

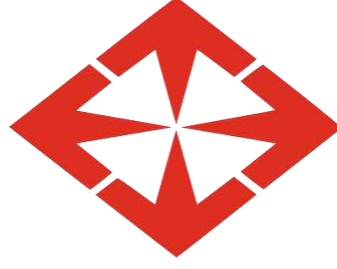
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**KORTİKAL VE STRİATAL GABA'ERJİK İŞLEVSELLİĞİN, İLERİ
BESLEMELİ MOTOR KONTROLDE BOZULMA ÜZERİNDEN,
KOMPULSİYON GELİŞİMİNDEKİ ROLÜNÜN, FONKSİYONEL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (fMRG) VE MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ (¹H-MRS) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. PELİN KUTLUTÜRK ÜNEY

UZMANLIK TEZİ

ANKARA - 2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**KORTİKAL VE STRİATAL GABA'ERJİK İŞLEVSELLİĞİN, İLERİ
BESLEMELİ MOTOR KONTROLDE BOZULMA ÜZERİNDEN,
KOMPULSİYON GELİŞİMİNDEKİ ROLÜNÜN, FONKSİYONEL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (fMRG) VE MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ (¹H-MRS) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. PELİN KUTLUTÜRK ÜNEY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ORHAN MURAT KOÇAK

ANKARA - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgisini ve desteğini eksik etmeyen, bu tezin oluşum süreci ve yürütülmesinde büyük fedakarlıkları olan, her zaman hekimliklerini örnek aldığım, bana bir çok alanda yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çok kıymetli hocalarım

Başkent Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki diğer tüm değerli hocalarıma ve çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma;

Gazi Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma;

Başkent Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Nöroloji bölümlerindeki değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma;

Koşulsuz sevgileri ve destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme;

Sevgili

Çalışmanın en önemli aşamalarında yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili Dünya

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr.Pelin Kutlutürk Üney

Bu proje TUBİTAK tarafından ARDEB–1001 programı kapsamında 2021 yılının ilk döneminde “Kortikal ve Striatal Gaba’erjik İşlevselliğin, İleri Beslemeli Motor Kontrolde Bozulma Üzerinden, Kompulsiyon Gelişimindeki Rolünün, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (FMRG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (¹H-MRS) İle Değerlendirilmesi” proje adı ve 121S586 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Giriş

Literatür, ileri beslemeli motor kontroldeki bozulmanın (FFMK) obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) etyopatogenezinde rol oynayabileceğini vurgulamaktadır. İçsel kopya, FFMK'nın merkezi bir bileşenidir ve sakkadik göz hareketleri içsel kopya ile ilişkilidir. Çalışmamızda eylemin değişikliği olmadan gerçekleşen sakkadların işlevsel olmayan içsel kopyanın bir işareti olabileceği hipotez edilmiştir. Bu durumun, OKB'de motor davranışın tamamlanmamasına (kompulsiyon gelişimi) ve beyinde kortikal ve striatal bölgelerde değişmiş GABA'erjik işlevsellikle ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

Yöntem

Ekolojik geçerliliği olan bir paradigma, fonksiyonel görüntüleme sırasında geliştirilmiş ve uygulanmıştır: Özetle, katılımcılar öncelikle kaygı uyandıran (semptom provokasyonu sağlayan) senaryoların videolarını izlemiş ve hemen ardından el yıkama videolarını izlemişlerdir. El yıkamanın yeterli olduğunu hissettiklerinde, ekrandaki musluğu kapatmak için bir butona basmaları istenmiştir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (FMRG) kaydı sırasında katılımcıların sakkadik göz hareketleri izlenmiştir. Göz hareketleri ile ilgili davranış verilerinin odaklandığı iki durum bulunmaktadır: Düğmeye basmadan önce musluğa yapılan son sakkad karar pozitif durum (KPM) olarak kabul edilirken, musluğu kapatmadan yapılan sakkadlar ise karar negatif durum (KNM) olarak kabul edilmiştir. KNM, işlevsel olmayan (yeterince oluşmayan) içsel kopyanın davranışsal izi olarak kabul edilmiştir. KNM ve KPM durumlarının fonksiyonel dinamikleri, 14 obsesif kompulsif bozukluk hastası ve 12 obsesif kompulsif bozukluğu olmayan kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Ayrıca, FMRG kaydından sonra bilateral ek motor alanlar (SMA) ve bilateral putamen bölgelerindeki GABA düzeyleri manyetik rezonans spektroskopi ile değerlendirilmiştir. Daha sonra, katılımcılara senaryolar tarafından uyandırılan tiksinti derecesini içeren öz bildirim anketleri verilmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler MATLAB, SPSS 17 (IBM, ABD) ve Statistical Parameter Mapping 12 (SPM12) programları kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

Paradigmanın davranışsal verileri, paradigmanın işlevsel olduğunu doğrulamıştır: Student t-testi sonuçları ile, kontrol grubuna kıyasla OKB grubunun musluğu anlamlı derecede daha geç kapattığı ($p<0.001$), senaryolardan daha çok tiksinti duyduğu ($p<0.001$) ve KNM durumunda sakkad sayılarının daha fazla olduğu bulgularımız arasında yer almaktadır ($p=0.034$). ANOVA kullanılarak yapılan FMRG veri analizinde $p(\text{FWE})<0.05$ düzeyinde birçok beyin bölgesinde, ek motor alan (SMA) da dahil olmak üzere anlamlı grup X görev etkileşimi ortaya çıkmıştır. GABA düzeyi (GABA/kreatinin oranı), KNM durumunda sağ SMA'nın sinyal değişimi oranı (%SC) ile pozitif korele olmuşken, KPM durumunda sağ SMA'daki %SC ile negatif korele olmuştur. Ayrıca, KNM durumunda sağ SMA'nın %SC'si Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS) puanlarıyla negatif korele olmuştur ($r=-0.468$, $p=0.016$).

Tartışma

Bulgularımız, GABA düzeyi ile negatif korele olan SMA'nın azalmış aktivasyonunun artan el yıkama ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obsesif kompulsif bozukluk grubunda KNM durumundaki sakkadların daha yüksek sayısı ve KNM durumundaki SMA'ların daha düşük aktivasyonu ile birlikte yorumlandığında, bu bulgular işlevsel olmayan içsel kopyanın kompulsif davranış oluşumuyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Introduction

The literature emphasized that disturbed feed-forward motor control (FFMC) can have a role in etiopathogenesis of OCD, efference copy (EC) is central component of FFMC and saccadic eye movements are associated with EC. It has been hypothesized that saccades that are not associated with alteration of an action can be a sign of dysfunctional EC which can be cause of incompleteness of motor behavior (compulsion) and it may be associated with altered GABAergic functionality in the brain's cortical and striatal regions.

Method

An ecologically valid paradigm has been developed and conducted during functional imaging: Briefly, subjects first watched videos of anxiety-provoking scenarios and immediately after that, they watched handwashing videos. They were asked to press a button to close the tap on the screen when satisfied with the adequacy of handwashing. Subjects saccadic eye movements (SEM) were monitored during fMRI recording. There were two conditions: The last saccade towards the tap before pressing the button to close it was considered as a positive decision condition (PD), while SEM to the tap without closing it was considered as a negative decision condition (ND). ND was accepted as the behavioral trace of dysfunctional EC. The functional dynamics of ND and PD states were compared between 14 OCD patients and 12 non-OCD controls. In addition, GABA levels in bilateral supplementary motor areas (SMA) and bilateral putamen were evaluated by MR spectroscopy after the fMRI recording. Then the subjects were given self-report questionnaires, including the degree of disgust evoked by the scenarios. The data obtained from the study was analyzed using MATLAB, SPSS 17 (IBM, USA) and Statistical Parameter Mapping 12 (SPM12) programs.

Results

The behavioral data of the paradigm confirmed that the paradigm works: Student t-test revealed that compared to the controls, OCD group closed the tap significantly later than the controls ($p < 0.001$), was more disgusted with the scenarios ($p < 0.001$), and looked at the tap more frequently without closing the tap ($p = 0.034$). In fMRI data analysis using ANOVA, at the $p(\text{FWE}) < 0.05$ level, significant group X task interaction was revealed in many brain

regions, including both supplementary motor areas (SMA). GABA level (GABA/creatinine ratio) was positively correlated with % signal change(%SC) of the right SMA (rSMA) in ND condition, while it was negatively correlated with %SC in the rSMA in PD condition. In addition, in ND condition %SC of rSMA showed negative correlation with Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) scores ($r=-0.468$, $p=0.016$).

Conclusion

Our findings suggest that decreased activation of SMA, which is negatively correlated with GABA level is associated with increased hand washing. When interpreted together with the higher number of NDs and lower activation of SMAs in ND condition in the OCD group, these findings indicate that dysfunctional EC can be associated with formation of compulsive behavior.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.2. Tanı	5
2.3. Epidemiyoloji	7
2.4. Klinik Özellikler.....	8
2.4.1. Semptomatoloji.....	9
2.4.2. Prognoz.....	11
2.4.3. Tedavi	12
2.4.3.1. Farmakoterapi	12
2.4.3.2. Psikoterapi	12
2.4.3.3. Farmakoterapi dışındaki diğer biyolojik tedavi seçenekleri	13
2.5. Etyopatogenez	13
2.5.1. Nörotransmitter sistemleri.....	13
2.5.1.1. Serotonerjik sistem	13
2.5.1.2. Dopaminerjik sistem.....	14
2.5.1.3. Glutamaterjik sistem	14
2.5.2. Genetik	15
2.5.3. İmmün Sistem Değişiklikleri	16
2.5.4. Hayvan modelleri	16
2.5.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	17
2.5.5.1. OKB’de Yapısal Nörogörüntüleme Çalışmaları.....	17
2.5.5.2. OKB’de Fonksiyonel Nörogörüntüleme Çalışmaları	19

2.5.5.2.1. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) Çalışmaları	19
2.5.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları	20
2.5.5.2.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG).....	20
2.5.5.2.2.1.1. Göreve dayalı manyetik rezonans görüntüleme.....	20
2.5.5.2.2.1.2. Dinlenme durumu manyetik rezonans görüntüleme.....	24
2.5.6. Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışmaları	25
2.6. OKB’de Nöropsikolojik Bulgular.....	26
2.6.1. Bellek	26
2.6.2. Dikkat	27
2.6.3. Bilişsel esneklik-kurulumu değiştirme	27
2.6.4. Yanıt inhibisyonu	28
2.6.5. Sözel akıcılık	28
2.6.6. Planlama.....	29
2.6.7. Karar Verme.....	29
2.6.8. Görsel uzaysal beceriler	29
2.7. İleri Beslemeli Motor Kontrol, İçsel Kopya, Göz Hareketleri.....	30
2.7.1. İleri beslemeli motor kontrol.....	30
2.7.2. İçsel kopya (efference copy/corollary discharge)	32
2.7.2.1. EC/CD kısıtlılıklar/karşıt görüşler	40
2.7.3. Göz hareketleri	41
2.7.3.1. Smooth pursuit eye movements (spem) (düz takip göz hareketleri)	42
2.7.3.2. Memory-guided saccades (hafıza kılavuzlu sakkad)	43
2.7.3.3. Antisakkad/prosakkad	43
2.7.4. OKB’de göz hareketinin yeri	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Araştırmanın Tipi.....	46
3.2. Örneklem	46
3.3. Araştırmanın Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri	46
3.3.1. Araştırmanın hasta grubu için dahil edilme kriterleri	46

3.3.2. Araştırmanın kontrol grubu için dahil edilme ölçütleri	47
3.4. Veri Toplama Araçları	47
3.4.1. Sosyodemografik bilgi formu	48
3.4.2. Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği (YBOKÖ) ..	48
3.4.3. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D)	48
3.4.4. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A)	49
3.4.5. Chapman ve chapman el tercih anketi	49
3.4.6. Senaryo değerlendirme skalası	49
3.5. FMRG Paradigması.....	49
3.5.1. Senaryo listesinin hazırlanması:	49
3.5.2. Senaryoların kaydı	50
3.5.3. Yıkama videolarının kaydı	50
3.5.4. Paradigmada kullanılacak el yıkama videolarının kodda kullanıma hazırlanması.....	51
3.5.5. Döngülerin ve el yıkama videolarının tatmin ediciliğinin test edilmesi .	52
3.5.6. Paradigmanın hazırlanması	53
3.5.7. Katılımcıların musluğa bakmalarına zemin hazırlanması.....	55
3.5.8. MR uyumlu kameranın, monitörün, FMRG kaydı açısından en optimum biçimde yerleştirilmesi.....	55
3.5.9. Paradigmanın GHTS ile entegre edilmesi.....	57
3.5.10. GHTS verisinin kalibre edilmesi.....	57
3.5.11. Davranış verisinin elde edilmesi.....	58
3.5.12. FMRG paradigması, GHTS ve MR senkronizasyonun sağlanması	58
3.5.13. 1H-MRS'te GABA pikinin ölçülmesi	59
3.5.13.1. GABA pikinin ölçümler ile test edilmesi ve en başarılı yöntemin saptanması	59
3.5.14. Göz hareketleri takibinin eşlik ettiği FMRG kayıtlarının alınması	60
3.5.15. Manyetik Rezonans Spektroskopi (1H-MRS) kaydının alınması.....	61
3.6. İstatistiksel Analiz.....	61
3.6.1. Göz hareketleri takip sisteminin verileri ile birlikte FMRG verisinin analizi.....	61
3.6.2. 1H-MRS verisinin incelenmesi	62
3.7. Etik Kurul Onayı	62
4. BULGULAR	63

5. TARTIŞMA..... 80

KAYNAKLAR..... 90

EKLER

EK 1: Sosyodemografik Veri Formu

EK 2: Yale-Brown Obsesyon Kompulsyon Derecelendirme Ölçeği

EK 3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

EK 4: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

EK 5: Chapman ve Chapman El Tercih Anketi

EK 6: Senaryo Değerlendirme Skalası

EK 7: Etik Kurul Onayı



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. MR seansının yapısal ve fonksiyonel kayıtlarına ait parametreler	60
Tablo 4.1. Grupların belirti şiddeti ölçekleri, senaryo videolarından tikslenme puanları(tikslenme) ve paradigma davranış verileri açısından karşılaştırmaları.....	63
Tablo 4.2. Grupların putamen-pallidum ve ek motor alan (SMA) GABA/kreatin oranları açısından karşılaştırılması	64
Tablo 4.3. Çalışmaya katılan tüm bireylerde HAMA, HAMD, YBOKÖ, tikslenme, KNM, TKF değerlerinin birbirleri ile ilişkilerinin Pearson korelasyon analizine göre elde edilmiş sonuçları	65
Tablo 4.4. Şekil 4.1’de gösterilen, anlamlı farklılık saptanan alanların ve bu alanlar içinde en yüksek anlamlılık değerine sahip voksellerin koordinatlarının yer aldığı tablo.....	68
Tablo 4.5. Şekil 4.2’de gösterilen, anlamlı farklılık saptanan alanların ve bu alanlar içinde en yüksek anlamlılık değerine sahip voksellerin koordinatlarının yer aldığı tablo.....	70
Tablo 4.6. Sağ hemisfer SMA bölgesinin %SC değerlerinin rSMAG değerleri ile korelasyonu.....	72
Tablo 4.7. Sol hemisfer SMA bölgesinin %SC değerlerinin lSMAG değerleri ile korelasyonu.....	72
Tablo 4.8. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sağ hemisfer SMA bölge aktivitesinin (rSMA) %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.	73
Tablo 4.9. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sol hemisfer SMA bölge aktivitesinin (lSMA) %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.	75
Tablo 4.10. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sol hemisfer frontal eye field bölge aktivitesinin (IFEf) %SC değerleri ve sol hemisfer insula aktivitesinin (lInsula) %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.....	76
Tablo 4.11. Görev ana etkisinde (görev_main) saptanmış anlamlı sol hemisfer insula (lInsula), sağ hemisfer SMA (rSMA) ve sağ hemisfer frontal eye field (rFEf) aktivitelerinin %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.	77
Tablo 4.12. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sağ hemisfer SMA (rSMA1 ve rSMA2), sol hemisfer SMA (lSMA1 ve lSMA2), sol hemisfer frontal eye field (IFEf) ve sol hemisfer insula (lInsula) aktivitelerinin %SC değerleri.	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Araştırma konusunun sorularının, nasıl cevaplanacaklarının ve birbirleriyle bağlantılarının şematik gösterimi	3
Şekil 2.1. Direk ve indirekt yolun şematik gösterimi	31
Şekil 2.2. Sakkadik göz hareketlerinin içsel kopyanın davranışsal çıktısı olmasına dönük ağın şematik ifadesi.	36
Şekil 3.1. El Yıkama Video Döngülerinin Oluşturulması. Yıkama videolarının hazırlanması	51
Şekil 3.2. Paradigma Akış Şeması.....	53
Şekil 3.3. Senaryo akarken paradigmanın hastanın aynadan gördüğü görüntünün monitörde yansımaları	54
Şekil 3.4. El Yıkama Videosu Görüntüsü	54
Şekil 3.5. MRC Yüksek Çözünürlük Kamera ve Ekipmanları.....	56
Şekil 3.6. Göz Hareketleri İzleme İçin Tipik Bir Kurulumda MRC'nin Yüksek Çözünürlüklü Kamerası ve Ayna Montajı.....	56
Şekil 3.7. MRC Göz Hareketleri Takip Sisteminden Elde Edilen Heatmap Örneği.....	57
Şekil 3.8. Örnek 1H-MRS Çekimi, 20mm*20mm*20mm Voxel, Putamen ve SMA İçin Saturasyon Bantlarının Yerleştirilmiş Hali	60
Şekil 4.1. Grup X görev etkileşiminin (KP-KN_int) anlamlılık gösterdiği bölgelerin gösterildiği cam (glass) görüntüsü.....	66
Şekil 4.2. Görev ana etkisinin anlamlılık gösterdiği bölgelerin gösterildiği cam (glass) görüntüsü	69
Şekil 4.3. KP-KN_int' de anlamlı aktivite gösteren sağ hemisfer SMA bölgesinin beynin glass görüntüsünde gösterimi.	71

