_\_\_\_ **Dokunma, vurma veya ovalama gereksinimi\*.** Örneğin biri kendisine dokunduğunda vücudunun iki tarafına da aynı şekilde dokunması veya iki ayakta da aynı basınç hissi oluşana kadar ayakkabı bağlarının çözülüp bağlanması.

\_\_\_\_\_ **"Tam yerinde" olduğunu hissedene dek dokunma veya eşyaları düzenleme ihtiyacı\*.**

\_\_\_\_\_ **Göz kırpma veya gözünü bir noktaya dikmeyi içeren törensel davranışlar\***

\_\_\_\_\_ **Trikotillomani (saç koparma)\***

\_\_\_\_\_ **Diğer kendine zarar verici veya kendini yaralayıcı davranışlar\***

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

## KOMPULSİYONLARLA İLGİLİ SORULAR (MADDE 1-5)

"Şimdi sana önüne geçemediğin/durduramadığın bazı alışkanlıklarınla ilgili sorular soracağım." (Soruları sorarken saptadığımız hedef belirtileri hatırlatın.)

### 1.KOMPULSİF DAVRANIŞLARI YAPARKEN HARCANAN ZAMAN

Bunları yaparken ne kadar zaman harcıyorsun?

Sence günlük aktivitelerini tamamlaman, bu alışkanlıklarından dolayı diğer insanlara göre ne kadar uzun sürüyor?

(Kompulsiyonlar gelip geçici ise, harcanan toplam saat olarak değerlendirmek imkansız olabilir. Bu durumda, ne sıklıkta uygulandığına göre harcanan süreyi tahmin ediniz. Kompulsiyonların günde kaç kez olduğunu ve ne kadar zaman aldığını birlikte değerlendiriniz.)

Bu alışkanlıkları hangi sıklıkla yapıyorsun?

[Pek çok durumda kompulsiyonlar gözlenebilen davranışlardır (el yıkamak gibi), ancak gözlenemeyen örnekler de vardır (içinden kontrol etmek gibi).]

- 0- HİÇ
- 1- HAFİF Günde 1 saatten az veya seyrek olarak
- 2- ORTA Günde 1-3 saat arası veya sık sık kompulsif davranışlar
- 3- AĞIR Günde 3-8 saat arası veya çok sık kompulsif davranışlar
- 4- İLERİ DERECEDE Günde 8 saatten fazla veya kompulsif davranışın neredeyse sürekli yapılması (sayılamayacak kadar çok olması)

### 1B.KOMPULSİYONSUZ GEÇEN SÜRE

Bu davranışları yapmadan ne kadar dayanabilirsin? (Eğer gerekirse sorun: Bu davranışların olmadığı en uzun süre ne kadardır?)

- 0- BELİRTİ YOK
- 1- HAFİF Uzun süren belirtisiz dönem, aralıksız 8 saatten fazla
- 2- ORTA Orta derecede belirtisiz dönem, 3-8 saat süren aralıksız belirtisiz dönem
- 3- AĞIR Kısa süreli belirtisiz dönem, aralıksız 1-3 saat
- 4- İLERİ DERECEDE Günde bir saatten az süren belirtisiz dönem

## 2. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Bu alışkanlıklar okul yaşantını, arkadaşlarıyla birlikte birşeyler yapmanı engelliyor mu? Bunlardan dolayı yapamadığın herhangi birşey var mı? (Eğer şu anda okulda değilse, hastanın okulda olması durumunda performansını ne kadar etkilebileceğini belirtiniz.)

0- HİÇ

1- HAFİF Sosyal ya da okul aktiviteleri hafif olarak etkilenmekle birlikte, genel performansta değişiklik yok

2- ORTA Sosyal ya da okul aktiviteleri kesin olarak etkilenmekle birlikte hala başa çıkılabilir durumda.

3- AĞIR Sosyal ya da okul aktiviteleri belirgin düzeyde bozulmuş.

4- İLERİ DERECEDE Günlük faaliyetlerini/ilişkilerini sürdürmemekte.

## 3. KOMPULSİF DAVRANIŞLARA EŞLİK EDEN RAHATSIZLIK

Eğer alışkanlıklarını yapmaktan alıkonursan kendini nasıl hissedersin?

Ne kadar rahatsız olursun?

(Güvence verilmeden, hastanın kompulsiyonlarının birdenbire kesilmesi durumunda, hastanın yaşayabileceği zorlanma/sıkıntı derecesini belirleyiniz. Her zaman olmamakla birlikte çoğunlukla kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi huzursuzluğu azaltır.)

Alışkanlıklarını tam olduğuna ikna olana kadar yaparken ne kadar rahatsız oluyorsun?

0- HİÇ

1- HAFİF Kompulsif davranışın engellenmesi halinde veya kompulsif davranış sırasında hafif düzeyde sıkıntı/engellenmişlik hissi.

2- ORTA Kompulsif davranışın engellenmesi halinde veya kompulsif davranış sırasında sıkıntı/engellenmişlik hissi duyduğunu fakat bu durumun baş edilebilir düzeyde olduğunu belirtir.

3- AĞIR Belirgin ve çok rahatsız edici düzeyde sıkıntı/engellenmişlik hissi kompulsif davranışın tamamlanamaması durumunda ve/veya bu davranış sırasında artar.

4- İLERİ DERECEDE Başedilemeyen bir sıkıntı ve engellenmişlik hissi, kompulsif davranışları değiştirmeye yönelik girişimlerde ve/veya kompulsif davranış sırasında ortaya çıkar.

#### 4. KOMPULSİF DAVRANIŞLARA KARŞI DİRENME

Alışkanlıklarına karşı direnmek için ne kadar çaba harcıyorsun?

[Sadece direnme çabalarını değerlendiriniz. Kompulsiyonları kontrol etme başarılarını ya da başarısızlıklarını dikkate almayınız. Hastanın kompulsiyonlarına karşı ne kadar direndiği onları kontrol etme yeteneği ile paralellik gösterebilir veya göstermeyebilir. Bu madde kompulsiyonların şiddetinden çok çocuğun ne kadar sağlıklı olduğunu ölçer (hastanın kompulsiyonlara karşı gösterdiği çaba). Hastanın direnme çabası arttıkça, işlevleri de o derece az etkilenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta onlara direnme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda 0 puan verilmelidir.]

- 0- HİÇ Direnmek için her zaman çaba gösterir ya da belirtiler o kadar azdır ki aktif olarak direnmeye gerek duymaz.
- 1- HAFİF Çoğu zaman direnmeye çalışır.
- 2- ORTA Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
- 3- AĞIR Kontrol etmeye çalışmadan tüm kompulsiyonlara teslim olmuştur, fakat bu durumdan pek hoşnut değildir.
- 4- İLERİ DERECEDE Kompulsiyonlara tümüyle ve gönüllü olarak teslim olmuştur.

#### 5. KOMPULSİF DAVRANIŞLARI KONTROL ETME DERESESİ

Seni bu alışkanlıklarını yapmaya iten şey ne kadar güçlü?

Onlara karşı durmaya çalıştığında ne olur?

(Daha büyük çocuklar için sorulabilir): Alışkanlıkların üzerinde ne kadar kontrolün var/kontrolün ne düzeyde?

(Bir önceki maddede yer alan direnmenin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etme yeteneği, hastalığın şiddetini daha iyi yansıtır.)