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
SMA	Supplementary motor area, ek motor alan
MSN	Medium sized spiny neurons, orta boyutlu dikensi nöron
FFMK	İleri doğru beslemeli motor kontrol, feed-forward motor kontrol
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
YBOKÖ	Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği
SSGI	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
DBU	Derin beyin uyarımı
TMU	Transkraniyal manyetik uyarım
OFK	Orbitofrontal korteks
ASK	Anterior singulat korteks
5-HTTLRP	Serotonin-transporter-linked promoter region, serotonin transporter gen promoter bölge
TPH	Triptofan hidroksilaz
GWAS	Genom boyu ilişkilendirme, Genome-wide association studies
PTPRD	Protein tyrosine phosphatase receptor type D, protein tirozin fosfataz reseptör rip D
PANDAS	Streptokoklarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections
8-OHDPAT	[8-hydroxy-2-(di-n- propylamino) tetralin]
Eaac1	Eksitator aminoasit taşıyıcısı 1
VBM	Voksel tabanlı morfometri
ROI	İlgi alanı, region of interest
DLPFK	Dorsolateral prefrontal korteks
DTI	Difüzyon tensör görüntüleme
FA	Fraksiyonel anizotropi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi, Single-photon emission computed tomography
FMRG	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
IAPS	Uluslararası Duygusal Resim Sistemi, International Affective Picture System
SSRT	Dur işareti tepki süresi, stop-signal reaction time
ERN	Error-related negativity, hata-ilişkili negativite
STN	Subtalamik çekirdek
GPe	Globus pallidus eksterna
GPi	Globus pallidus interna
1H-MRS	Proton manyetik rezonans spektroskopisi
NAA	N-asetilaspartat
TMT	İz Sürme Testi, Trail Making Test
WKET	Wisconsin Kart Eşleme Testi
G/NG	Go/no-go
COWA	Kontrollü Sözlü Kelime İlişkilendirme Testi
SNr	Substantia nigranın pars retikularis
CD	Corollary discharge

EC	Efference copy
FEF	Frontal eye field
WM	Working memory, çalışma belleği
SPEM	Smooth pursuit eye movements, yavaş izleme göz hareketleri
FPS	Frame per seconf
GHTS	Göz hareketleri takip sistemi
KPM	Karar pozitif , musluğu kapatma davranışının gözleendiği musluğa bakış durumu
KNM	Karar negatif, musluğu kapatma davranışını göstermeden musluğa bakış durumu
SPM	Statistical Parametric Mapping
TKF	El yıkama videolarının başlangıcından kişinin musluğu tamamen kapatmasına kadar geçen zaman
SD	Standart sapma
rPG	Sağ putamen-pallidum GABA/kreatin oranı
lPG	Sol putamen-pallidum GABA/kreatin oranı
rSMAG	sağ SMA GABA/kreatin oranı
lSMAG	sol SMA GABA/kreatin oranı
BA	Broadmann alanı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), sıklıkla (genel popülasyonda %2)(1) karşılaşılan, davranış (kompulsiyonlar) ve biliş (obsesyonlar) üzerindeki kontrolün kaybedilmesiyle karakterize bir bozukluktur. OKB'de henüz yeterli tedavi alabilen hasta sayısı yüzde otuzlardadır. Bu durum yaşam kalitesinde düşme, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma ile ilişkilidir(2). Obsesyonlar, kişinin aslında mantıksız olduğunu bilmesine rağmen, inatçı ve tekrarlayıcı biçimde aklına gelen, genellikle çok rahatsız edici olan, anksiyete oluşturan düşünceler, dürtüler ve gerçekleştirebileceğini düşündüğü hayali olaylar ya da görüntülerdir. Kompulsiyonlar, obsesyonlarla ilgili kaygıyı azaltmaya yardımcı olan, zaman alıcı tekrarlayan davranışlardır. Aslında kompulsiyonların çoğu; el yıkamak, kapıları kilitlemek vb. gibi günlük yaşam aktivitelerinin, niceliksel olarak abartılmış biçimleridir.

OKB'nin etyopatogenezinin araştırılmasına yönelik yapılan araştırmaların çoğu fronto-bazal devrelerde işlev sapmasına işaret etmektedir. Fronto-bazal devrelerde disfonksiyon, OKB'de, her ne kadar tutarlı bir şekilde ortaya konulmuş olsa da, OKB'nin tüm klinik örüntüsünü açıklamaya yönelik mekanizmalar ortaya koymak, halen mümkün olmamıştır. Son yirmi yılda, OKB'yi açıklamaya dönük egemen hipotez; hedefe yönelik davranış (goal directed behavior) ve alışkanlık edinme (habit learning) sistemleri arasındaki dengenin alışkanlık edinme sistemi lehine bozulması, 'aşırı alışkanlık oluşumu' teorisi, şeklindedir(3, 4). Ancak bu teori de, OKB'yi açıklamada, ciddi bazı yetersizlikler göstermektedir. Bu teorideki en önemli açıklar, 1) OKB'de gözlenen “alışkanlığa abartılı tutunma” halinin, çalışmalarda, doğrudan ölçülmesi yerine amaca ulaşmaktaki başarısızlığa dayanılarak bir çıkarsama yapılması, 2) bir davranışın, hedefe dönük sistemin kontrolü altında değilse, bir alışkanlık olması gerektiği (veya tam tersi) şeklindeki, ya hep ya hiç tarzı varsayım ve son olarak 3) kompulsif davranışların hemen hepsinin zaten alışkanlık olarak değerlendirilebilecek davranışlar olmasıdır. Kompulsif davranışların sadece alışkanlık nitelikli bir davranışın (örneğin el yıkama) abartılması değil tam da alışkanlığın yapısında bozulma ile ilişkili olduğuna işaret eden bulgular vardır. Hinds ve arkadaşlarının çalışmasında OKB'de kompulsiyonların tüm eylemle değil eylemin sonlanmasında bir problemle ilgili olduğunu gösteren klinik gözlemle uyumlu bulguları buna örnektir(5). Ayrıca OKB hastalarının sağlıklı gönüllülere kıyasla daha sık olarak eylem dizilerinde

gereksiz tekrarlar ya da o eylem paketi için işlevi olmayan eylemler sergilediklerine yine, eylemi sonlandırmada zorluk çektiklerine ilişkin (bir eylemin alışıldığı gibi farklı bir yerde olması veya bu eylem dizilerinde yer almaması önemsizdir) bulguların gözleendiği bir çalışma da vardır(6). Bu son bulgu, farmakolojik manipölasyonla oluşturulan kompulsiyon benzeri davranışların aşırı amaçsızca gezinmeyle örtüştüğü bir hayvan çalışmasıyla da desteklenmektedir(7). Bütün bunlardan dolayı OKB’de, sadece niteliksel anlamda alışkanlık edinme sisteminin baskınlığından söz etmek mevcut durumu açıklamakta yetersizdir. OKB etyopatogenezi aydınlatacak kuram ya da kuramlar; hem alışkanlık edinme ve hedef yönelimli davranış arasındaki dengedeki bozulmayı, hem edinilmiş davranışların organizasyonunda gözlenen sapmayı hem de farklı nöropsikolojik alanlarda gözlenen bozulmayı ortaya koyan bulguları açıklayabilmelidir. Bu çerçeveden bakıldığında hem üst düzey bilişsel süreçleri belirleyecek hem de eylemlerin, ister alışkanlık isterse hedef yönelimli olsun, kontrolünde merkezi rolü olabilecek mekanizmaların bozulmasına odaklanmak makul gözükmektedir.

OKB’de ileri doğru beslemeli motor kontrolde bozulmanın kompulsiyon oluşumuna neden olabileceği her ne kadar düşünülmüş olsa da, bu bozulmanın kompulsif davranıştaki rolü ve GABA(gama aminobütirik asit)’erjik sistemle ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır. Dahası OKB’de işlev sapması gözlenen ek motor alan (supplementary motor area, SMA) ve bazal gangliyonlardaki GABA’erjik nöronlara ait olası işlevsel problemin birlikte mi gözleendiği yoksa, etki biçimlerinin farklı süreçlere yönelik mi olduğu da üzerine çalışmayı gerektirmektedir. Bu araştırma bu sorulara, ekolojik geçerliliği daha yüksek bir yöntem ile yanıt aramayı amaçlamaktadır.

Son dönemde tedavide kullanılmaya başlanan transkranial manyetik stimülasyon ile SMA’da uyarılabilirliği artırmaya dönük uygulamaların olumlu sayılabilecek etkileri, SMA’nın eylem seçimi ve başlatmasındaki aktivatör etkisi, kortikal GABA’erjik nöronların sıralı eylemlerde, sırasını tamamlayanın silinmesine dönük rolü bir arada ele alındığında; SMA’da fonksiyonel etkinlik azalırken bu bölgedeki GABA düzeyinin de azalmasının eylem dizisinde sıradaki eyleme geçişte başarısızlık ile ilgili olabileceği ve eylemin tekrarlanmasında önemli etki gösterirken, bazal gangliyonlardaki orta boyutlu dikensi nöronların (medium sized spiny neurons, MSN) etkinliğinde azalmanın, içsel kopya (efference copy/corollary discharge) oluşumunda rolü olacağı hipotez edilebilir. İleri beslemeli motor kontrolün OKB’de bozulduğunu, bunun içsel kopya ile ilişkili olacağını,

buradaki sapmada GABA’erjik aktivite değişiminin rol oynadığını ve bu, olası sürecin kompulsiyonlarla, olabildiğince, doğrudan ilişkisini bütünlüklü bir şekilde ortaya koymak adına, temizlik kompulsiyonunun sık gözleendiği durumların MR ortamında deneyimlenmesi planlanmıştır. Bu doğrultuda, bu durumları içeren senaryoların ardından el yıkama videolarının ekrana gelmesi ve el yıkamayı katılımcının sonlandırmasını mümkün kılan bir yazılım hazırlanmıştır. Böylece, kompulsiyonun oluştuğı durum ve bu duruma dair karar verme süreçlerinin zihinsel eşlikçilerinin, MR ortamı dikkate alındığında, rahatsızlığın yaşandığı durumun olabildiğince benzerinin taklit edildiği bir ortamda gözlenebilmesi mümkün kılınmıştır. Burada, kompulsif eylemin sonlandırılmasında rolü olduğu düşünülen ve OKB’de oluşumunda problem çıktığı varsayılan içsel kopyanın davranışsal eşlikçisinin saptanmasında da sakkadik göz hareketlerinin takibi kullanılacaktır(bütünü için yöntem bölümüne bakınız).

Bu tezde bahsedilen literatür çerçevesinde OKB etyopatogenezine ilişkin, önemli bir boşluğu doldurmak adına: Eylemin ileri beslemeli motor kontrolünde bozulma var mı? Bu sorun içsel kopya oluşumuyla ilişkili mi? İçsel kopya oluşumundaki problem SMA ve bazal ganglionlardaki işlevsel farklılıkla ilişkili mi? Bu işlev farklılığında GABA’nın bir rolü var mı? sorularına bütünlüklü bir biçimde cevap bulmayı ekolojik geçerliliği olabilecek bir yöntemle amaçlamaktadır. Araştırma konusunun sorularının, nasıl cevaplanacaklarının ve birbirleriyle bağlantılarının şematik gösterimi şekil 1.1’de sunulmuştur.



Şekil 1.1. Araştırma konusunun sorularının, nasıl cevaplanacaklarının ve birbirleriyle bağlantılarının şematik gösterimi

Sunulan araştırmada, kompulsif davranışların düzenlenmesinde ileri doğru beslemeli motor kontrolde (feed-forward motor kontrol, FFMK), özellikle ek motor alan ve bazal ganglionlardaki GABA’erjik aktivite değişimi ile ilişkili bir bozulmanın rolü olabileceği hipotezini, ekolojik olarak geçerli bir yöntem üzerinden, görev sırasında ortaya koymak amaçlanmıştır. Sınanması amaçlanan hipotezler:

1. İleri doğru beslemeli motor kontrolde önemli bir işlevi olan içsel kopyanın oluşumunda zorluğu telkin eden bir bulgu olarak, eylemi sonlandırmaya giden süreçte, OKB grubunda kontrol grubuna göre, daha uzun zamanda ve/veya daha fazla sakkadın ardından karar verilecektir.
2. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) datasına göre; OKB grubunda, karar verilmeyen sakkadlarda, SMA ve bazal ganglionlarda kontrollere göre, anlamlı olarak aktivite artışı yönünde fark saptanacaktır. Ek olarak kararın çıkması ile ilişkili olarak OKB grubunda bazal gangliyonlarda artan ve SMA’da azalan aktivite şeklinde, OKB grubunda kontrol grubuna göre aktivite farklılığı gösterilecektir.
3. Fonksiyonel görüntülemede anlamlı farklılık saptanan bölgelerde (SMA ve bazal ganglionlarda) GABA’nın 1H-MRS (proton manyetik rezonans spektroskopisi) ile hesaplanan düzeyi kontrol grubu ile OKB grubu arasında farklılık gösterecektir. Bu farklılık OKB grubunda bazal gangliyonlarda GABA zirvesinde azalma SMA’da ise GABA seviyesinde artma yönünde olacaktır.
4. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme  l eğinde ölçülen obsesif kompulsif belirtilerin şiddeti ile fonksiyonel görüntülemede aktivite farkı ve 1H-MRS’de özellikle bazal gangliyonlarda  l  len GABA düzeyleri arasında ilişki bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tanımı ve Tarihçesi

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB); obsesyon, kompulsiyon ya da her ikisinin birlikte görülebildiği, kişide belirgin kaygı ya da sıkıntı hissine neden olan, zaman alan, günlük hayatta işlevsellikte bozulmalara neden olan, dönemsel alevlenmelerle gidebilen ve genellikle süregelen olan bir bozukluktur. Obsesyonlar bireyin zihnine tekrarlayıcı ve istem dışı olarak giren ve kaygıya sebep olan düşünce, imge ya da dürtülerdir. Kompulsiyonlar ise, obsesyonların neden olduğu kaygıyı azaltmak üzere, bireyin kendini durdurmakta zorlandığı, tekrarlayan davranışlar ve/veya zihinsel eylemlerdir.

Obsesyon ve kompulsiyonları işaret eden öykü ya da yazılar çok eski tarihlerden bu yana bulunmaktadır. Yazılı olarak ilk görüldüğü kaynak; ‘Malleus Maleficarum (Şeytanın Çekici)’ isimli, dini temaların yer aldığı kitaptır(8). Obsesyon ve kompulsiyonun neredeyse insanlık tarihi kadar eski olduğu düşünülüyor olsa da OKB’yi klinik olarak açıklamak ve tanımlamak 1880’lerin sonlarında olmuştur. Literatürde Esquirol 1838 yılında OKB’yi ilk kez tanımlanmış, OKB’nin hastaların iradesindeki yetersizlikle ilişkisi olduğunu düşünmüştür(9). Morel ise OKB’nin duygusal durumun bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığını öne sürmüştür(10). Freud’a göre obsesyonlar saldırgan ve cinsel dürtülerden kaynaklanır ve bu dürtülerden kaynaklanan anksiyeteyi azaltmak üzere bazı savunma mekanizmaları kullanılırken obsesif ve kompulsif belirtiler oluşur(11). 1903’de obsesyon, kompulsiyon ve fobilerin; bireyde ruhsal yorgunluk ve irade zayıflamasıyla oluştuğunu belirten Pierre Janet “psikasteni” terimini kullanmıştır(12). Yirminci yüzyılda anlaşılan öğrenme kuramları, nörobiyoloji ve monoamin hipotezi gibi gelişmeler ile OKB’nin etyolojisini anlama ve tedavisinde önemli ilermeler sağlanmıştır.

2.2. Tanı

Klinikte sık kullanılan tanı ölçütleri DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) sınıflama sistemlerinden oluşmaktadır. OKB için güncel anlayışımıza en

yakın tanımlama DSM-III'te yapılmış olmakla birlikte DSM-III'ten de önceki basımlarda da obsesif kompulsif yaşantılardan söz edilmiştir. DSM-III'te obsesyon ve kompulsiyon ayrımı net olarak belirtilmiş ve bulguların özellikleri ve sık görülenleri tanımlanmıştır(13). DSM-IV ile Obsesif Kompulsif Bozukluk terimi kullanılmaya başlanmış ve iç görüsü az olan alt tip kategorize edilmiştir(14). DSM-5 ile beraber OKB, anksiyete bozuklukları kategorisinden çıkartılıp OKB ve ilişkili bozukluklar sınıfı oluşturulmuştur(15).

DSM-5' e göre OKB tanı kriterleri:

1. Obsesyon ve kompulsiyonlardan birinin veya her ikisinin de varlığı, obsesyon tanımı (1) ve (2) ile tarif edilmektedir:

(1). Hastalığa sahip olunan sürede bazı zamanlarda zorlayıcı veya istenmeyen bir biçimde yaşanan, kişide belirgin bir sıkıntı ve rahatsızlığa yol açan, inatçı biçimde yineleyen düşünce, dürtü, imge, düşlem ya da bunların karışımıdır.

(2). Kişi bu düşünce, dürtü, imge veya düşlemlere aldırnamaya veya karşı koymaya çabalar, başka bir eylem veya zihinsel uğraşı(kompulsiyon) ile önüne geçmeye çalışır.

Kompulsiyon tanımı (1) ve (2) ile tarif edilmektedir:

(1). Kişinin obsesyonlara cevap olarak veya belirli kurallara göre yapmak zorunda olduğunu hissettiği ve karşı koyamadığı yineleyici, törensel davranışlar ve zihinsel uğraşılardır.

(2). Bu davranışlar veya zihinsel eylemler endişeyi gidermek, gerçekleşmesinden korkulan durum ve olayların olmasını önlemek, tam ve bütünlüklü hissedebilmek adına yapılır ancak oluşmasını önlemek üzere planlanan durumlarla gerçekçi bir şekilde ilişkili değildir ve aşırı düzeydedir.

Not: Küçük çocuklar bu davranışlarının ya da zihinsel eylemlerinin amaçlarını söze dökemeyebilirler.

2. Obsesyonlar veya kompulsiyonlar kişide belirgin rahatsızlık ve sıkıntı oluşturur, işlevselliğinde belirgin bozulmaya neden olur ve zamanını tüketir (günde 1 saatten fazla).

3. Bu belirtiler bir madde veya ilacın ya da başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkileri ile açıklanamaz.

4. Bu bozukluk, başka bir ruhsal hastalığın belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örneğin yaygın anksiyete bozukluğunda görülen aşırı endişeler; beden dismorfik bozukluğunda görülen beden görünümüyle yoğun meşguliyet; istifleme bozukluğunda görülen mal ve eşyaları elden çıkarmakta ya da onları atmakta zorlanma; trikotillomanide görülen saç yolma; deri yolma bozukluğunda görülen derinin yolunması, stereotipik davranış bozukluğunda görülen basmakalıp davranışlar; yeme bozukluğunda görülen ritualistik yeme tutumu; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarında görülen maddeyle ilgili aşırı zihinsel meşguliyet; hastalık kaygısı bozukluğunda görülen hastalığa sahip olduğuna yönelik aşırı zihinsel meşguliyet; cinsel sapkınlık bozukluklarında görülen cinsel düşlemler veya dürtüler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarında görülen dürtüler; majör depresif bozukluğunda görülen suçlulukla ilgili ruminatif düşüncelere sahip olma, şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer bozukluklarda olduğu gibi varsanı varlığı veya sanısal uğraşlar veyahut da otizm spektrumu bozukluklarda görülen tekrarlayan davranış örüntüleri gibi).

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü iyi veya oldukça iyi: Birey, obsesif ve/veya kompulsif inanışlarının kesinlikle veya muhtemelen gerçek olmadığını farkındadır ya da gerçek olabileceğinin veya olmayabileceğini düşünmektedir.

İçgörüsü kötü: Birey, obsesif ve/veya kompulsif inanışlarının büyük ölçüde gerçek olduğunu düşünmektedir.

İçgörüsü yok/sanısal inanışlar: Birey, obsesif ve/veya kompulsif inanışlarının tamamen gerçek olduğuna inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

Tikle ilişkili: Bireyin o sırada veya geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü bulunmaktadır.

2.3. Epidemiyoloji

OKB'nin sıklığı ve yaygınlığını saptamanın özellikle 1980'li yıllara kadar güç olduğu, belirtilerinin hafif olması ya da damgalanma ile ilgili kaygıların varlığı gibi nedenlerle bireylerin doktor başvurusu yapmıyor oluşu ya da yeterli alan çalışmalarının o yıllarda yapılamadığı da bilinmektedir. OKB'nin yaygınlığı ile ilgili eski verilerin aslında

klirik verilere dayanıyor oluşu nedeniyle, bozukluğun oldukça seyrek olarak görüldüğü belirtilmektedir. ABD’de 1980 ve 1984 yılları arasında yapılan ‘‘Ulusal Alan Tarama alışmaları’’nda yaşam boyu yaygınlığı %1,9-3,3 arasında (ortalama %2,5) bulunmuştur(16). Bu oran önceki çalışmalara göre oldukça yüksek gözükmektedir. OKB’nin toplumda 12 aylık görülme oranı Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre % 0,5 olarak saptanmıştır ve kadınlarda (% 0,6) erkeklere (% 0,2) kıyasla üç kat yüksek görüldüğü belirtilmiştir(17). Ülkemizde gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda yaşam boyu yaygınlığı %2.5 ile %6.2 arasında; 12 aylık yaygınlığı ise %0.5 ile %5.6 arasında bulunmuştur(18). OKB’nin yaşam boyu sıklığı güncel yayınlarda %2-3 olarak belirtilmiştir(19). OKB; fobiler, madde ile ilişkili bozukluklar, majör depresyondan sonra epidemiyolojik çalışmalara göre dördüncü sıklıkta görülen ruhsal bozukluktur(20). Çoğu çalışmada erişkin yaşta başlayan OKB’nin erkek ve kadınlarda eşit bir dağılım gösterdiği(21, 22), bazı çalışmalarda ise kadınlarda sıklığın daha fazla olduğu belirtilmiştir(23). OKB genellikle erken erişkinlik döneminde başlar ve vakaların hemen hemen yarısı çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır(24). OKB görülme oranı çocukluk ve ergenlik döneminde erkeklerde kadınlara göre 1,5-2,5 kat daha fazla bulunmuştur(25, 26).

2.4. Klinik zellikler

Hastadan hastaya obsesyon ve kompulsiyonların klinik görünümü değişebilmektedir. OKB, belirtilerin sunumu açısından birçok farklı obsesyon ve kompulsiyon türü varlığı nedeniyle oldukça heterojen bir psikiyatrik hastalıktır (27). Güncel OKB modellerinin çoğu bu heterojenliği aıklayamamakta veya yeterince vurgulamamaktadır.

Obsesyon ve kompulsiyonların türü ve şiddetinin zamanla değişim gösterebilmesine ve belirtilerde görülen dalgalanmaların sık olmasına rağmen, belirtilerin uzun süre boyunca tamamen kaybolması veya hastalığın tam remisyona girmesi nadirdir (26, 28).

OKB şiddetini ölçmek için Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon lini (YBOKÖ) geliştiren Goodman ve ark. 8 obsesyon (saldırғанlık, kirlenme, cinsel, istifleme/saklama, dini, simetri/düzen, somatik, diğer obsesyonlar) ve 7 kompulsiyon (yıkama/temizleme, kontrol, tekrarlama, sayma, sıralama/düzenleme, istifleme/toplama, diğer kompulsiyonlar)

teması oluşturmuşlardır(29). Günümüzde OKB belirtileri sıklıkla bu ölçekle değerlendirilmektedir.

2.4.1. Semptomatoloji

Obsesyonlar, kişinin aslında mantıksız olduğunu bilmesine rağmen, inatçı ve tekrarlayıcı biçimde aklına gelen, genellikle çok rahatsız edici olan, anksiyete oluşturan düşünceler, dürtüler ve gerçekleştirebileceğini düşündüğü hayali olaylar, görüntülerdir. Kompulsiyonlar, obsesyonlarla ilgili kaygıyı azaltmaya yardımcı olan, zaman alıcı tekrarlayan davranışlardır. OKB tanılı bireylerde sadece obsesyon, sadece kompulsiyon ya da obsesyon ve kompulsiyonlar bir arada görülebilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sadece obsesyon görülenler hastaların % 40'ını, sadece kompulsiyon görülenler % 30'unu oluştururken; hastaların %30 kadarındaysa hem obsesyon hem de kompulsiyonların birlikte görüldüğü belirtilmiştir. Klinik çalışmalarda ise hastaların % 75'inde obsesyon ve kompulsiyonların beraber olduğu ve bu grupta yardım arayışının daha çok olduğu saptanmıştır(30). En temel belirti grupları; kirlenme obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları, cinsel obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar, dini obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar, simetri-düzen obsesyonları ve sayma, tekrarlama, sıralama kompulsiyonları, somatik obsesyonlar ve ilişkili kompulsiyonlar, saldırganlık obsesyonları ve ilişkili kompulsiyonlar, istifleme obsesyon ve kompulsiyonları, diğer obsesyon ve kompulsiyonlarıdır.

En yaygın obsesyonlar; bulaş (%74,1) ve saldırganlık (%60,5) iken, en sık kompulsiyonlar; kontrol etme (%72,1) ve temizleme/yıkama (%65,3) olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada saptanmıştır (31).

Kirlenme ve bulaş obsesyonu olan hastalar genellikle kendilerine kir, idrar, feçes, mikrop, tükürük, balgam, meni vb. bulaşacağını düşünürler ve eşyalara ve diğer insanlara dokunmakla ilgili kaçınma davranışları gösterebilirler ve obsesyonları nedeni ile oluşan anksiyeteyi azaltmak amacıyla temizlik kompulsiyonları da bu hastalarda sık olarak gelişmektedir. En sık görülen temizlik kompulsiyonu tekrarlayan el yıkama davranışıdır. Bunun dışında görülen temizlik kompulsiyonları arasında banyoda ve tuvalette uzun süreler

kalma, eşyaları tekrar tekrar temizleme, sık kıyafet değiştirme ve yıkama gibi davranışlar vardır.

Cinsel ve dini obsesyonlar kişinin sahip olduğu dini, ahlaki ve sosyokültürel değerler bakımından uygun görülmeyen içeriklere sahiptir. Cinsel obsesyonlar eşcinsellik, yasak sevi, çocuklarıyla veya ebeveyniyle cinsel ilişkiye girdiğine dair düşünce ya da imgeler şeklinde olabilir. Dini obsesyonlar ise kişinin kendi dini inancına aykırı söz söyleme veya davranışta bulunma şeklinde olabilir. Bu düşünceleri nedeni ile kişi kendini suçlu ve günahkar hisseder. Kişide bu rahatsız edici hisleri engellemek ve anksiyeteyi azaltmak için kontrol davranışları, tekrarlayıcı onay, güven arama ya da doğruyu sorgulama davranışları, kompulsif şekilde ibadet etme ya da obsesyonları sonucunda abdestin bozulduğu, pis olduğu ya da günah işlediği düşüncesi ile kompulsif abdest alma ve temizlenme davranışları izlenebilir.

Simetri ve düzen obsesyonları ve sayı sayma, sıralama, tekrarlama kompulsiyonları yapılan davranışın mükemmel, hatasız, belirli sayıda, sırasıyla olması, nesnelerin doğru şekilde ve simetrik sıralanmış olmasını isteme, düzgün ve çizgilere basmadan yürüme, tekrar tekrar okuma yazma vb. şeklinde görülmektedir. Büyüsel düşünce ön planda olan bu hastalarda yapma-bozma ve sayma ritüelleri sık görülür ve içgörü azlığı ve tedavi isteksizliği nedeniyle tedaviye yanıtları kötüdür.

Somatik obsesyonları ve ilişkili kompulsiyonları olan bireyler bir bedensel hastalığa tutulduklarına dair düşünceleri ya da fiziksel görünümleri ile alakalı yoğun uğraşlar sergiler ve sık sık sağlık kuruluşlarına başvururlar ve kendilerinde bedensel bir rahatsızlık olup olmadığını test ederler. Bu obsesyon türünde bazen belirtiler hastalık anksiyetesi bozukluğu (hipokondriyazis) ile karışabilir. Hipokondriyazisli olgular tedavidense hastalığın açıklanması arayışına girerler. OKB’li bireylerde somatik obsesyonlarına karşı iç görü hastalık kaygısı bozukluğuna göre daha yüksektir, tedavi arayışları da onlara göre daha fazladır. OKB’de bir hastalığın bulaşma veya zarar verme olasılığından ziyade, bulaşmış veya zararının gerçekteşmiş olması ihtimali ile ilgili daha çok kaygı duyulur.

Saldırganlık obsesyonları ve ilişkili kompulsiyonları olan kişilerde eylemleri ya da eylemsizlikleri nedeniyle kendilerine ya da diğer kişilere zarar verme hali, korkutucu bir olayın meydana gelmesinden sorumlu olabileceği düşüncesi, istemeden hakaret içeren ya da

müstehcen kelimeler sarfedecekleri ya da yasadışı bir eylemde bulunabilecekleri düşüncesi ve bu düşünceleri engelleyebilmek adına yaptıkları kontrol davranışları ve kelimeleri tekrar etme, sayı sayma ve dua etme gibi ritüeller gözlenebilir. Bu düşünceler eylemle eşdeğer tutulur ve yoğun kaygıya neden olur.

İstifleme obsesyon ve kompulsiyonları olan kişiler nesnelerin maddi ya da manevi değeri ya da fonksiyonu ile ilişkisiz bir şekilde nesneleri biriktirir ve bu nesnelerin atılması, yok edilmesi ile ilgili yoğun kaygı yaşarlar. DSM-5 te OKB ve ilişkili bozukluklar çatısı altında yer alsa da ayrı bir bozukluk olarak sınıflanmıştır. Genel olarak bu bozuklukta içgörü ve tedavi yanıtı kötüdür ve genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkar.

Diğer obsesyonlar ve kompulsiyonlar ise hiçbir grup altında sınıflandırılmayan semptomlardır. Batıl inançlar, uğurlu ya da uğursuz sayılar, zorlayıcı şekilde gelen görüntü ve sesler ,bazı şeyleri bilme veya hatırlama zorunluluğu gibi obsesyonlar görülebilir. Diğer kompulsiyonlar ise dokunma kompulsiyonları, mental ritüeller şeklinde olabilir(32).

2.4.2. Prognoz

OKB genellikle yavaş başlangıçlıdır ve sinsi seyirlidir, kronik, inatçı ve yaşam boyu süren bir rahatsızlıktır, süregelen olabildiği gibi dönemsel olarak şikayetlerin artıp azabileceği de gözlenmektedir. Genellikle yavaş başlangıçlı oluşuna istisna olarak postpartum başlangıçlar ya da kayıp sonrasında ani başlangıçlar gibi önemli yaşam olaylarından sonra da ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Hastalar sahip olduğu obsesyon ve kompulsiyonları çoğu zaman bir hastalık belirtisi olarak ele almadıklarından ya da şikayetlerini saklama eğiliminde olduklarından ve kendi çabaları ile bu durumun üstesinden geleceklerini düşünebildiklerinden genellikle şikayetlerinin başlangıcından uzun süre sonra yardım arayışına girerler, tedavi almadıkları süre uzadıkça da işlevsellikte kayıp artar. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarında belirtilerin başlangıcından yeterli tedavi alıyor olmaya kadar geçen sürenin 87,5 ila 94,5 ay (yaklaşık 7-8 yıl) arasında değiştiği ve diğer ruhsal bozukluklara göre bu sürenin daha uzun olduğu gösterilmiştir(33).

Erken başlangıç, aile öyküsü, aile işlevselliğinde bozukluk, yalnız yaşamak, erkek cinsiyet, tedaviye geç başvuru, düşük sosyoekonomik düzey, zayıf içgörü, değişime

direnme, ilaçlara direnç, dini, cinsel ve biriktirme obsesyonlarına sahip olmak ve komorbid ruhsal hastalıklar ve nörobilişsel işlevlerde bozukluklar kötü prognostik faktörlerdir(20, 34).

Tedavi seçenekleri; farmakoterapi, psikoterapiler ve farmakoterapi dışındaki biyolojik tedavi seçenekleri olarak sıralanabilir.

2.4.3. Tedavi

2.4.3.1. Farmakoterapi

Tedavide OKB için ilk sırada tercih edilen ilaçlar seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) ve bir trisiklik antidepresan olan klomipramindir. Yapılan çalışmalarda klomipramin SSGI'lara kıyasla daha etkili bulunmuş olmakla birlikte tolere edilebilirliği yan etkilerinden dolayı düşük bulunduğundan SSGI'lar ilk sırada tedavi seçeneği iken ikinci sırada klomipramin tercih edilmektedir(35). Antidepresanların OKB tedavisi için depresyon ve anksiyete bozukluğu için yanıt alınan dozdan daha yüksek dozda kullanılması ve yanıt alınan ilaç ve dozdan nüksü engellemek adına ortalama 2 yıl daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Tedaviye yanıtı değerlendirebilmek için uygun dozda antidepresanın 12 hafta kadar kullanımı gerekebilir. Birisi klomipramin olan en az 3 farklı SSGI'nın etkin doz ve sürede kullanılmış olmasına rağmen tedavi açısından yanıt alınamıyorsa ilk basamak tedavi başarısızlığından bahsedilebilir(36). Hastaların %40 ila %60'ı tedaviye dirençlidir ve az sayıda hasta tam remisyona ulaşabilir(37, 38). Dirençli olgular için güçlendirme tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan ilaçlar atipik antipsikotiklerdir ve dekstroamfetamin, kafein, klomipramin, klonazepam, pindolol, ondansetron, mirtazapin, memantin, N- asetilsistein, lamotrijin, topiramat, L-karnozin, selekoksib, opioidler gibi alternatif güçlendirme seçeneklerinden bahsedilmektedir(34).

2.4.3.2. Psikoterapi

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), OKB tedavisinde etkinliği olan bir terapi çeşitidir. Kontrollü klinik çalışmalar, OKB tedavisinde BDT'nin anlamlı düzeyde etkili olduğunu

tutarlı bir şekilde göstermiştir(39). Psikodinamik psikoterapi, obsesif kompulsif kişilik bozukluğu için genelde oldukça olumlu sonuçlar vermesine rağmen OKB için etkilerine ilişkin veriler kısıtlıdır(40). Destekleyici psikoterapinin bileşenlerinden empati kurma, kişinin güçlü yönlerini gösterme, hastalığının altında yatan nedenleri açıklama ve iyileşmeye yönelik hastayı desteklemenin de etkili bir metod olduğu belirtilmiştir(41).

2.4.3.3. Farmakoterapi dışındaki diğer biyolojik tedavi seçenekleri

Derin beyin uyarımı (DBU), transkraniyal manyetik uyarım (TMU) ve cerrahi müdahaleler OKB için diğer biyolojik tedavi seçeneklerindendir. DBU’da spesifik beyin bölgelerine uyarıcı elektrotlar yerleştirilerek akım verilir, bu uyarı neticesinde hedef bölgede depolarizasyon blokasyonu ile nöral transmisyon engellenmiş olur. TMU için dorsolateral prefrontal korkeks, supplemter motor alan ve orbitofrontal korteksin hedef alınarak uygulanması OKB için önerilmiştir(42). Ayrıca OKB patofizyolojisi ile ilişkili olan orbitofrontal korteks (OFK), anterior singulat korteks (ASK) ve kaudat nükleusun cerrahi müdahalesi OKB tedavisinde yer almaktadır. Anterior kapsülötomü, anterior singulotomü, limbik lökotomü ve subkaudat traktotomü tercih edilen cerrahi yöntemler arasındadır (42).

2.5. Etyopatogenez

2.5.1. Nörotransmitter sistemleri

2.5.1.1. Serotonerjik sistem

OKB’nin serotonin varsayımı ilk olarak SSGI’ların hastalık belirtilerini düzeltici etkileri nedeniyle oluşmuştur(43). OKB tedavisinde klomipramin ve SSGI’ların, daha etkili oldukları gösterilirken, noradrenerjik antidepresanlarda aynı etkinlik gözlenmemiştir(44). OKB’li bireylerin %40’ından fazlası SSGI’lara belirgin yanıt vermemektedir. Bu durum da serotoninin OKB etiyolojisinde tek başına görev almadığını, diğer nörotransmitterlerin de etyolojide görevinin olabileceğini düşündürmektedir (45).

2.5.1.2. Dopaminerjik sistem.

OKB'de nükleus akumbens ve sağ prefrontal kortekste dopamin miktarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(46). SSGİ'lerin dopamin D2 reseptör antagonistleri ile güçlendirilmesinden sonra OKB'li bireylerin tedaviye yanıt verdiği gözlemlendikten sonra OKB'nin dopaminerjik sistemle ilişkisine odaklanılmaya başlanmıştır. Özellikle dirençli OKB hastalarında atipik antipsikotiklerle güçlendirme tedavilerine olumlu yanıt elde edilmesi de dopaminerjik varsayımı desteklemektedir(26). Bazal ganglion bozukluklarından olan Sydenham Koresi, Huntington Koresi, Tourette sendromu gibi hastakıklarda da obsesif kompulsif belirtilerinin gözlenmesi dopamin hipotezini destekler niteliktedir(47, 48).