- 0- TAM KONTROL
- 1- YETERLİ KONTROL Gerçekleştirmek için baskı hissediyor fakat genellikle istemli olarak kontrol edebiliyor.
- 2- ORTA DERECEDE KONTROL Gerçekleştirmek için yoğun baskı hissediyor, güçlkle kontrol edebiliyor.
- 3- ÇOK AZ KONTROL Gerçekleştirmek için çok büyük baskı hissediyor, tamamlamak zorunda kalıyor, sadece güçlkle geciktirebiliyor.
- 4- KONTROL YOK

Adı, soyadı:

Tarih:

Doğum tarihi:

Tanı:

## **ÇY-BOKÖ OBSESYON TARAMA LİSTESİ**

Bütün uyanları işaretleyin. (" \* " ile işaretlenen maddelerin, OKB' a özgü olup olmadıkları kesin değildir.)

### **KİRLENME OBSESYONLARI**

Şimdi Geçmişte

\_\_\_\_\_ **Kir, mikrop ve bazı hastalıklardan kaygılanmak.** Örneğin, bazı sandalyelere oturunca, el sıkışınca ya da kapı kollarına dokununca mikrop kapmaktan.

\_\_\_\_\_ **Vücut atık veya salgularından öğrenirim veya bunları aklıma takarım.** Örneğin idrar, dışkı, tükürük gibi.

\_\_\_\_\_ **Çevreyi kirleten maddelerden aşırı kaygı duymak.** Örneğin radyasyon, fabrika atıkları ve benzeri maddelerin çevreyi veya içtiğimiz suyu kirleteceğini düşünmek.

\_\_\_\_\_ **Evde kullanılan temizlik maddelerinden aşırı derecede kaygılanmak.** Örneğin bulaşıkların tam durulanmayıp, bulaşık deterjanının vücudumuzda birikeceğini düşünmek.

\_\_\_\_\_ **Hayvanlardan/ böceklerden aşırı derecede kaygılanmak.** Örneğin, bir köpeğe, kediye ya da başka bir hayvana dokunup kirlenmekten korkmak gibi.

\_\_\_\_\_ **Yapışkan maddeler veya atıklardan aşırı derecede rahatsızlık duymak.** Yağlı maddelerden tiksirmek gibi.

\_\_\_\_\_ **Hastalık bulaşacak diye korkmak.** Örneğin, mikrop kapıp hastalanmak.

\_\_\_\_\_ **Birine hastalık bulaştırmaktan korkmak.**

\_\_\_\_\_ **Hastalık veya mikrop bulaşması halinde olabileceklerden korkmak.**

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)\_\_\_\_\_**

### **SALDIRGANLIK OBSESYONLARI**

\_\_\_\_\_ **Kendine zarar vereceğinden korkmak.** Örneğin çatal ya da bıçakla yemek yerken onlarla kendine zarar vermekten, keskin eşyaları tutmaktan, cam pencerelerin yanında yürümekten korkmak.

\_\_\_\_\_ **Başkalarına zarar vereceğinden korkmak.** Örneğin, insanların yemeklerine zehir koymaktan, bebeklere zarar vermekten, birini araba altına itmekten, birini üzmetten, hayal ettiği kötü bir olaydan sorumlu tutulmaktan, yanlış şeyler söyleyerek birine zarar gelmesine neden olmaktan korkmak.

\_\_\_\_\_ **Kendine zarar geleceğinden korkmak.**

\_\_\_\_\_ **Yaptığı veya yapmadığı birşeyden dolayı başkalarına zarar geleceğinden korkmak.** Yeterince dikkatli olmaması, mesela iyi bir çocuk olmaması, kurallara uymaması nedeniyle başkalarına kötü birşey olacağından korkmak.



\_\_\_\_\_ **Aklına vahşi veya korkutucu görüntüler gelmesi.** Örneğin, katiller veya parçalanmış vücutlar, araba kazaları, tiksindirici görüntüler.

\_\_\_\_\_ **Ayıp sözler söyleme veya küfür etme korkusu.** Örneğin cami okul gibi halka açık yerlerde terbiyesiz sözler söylemekten korkmak.

Şimdi Geçmişte

\_\_\_\_\_ **Utandırılacak birşey yapmaktan korkmak\*** . Örneğin gaz çıkarmak, geçirmek gibi.

\_\_\_\_\_ **Kötü şeyler yapmaktan korkmak.** Örneğin yola fırlamaktan, bir otobüsün önüne atlamaktan, aileden birinin veya bir arkadaşının canını acıtmaktan, sıcak bir şeye dokunmaktan veya cam kırmaktan korkmak gibi.

\_\_\_\_\_ **Hırsızlık yapmaktan korkmak.** Örneğin, bakkaldan birşey çalmak, kasiyeri dolandırmak, mağazalardan eşya çalmaktan korkmak.

\_\_\_\_\_ **Yangın, hırsızlık gibi kötü olaylardan kendisinin sorumlu tutulacağından korkmak.** Örneğin, evden çıkarken evi yeterince dikkatli kontrol etmemesi yüzünden yangına ya da soyguna neden olmak.

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

### CİNSEL OBSESYONLAR

( Herkesin cinsellikle ilgili düşünceleri, duyguları vardır. Mesela televizyonda öpüşen insanları seyretmek, hoşlandığın biriyle ilgili hayal kurmak, çıplak insan resimlerine bakmak gibi. Seni rahatsız eden veya hoşlanmadığın böyle düşünceler var mı? Eğer evetse:)

\_\_\_\_\_ **Rahatsız edici ve kabul edilemez cinsel düşünceler, görüntüler ve dürtülerim vardır.** Örneğin yabancılar, ailesi ve arkadaşları hakkında.

\_\_\_\_\_ **Homoseksüellik ile ilgili \***

\_\_\_\_\_ **Başkalarına karşı cinsel davranışlar (saldırgan)\***

\_\_\_\_\_ **Diğer (tanımlayın)** \_\_\_\_\_

### BİRİKTİRME/SAKLAMA OBSESYONLARI

\_\_\_\_\_ **Eşyalarını kaybetme korkusu.** Örneğin, ileride gerekebileceği düşüncesi ile önemsiz şeyleri atmamak, önemsiz ve işe yaramaz şeyleri alıp toplamaya iten dürtüler, incik boncuk ya da bir kağıt parçasını kaybetmekten korkmak.

### BÜYÜSEL DÜŞÜNCELER/BATIL İNANC OBSESYONLARI

\_\_\_\_\_ **Uğurlu veya uğursuz sayılar.** Örneğin şanslı veya şanssız sayıları vardır, 13 gibi herhangi bir sayıyla ilgili kaygılarının olması, bazı hareketleri belli bir sayı kadar yapmak veya bir hareketi sadece günün belli bir saatinde yapmaya başlamak gibi.

\_\_\_\_\_ **Diğer (Batıl inançlar)** Örneğin siyah ölümle, kırmızı kanla ve yaralanmayla eşleştirme, mezarlığın yanından geçme, merdivenin altından geçme veya ölümü hatırlatan diğer şeylerden korkmak gibi.

(tanımlayın) \_\_\_\_\_

## SOMATİK OBSESYONLAR

              Şimdi Geçmişte

              Hastalık veya rahatsızlıklardan aşırı kaygı duymak\*. Örneğin kanser, kalp hastalığı veya AIDS olduğuna dair endişeler.

              Vücudun bir parçası veya görünümü ile ilgili aşırı kaygı duymak\* (Dismorfofobi). Örneğin yüzün, kulağın, burnun, gözlerin veya vücudun bir bölgesinin çok çirkin olduğuna dair endişeler.

## DİNİ OBSESYONLAR

              Dini konulara karşı çıkmak veya günah işlemek ile ilgili aşırı kaygı duymak. Örneğin Allah'a veya dini konulara saygısızlık içeren şeyler düşünmek veya sözler söylemek ve bunun için cezalandırılmak konusunda kaygı duymak. Allah'ın aptalın biri olduğunu düşünmek gibi.

              Doğru/ yanlış kavramları ve ahlak kuralları ile aşırı uğraşmak. Örneğin her zaman "doğru şeyi" yapmak konusunda kaygılar, yalan söylemiş olmak ya da başka birini kandırması konusunda kaygı duymak.