2.5.1.3. Glutamaterjik sistem

Yapılan bir çalışmada glutamaterjik ajanlarla OKB benzeri davranışların şiddetlendiği görülmüştür ve patogeneizde glutamaterjik aktivite artışı hipotezi desteklenmiştir. OKB'li bireylerde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında kaudat çekirdeğin hastalığın nörobiyolojisinde önemli bir merkez olduğu belirtilmiştir. Kortikostriatal glutamatın, kaudat çekirdekte serotonin salınımını azalttığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada paroksetin tedavisi öncesinde kaudat çekirdekte glutamat konsantrasyon yüksekliği bulunan çocuklarda, paroksetin tedavisi sonrasında OKB belirtilerinde ve kaudat bölgesindeki glutamat konsantrasyonunda azalma saptanmıştır(49). OKB'li bireylerde, manyetik rezonans spektroskopisi ile, bazı beyin bölgelerinde glutamin ve glutamat artışının olduğu saptanmıştır(50). Memantin, riluzol, N-asetilsistein ve D-sikloserin gibi glutamaterjik sisteme etki eden ajanların plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği net olarak gösterilememiş olsa da tedavide yararlı olduklarını gösteren vaka bildirimlerinin olması etyolojide glutamatın da rolünün olduğunu desteklemektedir(51). Glutamatın rolünü, OKB'nin cerrahi tedavi sonuçları da desteklemektedir. Cerrahi tedavinin hedef bölgelerinden biri, OFK'dan kaudat çekirdeğe uzanan glutamaterjik ileti alanı olan ön internal kapsüldür(47).

2.5.2. Genetik

Yapılan aile çalışmalarına göre OKB'de ailesel kümelenme varlığı belirtilmektedir(52). Kontrol grubuna kıyasla, OKB tanılı kişilerin yakınlarının OKB veya obsesif kompulsif özelliklere sahip olma riski göre 3-5 kat daha fazla bulunmuştur(28). Genel popülasyonda OKB'nin yaşam boyu prevalansı %1-3 iken, birinci derece akrabalarda %6-55 arasındadır(53). Bu artış hastalığın genetik alt yapısıyla ilişkili gözükmemektedir. Çocuk ve gençlerde OKB kalıtılabilirlik oranı %45-65 iken, erişkinlerde genel popülasyonda obsesif kompulsif belirti boyutlarının %30-77 oranında genetik etkenlerle ilişkili olduğu saptanmıştır(53). OKB ile ilgili ikiz çalışmaları tutarlı bir şekilde monozigotik ikiz korelasyonunun dizigotik ikiz korelasyonunun iki katından daha yüksek olduğunu bildirmiştir(54, 55).

Moleküler genetik çalışmalar OKB'de başlıca nörokimyasal sistemlerle ilgili aday genlere odaklanmıştır. Serotonerjik sistemde 5-HTTLRP (serotonin-transporter-linked promoter region, serotonin transporter gen promoter bölge) , 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1B ve triptofan hidroksilaz (TPH1 ve TPH2) genleri ile yapılan çalışmalarda sonuçlar tutarlı değildir ve öne çıkan bir gen bulunmamıştır(53). OKB ile 5-HTTLPR polimorfizmleri arasında yapılan bir metaanalizde anlamlı ilişki saptanmamıştır(56). Genom boyu ilişkilendirme (Genome-wide association studies, GWAS) çalışmalarının sayısı genetik analiz yöntemlerindeki gelişmeyle birlikte giderek artsa da OKB alanında bu çalışmalar henüz kısıtlıdır. Yakın tarihli bir GWAS çalışmasına 2688 hasta ve 7037 genomik olarak eşleştirilmiş kontrol grubu dahil edilmiş olup, çalışma sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunan bir gen bulunmamıştır(57). Beyinde özellikle ASK, nukleus akumbens, amigdalada eksprese olan genlerin ekspresyon miktarlarının arttığı, gen ekspresyonunda tek nükleotid polimorfizmlerinin açıkladığı varyansları inceleyen bir GWAS çalışmasında belirtilmiştir(58). Yakın zamanda yapılan bir genom çapı ilişkilendirme çalışmasında PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type D, protein tirozin fosfataz reseptör tip D) geninde önemli bir lokus tanımlanmıştır(59).

2.5.3. İmmün Sistem Değişiklikleri

A grubu β -hemolitik streptokok enfeksiyonu sonucunda meydana gelen antikorların, bazal gangliyonlardaki doku antijenleriyle çapraz etkileşime girmesi sonucunda kortikostriatal bağlantıda bozulma ve obsesif ve kompulsif belirtilerin gelişmesi ile çocukluk çağına ait OKB ve tik bozukluklarına, “streptokoklarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar” (PANDAS) denmektedir(60). Antikor aracılı inflamasyonun bazal ganglionlarda büyümeye, globus pallidus ve putamen hacim artışına neden olduğu belirtilmiştir(61).

2.5.4. Hayvan modelleri

Hayvan çalışmaları OKB'nin nöropsikolojik temeliyle alakalı anlayışın şekillenmesinde önemli bir rol üstlenmiştir. OKB hayvan modelleri; bilişsel ve davranışsal modeller, farmakolojik, genetik, olarak sınıflandırılabilir. Tekrarlayıcı hareketlere harcanan zaman (tekrarlayan tımar, bilye gömme, beslenme dışı davranışlar, çiğneme, kağıt parçalama vb.), tersini öğrenme (reversal learning), seri reaksiyon testleri, gecikmiş pekişme testi gibi davranışsal testler bilişsel ve davranışsal modellere örneklerdir(62). Bilişsel ve davranışsal modellerin ortak özelliği tekrarlayıcı ve dürtüsel davranışları modellemeleridir, ancak psikiyatride diğer bir çok hastalıkta da tekrarlayıcı ve dürtüsel davranışlar gözlenebileceğinden bu modellerin geçerliliği düşüktür. OKB'nin en çok çalışılan farmakolojik hayvan modellerinde ise; 5-HT1A agonisti 8-OHDPAT [8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin] ile keşfetme sırasında spontalıkta azalma ve D2/D3 reseptör agonisti quinpirole ile kompulsif kontrolde artış görülmektedir. Hayvanlarda genetik çalışmalara bakıldığında, hayvanlarda glutamat transportundan sorumlu SLCA1 veya diğer adıyla Eaac1 (eksitator aminoasit taşıyıcısı 1) geni; bir postsinaptik iskele proteinini kodlayan Sapap3; sinaptik diferansiyasyon ile ilgili Slitrk ve mikrogliya göçü ile ilişkili Hoxb8 gen delesyonları OKB benzeri fenotip üretmede kullanılmış olan genetik modeller arasındadır. Bu genetik modellerde de OKB lehine değerlendirilen aşırı derecede kendi kendine bakım, artan bilye gömme ve kaygı benzeri davranışları arttırdığı düşünülen genler araştırılmıştır.

2.5.5. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

2.5.5.1. OKB’de Yapısal Nörogörüntüleme Çalışmaları

OKB’ nin patogenezinde frontal kortekste OFK ve ASK’dan başlayan ve striatum, globus pallidus ve substantia nigra ve oradan da talamusa uzanan kortiko-striato-talamik devrenin rolü olduğu bilinmektedir ve bu devre frontal kortekse tekrar dönerek bir halka (loop) oluşturarak sonlanır. Son teoriler ise beyinde daha yaygın beyaz cevher anormalliklerine işaret etmektedir.

Yapısal nörogörüntüleme çalışmalarında; voksel tabanlı morfometri (VBM) yöntemi geliştirilene kadar, ilgi alanı (ROI, region of interest) yöntemi kullanılmıştır. ROI yönteminde görüntüleme yöntemleri ile elde edilen verilerde ilgi duyulan bir bölge seçilir ve bu bölgedeki veriler analiz edilmek için kullanılır. ROI yöntemi birçok yönüyle sınırlılıkları olan bir yöntemdir,

- İlk olarak sınırları net olmayan bir bölgenin belirlenebilmesi açısından kısıtlılıklar barındırır,
- Farklı ya da aynı araştırmacıların gözlem değişkenlikleri istatistiklere yansıtacaktır ve de ROI, birden fazla ince kesitte görüldüğünde işlem zahmetli ve zaman alıcı hale gelmektedir,
- Araştırılmak istenen hastalıkla ilgili beyin bölümünün önceden bilinmediği durumlarda doğru ROI'nin seçimi başka bir sorundur(63).

VBM yöntemi, beyin görüntülerinin voxel düzeyinde analizini kullanarak beyinde yapısal farklılıkları incelemek için geliştirilmiştir ve bu yöntemde, farklı katılımcıların beyin görüntüleri, aynı stereotaktik uzaya uyarlama işlemi ile normalize edildikten sonra, normalize edilmiş görüntülerdeki farklı beyin dokusu tipleri (gri madde, beyaz madde, sıvı) ayrıştırılır ve her bir voxel için yoğunluk bilgisi elde edilir(64).

Çoğu ROI çalışmasında OFK, kaudat, talamus, amigdala ve ASK gibi bölgelerde hacim azalması rapor edilmiştir(65). Ondört ROI çalışmasının bir meta-analizinde sol ASK ve bilateral OFK hacminde azalma ve bilateral talamik hacimlerde artış bulunmuştur(66). Bununla birlikte, ROI yöntemleri, OKB'ye dahil olduğu önceden tanımlanan beyin

bölgelerinin hacimlerini ölçer, bu nedenle bozuklukta potansiyel olarak yer alan diğer beyin bölgelerinin keşfedilmesini mümkün kılmaz ve bu önemli bir kısıtlılıktır. VBM yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada sol OFK da dahil olmak üzere diğer kortikal alanlarda ve talamus da dahil olmak üzere subkortikal alanlarda gri madde yoğunluğunun arttığı ve sol cuneus ve sol serebellumda ise azaldığı belirtilmiştir(67). Van den Heuvel ve ark. da OKB'li bireylerde sol lateral OFK, sol alt frontal, sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ve sağ medial prefrontal kortekste gri madde hacimlerinde azalma ve bilateral prefrontal beyaz madde hacimlerinde azalma olduğunu saptamışlardır(68). Ayrıca yine VBM analizi kullanılarak yapılan bir çalışmada OKB'si olan 23 hasta 26 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığında OKB'si olan hastalarda bilateral medial prefrontal kortekste, sağ premotor bölgede, sağ OFK'da, sağ DLPFK'da ve bilateral temporal ve oksipital bölgelerde gri madde hacminde önemli bir azalma gösterilirken, internal kapsülün sağ ön kolunda ve sağ orbitofrontal bölgede önemli bir beyaz madde hacmi artışı ve sol anterior singulat girusta önemli bir beyaz madde hacmi azalması gösterilmiştir(69).

Yapılan bir metaanalizde, OKB hastalarının sağlıklı bireylere kıyasla frontal gri ve beyaz madde hacimlerinin bilateral olarak daha küçük olduğu, bu bölgeler arasında dorsomedial prefrontal korteks, ASK ve inferior frontal girusun yer aldığı gösterilmiştir(70). Ayrıca tedavi görmemiş OKB hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışma da, OKB'lilerin, kontrollere kıyasla putamen gri madde hacimlerinin daha küçük olduğunu bulmuştur. Fluoksetin ve bilişsel davranışçı terapi ile bu bireyler tedavi edildikten sonra putamendeki bu farkın anlamlılığını yitirdiği bulunmuştur(71). Yapılan çalışmalarda yıkama kompulsyonları olan OKB hastalarında, sağ anterior insula, sağ inferior frontal girus, parahippokampal girus, sağ serebellum anterior lob ve sağ talamusta daha düşük gri madde hacmi gösterilmiştir(72-74). Kontrol kompulsyonları olan bireylerde ise sağ serebellum ve temporal kortekste sağlıklı kontrollere göre daha düşük gri madde hacmi görülmüştür(68, 74).

Bütün bu literatür birlikte değerlendirildiğinde, OKB'li bireylerde gri madde hacim değişikliğinin beyaz madde hacim değişikliklerine kıyasla daha sık görüldüğü, değişimin ise sıklıkla gri ve beyaz madde hacimlerinde azalma yönünde olduğu, beyaz ve gri madde değişikliklerinin sağ hemisferde sol hemisfere kıyasla daha sık gözlemlendiği şeklinde yorumlanabilir.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ise suyun difüzyonunun yönlülüğünün ve tutarlılığının miktarının belirlenmesi ile beyaz cevher mikro yapısını incelemek için kullanılabilecek bir yöntemdir. Düzenli liflere sahip dokular yüksek fraksiyonel anizotropiye (FA) sahipken, gri madde gibi daha az düzenli liflere sahip dokular düşük anizotropiye sahiptir. DTI'den elde edilen bulgular şu anda tutarsız olsa da, DTI'nin OKB'de beyaz cevherin anatomik organizasyonunu ve anatomik bağlantısallığını anlamak için kullanımı söz konusu olabilir. Yapılan bir DTI çalışmasında OKB'si olan hastalar sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, hastaların ASK beyaz cevherinde bilateral olarak anlamlı derecede daha düşük FA gösterdikleri bulunmuştur(75). Koch ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise FA ile sıralama(ordering) şiddeti arasında ve FA ile obsesyon şiddeti arasında negatif bir ilişki saptanmıştır ve bu, beyaz cevherde saptanan eksikliklerin yoğunluğunun, sıralama/obsesyon semptomlarının daha şiddetli olmasıyla ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır(76).

2.5.5.2. OKB’de Fonksiyonel Nörogörüntüleme Çalışmaları

2.5.5.2.1. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) Çalışmaları

1980'lerden bu yana, PET veya SPECT kullanılarak yapılan çok sayıda nörogörüntüleme çalışmasında, OKB'si olan hastalarda frontal korteks ve OFK, ASK, kaudat çekirdek ve talamus gibi subkortikal yapılarda anormal derecede yüksek aktivite tanımlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda sol OFK, bilateral ASK, bilateral kaudat, sol premotor korteks, sağ kaudat, putamen ve talamusta artmış metabolizma ve DLPGK'da azalmış metabolizma bildirilmiştir(77). Ayrıca sol OFK, bilateral prefrontal korteks ve ASK'da hipermetabolizma ile belirti şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir(77). OFK ve kaudat çekirdekteki bu hiperaktivite bulguları defalarca tekrarlanmış olsa da, bazı çalışmalar farklı bulgular göstermiştir, örneğin, Busatto ve ark. yaptıkları bir SPECT çalışmasında sağ OFK ve sol ASK'da azalmış perfüzyon saptamışlardır(78).

OKB hastalarında tedaviden önce ve sonra lokal metabolik glukoz oranlarındaki değişimi incelemek üzere de PET çalışmaları uygulanmıştır. Tedaviden sonra OFK'da, anterior frontal girusta ve kaudat çekirdekte lokal metabolik glukoz oranlarında azalma

olduğu çeşitli yayınlarda belirtilmiştir. Böylece, OKB’de tedavinin, orbitofrontal-bazal ganglia-talamo-kortikal devreler boyunca fonksiyonel aktiviteyi azaltarak OKB semptomlarını iyileştirdiği düşünülmektedir(79). Ho Pian ve ark. ise yaptıkları SPECT çalışmasında, OKB’li bireylerde 12 hafta boyunca fluvoksamin kullanımının ardından bu tedaviye hem yanıt verenlerde hem de yanıt vermeyenlerde sol kaudat ve sol ve sağ putamende bölgesel serebral kan akışı düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır(80). Bu bulgular, OKB’si olan hastalarda görülen tedavi ile beyin anormalliklerinin potansiyel olarak tersine çevrilebileceğini düşündürmektedir.

2.5.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

FMRG incelemeleri, PET veya SPECT çalışmalarında tanımlanmayan çeşitli yeni bulguları bildirerek OKB ile ilgili frontal beyin bölgelerini ayrıntılı olarak tanımlama imkanı sunmaktadır.

2.5.5.2.2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (FMRG)

2.5.5.2.2.1.1. Göreve dayalı manyetik rezonans görüntüleme

FMRG çalışmalarının bulguları, kullanılan geniş paradigma yelpazesi nedeniyle, büyük ölçüde çeşitlilik göstermektedir. Semptom provokasyonu çalışmalarında, araştırmacılar belirli bir semptomu tetiklemek suretiyle OKB hastalarında o semptom boyutunun nörobiyolojik devrelerini belirlemeyi amaçlarlar(81). Semptomları tetiklemek için kullanılan uyaranlar genellikle gerçek yaşam durumlarını yansıtır ve kontrol grubundaki katılımcılarda değil, hastalarda ciddi anksiyete oluşturur. Örneğin, "kirli" nesnelerin görüntüleri hastalarda kontaminasyon korkusunu tetiklemek için kullanılır. Bu çalışmaların gözden geçirilmesinde iğrenme ve kontaminasyonla ilgili uyaranların semptomları tetiklemek için en sık kullanılanlar olduğu belirtilmiştir(82). Ayrıca, uyaranlar bireysel konulara uyarlanabilir ve temel semptom tetikleyicilerinden(83) ya da Maudsley Obsesif-Kompulsif Uyaran Seti(84) veya Uluslararası Duygusal Resim Sistemi (International Affective Picture System, IAPS)(85) gibi standartlaştırılmış uyaran setlerinden seçilebilir. Standartlaştırılmış uyaranların daha tekrarlanabilir sonuçlar verme eğiliminde olduğu ancak

bireyselleştirilmiş uyaranların OKB semptomlarını daha tipik ve daha şiddetli tetiklediği belirtilmiştir(86).

Breiter ve ark. (1996) tarafından OKB'yi incelemek üzere yapılan ve semptom provokasyon yöntemi uygulanan fMRG çalışmasında, OKB'li bireylerde semptomlar ile ilişkili olarak; medial orbitofrontal, lateral frontal, anterior temporal, ASK ve insular kortekslerde yaygın aktivasyonların yanı sıra striatum (kaudat ve lentiküler çekirdekler) ve amigdalada anlamlı subkortikal aktivasyonlar rapor edilmiştir(87). OKB tanılı yedi katılımcının yer aldığı, ve katılımcıların fMRG kayıtları sırasında bireysel olarak semptom provakasyonu sağlayan uyaranlara ya da nötral uyaranlara maruz bırakılarak yapılan bir başka çalışmada, provokatif uyaranların, bilateral OFK ve ASK'da aktivasyonu tetiklediği bulunmuştur(88). Shapira ve ark. tarafından yıkama kompulsiyonları olan 8 hasta ile ve cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş 8 sağlıklı gönüllünün katılımıyla yapılan fMRG çalışmasında, IAPS kullanılarak sağlanan semptom provokasyonu sırasında OKB'li bireylerde tehdit içeren görevlerde kontrol grubu ile benzer aktivasyon düzeyleri gözlenirken, tikslenme uyandıran görevlerde kontrol grubuna kıyasla OKB'li bireylerde insula, parahipokampus ve inferior frontal kortekste daha fazla artmış aktivasyon saptandığı belirtilmiştir(89). Nakao ve ark. (2005) tarafından yapılan 10 OKB'li katılımcının olduğu bir çalışmada, katılımcıların tedavisinden önce yapılan fMRG esnasında uygulanan bireyselleştirilmiş semptom provokasyon görevi sırasında sol OFK, temporal korteks ve parietal kortekste aktivasyon olduğu gösterilirken, davranışçı terapi ya da 200 mg/gün fluvoksamin farmakoterapisi ile aynı katılımcılarda semptom iyileştirilmesi sağlandıktan sonra yapılan fMRG esnasında OFK, DLPFK ve ASK'da semptom provokasyonuna bağlı olan aktivasyonun tedaviden öncekine kıyasla azaldığı bulunmuştur(90). Semptom provakasyonu kullanarak tiksinti uyandırma ile ilişkili artmış insula aktivasyonları bulunmuştur(89, 91) öte yandan, Mataix-Cols ve arkadaşları tarafından yapılan semptom provakasyon çalışmasında ise ventromedial prefrontal korteks ve kaudat aktivasyonu gözlenirken, insula aktivasyonu gözlenmemiştir(92). Morgiève ve ark. tarafından 35 OKB'li katılımcı ile yapılan nötral, genel obsesyon uyandırıcı ve kişiselleştirilmiş obsesyon uyandırıcı görüntülerin katılımcılara gösterildiği fMRG çalışmasında, kişiselleştirilmiş obsesyon uyandırıcı görüntülerin ASK ve bilateral OFK'da oluşturdukları aktivitenin genel obsesyon uyandırıcı görüntülerin aynı bölgelerde oluşturdukları aktivasyonlara kıyasla daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir(93). Kişiselleştirilmiş obsesyon uyarıcı görüntülerin

OFK'da daha güçlü hiperaktivasyona neden olduğu Baioui ve ark. tarafından da rapor edilmiştir(94).

Semptom provokasyon görevleri ile görüntüleme çalışmaları, OKB'nin potansiyel klinik alt tiplerini belirlemeyi de amaçlamıştır. Örneğin, FMRG çalışmaları, yıkayıcı tip OKB ile ilişkili birçok bilateral kortiko-serebellar bölgede daha yüksek aktivasyon ve limbik ağ işlev bozukluğunu (95, 96), kontrol etme ile ilişkili olarak ise amigdala ve motor kortekste(97, 98) ve biriktiricilik ile ilişkili olarak bilateral ventral frontal korteks ve serebellumda daha yüksek aktivasyon bulunduğunu göstermiştir(99). Dokuz yıkayıcı OKB'li birey ve 9 kontrol grubunun dahil edildiği, Maudsley Obsesif-Kompulsif Uyaran Seti kullanılarak yapılan semptom provokasyonu esnasında yapılan FMRG çalışmasında bilateral anterior prefrontal, dorsolateral prefrontal, orbitofrontal, anterior singulat, insula ve parietal kortekste, precuneus ve kaudatta OKB'li bireylerde kontrollere kıyasla daha az aktivasyon olduğu belirtilmiştir(100).

Obsesif kompulsif bozukluk ile ilgili semptom provokasyonu kullanılmayan görev bazlı FMRG çalışmaları da literatürde, çok sayıda mevcuttur. Örneğin, hata izleme ile(error monitoring); amaçlanan yanıtlar ("beklenen sonuçlar") gerçek yanıtlarla (veya çevresel uyaranlarda, düşüncelerde, duygularda ve eylemlerde "gerçek sonuçlar") karşılaştırılır ve burada eğer çatışma tespit edilirse bir hata sinyali üretilir ve bu hata sinyalinin OKB'li bireylerde arttığı ve bir şeyin "olması gerektiği gibi" olmadığı hissini uyandırdığı (böylece irrasyonel korkular veya obsesyonlar oluşturduğu) veya bir eylemin içsel ulaşılamaz kurallar kümesine göre doğru şekilde tamamlanmadığı hissini tetiklediği ve tekrarlayan kompulsif davranışlara (yani takıntılar) yol açtığı öne sürülmüştür(101, 102). Pitman (1987) tarafından ilk kez önerilen bir teoriye göre, ASK tarafından üretilen aşırı hata sinyalleri, OKB hastalarının bir şeylerin yanlış olduğu ve sorunu düzeltmek için bazı davranış değişikliklerine ihtiyaç duydukları konusundaki subjektif hislerinin temelinde yatmaktadır(102). Temel olarak, bu hata sinyallerinin, gerçek bir hata yapılmamış olsa bile, bir şeylerin "tam olarak doğru olmadığı, not just right" hissini biçimlendirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle, abartılı veya yanlış hata sinyalleri, "tam olarak doğru olmadığı" için yoğun, irrasyonel bir şekilde tekrarlanması gereken bir dizi kompulsif davranış açıklayabilir(103). Bu işlev bozukluğu, kontrol kompulsiyonu olan OKB hastalarının mantıksal olarak kapının kilitli olduğunu bilmesine rağmen tekrar tekrar kapıyı kontrol etmelerine veya kontaminasyon obsesyonu olan OKB hastalarının ellerinin temiz

olduğunu mantıksal olarak bildikleri halde ellerini yıkamaya devam etmelerine açıklama getiren bir çerçeve sunabilir. Bir davranışın tamamlandığına dair mantıklı hatırlama ile tamamlandığına dair bir kesinlik hissi arasındaki bu uyumsuzluk OKB'nin temel mekanizmalarından biri olarak kabul edilebilir(104). Bu hipotez, bilişsel paradigmalara dayalı OKB üzerine deneysel psikopatoloji araştırmalarının sonuçlarıyla da uyumludur. "Not just right" deneyimleri, OKB ve ilgili bozukluklara sahip hastalarda yaygındır(105) ve diğer anksiyete bozukluklarından daha fazla OKB ile ilişkilidir(106). OKB hastaları genellikle inhibitör kontrol görevlerinde hatalı ve doğru yanıtlarda değişmiş beyin aktivasyonu sergilemektedirler(107). Bu görevlerdeki hataların işlenmesi ve inhibitör kontrol ile ilişkili beyin ağlarının işlev bozuklukları, OKB'de obsesyon ve kompulsiyonların kontrolünün zayıf olmasının altında yatabilir. İlgili görevler, go/no-go ve dur işareti tepki süresi (stop-signal reaction time/ SSRT) görevlerini içerir. Go/no-go görevi, önceden belirlenmiş go uyaranlarına yanıt vermeyi, no-go ise uyaranlara yanıt vermeyi inhibe etme yeteneğini ölçer ve SSRT ise zaten tetiklenmiş motor yanıtları durdurmayı gerektirir. Hata işleme ve inhibitör kontrol süreçlerinde OKB'li bireylerde beyin aktivasyon anormallikleri olduğu bilinmektedir. Norman ve ark. tarafından yapılan OKB'de hata işleme ve inhibitör kontrolün incelendiği metaanalizde, hata işleme sırasında bilateral dorsal ASK, suplemer motor alan (SMA), pre-suplemer motor alan (preSMA), sağ anterior insula, frontal operkulum ve anterior lateral prefrontal kortekste hiperaktivasyon saptanırken; inhibisyon sırasında rostral ve ventral ASK, sağ anterior insula/frontal operkulum, supramarginal girus, medial OFK, bilateral talamus ve kaudat nukleusta hipoaktivasyon olduğu belirtilmiştir(108). OKB'de nispeten özgün bir bozulma, error-related negativity/hata-ilişkili negativite (ERN) yanıtlarında artış eğilimidir. ERN, denekler hata yaptığında olaya bağlı potansiyelde negatif bir sapmadır(109). Bu yanıtın, tipik OKB hastasının "not just right" öznel deneyimi ile örtüşebileceği belirtilmiştir. ASK'daki artmış ERN yanıtının OKB'de gözlemlendiği ancak diğer psikiyatrik durumlarda gözlenmediği bulgusu (yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarla ilgili birkaç çalışmada da artmış ERN yanıtı bulunmasına rağmen) ile OKB'de bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür(110). ERN yanıtının artışı özellikle yanıt inhibisyonu görevlerinde gözlenmiştir(111) ve FMRG deneylerinde, dorsal ASK ile pre-suplemer motor alan (pre-SMA) arasında yer alan medial duvarın dorsal bölgelerinde artan bir aktivasyona karşılık geldiği belirtilmiştir(112). Morein-Zamir ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, aynı protokol içinde, komorbiditesi olmayan OKB hastalarının hem yanıt inhibisyonunun (Go/No-go) hem de set değiştirme becerilerinin incelenmesi sonucunda OKB hastalarında, set-değiştirme görevinde frontal-parietal bölgede

azalmış aktivasyon bulunurken, yanıt inhibisyonunda böyle bir bulguya rastlanılmadığı belirtilmiştir(113).

OKB’de karar verme ve çalışma belleğini değerlendirmek üzere de FMRG çalışmaları yapılmıştır. OKB’de alınan kararlardan emin olamama ve belirsizlik durumlarında karar alma süreçlerinde zorluk olduğu bilinmektedir. Hazırlanan bir paradigma ile belirsizliğin manipüle edildiği bir çalışmada, objektif olarak belirsizlik içermeyen durumlarda, OKB grubunda kontrol grubuna kıyasla, ventromedial prefrontal korteks, parahipokampus, temporal korteks, amigdala, OFK ve ventral anterior insulada daha fazla aktivasyon görülürken; OKB hastaları, görev parametrelerinin belirsizliğe yol açtığı kararlarda kontrol grubundan farklı bulunmamıştır ve bu sonuçlar, OKB'nin karar verirken limbik/paralimbik beyin bölgelerinden oluşan bir ağda hiperaktivasyon ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır(114). OKB’li bireyler, OKB’li bireylerin birinci dereceden akrabaları ve kontrol grubunda çalışma belleğini değerlendirmek üzere görsel mekansal n-back performansının incelendiği bir çalışmada, hastalarda ve hastaların akrabalarında fronto-parietal aktivite artışı olduğu ve frontal bölge ile amigdala arasında görevle ilişkili bağlantının arttığı da gözlenmiştir(115).

2.5.5.2.1.2. Dinlenme durumu manyetik rezonans görüntüleme

Dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılarak, OKB'nin, birincil olarak ventral kortikostriatal bölgelerin fonksiyonel bağlantısındaki bozukluklarla ilişkili olduğu hipotezini test etmek adına yapılan bir çalışmada OFK ve çevresindeki alanları da kapsayan ventral kortikostriatal eksen boyunca artan işlevsel bağlantısallık saptanmıştır(116). OKB’de 47 dinlenme durumu manyetik rezonans görüntüleme çalışmasının incelendiği yakın tarihli bir metaanalizde OKB’li bireylerde striatum ve kortikal ağlar arasında karakteristik diskonektivite, talamus ve striatum (putamen ve kaudat) arasında hipokonnektivite ve ASK ve fronto-limbik ağ bölgeleri arasında diskonektivite olduğu bulunmuştur(117). Yakın tarihli bir başka çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, OKB hastalarında, sol subtalamik çekirdek (STN) ile sol globus pallidus eksterna (GPe) arasında artan bir fonksiyonel bağlantısallığın yanı sıra sol GPe ile sol globus pallidus interna (GPi) arasında artan bir fonksiyonel bağlantısallık

saptanmıştır(118). Vaghi ve ark. tarafından yapılan çalışmada bağlantısallıkta azalma ile bilişsel esnekliğin azalması ilişkilendirilmiştir (119).

2.5.6. Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışmaları

OKB'li bireylerin proton manyetik rezonans spektroskopi (^1H -MRS) tekniği kullanılarak beyinlerindeki metabolit konsantrasyonlarının ölçülmesi ile OKB patofizyolojisinin anlaşılmasına çalışılmıştır. Kolin, kreatin, GABA, glutamat, glutamin, glutatyon, laktat, miyoinositol, N-asetilaspartat (NAA) gibi nörometabolitlerin konsantrasyonları ^1H -MRS yöntemi ile ölçülebilir.

OKB ve kontrol grubu arasında nörometabolit farklılığının 3 Tesla ^1H -MRS ile incelendiği 22 çalışmanın dahil edildiği bir gözden geçirmede; çalışmaların çoğunda, kontrollerle karşılaştırıldığında OKB hastalarında herhangi bir nörometabolit farklılığının gösterilmediği belirtilmiştir ancak görece tutarlı bulguların, kontrollere kıyasla yetişkin OKB hastalarının rostral ASK'da daha düşük GABA konsantrasyonları ve talamusta daha yüksek kolin konsantrasyonları olduğu da belirtilmiştir(120). Bunun yanında OKB hastalarında kortiko-striato-talamo-kortikal devrede yer alan korpus striatum, talamus, bazal ganglia ve ASK gibi çeşitli beyin bölgelerinde NAA seviyelerinde azalma olduğu da bildirmiştir(121). Bu bulgu OKB'nin nörobiyolojisinde yer alan beyin bölgelerinde nöronal canlılığın azaldığını düşündürmektedir.

ASK'da GABA düzeylerinin araştırıldığı 23 OKB ve 20 kontrol grubunu içeren bir çalışmada OKB hastalarında kontrol grubuna kıyasla ASK'da daha yüksek GABA ve GABA/Glutamat oranları bulunmuştur(122). Tedavi almayan 24 OKB hastasının ve 22 kontrol grubunun incelendiği bir çalışmada; OKB'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla medial prefrontal kortekste daha düşük GABA seviyeleri bildirilmiştir (123). Zhang ve ark. tarafından 88 tedavi almayan OKB hastasının ve 76 kontrol grubunun OFK ve ASK'te GABA düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, OKB'li bireylerde kontrol grubuna göre OFK'da belirgin olarak daha düşük GABA seviyeleri rapor edilmiştir, bunun yanında ASK'da ise gruplar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır(124). OKB'de daha az yaygın olarak araştırılan posterior singulat kortekste metabolit oranlarını inceleyen 29 OKB ve 25 kontrol grubunun katılımcısı olduğu bir çalışmada OKB hastalarında GABA konsantrasyon seviyelerinde herhangi bir anlamlı değişiklik bulunmadığı belirtilmiştir(125).

Özetlemek gerekirse, literatürün ayrıntılı bir şekilde incelenmesi sonucunda, mevcut 1H-MRS çalışmalarının çoğunda, OKB'li hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında GABA açısından grup farklılıklarına dair ikna edici kanıtlar bulunamadığı görülmektedir. Ancak herhangi bir farklılığın ortaya konamıyor olunması, kullanılan yöntemlerin sınırlamaları nedeniyle aslında mevcut farklılıkların tespit edilemediği anlamına da gelebilir. Literatür incelendiğinde çoğu 1H-MRS çalışmasının katılımcı sayısının görece az olması, ayrıca, bu çalışmalarda 1H-MRS verileri daha düşük manyetik alan şiddetleri (1.5-3 T) kullanılarak elde edilmesi sonucunda GABA'yı doğru bir şekilde ölçmek veya kaudat nükleus ile putameni bölgesel olarak ayırmak mümkün olmamış olabilir. Bu sınırlamaların, bahsedilen tutarsız bulguları da açıklayabileceği düşünülmektedir(126).

2.6. OKB'de Nöropsikolojik Bulgular

OKB'nin klinik yansımalarını ve nörobiyolojik etiyolojiyi anlamak için nöropsikolojik işlevselliği değerlendirmek önemlidir. OKB'nin etyopatogenezinin, hemen hemen tüm bilişsel alanlardaki nöropsikolojik bulguları açıklıyor olması beklenir(127). Literatürde yer alan veriler çelişkili olsa da, OKB'de bilişsel bozukluklar 7 ana kategoride değerlendirilmektedir: bellek, dikkat, zihinsel esneklik, sözel akıcılık, bilişsel ve motor inhibisyon, planlama ve karar verme süreçleri(128). Bunun yanında görsel uzaysal becerilerde de değişiklikler olabilir.

2.6.1. Bellek

OKB hastalarında görülebilen emin olamama, sık sık kontrol etme gibi belirtiler, hastalarda bellek işlevlerinde bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir ve OKB hastalarında belleği değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. OKB hastalarında sözel bellek işlev bozukluğunu değerlendiren çalışma sonuçları tutarsızdır. OKB hastalarında sözel bellek bozukluğu bazı çalışmalarda tespit edilmişken(129-131), bazı çalışmalarda ise kontrolle hastalar arasında fark olmadığı belirtilmiştir(132-134). OKB'de sözel olmayan bellek işlev bozukluğu ile ilgili çalışma sonuçları, sözel bellek çalışmalarına göre daha tutarlıdır. Sözel olmayan bellekte işlev bozukluğu saptayan çalışmalar vardır(135). OKB hastalarında organizasyonel strateji ve serbest hatırlamanın sözel ve sözel olmayan

ölçümlerinde bozulmaların saptandığı çalışmada; serbest hatırlama sorunlarının öğrenme denemeleri sırasındaki bozuk organizasyonel stratejilerin kullanılmasıyla ilişkili olduğu ve sözel ve sözel olmayan epizodik bellek eksikliklerinin bozuk stratejik işlemeden kaynaklandığı belirtilmiştir(136).

2.6.2. Dikkat

Dikkat, diğer bilişsel aktivitelerin modülasyonunda yer alan anahtar bir işlev parametresidir. OKB'li bireylerde, odaklanmış ve sürekli dikkat eksiklikleri, seçici ve bölünmüş dikkat paradigmalarındaki eksikliklere yönelik eğilimler sıklıkla bildirilmiştir(127, 128).Odaklanmış dikkatin İz Sürme Testi Bölüm A (Trail Making Test-A,TMT-A) ile değerlendirildiği çalışmalarda, çelişkili sonuçlar bulunmasına karşın OKB'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre bozulma olduğu saptanmıştır(128, 129). Dikkatteki bozulmanın ilaç tedavisi ve ek tanılardan etkileneceği düşünülmekle birlikte herhangi bir psikiyatrik komorbiditeye sahip olmayan ve sadece daha önce ilaç kullanmamış hastaları içeren Rajender ve ark. yaptığı çalışmada böyle bir etkinin olmadığı bulunmuştur(129). Sonuç olarak ve Shin ve ark.(137) ve Abramovitch ve ark.(127) tarafından yapılan metaanalizlerde, türü ne olursa olsun, dikkat süreçlerinde; OKB'li bireylerde değişkenlik olduğu saptanmıştır.