              Diğer (tanımlayın) \_\_\_\_\_

## DİĞER OBSESYONLAR

              Bilme veya hatırlama ihtiyacı  
              Belirli şeyleri söyleme korkusu  
              Tam doğru şeyi söyleyememe korkusu  
              İstenmeyen (şiddet içermeyen), zihni meşgul eden görüntüler  
              Zihni meşgul eden, girici tarzda sesler, kelimeler, sayılar veya müzik  
duymak

              Diğer (tanımlayın) \_\_\_\_\_

## OBSESYONLARLA İLGİLİ SORULAR (MADDE 6-10)

"Şimdi sana önüne geçemediğin/durduramadığın düşüncelerle ilgili sorular soracağım."

### 6. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇİRİLEN ZAMAN

Bu düşünceler ne kadar zamanını alıyor?

(Obsesif düşünceler gelip geçici ve kısa süreli ise, harcanan toplam süreyi saat olarak değerlendirmek imkansız olabilir. Bu durumda, oluş sıklığına göre harcanan süreyi tahmin ediniz. Giriş tarzda düşüncelerin günde kaç kez olduğunu ve ne kadar zaman aldığını birlikte değerlendiriniz.)

Bu düşünceler hangi sıklıkta aklına geliyor? (Egoyla uyumlu, gerçeğe uygun (ancak abartılı) nitelikteki ruminasyon ve zihinsel meşguliyeti dışlayınız)

- 0- HİÇ
- 1- HAFİF Günde 1 saatten az veya seyrek olarak
- 2- ORTA Günde 1-3 saat arası veya sık sık kompulsif davranışlar
- 3- AĞIR Günde 3-8 saat arası veya çok sık kompulsif davranışlar
- 4- İLERİ DERECEDE Günde 8 saatten fazla veya kompulsif davranışın neredeyse sürekli yapılması (sayılamayacak kadar çok olması)

### 6B. OBSESYONSUZ GEÇEN SÜRE (Toplam puanlamaya katılmaz)

Obsesif düşünceler tarafından rahatsız edilmeden, bir gün içinde geçirdiğin en uzun süre ortalama olarak ne kadardır?

- 0- BELİRTİ YOK
- 1- UZUN Aralıksız 8 saatten fazla süren belirtisiz dönem
- 2- HAFİFÇE UZUN Orta derecede belirtisiz dönem, 3-8 saat süren aralıksız belirtisiz dönem
- 3- KISA Belirtisiz dönem, 1-3 saat süren aralıksız belirtisiz dönem
- 4- ÇOK KISA Günde bir saatten az süren belirtisiz dönem

## 7. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Bu düşünceler okul yaşantımı, arkadaşlarımla birlikte birşeyler yapmanı ne kadar engelliyor?  
Bunlardan dolayı yapamadığım herhangi birşey var mı?  
(Eğer şu anda okulda değilse, hastanın okulda olması durumunda performansını ne kadar etkilenebileceğini belirtiniz.)

- 0- HİÇ
- 1- HAFİF Sosyal ya da okul aktiviteleri hafif olarak etkilenmekle birlikte, genel performansta değişiklik yok
- 2- ORTA Sosyal ya da okul aktiviteleri kesin olarak etkilenmekle birlikte hala başa çıkılabilir durumda.
- 3- AĞIR Sosyal ya da okul aktiviteleri belirgin düzeyde bozulmuş.
- 4- İLERİ DERECEDE Sosyal ya da okul aktivitelerini sürdürmeyecek durumda.

## 8. OBSESİF DÜŞÜNCELERE EŞLİK EDEN RAHATSIZLIK

Obsesif düşünceler seni ne kadar rahatsız ediyor ya da keyfini kaçırıyor? (Burada sadece obsesyonlardan kaynaklanan sıkıntı/engellenme duygusunu ele alın. Yaygın bunalıtı ve başka belirtilerle ilgili bunalıtıyı bu bölümde ele almayın.)

- 0- HİÇ
- 1- HAFİF Nadir ve hafif
- 2- ORTA Sık sık ve rahatsız edici, fakat baş edilebilir düzeyde
- 3- AĞIR Çok sık ve çok rahatsız edici
- 4- İLERİ DERECEDE Neredeyse sürekli ve baş edilemeyen düzeyde

## 9. OBSESİF DÜŞÜNCELERE KARŞI DİRENME

Obsesif düşünceleri durdurmak/ağlından çıkarmak için ne kadar çaba harcıyorsun?

[Sadece direnme çabalarını değerlendiriniz. Obsesyonları kontrol etme başarılarını ya da başarısızlıklarını dikkate almayınız. Hastanın obsesyonlarına karşı ne kadar direndiği onları kontrol etme yeteneği ile paralellik gösterebilir veya göstermeyebilir. Bu madde girici tarzda düşüncelerin şiddetinden çok çocuğun ne kadar sağlıklı olduğunu ölçer (hastanın obsesyonlarına karşı gösterdiği çabalar). Hastanın direnme çabaları arttıkça, işlevleri de o derece az etkilenecektir. Obsesyonlar çok azsa, hasta onlara direnme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda 0 puan verilmelidir.]

- 0- HİÇ Direnmek için her zaman çaba gösterir ya da belirtiler o kadar azdır ki aktif olarak direnmeye gerek duymaz.
- 1- HAFİF Çoğu zaman direnmeye çalışır.
- 2- ORTA Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
- 3- AĞIR Kontrol etmeye çalışmadan tüm obsesyonlara teslim olmuştur, fakat bu durumdan pek hoşnut değildir.
- 4- İLERİ DERECEDE Obsesyonlara tümüyle ve gönüllü olarak teslim olmuştur.

## 10. OBSESİF DÜŞÜNCELERİ KONTROL ETME DERESESİ

Bu düşüncelere karşı koymaya çalışırsan onları yenebilir misin?

Onları ne kadar kontrol edebilirsin?

(Bir önceki maddede yer alan direnmenin aksine, hastanın obsesyonları kontrol etme yeteneği, hastalığın şiddetini daha iyi yansıtır.)

- 0- TAM KONTROL
- 1- YETERLİ KONTROL Genellikle çaba ve dikkatini toplayarak obsesyonları durdurabiliyor veya ağlından çıkarabiliyor.
- 2- ORTA DERECEDE KONTROL bazen obsesyonları durdurabiliyor veya ağlından çıkarabiliyor.
- 3- ÇOK AZ KONTROL Nadiren obsesyonları durdurmakta veya ağlından çıkarmakta başarılı oluyor. Dikkatini sadece zorlukla başka konulara yöneltebiliyor.
- 4- KONTROL YOK Kontrol edemiyor, tamamen isteği dışında oluyor. Bir an bile ağlından çıkaramıyor.

## 11. HASTANIN OBSESYONLARI VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA İÇGÖRÜSÜ

Düşüncelerinin veya davranışlarının mantıklı olduğunu düşünüyor musun? (Duraklayın)

Kompulsiyonlarını gerçekleştiremediğin takdirde ne olacağını düşünüyorsun?