2.6.3. Bilişsel esneklik-kurulumu değiştirme

OKB, katı ritüeller yoluyla gerçekleştirilen tekrarlayıcı davranışlarla karakterizedir ve bu da OKB'de bilişsel esneklikte azalma olduğunu düşündürmektedir. Kurulumu değiştirme (set-shifting) testleri bilişsel esnekliği ölçer. Bilişsel esnekliğin boyutunu değerlendirmek için farklı görevler tasarlanmıştır. En klasikleri, deneğin harfleri ve sayıları sırayla, aralarında dönüşümlü olarak birleştirmesinin gerektiği İz Sürme Testi Bölüm B (Trail Making Test-B, TMT-B) ve deneğin kartları örtük ve değişen bir kurala göre göre sınıflandırması gereken Wisconsin Kart Eşleme Testi'dir (WKET). TMT-B testi ile sonuçlar tutarlı olmamakla birlikte ağırlıklı olarak anlamlı fark saptanmamıştır. OKB hastalarında WKET performansı, bazı çalışmalarda kontrollerle benzer bulunurken(135, 138), başka çalışmalarda ise kontrollerden düşük bulunmuştur(139, 140). WKET puanlarının düşüklüğü

düşük bilişsel esnekliğe sahip olma şeklinde açıklanmıştır. Aslında, bilişsel esnekliği değerlendirmek için tasarlanmış olmalarına rağmen, TMT-B ve WKET bu bilişsel boyuta özgü değildir; dikkat, hızlı işleme, motor hız veya çalışma belleği gibi diğer etkenler de söz konusudur, yani bilişsel esnekliği değerlendirmede spesifik bir test bulunmaması yapılan ölçümlerin sadece bilişsel esnekliğin ölçümünü yansıtması ile ilgili güvenilirliği düşürmektedir.

2.6.4. Yanıt inhibisyonu

Yanıt inhibisyonu terim olarak, değişen durumsal taleplerle uyumlu olarak, prepotent motor cevaplar üzerindeki yürütücü kontrole izin veren bilişsel süreçlere işaret eder. İnhibitör süreçleri incelemekte go/no-go (G/NG) ve dur işareti tepki süresi (stop-signal reaction time, SSRT) testleri kullanılabilir. G/NG testi ile davranışı kısıtlayabilme; SSRT ile ise davranışı sonlandırma/durdurma ölçülmektedir. OKB’de motor inhibisyonun davranışı durdurma boyutunda bozulma olduğuna dair bulgular daha tutarlı görünmektedir(128). OKB’li bireylerde Stroop görevinde de bilişsel inhibisyonun bozulduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(141, 142).

2.6.5. Sözel akıcılık

Sözel akıcılık sözcük kullanma becerisi ve yönetsel işlevi göstermektedir(143). Değerlendirilmesi ise denegin belirli bir süre içinde bir kategoriden mümkün olduğu kadar çok kelime söylemesi gereken basit bir görev olan Kontrollü Sözlü Kelime İlişkilendirme Testi’ne (COWA) ve türevlerine dayanır. Shin ve ark. sözel akıcılığı araştıran 37 çalışmayı içeren bir metaanalizde OKB hastalarında sözel akıcılığın bozulduğunu göstermişlerdir(137). Yapılan başka bir metaanalizde de yine sözel akıcılığın OKB hastalarında bozulduğu belirtilmiştir(144).

2.6.6. Planlama

OKB hastalarında problem çözme ve planlama becerilerini ölçmek için Hanoi Kulesi ve Londra Kulesi görevleri kullanılabilir. OKB hastalarının Hanoi Kulesinin bildirime dayalı ve işlemsel formlarında kontrollere kıyasla daha kötü performans gösterdikleri belirtilmiştir(145). Tükel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Londra Kulesi Testi kullanıldığında OKB’li bireylerin planlama yeteneğinin kontrol grubuna göre kötü olduğu, bununla birlikte ilk tepki zamanı ve testi bitirme sürelerinde sağlıklı bireylerden farklı olmadıkları bulunmuştur(141). OKB hastalarının plan yapma testlerindeki performanslarının normal bulunduğu, ancak yanıtlarını başlatma ve sürdürmede sağlıklılardan daha fazla süre harcadıklarını saptayan çalışmalar da bulunmaktadır(128, 129).

2.6.7. Karar Verme

Karar verme sürecindeki bozukluklar kumar oynama paradigmaları ile gösterilebilir ve en sık kullanılan test ise Iowa Kumar Testi’dir. Yapılan bir çalışmada Iowa Kumar testinde OKB’li bireylerde karar verme performansının bozulduğu ve kompulsif davranışın karar verme süreçlerinde aksama sonucu gelişebileceği düşünülmüştür(146). OKB hastalarında karar vermenin sağlam olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur(147, 148).

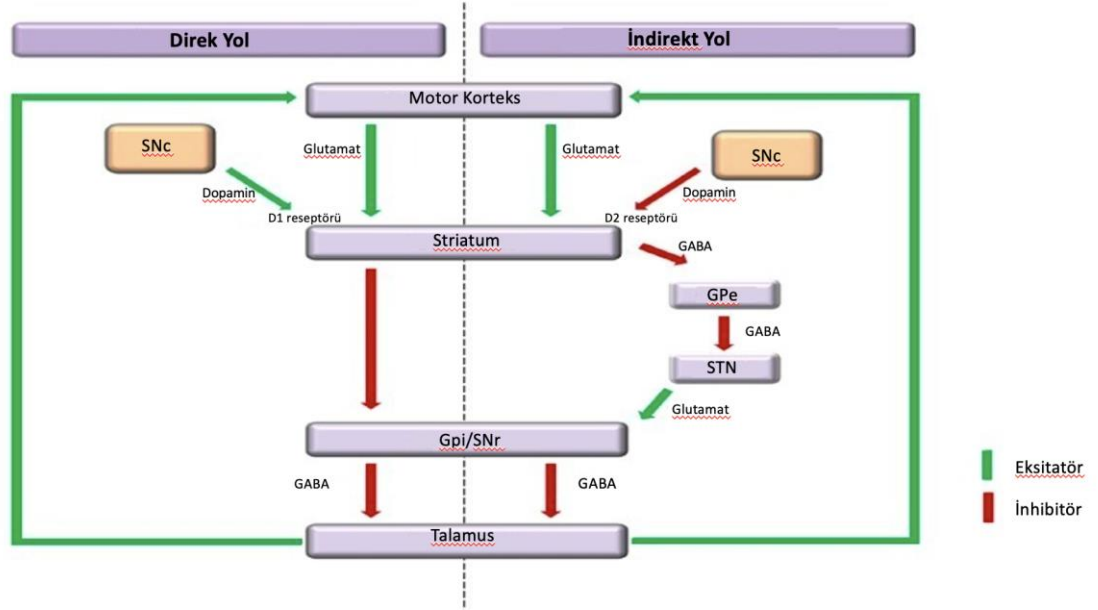
2.6.8. Görsel uzaysal beceriler

OKB hastalarının bozulmuş görsel hafıza işlevlerini gösteren test performansları, frontal lob eksizyonu yapılmış ya da subkortikal alanların tutulumu ile giden patolojileri olan hastaların performansına niteliksel olarak benzer bulunmuştur, bu da OKB’nin altında yatan patofizyolojinin frontal-striatal sistemlerin işlev bozukluğunu yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır(149). OKB hastalarının mekansal çalışma belleği açısından kontroller ile karşılaştırıldığı bu çalışmada anlamlı bozulmanın olduğu bulunmuşken, bir diğer çalışmada ise anlamlı bir farklılığın görülmediği bildirilmiştir(150).

2.7. İleri Beslemeli Motor Kontrol, İçsel Kopya, Göz Hareketleri

2.7.1. İleri beslemeli motor kontrol

Fronto-bazal devreler, davranışın kontrolünde merkezi bir rol oynamaktadırlar. Bu devreler iki ana bölümden oluşur: doğrudan (direkt) ve dolaylı (indirekt) yollar(151, 152). Doğrudan yol, davranışı kolaylaştırır ve dolaylı yol ise ilgisiz etkileri/eylemleri engeller. Doğrudan yol striatumdan GPi ve substantia nigranın pars retikularisine (SNr) buradan da talamus ve sonra serebral korteksin prefrontal, premotor ve supplementer motor alanlarına giden bağlantılarını kapsar. Kortikal aktivasyon, SNr ve GPi'ye (doğrudan yolu temsil eden striato-nigral çıkış nöronları) projekte olan MSN'leri aktive eden bir glutamat salınımı üretir. MSN'ler GABAerjik hücrelerdir; bu nedenle, aynı zamanda GABAerjik olan SNr nöronları üzerinde inhibe edici bir etki gösterirler. SNr'nin bu inhibisyonu, SNr girdisi alan ve kortekse yansıyan talamik glutamaterjik nöronların disinhibisyonuna yol açar. Bu olaylar zincirinin davranışsal sonucu lokomotor aktivasyon/hareketlerdir(151). Dolaylı yol ise striatumdan GPe'ye, buradan nucleus subthalamicusa, daha sonra GPi ve SNr'ye, buradan da talamus ve sonra serebral korteksin prefrontal, premotor ve supplementer motor alanlarına giden bağlantıları kapsar. GPe ve subtalamik çekirdek (STN) (dolaylı yol) yoluyla SNr'ye dolaylı olarak yansıyan striato-pallidal MSN'lerin aktivasyonu, GPe'nin GABAerjik nöronlarını inhibe ederek STN'nin glutamaterjik nöronlarında disinhibisyonu yol açar. Bu uyarıcı STN nöronlarının artan deşarjı, talamusa çıktı yapan SNr GABAerjik nöronlarını aktive eder. Sonuçta, bu etki lokomotor aktivite ve hareketin azalmasına neden olur. D1 DA reseptörleri, doğrudan yol MSN'leri tarafından ifade edilirken, D2 DA reseptörleri, dolaylı yol MSN'leri tarafından ifade edilir. Bu iki reseptör, farklı hücre içi sinyal yollarına bağlanan ve DA reseptörü aktivasyonunu takiben farklı biyokimyasal tepkilere yol açan farklı G proteinleri ile ilişkilidir. (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Direk ve indirekt yolun şematik gösterimi (SNc: substantia nigra pars compacta, SNr: substantia nigra pars retikularis, Gpe: globus pallidus eksterna, Gpi: globus pallidus interna, STN: subtalamik çekirdek)

İleri beslemeli (feed-forward) ve geri beslemeli (feed-back) motor kontrol olmak üzere iki motor davranış kontrol modu mevcuttur(153). Geri beslemeli motor kontrolde duyuşal bilgi doğrudan eyleme kılavuzluk yapmaktadır ve eylem buna göre yürütülür. İleri beslemeli motor kontrol ise, eylemin birden çok yapılması ile gelişen, doğrudan, yani duyuşal bilgi ile gerçekleştirilen düzeltmelere girmeden, motor davranış için şablon olan içsel kopyalar (efference copy) tarafından yönlendirilir(154). Bu kopyalar, eylem ile ilişkili çoklu duyuşal bilgiyi içerir. İleri beslemeli motor kontrolde duyuşal geribildirim, doğrudan hedef durum ile değil, içsel kopyalar ile karşılaştırılır. Günlük eylemlerin ileri beslemeli motor kontrol üzerinden yürütüldüğü varsayılmaktadır.

Motor kontrol teorilerinde "öngörücü/prediktör" terimi, önceden planlanmış olan ve çevresel geri bildirimlerle değişmeyen bir hareketin ileri beslemeli bileşenini ifade eder. Öngörücü kontrol genellikle hareketin en erken aşamasında değerlendirilir ve bu aşamada çevresel geri bildirimlere dayalı düzeltmeler mümkün değildir. Bu tür bir kontrol, hareketin açığa çıktığı süreçte gerektiğinde çevrimiçi düzeltmeler yapmak için kullanılır ve daha sonra hareket aşamalarının koşullarının önceden bilinmesini gerektirir. Motor kontrolün ileri beslemeli modeli, motor korteksten gelen bir motor eylem komutunun serebelluma bir içsel kopyanın iletilmesini öngörür. Bu bilgi, serebellumun bu motor komutların duyuşal

sonuçlarıyla ilgili bir öngörü yapmasına olanak tanır ve kas-iskelet sisteminin başarılı bir şekilde bir hareketi gerçekleştirmek için hazırlanmasına yardımcı olur. Hareket sırasında, öngörülen duyular ile gerçek duyular karşılaştırılır. Eğer bir uyum varsa, desen bir sonraki hareket için korunur. Uyumsuzluk, motor kortikal ve subkortikal bölgelere geri gönderilen bir uyarı sinyali ile ilişkilidir ve geri beslemeli hareket düzeltmelerini ve ileri modelin kalibrasyonunu etkinleştirir(155).

Serebellar hasara sahip denekler normal olarak reaktif değişiklikler yapabilir, ancak öngörücü değişiklikleri yapamazlar veya bunda yetersizdirler. Bu, serebellumun ileri beslemeli kontrolde geri beslemeli kontrolden daha önemli bir rol oynadığını düşündürür. Destekleyici bir örnek olarak, yapılan bir çalışmada serebellar hasarı olan deneklerin, bir topu yakalama hareketi sırasında, top ele çarpmadan önce topun ağırlığını telafi etmek için öngörücü kas aktivasyonlarını öğrenmekte güçlük çektikleri, ancak ilk çarpıştan sonra daha normal reaktif aktivasyonlar gösterdikleri belirtilmiştir(156).

2.7.2. İçsel kopya (efference copy/corollary discharge)

Gözlerimizi hareket ettirdiğimizde içinde bulunduğumuz odayı hareket ediyor gibi algılamayız, gıdıklanan insanlar bile kendi kendilerini gıdıklayamazlar. Bu duyum bastırılması, “corollary discharge (CD) veya efference copy (EC)” sistemi ile ilişkilidir. Çevresel olmayan yani içerden üretilen duyuşal sinyallerin çevresel sinyallerden ayrıştırılması, hayatta kalmak için temel öneme sahiptir ve bu sinyaller duyu reseptörleri tarafından ayırt edilemez. Bunun yerine, merkezi duyuşal işlemeyi etkileyen motor komut sinyallerinin dahili kopyaları olan corollary discharge (CD) veya efference copy (EC) kullanılarak merkezi sinir sistemi içinde ayırt edilirler. CD ve EC kavramları sırasıyla Sperry (1950) ve von Holst ve Mittelstaedt (1950) tarafından oluşturulmuştur. Alman araştırmacılar von Holst ve Mittelstaedt, "The Reafference Principle" başlıklı önemli bir makale yayımlayarak, sineklerin optokinetik tepkisine, balıkların postural refleksine ve kırkayakların bükülme refleksine atıfta bulunarak, durağan koşullar altında refleksif davranışı tetikleyen uyaranların, bu uyaranlar istemli davranış sırasında kendiliğinden üretildiklerinde neden bu tür refleksleri uyandırmadığını araştırarak, kendi kendine üretilen duyuşal girdiyi veya "reafference" (yeniden etkilenme), "exafference"’ten (dışsal duyuşal girdi) ayırt etmek için bir "efference copy" kullanıldığını öne sürmüşlerdir(157). Örneğin,

optokinetik tepki, hayvanların hızlı bir şekilde değişen görsel girdiye yanıt olarak gözlerini veya bedenlerini hareket ettirerek bakışlarını kaydardığı bir reflektir. Bu bakış kaydırma, görsel alanın stabilitesini korumak için çalışır. Hayvanlar istemli olarak hareket ettiklerinde de görsel girdide bir değişiklik olur, ancak istemli hareket sırasında optokinetik tepki göstermezler. Von Holst ve Mittelstaedt'in, denek olarak kullandıkları sineğin başını uzunlamasına ekseninde 180 derece döndürerek ve görsel akışı yatay olarak tersine çevirerek, bu işlemten sonra hayvanın istemli hareketi herhangi bir yönde başlattıktan sonra sürekli döndüğünü belirtmişlerdir. Bu bulgu sonucunda, optokinetik tepkinin istemli hareketler sırasında basitçe inhibe edilmediğini belirtmişlerdir. Hareket eden böceğin kendi hareketinden dolayı belirli bir görsel uyaran "beklediğini" ve bunun motor merkezden gelen bir EC tarafından "nötrleştirildiğini" düşünmüşlerdir. Bu, baş dönüşü ters görsel akışa neden olduğunda sineğin neden dönmeye devam ettiğini açıklayabilir, çünkü sonuçta ortaya çıkan reafferent duyuşal girdi telafi edilmeyecek, bunun yerine EC tarafından artırılacaktır(158).

Amerika Birleşik Devletleri'nde bir nöropsikolog olan Sperry, ilk olarak “corollary discharge” terimini kullanmıştır(159). "Corollary", başka bir şeyin doğrudan veya doğal bir sonucu olan anlamına geldiğinden, Sperry, bir motor komutun doğrudan sonucu olan internal sinyale atıfta bulunmak için "corollary discharge" terimini kullanmıştır. Von Holst ve Mittelstaedt'in deneyine benzer şekilde, bir balık türü olan Sphaeroides spengleri'nin optokinetik tepkisine odaklanılmak üzere, balığın bir gözü 180 derece döndürülüp yani görsel akışı yatay olarak tersine çevirip, diğer göz küresi ise bir folyo perde ile kapatıldığında, gözü 180 derece döndürülen balıkta da benzer bir daire çizme davranışı gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu dönme davranışının nöral mekanizmasını anlamak için optik tectum, ön beyin, serebellum ve/veya alt loblar dahil olmak üzere vestibüler organlar veya diğer beyin bölgeleri tahrip edilmiştir. Deney tekrarlandığında, döndürülmüş gözden girdi alan optik tectum kısmının çıkarılmasının daire davranışını ortadan kaldırdığı ancak diğer bölgelerin çıkarılmasının ise hiçbir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, istemli hareket sırasında görsel algıda önemli bir rol oynayan gözden gelen görsel sinyaller ile motor desenlerin CD sinyallerinin optik tectumda entegre edildiği öngörülmüştür(158).

Eşzamanlı ve bağımsız olarak ortaya çıktıklarından beri, CD ve EC terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılmıştır. CD, motor davranışı düzenleyen, zamanlamayı biçimlendiren ve duyuşal-motor işlemeyi etkileyen sinyali ifade eder. CD birçok farklı etkiyi

içerebilir, bunlar arasında inhibisyon, kolaylaştırma ve modülasyon gibi etkiler bulunur. Bu nedenle, CD terimi, EC ve motorla ilgili sinyallerin sensörimotor işlem üzerindeki etkilerini kapsar. EC ise daha dar bir anlama sahiptir ve tahmin edilebilir bir tekrarlayan girdiyi iptal etmek için oluşturulan sinyali ifade eder(158). İptal işlemi EC'ye ait aktivitenin, duyuşal girdiye ait temsil üzerine eksiltici/zayıflatıcı etki oluşturmaları ile gerçekleştirilir. EC terimi, kaslara gönderilen sinyalin bir kopyasını ifade ederken, CD terimi ise eylemi organize eden üst merkezler tarafından ayrıntılı bir şekilde hazırlanan motor planın bir kopyasını ifade eder(160). Bu sistem, merkezi sinir sisteminde ilgisiz duyuşal uyarıların metabolik kaynakları boşa harcamasını önleyerek muhtemelen dikkat ve bilişsel işlemin etkinliğini artırır.