Gerçekten birşeyler olacağına inanıyor musun? (Görüşme sırasında izlediğiniz hastanın inançlarına dayanarak hastanın obsesyonları hakkındaki içgörüsünü değerlendiriniz. )

- 0- MÜKEMMEL içgörü, tümüyle gerçeğe uygun.
- 1- İYİ bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının saçmalığını ve aşırılığını kabul etmekle birlikte bunaltı dışında dikkate alınacak bir şey olmadığı konusunda tatmin olmuş değil. (Uzun süren şüpheleri vardır.)
- 2- ORTA Orta derecede içgörü. İsteksizce de olsa, düşünce ve davranışlarının saçmalığını veya aşırılığını kabul etmekle birlikte kararsızdır. Gerçekçi olmayan korkuları olabilir, fakat değişmeyen inançları yoktur.
- 3- ZAYIF içgörü. Düşünce ve davranışlarının mantıksız veya aşırı olmadığına inanmakla birlikte kararsızdır. Gerçekçi olmayan korkuları olabilir, fakat karşı kanıtların geçerliliğini de kabul etmektedir. ( Aşırı değer kazanmış fikirler)
- 4- YOK İçgörüsü kaybolmuş, sanrısız düşünce içeriği. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğuna tam olarak inanmış durumdadır, karşı kanıtlara karşı tepkisizdir.

## 12. KAÇINMA

Obsesyonel düşüncelerin nedeniyle veya kompulsif hareketleri yapacağım endişesi ile herhangi birşeyi yapmaktan, bir yere gitmekten veya herhangi biri ile birlikte olmaktan kaçındığın oluyor mu? (Yanıt evet ise şu soruyu sorunuz): Bu kaçınma ne oranda oluyor? (Belirti listesinde nelerden kaçınıldığını not ediniz). Bazen kompulsiyonlar hastanın korktuğu birşeye temastan "kaçınma" şeklinde olabilir. Örneğin, meyve ve sebzelerin mikroplardan arındırılmak üzere çok fazla yıkanması bir kaçınma davranışı değil, kompulsiyon olarak değerlendirilmelidir. Eğer hasta meyve veya sebze yemiyorsa, bu durum kaçınma olarak kabul edilmelidir.

- 0- HİÇ
- 1- HAFİF En alt düzeyde kaçınma
- 2- ORTA Açıkça görülen, saptanabilen düzeyde kaçınma
- 3- AĞIR Çok fazla ve belirgin düzeyde kaçınma
- 4- İLERİ DERECEDE Aşırı boyutlarda kaçınma, belirtileri başlatabilecek hemen herşeyi yapmaktan kaçınmaktadır.

### 13. KARARSIZLIK DERECESI

Diğer kişilerin bir seferde karar verdikleri küçük şeyler hakkında karar verirken zorlanıyor musun? (Sabahları hangi kıyafetleri giyeceğin hakkında?) Tekrarlayıcı/girici tarzda düşünceyi gösteren karar verme güçlüklerini değerlendirmeyiniz. Rasyonel olarak karar vermenin güç olduğu karmaşık durumları da değerlendirmeyiniz.)

0- HİÇ

1- HAFİF Bazı küçük şeyler hakkında karar verme güçlüğü.

2- ORTA Başkalarının ikinci bir kez düşünmeyecekleri şeyler hakkında karar verirken güçlük çektiğini belirtmektedir.

3- AĞIR Önemli olmayan konularda bile sürekli yarar/zarar değerlendirmesi yapmaktadır.

4- İLERİ DERECEDE Karar verme yetisi kaybolmuş, iş göremez konumdadır / işlerini yürütememektedir.

### 14. AŞIRI SORUMLULUK HİSSİ

Davranışlarından ve onların sonuçlarından gereğinden fazla sorumluluk duyar mısın?

Kendi kontrolünde olmayan olaylardan dolayı kendini suçlar mısın?

(Normal sorumluluk duygusu, değersizlik duygusu ve patolojik suçluluk duygusundan ayırt ediniz. Suçluluk duyan bir kişi kendini veya yaptıklarını kötü, şeytani olarak değerlendirir.)

0- HİÇ

1- HAFİF Sadece sorulduğunda bahsedilen hafif sorumluluk artışı.

2- ORTA Hastanın kendiliğinden bahsettiği, açıkça görülen düşünceler, kendi kontrol edebileceği olaylar dışında kalanlar için aşırı sorumluluk hissetmektedir.

3- AĞIR Bu tür düşünceler yaygın ve belirgindir. Kesinlikle kendi kontrolü dışında kalan olaylardan bile kendini sorumlu hissetmektedir. Kendini anlamsız ve gerçeğe uygun olmayan bir şekilde suçlamaktadır.

4- İLERİ DERECEDE Sanırsal düzeyde sorumluluk ( Kompülsiyonlarını gerçekleştiremediği için, binlerce kilometre ötede olan bir depremden kendini suçlamak gibi).

## 15. HAREKETLERDE YAYGIN YAVAŞLAMA/DURAĞANLIĞIN GETİRDİĞİ RAHATSIZLIK

İşlerine/ödevlerine başlamakta veya bitirmekte zorluk çeker misin?

Birçok günlük faaliyet olması gerekenden uzun sürüyor mu?

(Depresyona bağlı ikincil psikomotor retardasyondan ayırt ediniz. Özel bir obsesyon saptanmasa bile, olağan işlerin gerçekleştirilmesi için harcanan zaman artışını değerlendiriniz.)

0- HİÇ

1- HAFİF Faaliyetlere başlarken veya bitirirken zaman zaman gecikme

2- ORTA Sıklıkla olağan aktivitelerin uzun sürmesi, ancak tamamlanması. Sıklıkla geç olması.

3- AĞIR Olağan aktivitelere başlanmasında ve bitirilmesinde belirgin ve yaygın zorlanma, genellikle geç olması.

4- İLERİ DERECEDE İşlemin tümünde yardım görmeden, olağan işlere başlayamama veya bitirememe.

## 16. PATOLOJİK KUŞKU

Bir işi tamamladığın zaman onu doğru yaptığınızdan şüpheleniyor musun?

O işi tam olarak yaptığını ilişkin şüphe var mı ?

Olağan işleri yaparken algılarına (Gördüklerine, duyduklarına, dokunma duyuna) güvenmediğin oluyor mu ?

0- HİÇ

1- HAFİF Sadece sorulduğu zaman bahsedilen hafif patolojik kuşku. Verilen örnekler normal sınırlar içinde olabilir.

2- ORTA Hasta bu düşünceleri kendisi belirtir, bazı davranışlarında açık olarak vardır. Hasta, belirgin patolojik kuşkudan rahatsızdır. Performansını bir miktar etkilemekle birlikte başedilebilir boyutlardadır.

3- AĞIR Algıları veya belleği hakkındaki kuşkuları belirgindir, patolojik kuşku sıklıkla performansını etkilemektedir.

4- İLERİ DERECEDE Algıları hakkındaki kuşkuları süreklidir. Patolojik kuşkuları hemen her tür faaliyetini etkilemektedir. İş göremez durumdadır. (Hasta "Gözümün gördüğüne beynim/aklım inanmıyor" demektedir)



### 17. GLOBAL CİDDİYET

Hastanın hastalığının ciddiyeti hakkında görüşmecinin edindiği kanı. 0'dan (hastalığın olmaması durumunda), 6'ya (en ciddi hastalık durumu) kadar değerlendirilir.

(Hasta tarafından bildirilen rahatsızlık duyumunu, gözlenen belirtileri ve hastanın belirttiği işlevsel açıdan bozulmayı dikkate alınız. Sizin kanunuz hem bu bilgilerin ortalama puanlaması, hem de edinilen bilgilerin doğruluğunun ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için gereklidir. Bu kanıya, görüşmeyi yaparken edindiğiniz bilgilerin ışığı altında varmalısınız.)

#### 0- HASTALIK YOK

1- ÇOK AZ Şüpheli,gelip geçici tarzda hastalık,işlevsellikte bozulma yok.

2- HAFİF İşlevsellikte bozulma az.

3- ORTA Çabayla işlevsel olabiliyor.

4- ORTA-CİDDİ İşlevsellik kısıtlanmış.

5- CİDDİ Büyük oranda yardımla işlevsel olabiliyor.

6- İLERİ DÜZEYDE CİDDİ Tamamen iş göremez durumda.

### 18. GLOBAL DÜZELME

Kendi kanunuza göre ilaç tedavisine bağlı olsun veya olmasın, İLK DEĞERLENDİRMENİN YAPILDIĞI GÜNDEN BUGÜNE kadar meydana gelen iyileşmeyi derecelendiriniz.

0- Çok daha kötü.

1- Daha kötü.

2- Biraz daha kötü.

3- Değişiklik yok.

4- Bir miktar iyileşme var.

5- Daha iyi.

6- Çok daha iyi.

19. GÜVENİRLİK: Derecelendirme puanlarının güvenilirliğini değerlendiriniz. Güvenirliği etkileyen faktörler arasında hastanın kooperasyonu ve doğal iletişim kurma yeteneği bulunur. Obsesif kompulsif belirtilerin tipi ve ciddiyeti, hastanın düşüncelerini yoğunlaştırmasını, dikkatini ve rahat konuşmasını etkileyebilir. ( Bazı obsesyonlar, hastanın kullandığı kelimeleri çok dikkatli seçmesine neden olabilir.)

0- MÜKEMMEL Edinilen bilgilerden şüphelenmek için hiçbir neden yok.

1- İYİ Güvenirliği olumsuz yönde etkileyebilecek faktör (ler) var.

2- ORTA Güvenirliği kesin olarak azaltan faktörler var.

3- ZAYIF Güvenirlik çok az.

**COCUKLAR İÇİN VALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (3/1/ 90)****CY-BOCS TOPLAM PUANI (madde 1-10 toplamı)** 

Hastanın adı, soyadı:

Tarih:

Protokol no:

Klinisyen:











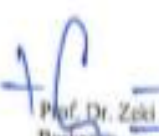
	Yok	Hafif	Orta	Ağır	İleri
1. KOMPULSİYONLARLA GEÇEN ZAMAN	0	1	2	3	4
1b. KOMPULSİYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz.)	Semptom yok 0	Uzun 1	Hafif uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4
2. KOMPULSİYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4
3. KOMPULSİYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4
4. KOMPULSİYONLARA KARŞI DİRENME	0	1	2	3	4
5. KOMPULSİYONLARIN KONTROLÜ	0	1	2	3	4
KOMPULSİYON ALTOPLAMI ( madde 1-5 toplamı) <input type="text"/>					

	Mükemmel	Yok	Hafif	Orta	Ağır	İleri
6. OBSESYONLARLA GEÇEN ZAMAN	0	1	2	3	4	
6b. OBSESYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz.)	Semptom yok 0	Uzun 1	Hafif uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4	
7. OBSESYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4	
8. OBSESYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4	
9. OBSESYONLARA KARŞI DİRENME	0	1	2	3	4	
10. OBSESYONLARIN KONTROLÜ	0	1	2	3	4	
OBSESYON ALTOPLAMI ( Madde 1-5 toplamı) <input type="text"/>						

11. OBSESYON VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA HASTANIN İÇGÖRÜSÜ	0	1	2	3	4		
12. KAÇINMA	0	1	2	3	4		
13. KARARSIZLIK	0	1	2	3	4		
14. PATOLOJİK SORUMLULUK	0	1	2	3	4		
15. YAVAŞLAMA	0	1	2	3	4		
16. PATOLOJİK KUŞKU	0	1	2	3	4		
17. GENEL AĞIRLIK	0	1	2	3	4	5	6
18. GENEL DÜZELME	0	1	2	3	4	5	6
19. GÜVENİRLİK	MÜKEMMEL: 0	İYİ: 1	ORTA: 2	ZAYIF: 3			


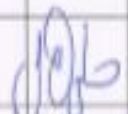

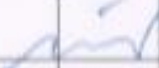
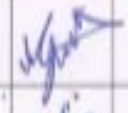

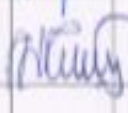


## Ek-3:

T.C.  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu  
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	01 / 08 / 2018 / 20.478.486 -					
ARAŞTIRMANIN ADI	Obsesif Kompulsif Bozukluk tanılı çocuk hastalarda inflamasyon-ocopterin-tetrahidrobiopterin yoluyla ve nitrik oksit(NO) düzeyleri					
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç. Dr. Hasan KANDEMİR - MCBÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD					
ARAŞTIRMA EKİBİ	Dr. Yekta Özkan,- Prof. Dr. Fatma Tanelli					
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>		YÜKSEK LİSANS- DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>		AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	06 / 07 / 2018 / Tarih ve 31834 sayılı araştırma dosyası					
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvan/Unvanlık		Araştırma Etik Kurulu Üye	Tez Danışmanı Üye	Ünvan /Unvanlık		Araştırma Etik Kurulu Üye
Prof. Dr. Zeki ARI Tıp Fakültesi AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Doç. Dr. Sendar TOK Sağlık Bilimleri Fakültesi		<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Selin ALTAN Tıp Tarihi ve Etik AD		<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Betül ERDOY Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Nurgül GÖRGÜR TAŞKANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu		<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Beyhan Çerçin ÖZTÜRK Halk Sağlığı AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MURADİLER YILMAZER Ankara		<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Skil Üye Hüseyin TUNÇAY		<input type="checkbox"/>
<p>Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme - Denetim" Görevi Gereği Lütfen Haliyle Haberli / Habersiz Olarak Denetlenmektedir. Araştırma Başvuru Formunun Tasitümanına - Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.</p>						
 Prof. Dr. Zeki ARI Başkan						

## Ek-4:

T.C.  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu  
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	01/10/2019 / 20.478.486						
ARAŞTIRMANNIN ADI	Obsessif Kompulsif Bozukluk tanımlı çocuk hastalarda inflamasyon-neopterin-tetrahidrobiopterin yoluğu ve nitrik oksit(NO) düzeyleri						
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç. Dr. Hasan KANDEMİR - MCBÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD						
ARAŞTIRMA EKİBİ	Dr. Yekta Özkan,- Prof. Dr. Fatma Tanelli						
ARAŞTIRMANNIN NİTELİBİ	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>		YÜKSEK LİSANS-DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>		AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	27/09/2019 / Tarih ve 43537 Sayılı dilekçe						
KARAR BİLGİLERİ	Dilekçeniz incelenmiş, IFN-Gama kitinin araştırmada kullanılmasından vazgeçilmesinin bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.						
Ünvan/NA/İsyan		Kurumuna İle İlgili Olan Üye	Tıpta İstisna Kabulmayan Üye	Ünvan /NA/İsyan		Araştırma İle İlgili Olan Üye	Tıpta İstisna Kabulmayan Üye
Prof. Dr. Murat DEMET Psikiyatri AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Doç. Dr. Selhan ÖZBEY Spor Bilimleri Fakültesi		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Betül ERDOY Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN Tıp Tarihi ve Etik AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Beyhan Congiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	---	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Doç. Dr. Nurgül Gönçör TAŞANLI Sağlık Bilimleri Fakültesi Etik Kurulu		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Pinar ÇELİK Göğüs Hastalıkları A.D.	---	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Mukadder YILMAZER Avukat		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Öner YETİK Kalp Damar Cerrahisi A.D.	---	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	SMI Üye Hüseyin TUNÇAY		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	---	---	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme - Denetim" Görevi Gereği Lüzuma Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname - Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.</p>							
						 Prof. Dr. Murat DEMET Başkan	