Davranışın büyük bir kısmı, dinamik ve belirsiz ortamlarda yapılan eylem dizilerinden oluşur. Her hareketin sonunda hareket eden kısmımızın (efektör) nerede olduğu hakkında bilgi beklemek davranışın hızını sınırlar. Efektör dinamiklerinin önceden tahmin edilmesi, eşlik eden CD bilgilendirmesi ile, beyini bir eylem dizisinin her adımında duyuşal doğrulamayı beklemekten kurtarır(161). CD, kendiliğinden üretilen hareketlerden kaynaklanan duyuşal algının tahmin edilmesi için kullanılan motor komutların kopyalarıdır ve birçok organizmanın tek hücre kayıtlarında ve birden çok duyuşal alanda (örneğin, görsel ve işitsel) tanımlanmıştır. Motor sistem, sürekli olarak bu içsel olarak öngörülen sonuçları gerçekte algılanan sonuçlarla karşılaştırır ve gerektiğinde, alınan duyuşal geri bildirimlere dayanarak öngörülerini günceller. CD mekanizmaları, kişinin kendisinden kaynaklanan eylemlerin duyuşal algısının tahmin edilmesinde yer aldığından (ve duyuşal beklentilerle duyuşal sonuçlar arasında uyumlu eşleşme durumunda duyuşal uyarıların zayıflamasını sağladığından), başka mekanizmalarla birlikte, kişinin kendisinden kaynaklanan ve dışsal olarak üretilen eylemler arasındaki ayrımı sağlamaya katkıda bulunur ve dolayısıyla varsayılan bireyin eylemin öznesinin kendisi olma halinin (sense of agency) ortaya çıkmasında rol oynar(162).

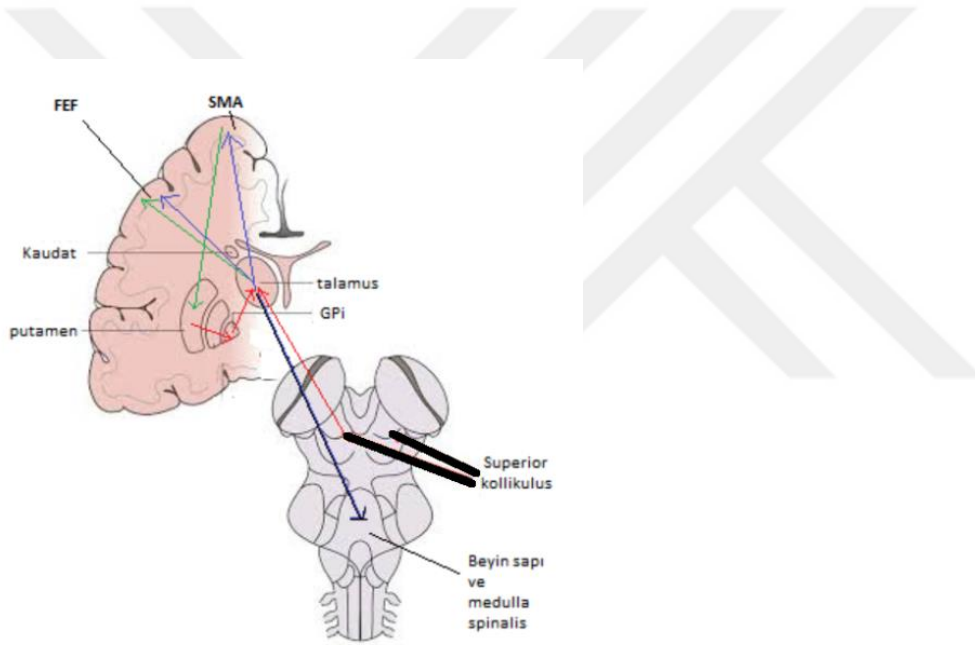
Dahili modeller (internal models), vücut bölümleri (merkezi sinir sistemi dahil) ve vücut ile çevre arasındaki etkileşimleri taklit eden hesaplamalar yapan varsayımsal sinir yapılarıdır. Bu varsayımsal nöral mekanizmaların amacı, model tabanlı kontrol ile tutarlı davranış üretmektir. Doğrudan dahili modeller bazen öngörücü olarak ele alınır. Mevcut duyuşal bilgilere ve devam eden efferent süreçlere dayanarak vücudun gelecekteki durumlarını tahmin etmeye çalışırlar. Ters dahili modeller, hedeflenen motor tepkiyi

üretmek için gereken nöral sinyalleri önceden hesaplar ve özellikle motor öğrenmenin etkileri ve dışardan gelen uyarılar ve duyuşal sinyallerdeki çeşitli değışikliklere uyum tartışmalarında geniş ölçüde kullanılmıştır. EC, hedef vücut bölgesinin durumundaki değışikliklere katkıda bulunması beklenen son ve güncel efferent sinyalleri dikkate alarak gelecekteki vücut durumlarını tahmin etmelerine izin veren dahili modelleri yönlendirmeye önemli bir katkı olarak görölmüşür(163).

Hem insan hem de insan dışındaki primatlarda, içsel kopyanın, duyuşal ağların her birinin gereksinimlerine göre çeşitli düzenleyici işlevlerde rol oynadığı ileri sürölmüşür:

1) Görsel sistem içinde, göz, baş veya vücut hareketlerinden kaynaklanan retinada sürekli değışen görüntü, görsel görüntü işlenirken hesaba katılmalıdır, böylece dış ortamın yanıltıcı bir şekilde kayması önlenmiş olur(164). Görsel sistemdeki içsel kopyalar, hareketler sırasında retina üzerindeki görüntünün yer değıştirmesine rağmen görsel stabiliteyi sağlar - örneğin, sabitleştirilmemiş bir kamera ile çekilen bir videoyu izlerken sahnede bulunan görüntülere odaklanmak zordur, ancak kendi göz hareketlerimiz veya yürüyüşlerimiz sırasında meydana gelen aynı görsel bozulmalar asla algılanmaz(165). Çevredeki nesneleri görmek ve ardından bunlara ulaşmak için, tipik olarak gözün foveasını ilgilenilen nesnelere hareket ettiren bir dizi sakkadik göz hareketi kullanırız. Fovea üzerindeki nesnenin retinal mesafesi hakkındaki bilgi ile göz ve uzvun pozisyonu hakkındaki bilgi birleştirilerek hareket ettirilecek mesafe hesaplanır. Bu, beyine yapılacak hareketin yönü ve genliğı hakkında bilgi verir. Hedefe bir sakkad yapıldığında, motor hareketin afferent geri bildirimi, hareketin oluşturulmasına yardımcı olmak için geri çağrılabilen bir içsel kopya kullanır. Bu içsel kopyanın (motor komutun dahili bir temsili olan), göz hareketleri sırasında hatırlanan hedef konumun doğruluğunu artırmak için beyin tarafından kullanılabileceğı daha önce bulunmuştur(166). İçsel kopya; “tüm istemli göz hareketlerine” ve takip hareketleri, sakkadlar ve vestibüler ve optokinetik nistagmusun hızlı evreleri gibi “bazı istemsiz göz hareketlerine” eşlik eder. Ancak, içsel kopya tüm göz hareketlerine eşlik etmez; varlığı, hareketin dinamikleri tarafından değil, bir hareketin işlevi tarafından belirlenir. Dünyadaki nesnelerin hareketinin bir sonucu olarak retinal hareket sinyallerindeki değışiklik olan exafference (dışsal duyuşal girdi) olarak, organizmanın hareketlerinden kaynaklanan hareket sinyallerindeki değışiklik ise reafference olarak tanımlanabilir ve içsel kopyanın işlevi, exafference'ı reafference'tan ayırmaktır(167).

Literatürde sakkadik göz hareketlerinin içsel kopyanın çıktısı olduğunu gösteren çalışmalar vardır(166, 168). Yaptığımız hareketleri takip etmek esastır ve bunu yapmanın en önemli yollarından birisi sakkadik göz hareketleridir(169). Primatlarda superior kollikulustan, talamusun medio-dorsal çekirdeği üzerinden frontal göz alanına (frontal eye field, FEF) bağlanan yol içsel kopya bilgisini taşır ve aynı zamanda sakkadik göz hareketlerini de kontrol eder(170).(Sekil 2.2.) Sakkadik göz hareketleri, retinamızın yüksek çözünürlüklü foveasını ilgilenilen nesneye yönlendirerek nesne ya da durum hakkındaki görsel bilginin maksimize olmasına olanak verir. Ancak her sakkadada, görüntü retina üzerinde ani yer değiştirir ve, bu, görsel girdide bir kesintiye neden olur. Ancak görsel algımız sabit kalır. Ve görsel stabilitenin de içsel kopya tarafından sağlandığı belirtilmektedir (171).



Şekil 2.2. Sakkadik göz hareketlerinin içsel kopyanın davranışsal çıktısı olmasına dönük ağın şematik ifadesi.

Şekil 2.2.'deki yeşil oklar glutamaterjik bağlantıları, kırmızı oklar GABA'erjik bağlantıları, mavi oklar içsel kopyanın temsilini ve lacivert ok alt merkezlere dönük hareket komutunu ifade etmektedir. Bağlantılar okların yönündedir. Şekilde de görüldüğü gibi içsel kopya hareket komutunun aşağıdan yukarı (bottom-up) paralelidir. Bu yolun aktivitesini doğrudan GPI'deki GABA'erjik aktivite düzenler. Kollikulus superior ve FEF (frontal göz bölgesi, frontal eye field) içsel kopyanın sakkadik hareket ile ifade bulmasına olanak verir. SMA (ek motor alan, supplementary motor area) sakkad ile ilişkili hareketin

biçimlenmesinde rol alır. Buradaki GABA’erjik internöron (şekilde gözükmemektedir) etkinliği bu bölgedeki piramidal nöronların etkinliğini düzenler. Aşağıya giden yol hareketi yürüttüğünde, içsel kopya davranış ile ilişkili duyuşal ve motor programın, bir sonraki aşama (sıradaki eylem) lehine, yürütölmüş eylemin aktivitesini inhibe eder.

Sağlıklı katılımcılarda retinal (görünür bir referans çerçevesi) veya ekstra-retinal bilginin (görünür hedefe sakkad yapmak) hafıza kılavuzlu sakkadik performansı iyileştirmekte kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek üzerine yapılan bir çalışmada hatırlanan konumlara yapılan sakkadlar sırasında ekstra-retinal geri bildirim (motor içsel kopya) sağlandığında sakkadik motor planların daha doğru hale geldiğini gösterilmiştir(166).

25 sağ eli katılımcının sadece dokunmatik bir monitörü görebildikleri karanlık bir odada, mümkün olan en hızlı ve doğru bir biçimde ekranda beliren noktalara sadece elleri ile dokundukları, sadece baktıkları ya da hem bakıp hem dokundukları koşullarda görsel olarak kılavuzlu sakkad (önce merkezde beliren noktaya baktıktan sonra çevrede oluşan hedef noktaya bakma/bakıp dokunma/bakmadan dokunma görevi), Go-Go (merkezi nokta belirdikten sonra çevresinde hedef nokta belirdiğinde hedef noktaya bakma/bakıp dokunma/bakmadan dokunma görevi ve hedef nokta kaybolduğunda merkeze tekrar bakma/bakıp dokunma/bakmadan dokunma ve merkez nokta kaybolduğunda katılımcılardan hatırlanan hedef noktaya bakma/bakıp dokunma/bakmadan dokunma görevi) ve No-Go (merkezi noktaya, hedef nokta çıksa bile, bakmayı ya da bakıp dokunmayı sürdürme ve merkezi nokta kaybolduğunda, hedef nokta da kaybolmuşken, hatırlanan hedef noktaya bakma/bakıp dokunma/bakmadan dokunma görevi) deneyleri gerçekleştirildiğinde, hareketlerin koordinasyonu sırasında hareketin efferent geribildirimının sağlanması durumunda hem göz hem de el tepki sürelerinin kısaldığı gözlenmiştir ve ayrıca, hatırlanan konumlara yönelik göz ve el hareketlerinin, efferent geribildiriminin mevcut olmadığı No-Go deneyine kıyasla daha doğru olduğu bulunmuştur(168).

2) Somatosensoriyel sistem içinde, CD sinyali, dokunsal stimölasyon kendi kendine indüklendiğinde somatosensoriyel ağı bilgilendirebilir(172). Yapılan bir çalışmada, katılımcıların sağ işaret parmağının istemli olarak fleksiyona getirdikleri ya da getirmemeyi seçtikleri durumlarda SMA’nın kişinin kendisinden kaynaklanan hareketi sırasında

somatosensoriyel aktiviteyi modüle etmek için diğer beyin bölgeleri tarafından kullanılan bir içsel kopya sağlayabileceği önerilmiştir(173). Kişinin kendine dokunuyor oluşunun, aynı yoğunlukta bir dış dokunuşa göre daha zayıf hissedilmesi somatosensoriyel zayıflama ile ilişkilidir ve daha önceki çalışmalarda yapılan davranışsal deneylerle, katılımcıların dinlenen/aktif olmayan ellerine uygulanan kendilerine ait olmayan bir dokunuşun, kişilerin kendilerine gerçekleştirdikleri diğer ellerinin aktif hareketi tarafından üretilen dokunuşa kıyasla daha yoğun olarak algılandığı gösterilmiştir(174-176). Motor kontrol teorileri, beyin tarafından hareket planlama ve uygulama sırasında kullanılan tahminsel süreçlerin, yani içsel ileri modellerin, somatosensoriyel zayıflamaya yol açtığını öne sürmektedir. Bu nedenle, bir hareket gerçekleştirdiğimizde, ileri beslemeli model, hareket komutunun bir kopyasını (yani içsel kopyayı) kullanarak hareketlerimizin duysal sonuçlarını (somatosensoriyel dahil) öngörmek için kullanılır. Bu öngörüler, duysal geribildirim almada meydana gelen içsel gecikmeleri telafi etmek için kullanılır ve aynı zamanda kendi kendine üretilen somatosensoriyel sinyalleri azaltarak dışarıdan gelen dokunsal bilginin önemini arttırmak için de kullanılır(177, 178). İleri beslemeli modellerin, beyinde serebellumda bulunduğu öne sürülmüştür ve somatosensoriyel zayıflama üzerine yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, bireye dışarıdan gelen dokunuşları içeren koşullarla, bireyin kendi kendine ürettiği dokunuşları içeren koşullar karşılaştırıldığında serebellar aktivitenin ortaya çıktığı belirtilmiştir(179).

3) İşitsel kortekste, dışarıdan üretilen işitsel uyarılara kıyasla kişinin kendi sesine verdiği zayıflamış tepki, muhtemelen CD sonucudur(180). İşitme sistemi içinde, içsel kopyanın; kişinin kendi sesinin veya kendi sesi olmasa da kişinin kendisinin başlattığı işitsel uyarıcıların sesine karşılık olarak işitsel korteksi etkileyen temporal lobtaki CD sinyali üreterek çalıştığı hipotez edilmektedir. İçsel kopyanın oluşumuna dair elektrofizyolojik işaretçilerden birisi duysal kortikal geribildirim motor kaynaklı baskılanması (MIS) olarak isimlendirilen bir fenomendir(181). Çalışmalarda MIS fenomeninin gözlenmesi için sıklıkla kullanılan bir yöntem aktif dinleme ile pasif dinleme arasında, duysal alanda gözlenen uyarılmış potansiyel (N100 dalgasını) genliğindeki farkı saptamaktır(182). Duysal bilginin beklendiği (iyi tahmin edildiği) durumlarda motor yanıt ait aktivite duysal bilgiyi baskılar (yani aktif dinleme sırasında baskılanması)(182). Konuşma ile ilgili paradigmalarda, bireyler pasif olarak kendileri konuşmadan diğer sesleri dinlerken N100 baskılanması minimaldir, kendi konuşmalarını üretirken ve duyarken ise N100 maksimum baskılanır (yani minimal negativite veya sıfıra daha yakın) ve diğer durumlar

için orta seviyededir (örneğin, kendi konuşmasını pasif olarak dinlemek gibi)(182). Ayrıca Niziolek ve arkadaşlarının çalışmasında, üretilen konuşmanın beklenenden daha bozuk olduğu durumda doğru tahmininin zorlaştığı, ve dolayısıyla içsel kopya üzerinden baskılamanın duyuşsal tahmindense, duyuşsal bir hedefi yansıttığını gösterebileceğı de rapor edilmiştir (183).

Özellikle, SMA, posterior parietal korteks ve konuşma üretiminde rol oynayan bölgeler gibi kortikal yapılar olası tahmin ediciler olarak tartışılmıştır. Dahili modellerin oluştuğı ve tahminlerin yapıldığı olası yerlerden biri olarak sıklıkla serebellum devresi gösterilmektedir ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır (163).

İçsel kopyanın oluşumunda GABA’erjik sistemin rolünün belirleyici olduğu ve neokorteksin 3. katmanında yer alan glutamaterjik piramidal nöronların içsel kopyanın temsili açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır(184). Piramidal hücre aktivitesinin zamanlaması, GABA’erjik inhibe edici internöronlar tarafından modüle edilir(185, 186). Kortikal GABA’erjik inhibitör nöronların, eksitasyonu inhibe ederek -adeta silerek- çalışma belleğı (working memory, WM) işlevinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Eksitasyonla senkronite göstermeyen inhibitör etkinlik WM’de yeni bilgi için yer açılmasında da rol oynayabilir. Bu durumda, aynı etkinlik, eylem sırası içinde diğer adıma geçilmesinde de belirleyici rol oynar. Yine SNr veya GPi’den beyin sapına projekte olan, davranışın alt düzey düzenlenmesinden sorumlu GABA’erjik nöronlarının birçoğı talamusa da bir aksonal dal gönderir. Böylece aynı bilgi beyin sapı merkezlerine ve kortekse paralel olarak iletilebilir(187, 188). Talamusa uzanan kollateral, komut sinyalinin içsel kopyasının bir parçasıdır (bu yolun GABA’erjik düzenlemeye tabi tutulması sonucunda eylemin aşırı tekrarlanması engellenir)(189).

İçsel kopyayı kodladığı belirtilen glutamaterjik kortikostriatal nöronlar, indirekt yolun GABA’erjik D2 ifade eden striatal orta boyutlu dikensi nöronları (medium sized spiny neurons, MSN) üzerinde sinaps oluştururlar(152, 190, 191). Buradaki dopaminerjik aşırı uyarımın, direkt yolun aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu durum da içsel kopyanın oluşumuna ilişkin bozulmada rol oynayabilir(192).