## X. KAYNAKLAR:

1. Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan HI. Kaplan and Sadock's concise textbook of child and adolescent psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
3. Bayraktar E. Obsesif-kompulsif bozukluk. Psikiyatri Dünyası. 1997;1:25-32.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593-602.
5. Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Child and adolescent psychiatric clinics of North America. 1999;8(3):445-60.
6. Brynska A, Wolanczyk T. Epidemiology and phenomenology of obsessive-compulsive disorder in non-referred young adolescents: a Polish perspective. European child & adolescent psychiatry. 2005;14(6):319-27.
7. Black DW, Stumpf A, McCormick B, Allen J, Blum N, Noyes R. A blind re-analysis of the Iowa family study of obsessive-compulsive disorder. Psychiatry research. 2013;209(2):202-6.
8. Grisham JR, Anderson TM, Poulton R, Moffitt TE, Andrews G. Childhood neuropsychological deficits associated with adult obsessive-compulsive disorder. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2009;195(2):138-41.
9. Doron G, Kyrios M. Obsessive compulsive disorder: a review of possible specific internal representations within a broader cognitive theory. Clinical psychology review. 2005;25(4):415-32.
10. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. Journal of psychiatric research. 2013;47(11):1831-4.
11. Kandemir H, Erdal ME, Selek S, Ay Öİ, Karababa İF, Ay ME, et al. Microribonucleic acid dysregulations in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Neuropsychiatric disease and treatment. 2015;11:1695.
12. Cano OD, Neurauter G, Fuchs D, Shearer GM, Boasso A. Differential effect of type I and type II interferons on neopterin production and amino acid metabolism in human astrocyte-derived cells. Neuroscience letters. 2008;438(1):22-5.
13. Thony B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. The Biochemical journal. 2000;347 Pt 1:1-16.
14. Fuchs D, Gruber A, Uberall F, Wachter H. Oxidative stress and apoptosis. Immunology today. 1994;15(10):496.
15. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. In vivo (Athens, Greece). 2004;18(3):377-90.
16. Torres AR, Cruz BL, Vicentini HC, Lima MC, Ramos-Cerqueira AT. Obsessive-Compulsive Symptoms in Medical Students: Prevalence, Severity, and Correlates. Academic psychiatry : the journal of the American Association of Directors of Psychiatric Residency Training and the Association for Academic Psychiatry. 2016;40(1):46-54.
17. N P, N E. Obsesif kompulsif bozukluğun ilkökul ve ortaokul çocuklarında görülme sıklığı: Norm çalışması. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 1999;6:89-98.
18. Dowson JH. The phenomenology of severe obsessive-compulsive neurosis. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 1977;131:75-8.

19. Khanna S, Channabasavanna SM. Towards a classification of compulsions in obsessive compulsive neurosis. *Psychopathology*. 1987;20(1):23-8.
20. Khanna S, Channabasavanna SM. Phenomenology of obsessions in obsessive-compulsive neurosis. *Psychopathology*. 1988;21(1):12-8.
21. Thomsen PH, Mikkelsen HU. Course of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a prospective follow-up study of 23 Danish cases. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1995;34(11):1432-40.
22. Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, Saxena S, et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depression and anxiety*. 2010;27(6):507-27.
23. Fineberg NA, Hengartner MP, Bergbaum CE, Gale TM, Gamma A, Ajdacic-Gross V, et al. A prospective population-based cohort study of the prevalence, incidence and impact of obsessive-compulsive symptomatology. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2013;17(3):170-8.
24. Delorme R, Golmard JL, Chabane N, Millet B, Krebs MO, Mouren-Simeoni MC, et al. Admixture analysis of age at onset in obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine*. 2005;35(2):237-43.
25. Wever C, Rey JM. Juvenile obsessive-compulsive disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 1997;31(1):105-13.
26. Riddle MA, Scahill L, King R, Hardin MT, Towbin KE, Ort SI, et al. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1990;29(5):766-72.
27. March J, Franklin M, Leonard H, Foa E. Obsessive-compulsive disorder. In: Morris TL, March JS (eds.) *Anxiety Disorders in Children and Adolescents*. New York: The Guilford Press 2004  
212-40 p.
28. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. *Archives of general psychiatry*. 1989;46(4):335-41.
29. Selles RR, Storch EA, Lewin AB. Variations in symptom prevalence and clinical correlates in younger versus older youth with obsessive-compulsive disorder. *Child psychiatry and human development*. 2014;45(6):666-74.
30. Pişgin İ, Özen DŞ. Faulty appraisals and belief domains in obsessive compulsive disorder from childhood to adulthood. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*; Yıl: 2010 Cilt: 2 Sayı: 1. 2010.
31. Taylor S. Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clinical psychology review*. 2011;31(8):1361-72.
32. Sobin C, Blundell M, Karayiorgou M. Phenotypic differences in early-and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2000;41(5):373-9.
33. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Gillespie BW. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005;134(1):13-9.
34. Samuels JF. Recent advances in the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Current psychiatry reports*. 2009;11(4):277-82.
35. Nicolini H, Arnold P, Nestadt G, Lanzagorta N, Kennedy JL. Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*. 2009;170(1):7-14.
36. Vural P, Taneli S, Taneli Y. Obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan çocuk ve ergenlerde ailesel özellikler. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 9 (3). 2002:172-7.

37. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in neurobiology*. 2004;72(3):195-221.
38. Fyer AJ, Lipsitz JD, Mannuzza S, Aronowitz B, Chapman TF. A direct interview family study of obsessive–compulsive disorder. I. *Psychological medicine*. 2005;35(11):1611-21.
39. Taylor S. Molecular genetics of obsessive–compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular psychiatry*. 2013;18(7):799.
40. Schilder P. The organic background of obsessions and compulsions. *American Journal of Psychiatry*. 1938;94(6):1397-416.
41. Pena-Garijo J, Ruipérez-Rodríguez M, Barros-Loscertales A. The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Revista de neurologia*. 2010;50(8):477-85.
42. Garber HJ, Ananth JV, Chiu LC, Griswold VJ, Oldendorf WH. Nuclear magnetic resonance study of obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 1989;146(8):1001.
43. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS spectrums*. 2007;12(S3):14-27.
44. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2004;132(1):69-79.
45. Abramovitch A, Mittelman A, Henin A, Geller D. Neuroimaging and neuropsychological findings in pediatric obsessive-compulsive disorder: a review and developmental considerations. *Neuropsychiatry*. 2012;2(4):313.
46. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(6):564-76.
47. Millet B, Dondaine T, Reymann J-M, Bourguignon A, Naudet F, Jaafari N, et al. Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. *PLoS One*. 2013;8(1):e53241.
48. Thoren P, Åsberg M, Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder: II. Biochemical aspects. *Archives of General Psychiatry*. 1980.
49. Perani D, Garibotto V, Gorini A, Moresco RM, Henin M, Panzacchi A, et al. In vivo PET study of 5HT<sub>2A</sub> serotonin and D<sub>2</sub> dopamine dysfunction in drug-naïve obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage*. 2008;42(1):306-14.
50. Joel D, Doljansky J, Roz N, Rehavi M. Role of the orbital cortex and of the serotonergic system in a rat model of obsessive compulsive disorder. *Neuroscience*. 2005;130(1):25-36.
51. Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Advances in neurology*. 2001;85:43-55.
52. Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive–compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003;27(3):333-46.
53. Denys D, Zohar J, Westenberg H. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65:11-7.
54. Kim CH, Koo MS, Cheon KA, Ryu YH, Lee JD, Lee HS. Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [<sup>123</sup>I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(12):1637-43.
55. Van Der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, Mandl RC, Denys DA, Van Meegen HJ, et al. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-

- compulsive disorder shown by [123I]  $\beta$ -CIT SPECT. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(12):2201-6.
56. Hesse S, Müller U, Lincke T, Barthel H, Villmann T, Angermeyer MC, et al. Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2005;140(1):63-72.
  57. Hollander E, DeCaria C, Nitsescu A, Cooper T, Stover B, Gully R, et al. Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry research*. 1991;37(2):161-77.
  58. Ting JT, Feng G. Glutamatergic synaptic dysfunction and obsessive-compulsive disorder. *Current chemical genomics*. 2008;2:62.
  59. Starck G, Ljungberg M, Nilsson M, Jönsson L, Lundberg S, Ivarsson T, et al. A 1 H magnetic resonance spectroscopy study in adults with obsessive compulsive disorder: relationship between metabolite concentrations and symptom severity. *Journal of Neural Transmission*. 2008;115(7):1051.
  60. Simpson HB, Shungu DC, Bender Jr J, Mao X, Xu X, Slifstein M, et al. Investigation of cortical glutamate-glutamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid in obsessive-compulsive disorder by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(12):2684.
  61. 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. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(2):264-71.
  62. Cath DC, Van Grootheest DS, Willemsen G, Van Oppen P, Boomsma DI. Environmental factors in obsessive-compulsive behavior: evidence from discordant and concordant monozygotic twins. *Behavior Genetics*. 2008;38(2):108-20.
  63. Thiel N, Tuschen-Caffier B, Herbst N, Külz AK, Nissen C, Hertenstein E, et al. The prediction of treatment outcomes by early maladaptive schemas and schema modes in obsessive-compulsive disorder. *BMC psychiatry*. 2014;14(1):362.
  64. Salkovskis PM, Kirk J. *Obsessive-compulsive disorder*. 1997.
  65. Masi G, Millepiedi S, Perugi G, Pfanner C, Berloffia S, Pari C, et al. A naturalistic exploratory study of the impact of demographic, phenotypic and comorbid features in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology*. 2010;43(2):69-78.
  66. Hanna GL. Demographic and clinical features of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34(1):19-27.
  67. Huang L-C, Tsai K-J, Wang H-K, Sung P-S, Wu M-H, Hung K-W, et al. Prevalence, incidence, and comorbidity of clinically diagnosed obsessive-compulsive disorder in Taiwan: A national population-based study. *Psychiatry research*. 2014;220(1-2):335-41.
  68. Geller DA, March J, Issues ACoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Focus*. 2012;10(3):360-73.
  69. Watson HJ, Rees CS. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008;49(5):489-98.
  70. Pediatric O. Treatment Study (POTS) Team (2004). *Cognitive-behavior therapy, sertraline*.
  71. Fineberg NA, Brown A, Reghunandanan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(8):1173-91.
  72. do Rosário MC, Alvarenga P, Mathis MA, Leckman J. Obsessive-compulsive disorder in childhood. *Biological Child Psychiatry*. 24: Karger Publishers; 2008. p. 82-94.



73. Mancuso E, Faro A, Joshi G, Geller DA. Treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder: a review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2010;20(4):299-308.
74. Calabrese V, Lodi R, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *Journal of the neurological sciences*. 2005;233(1-2):145-62.
75. Masi G, Pfanner C, Brovedani P. Antipsychotic augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in resistant tic-related obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a naturalistic comparative study. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(8):1007-12.
76. Bloch M, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken M, Leckman J. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry*. 2006;11(7):622.
77. Stewart S, Geller D, Jenike M, Pauls D, Shaw D, Mullin B, et al. Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004;110(1):4-13.
78. Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, et al. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001.
79. Tot Ş, Yazıcı K, Yazıcı A, Erdem P, Bal N, Buturak V. Obsesif kompulsif bozuklukta tedaviye cevapla ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2003;4:197-200.
80. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428.
81. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012;4(3):a006049.
82. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(2):153-60.
83. Muldoon LL, Alvarez JI, Begley DJ, Boado RJ, Del Zoppo GJ, Doolittle ND, et al. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2013;33(1):13-21.
84. Chen G, Reichlin S. Clearance of [125I]-tumor necrosis factor- $\alpha$  from the brain into the blood after intracerebroventricular injection in rats. *Neuroimmunomodulation*. 1998;5(5):261-9.
85. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduyn J, Klein HC, et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *Journal of leukocyte biology*. 2012;92(5):959-75.
86. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar disorders*. 2010;12(6):638-46.
87. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2014;68(1):21-36.
88. Varma GS. Neuroinflammatory Hypothesis in Major Depressive Disorder/Major Depresif Bozuklukta Noroinflamatuvar Hipotez. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler/Current Approaches to Psychiatry*. 2014;6(1):1-10.
89. Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: possible interactions in depression? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;48:268-76.

90. Hosoda S, Glick D. Studies in histochemistry LXXIX. Properties of tryptophan hydroxylase from neoplastic murine mast cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1966;241(1):192-6.
91. Snyder SH, Ferris CD. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(11):1738-51.
92. Black MD, Selk DE, Hitchcock JM, Wettstein JG, Sorensen SM. On the effect of neonatal nitric oxide synthase inhibition in rats: a potential neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 1999;38(9):1299-306.
93. Kiss JP. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission. *Brain research bulletin*. 2000;52(6):459-66.
94. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Progress in neurobiology*. 2001;64(1):51-68.
95. Garthwaite J, Garthwaite G, Palmer RM, Moncada S. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *European journal of pharmacology*. 1989;172(4-5):413-6.
96. Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophrenia research*. 2005;78(1):69-86.
97. Jenny M, Klieber M, Zaknun D, Schroecksadel S, Kurz K, Ledochowski M, et al. In vitro testing for anti-inflammatory properties of compounds employing peripheral blood mononuclear cells freshly isolated from healthy donors. *Inflammation Research*. 2011;60(2):127-35.
98. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1992;29(3-4):307-41.
99. Müller N. Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):123-30.
100. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human T H 17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature medicine*. 2007;13(10):1173.
101. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;132(3):314-32.
102. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Ogden RT, Mao X, Milak MS, et al. In vivo effects of ketamine on glutamate-glutamine and gamma-aminobutyric acid in obsessive-compulsive disorder: proof of concept. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2015;233(2):141-7.
103. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and anxiety*. 2013;30(4):297-306.
104. Baune B, Camara M-L, Eyre H, Jawahar C, Anscomb H, Körner H. Tumour necrosis factor-alpha mediated mechanisms of cognitive dysfunction. *Translational Neuroscience*. 2012;3(3):263-77.
105. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- $\alpha$ . *Nature*. 2006;440(7087):1054.
106. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*. 2008;9(1):46.
107. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4(10):819.

108. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137.
109. Zhu C-B, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2121.
110. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, Woolwine BJ, Spivey JR, Crowe RJ, et al. Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(10):1044-53.
111. Ida T, Hara M, Nakamura Y, Kozaki S, Tsunoda S, Ihara H. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. *Neuroscience letters*. 2008;432(3):232-6.
112. Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Current psychiatry reports*. 2012;14(3):220-8.
113. Sivri RÇ, Bilgiç A, Kılınç İ. Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *European child & adolescent psychiatry*. 2018;27(8):977-84.
114. Şimşek Ş, Yüksel T, Çim A, Kaya S. Serum cytokine profiles of children with obsessive-compulsive disorder shows the evidence of autoimmunity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(8).
115. Kuloğlu M, Atmaca M, Önal S, Geçici Ö, Bulut V, Tezcan E. Neopterin levels and dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*. 2007;151(3):265-70.
116. Topaloglu M, Tuzun E, Gulec H, Bireller ES, Cakmakoglu B, Kucukali CI. Neuronal nitric oxide synthase polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Nordic journal of psychiatry*. 2017;71(2):115-9.
117. Yilmaz ED, Ustundag MF, Gencer AG, Kivrak Y, Unal O, Bilici M. Levels of nitric oxide, asymmetric dimethyl arginine, symmetric dimethyl arginine, and L-arginine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(3):775-82.
118. Kouti L, Sayyah M, Mosallanezhad P, Kooti S, Aghakoochakzadeh M, Eslami K. Changes of Nitric Oxide and Peroxynitrite Serum Levels during Drug Therapy in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Advances in medicine*. 2016;2016:9131680.
119. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005;59(5):621-3.
120. Moldenhauer A, Nociari M, Lam G, Salama A, Rafii S, Moore MA. Tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelium: an inducer of dendritic cell development from hematopoietic progenitors and myeloid leukemic cells. *Stem Cells*. 2004;22(2):144-57.
121. Lanquillon S, Krieg J-C, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370-9.
122. Liu Y, Ho RC-M, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of affective disorders*. 2012;139(3):230-9.
123. Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998;97(4):309-13.
124. Köhler C, Freitas T, Maes Md, De Andrade N, Liu C, Fernandes B, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(5):373-87.

125. Soltanifar A, Massoudian H, Salimi Z, Moharreri F. The comparison between the levels of pro-inflammatory cytokines in ADHD children with healthy subjects. *Journal of Child and Adolescent Psychiatry*. 2018;2(3).
126. Kim E, Chung S-K, Jun YW, Park TW, Yang J-C. PM352. Association of pro-inflammatory cytokines with tic disorders in children and adolescents. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(Suppl 1):28.
127. Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H. Decreased TNF- $\alpha$  and NK activity in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(7):945-52.
128. Monteleone P, Catapano F, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Decreased blood levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 1998;37(4):182-5.
129. Fluitman SB, Denys DA, Heijnen CJ, Westenberg HG. Disgust affects TNF- $\alpha$ , IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(6):906-11.
130. Brambilla F, Perna G, Bellodi L, Arancio C, Bertani A, Perini G, et al. Plasma Interleukin-1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor Concentrations in Obsessive-Compulsive Disorders. *Biological psychiatry*. 1997;42(11):976-81.
131. Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, de Sousa LP, Abreu MNS, Teixeira AL. A cytokine study of adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(6):797-804.
132. Konuk N, Tekin I, Ozturk U, Atik L, Atasoy N, Bektas S, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators of inflammation*. 2007;2007.
133. Rao NP, Venkatasubramanian G, Ravi V, Kalmady S, Cherian A, YC JR. Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*. 2015;229(3):949-52.
134. Erbay LG, Kavuran NA, Taşkan Ç, Lara Utku İ, Yoloğlu S, Temelli HG, et al. Serum IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  levels in drug-free, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder patients. *ANADOLU PSIKIYATRI DERGISI-Anatolian J Psychiatry*. 2018;19(2):157-62.
135. Cosco TD, Pillinger T, Emam H, Solmi M, Budhdeo S, Prina AM, et al. Immune aberrations in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular neurobiology*. 2019;56(7):4751-9.
136. D'Acunto G, Nageye F, Zhang J, Masi G, Cortese S. Inflammatory Cytokines in Children and Adolescents with Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2019.
137. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Psychoimmune investigation in obsessive-compulsive disorder: assays of plasma transferrin, IL-2 and IL-6 receptor, and IL-1 $\beta$  and IL-6 concentrations. *Neuropsychobiology*. 1994;30(2-3):57-60.
138. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
139. Gabbay V, Klein RG, Alonso CM, Babb JS, Nishawala M, De Jesus G, et al. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2009;115(1-2):177-82.
140. Brambilla F, Monteleone P, Maj M. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in children with major depressive disorder or dysthymia. *Journal of affective disorders*. 2004;78(3):273-7.
141. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, Coffey BJ, Singer HS, Dure IV LS, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive

- symptoms: a prospective longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(2):108-18. e3.
142. Fluitman SB, Denys DA, Heijnen CJ, Westenberg HG. Disgust affects TNF-alpha, IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(6):906-11.
143. Spooen A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, et al. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain research reviews*. 2011;67(1-2):157-83.
144. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood*. 1994;83(1):113-8.
145. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, Zaunders J, Sasson S, Landay A, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *The Journal of experimental medicine*. 2006;203(7):1693-700.
146. Vieira MM, Ferreira TB, Pacheco PA, Barros PO, Almeida CR, Araújo-Lima CF, et al. Enhanced Th17 phenotype in individuals with generalized anxiety disorder. *Journal of neuroimmunology*. 2010;229(1-2):212-8.
147. Ip WKE, Hoshi N. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. 2017;356(6337):513-9.
148. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(5):1218-22.
149. Fathalizadeh J, Fathalizadeh H, Mirzabeigi M, Hakimi H, Arababadi MK. The role of interleukin-17a (il-17a) in depression. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;18(12).
150. Takatori H, Kanno Y, Chen Z, O'Shea JJ. New complexities in helper T cell fate determination and the implications for autoimmune diseases. *Modern rheumatology*. 2008;18(6):533-41.
151. Caraci F, Spampinato SF, Morgese MG, Tascetta F, Salluzzo MG, Giambirtone MC, et al. Neurobiological links between depression and AD: the role of TGF- $\beta$ 1 signaling as a new pharmacological target. *Pharmacological research*. 2018;130:374-84.
152. Lee K-M, Kim Y-K. The role of IL-12 and TGF- $\beta$ 1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *International Immunopharmacology*. 2006;6(8):1298-304.
153. Borovcanin M, Jovanovic I, Dejanovic SD, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML. Possible Role of TGF- $\beta$  Pathways in Schizophrenia/Moguća Uloga TTGF- $\beta$  Signalnih Puteva U Shizofreniji. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016;17(1):3-8.
154. El Gohary TM, El Aziz NA, Darweesh M, Sadaa ES. Plasma level of transforming growth factor  $\beta$  1 in children with autism spectrum disorder. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2015;16(1):69-73.
155. Lilic D, Cant AJ, Abinun M, Calvert JE, Spickett GP. Cytokine production differs in children and adults. *Pediatric research*. 1997;42(2):237-40.
156. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 2003;47(2):61-5.
157. Bielau H, Brisch R, Bernard-Mittelstaedt J, Dobrowolny H, Gos T, Baumann B, et al. Immunohistochemical evidence for impaired nitric oxide signaling of the locus coeruleus in bipolar disorder. *Brain research*. 2012;1459:91-9.
158. Malinski T. Nitric oxide and nitroxidative stress in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2007;11(2):207-18.
159. O'Toole E, Doucet MV, Sherwin E, Harkin A. Novel Targets in the Glutamate and Nitric Oxide Neurotransmitter Systems for the Treatment of Depression. *Systems Neuroscience in Depression: Elsevier*; 2016. p. 81-113.

160. Söğüt S, Zoroğlu SS, Özyurt H, Yılmaz HR, Özüğurlu F, Sivaslı E, et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clinica Chimica Acta*. 2003;331(1-2):111-7.
161. Maia A, Oliveira J, Lajnef M, Mallet L, Tamouza R, Leboyer M, et al. Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive–compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019;139(5):420-33.
162. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici Ö, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):27-32.
163. Strasser B, Sperner-Unterweger B, Fuchs D, Gostner JM. Mechanisms of inflammation-associated depression: immune influences on tryptophan and phenylalanine metabolisms. *Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*: Springer; 2016. p. 95-115.
164. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(5):319-29.
165. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current drug metabolism*. 2002;3(2):175-87.
166. Sweeten TL, Posey DJ, McDougale CJ. High blood monocyte counts and neopterin levels in children with autistic disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(9):1691-3.
167. Hoekstra R, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Loonen A, Tuinier S, Verhoeven W. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2006;54(1):75-81.
168. Richardson MA, Read LL, Taylor Clelland CL, Reilly MA, Chao HM, Guynn RW, et al. Evidence for a tetrahydrobiopterin deficit in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2005;52(4):190-201.
169. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression—what is the link? *Brain, behavior, and immunity*. 2002;16(5):590-5.