OKB hastalarında CD sinyallerinin bozulduğu; görsel geribildirim aktif üretilmesi ve pasif gözlemi sırasında olayla ilişkili potansiyelin N1 bileşeninin bastırılmasının

ölçüldüğü bir çalışmada elektroensefalografik düzeyde gösterilmiştir(193). OKB hastalarının, kendi kendilerine ürettikleri eylemlerin duysal sonuçlarının bastırılmasında azalmış bir etki gösterdikleri gözlenmiştir. Bu bulgular sonucunda, OKB hastalarının kendi eylemlerinin duysal sonuçlarını kısmen tahmin edememe ve baskılayamama eğiliminde olabilecekleri ve beklenen ve gerçek sonuçlar arasındaki artan duysal tahmin uyumsuzluğunun, uygun şekilde gerçekleştirilen eylemlerden sonra bile sürekli tamamlanmamışlık hislerinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Fenomenolojik terimlerle, tamamlanmamışlık hali ve "not-just-right" deneyimler gibi duysal fenomenlerin; kalıcı olarak, yanlış duysal tahminlere neden olabileceği ve uyumlu bir duysal tahminle ilişkili "tam olma" hissini takip eden tekrarlayıcı ve/veya zorlayıcı davranışları tetikleyebileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde, düzen ve simetri obsesyonları (ve ilişkili düzenleme kompulsiyonları), çevresel dünyanın duysal tahmin edilebilirliğini artırarak "duysal fenomenleri" hafifletmek için bir telafi girişimi olabilir (162).

OKB’de işlevsel farklılık saptanan nöroanatomik yapılar arasında hem motor bölgeler hem de bazal gangliyonlar yer almaktadır. İçsel kopyanın temsilinde ve dolayısıyla, ileri beslemeli motor kontrolde bu bölgelerin rolü bulunmaktadır. Alt düzey sensorimotor işleme süreçlerindeki bozukluğun OKB’de kompulsiyonların oluşumunda rolü önemliyse, bu bozulmaya dair hipotezlerden birisi içsel kopyanın oluşturulmasında bir sorun olmasıdır. Bu durum da eylem sırası içinde bir sonraki adıma geçilemiyor olması, tekrar tekrar aynı eylemin yapılmasına neden oluyor olabilir.

2.7.2.1. EC/CD kısıtlılıklar/karşıt görüşler

EC; feed-forward (ileri beslemeli) bir sinyaldir, beyine gözlerin nerede olması gerektiği hakkında bilgi verir, ancak gerçekte nerede oldukları hakkında bilgi vermediği ve bu nedenle, tam olarak doğru olamayacağı da belirtilmiştir. Ancak gerçek dünyada, uzay sabitliğinin algısı mükemmeldir - dünya gözler hareket ettiğinde en küçük bir sıçrama yapmaz. EC yeterince gerçekçi değilse, EC dışındaki başka bir şeyin feed-forward sinyali tamamlıyor olabileceği düşünülebilir. Tam bir alan olarak dünya kararlıdır, ancak karanlık bir odadaki küçük bir nokta kararlı değildir ve yapılan her göz hareketinde bu noktanın yapılan göz hareketinin tersi yöne sıçırıyor gibi görünür. Hatta okulomotor aralığının kenarındaki bir noktadan diğerine büyük bir sakkad (örneğin görüşün sol üstünden sağ üst

köşesine bakmak) yapıldığında, sabitlik bozulur. Normal aralıkta bile sık sık sakkad yapmak, görsel dünyanın salınım yapmasına neden olur. Uzay sabitliğinin hem kararlılığını hem de kırılabilirliğini açıklamak, teorisyenler için bir zorluk olmuştur(194).

Her sakkad sırasında, dünyanın görüntüsü retina üzerinde hareket eder. Sakkadik supresyon; terim olarak, normal koşullarda sağlıklı insanların bu hareketi algılamadığına dair davranışsal gözlemi ifade eder ve bir aynaya bakıldığında ve gözleri sağa sola hareket ettirildiğinde çarpıcı bir şekilde deneyimlenebileceği belirtilmiştir(195). Matin, içsel kopyanın aslında görsel stabiliteyi sağlamada yetersiz olabileceğini fark ederek, sakkadik baskılamanın kaçınılmaz hataları maskeleyebileceğini önermiştir(196).

2.7.3. Göz hareketleri

Göz hareketi çeşitli paradigmlar içinde incelenmektedir: smooth pursuit eye movements (SPEM, yavaş izleme göz hareketleri); memory-guided saccades (hafıza kılavuzlu sakkad); prosakkad/anti-sakkad. Bu bahsedilen paradigmlar, temel göz hareketi davranışını değerlendirmek ve bilişsel kontrol işlevlerini ölçmek amacıyla tasarlanmıştır(197). Standart nöropsikolojik testlere göre avantajları, görev talepleri açısından nispeten basit olmaları ve göz hareketlerinin yüksek hassasiyetle ölçülebilmesidir. Özellikle, katılımcıların ani başlangıçlı hedefin konumuna doğru ve o konumdan uzaklaşmak için bir sakkad başlatmalarını gerektiren pro ve antisakkad görevleri, çeşitli psikiyatrik bozuklukların nörobilişsel sonuçlarını araştırmak isteyen araştırmacılar için özellikle yararlı araçlar olduğu kanıtlanmıştır(198). Performans ölçümleri genellikle hatalı, yani baskılanmayan refleksif prosakadların yüzdesi (hata oranı) ve doğru antisakadların başlatılması için geçen süre (gecikme) olarak ifade edilir.

Sakkadlar, gözün foveayı ilgilendiği bir nesneye veya yere hızlı bir şekilde odaklaması yoluyla çevremizin refleks benzeri keşfini destekler(199). Sakkadik hareketlerin, fronto-talamo-striatal devre tarafından desteklendiği bilinmektedir(200). Sakkad kontrolünde yer alan alanlar arasında FEF, ek göz alanı (supplementary eye field, SEF), posterior parietal korteks, kaudat çekirdek ve substantia nigra yer alır(201). Merkezden-dışarı standart sakkadlar genellikle 200 ila 250 ms gecikmeyle gerçekleşir(202), ve bazı sakkadlar 100 ms sonra ve hatta yaklaşık 75 ms sonra başlatılabilir(203). Göz

hareketlerinin karar alma esnasında bir butona basmaya kıyasla nispeten daha kısa gecikme ile ilişkili olması, göz hareketleri ile algısal seçimin ne kadar hızlı yapılabileceğini ortaya koyabilir. Bunun yanında, butona basma tepkileri ise yaklaşık 300-350 ms sürebilir(202).

2.7.3.1. Smooth pursuit eye movements (spem) (düz takip göz hareketleri)

Smooth pursuit eye movements (SPEM), hareket eden bir nesneyi takip etmek için yapılan göz hareketlerini içerir ve bu takibin doğru bir şekilde gerçekleştirilmesi için göz hareket hızı sürekli olarak nesnenin hızına uyum sağlamalıdır. SPEM'ler ile en yaygın ölçülen değişken göz hareket hızının hedef hızına oranı olarak hesaplanan katsayıdır. Bu katsayının azalması, göz pozisyonunun hedef hızıyla eşleştirilmesi konusunda zorluk yaşandığını gösterebilir. Ayrıca hedefin pozisyonu ile gözün pozisyonu arasındaki uzamsal fark ve düzeltici sakkad sayısı da incelenebilir. Gözler hedef hareketini doğru bir şekilde takip etmiyorsa, sakkad sistemi bu hatayı düzeltici sakkadlar kullanarak telafi etmek zorundadır(204). Düz takip göz hareketlerinin genel kalitesinde bir azalma, iki farklı nitelikte etkinin sonucu olabilir: bireyin hedefi aynı hızda takip etme yeteneğinin azalması veya takip performansı sırasında ortaya çıkan önceden tahmin edilebilen sakkadlar (anticipatory saccades, beklenti sakkadları) veya kare dalga hareketleri (square wave jerks) gibi istenmeyen müdahaleci (intrusif) sakkadlar(205). Beklenti sakkadı; SPEM esnasında gözlenen bir başka sakkad türüdür ve hareketin yönündedir ayrıca gözleri hedefin önüne getirir, gözlerin neredeyse hareketsiz kaldığı veya hedefe karşı bir sakkad ile geri döndüğü bir zaman aralığını takip eden göz hareketleri olarak tanımlamıştır(205). Literatürde intrusif sakkad terimi beklenti sakkadı terimi ile aynı anlamda kullanılmıştır(206). SPEM'ler, karmaşık hedefe yönelik davranışları mümkün kılan kortikal ve serebellar ağların entegrasyonunu yansıtabilir(207, 208) ve böylece göz hareketlerinin doğruluğu, karmaşık hedefe yönelik davranışları mümkün kılan beyin ağlarının işlevlerini yansıtabilir. SPEM'ler FEF ve yanı sıra medial temporal korteks ile medial superior temporal korteks tarafından kontrol edilir(201).

2.7.3.2. Memory-guided saccades (hafıza kılavuzlu sakkad)

Belleği incelemeyi amaçlayan standart deneysel bir yöntem, hafıza kılavuzlu sakkad paradigmasıdır ve bu paradigmada denekten, merkezi bir sabitleme noktasına bakması istenirken, periferik görme alanında bir hedef belirir ve denek, hedefin konumunu hatırlamalı ancak ona bakmamalıdır (sakkad yapmadan). Sabitleme noktası kaybolduğunda, denek hatırlanan konuma bir sakkad yapmalıdır. Hedefin kaybolduğu anda sakkad yapılması gereken süre (gecikme süresi), görsel uzamsal çalışma belleğine olan farklı yüke bağlı olarak değişebilir(197). Hafıza kılavuzlu sakkad görevi sırasında DLPFK, ASK ve SEF aktive olur(209). Hafıza kılavuzlu sakkad görevindeki başarısızlığın frontal korteksin yürütücü fonksiyonunda bir bozuklukla ilişkili olduğu varsayılabılır.

2.7.3.3. Antisakkad/prosakkad

Antisakkad görevleri, beklenmedik bir görsel uyarının yol açtığı sakkadın inhibe edilmesini ve ardından bu uyarının tersi yönde bir sakkadın oluşturulmasını gerektirir(210) ve şu şekilde gerçekleştirilir: ekranın ortasında bir sabitleyici belirir ve ardından uyarıcı, sabitleyicinin solunda veya sağında belirir ve katılımcılardan uyarana bakmamaları istenir, bunun yerine uyarının ayna görüntüsü konumuna bakmaları gerekmektedir. Göz hareketleri böylece hareket veya dil ile ilgili herhangi bir bilişsel müdahale olmadan doğrudan bir şekilde davranış inhibisyonunu yansıtabilir(211). Uyarana doğru bir bakış hata olarak kabul edilir ve bilişsel kontrolün sağlanamamasını temsil eder. Bu hatalar genellikle düzeltici sakkadlarla birlikte olur ve talimatın anlaşıldığını, ancak refleks tepkinin bastırılmadığını gösterir(212). Yüksek antisakkad hata oranları şizofreni, bipolar afektif bozukluk gibi belirli psikiyatrik bozukluklarda görülebilir ancak hata oranları sağlıklı gruplar arasında bile büyük ölçüde değişebilir(213). Antisakkad görevlerinde parietal bölgenin, frontal göz alanının (FEF), DLPFK, ASK ve striatal ve talamik bölgelerin artan aktivasyonu bulunmuştur(213, 214). Artan DLPFK aktivitesi, doğru bir şekilde gerçekleştirilen antisakkadlardan önce ortaya çıkmıştır, bu da bu bölgenin inhibisyonel bir rolü olduğunu göstermektedir(133). Doğru antisakkad performansında parietal ve frontal aktivasyonun gerekliliği de vurgulanmaktadır(215). Elektrofizyolojik kayıtlar, prefrontal korteksten gelen sinyallerin FEF ve superior kollikulusta aktiviteyi düzenleyerek istenmeyen göz hareketlerini bastırdığını ve ayrıca, elektroensefalografiden (EEG) elde edilen veriler, prefrontal

korteksten gelen prestimulus sinyallerin (uyarandan önce oluşan EEG ya da FMRG gibi yöntemlerle gözlenebilen aktivite) doğru antisakkad performansını düzenlediğini ve görsel kortekse yukarıdan aşağı sinyaller göndererek, ipucuna doğru bakma eğilimini azaltmak için motor hazırlığı tamamladığını göstermektedir(215).

2.7.4. OKB’de göz hareketinin yeri

Maruff ve arkadaşlarının OKB’nin bilişsel anormalliklerinin inhibisyon süreçlerindeki bir işlev bozukluğundan mı kaynaklandığını ya da görevin içsel temsiline dayalı olarak davranışı yönlendirme konusunda daha genel bir zorluğu mu yansıttığını incelemek için sakkadik fonksiyon testlerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında OKB’li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde anti-sakkadik hataların miktarında herhangi bir farklılık tespit etmemişlerdir, ancak anti-sakkadların ve istemli sakkadların gecikme süresi OKB’li hastalarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha fazla olarak bulunmuştur. Hedefin test boyunca görünür kaldığı görevlerde, OKB hastaları ile sağlıklı bireyler arasında sakkad gecikmesi açısından bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, OKB’li hastaların, refleksif davranışları engelleme konusunda bir sorun yaşamaktan ziyade görev hedefinin içsel temsiline dayalı olarak davranışı yönlendirme konusunda anormallik gösterdiğini düşündürmektedir şeklinde yorumlanmıştır(216). Bu durum, OKB’deki şüphe ve belirsizlik korkusu gibi davranış kalıplarıyla ilişkilidir.

OKB’de göz hareketi takip edilerek yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bir dizi çalışmada, OKB’li hastalar kontrol grubuna kıyasla göz hareketi tepkimelerinde farklılıklar göstermiştir; bu farklılıklar sakkadlarda uzamış gecikme ve/veya anti-sakkad görevi sırasında hata sıklığında artış ve SPEM doğruluğunda azalmayla temsil edilmişken, OKB’li hastaların anti-sakkad yaparken hata sıklığında kontrol grubundan farklılık göstermediği ve SPEM’lerde farklılık bulunmayan çalışmalar da vardır(197). Hafıza klavuzlu sakkadların genel doğruluğunda, OKB hastaları ile kontrol grubu arasında farklılık göstermediği, ancak OKB’de bir gecikme eğilimi olduğu belirtilmiştir(217). Ancak OKB’de hafıza klavuzlu sakkadlarla ilgili daha ayrıntılı sonuçlara ulaşabilmek için ek çalışmalara gerek vardır.

Damilou ve ark. tarafından yapılan 44 şizofreni, 34 OKB hastası ve 45 sağlıklı kontrolün katılımcısı olduğu bir çalışmada 6 okulomotor testten oluşan bir batarya (görsel olarak kılavuzlu sakkad, antisakkad, SPEM, merkezi görsel hedefe fiksasyon, çeldiriciler varlığında fiksasyonu sağlama ve karanlıkta fiksasyonu sağlama) uygulandığında şizofreni ve OKB'li bireylerde yüksek antisakkad hata oranı, düzeltici antisakkad gecikme süresinde artış şeklinde ortak bir desen olduğu gözlenmiştir. Yalnızca OKB'li hastalarda gözlenen odak sabitleme istikrarsızlığını (aktif odaklanma sırasında düzgün göz takibini engelleyen intrusif sakkad sıklığında artış) özgül bir eksiklik olarak gözlemlemişlerdir ve bu durumun frontal-striatal yolda bir eksikliği gösterdiğini belirtmişlerdir(218). Anti-sakkadik görev kullanılarak yapılan bir başka göz hareketleri çalışmasında, anti-sakkad gecikme süresi ve hata oranı gibi göstergelerin, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) olan hastalara kıyasla OKB'li bireylerde yüksek olduğu bulunmuştur(219). 22 OKB, 21 şizofreni ve 24 kontrol grubunun katıldığı göz hareketlerinin incelendiği bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla hasta gruplarında beklenti sakkadlarının artışı sonucu, FEF ile bazal gangliyon arasındaki devrede işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir ve OKB'deki psikopatolojiye benzer şekilde hastaların, öngörülen tekrarlayan davranışsal kalıplara artan bağlılık sergiledikleri şeklinde yorumlanmıştır(220).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tanımlayıcı nitelikte ve sağlıklı kontrolleri de içeren bir araştırmadır.

3.2. Örneklem

Hastalar ve sağlıklı kontroller Eylül 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında çalışmaya alındı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda izlenmekte olan, hastane tıbbi kayıt sistemlerinden telefon numaralarına ulaşılan hastalar ve kontrol muayenesine gelen hastalarla yapılan kısa görüşmelerde, çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek çalışmaya davet edildi. Çalışmaya katılmak için yazılı onam veren, bir uzman tarafından yapılan muayenesinde OKB tanı kriterlerini karşılayan 18-50 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca uzman muayenesiyle OKB tanısının bulunmadığı teyit edilen, yapılan görüşmeler ile çalışma hakkında bilgi verilen hastane çalışanları ve diğer polikliniklere başvuran kişilerden sağlıklı gönüllü olmak için yazılı onam veren, herhangi psikiyatrik bir hastalığı bulunmayan, çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine göre çalışmaya katılması uygun görülen 18-50 yaş arası kişiler de çalışmaya alındı.

3.3. Araştırmanın Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

3.3.1. Araştırmanın hasta grubu için dahil edilme kriterleri

1. 18-50 yaş arası olması ve çalışmaya katılmayı kabul etmesi
2. MR çekilmesi konusunda herhangi bir kontrendikasyonu olmaması
3. Görme ya da işitme kaybının olmaması, nistagmusunun olmaması
4. Diyabetes mellitus veya hipertansiyon tanılarının olmaması
5. En az lise ve dengi eğitim almış olması
6. Eğer obsesif kompulsif bozukluk tanısı aldıysa 15 gündür psikiyatrik ilaçları kullanmıyor olması

7. Doğuştan ya da edinsel bilişsel işlevleri etkileyen hastalık tanısının bulunmaması
8. Nörolojik bir hastalığının bulunmaması
9. Sağ elini kullanıyor olması (Chapman ve Chapman El tercih anketi ile değerlendirilecek 13-18 puan alanlar dahil edilecek)
10. Gebelik durumunun olmaması
11. Kapalı alan korkusunun olmaması
12. Daha önce beyin ameliyatı geçirmiş olmaması

3.3.2. Araştırmanın kontrol grubu için dahil edilme ölçütleri

1. 18-50 yaş arası olması ve çalışmaya katılmayı kabul etmesi
2. MR çekilmesi konusunda herhangi bir kontrendikasyonu olmaması
3. Görme ya da işitme kaybının olmaması, nistagmusunun olmaması
4. Diyabetes mellitus veya hipertansiyon ya da herhangi bir ruhsal hastalık tanılarının olmaması
5. En az lise ve dengi eğitim almış olması
6. Doğuştan ya da edinsel bilişsel işlevleri etkileyen hastalık tanısının bulunmaması
7. Nörolojik bir hastalığının bulunmaması
8. Sağ elini kullanıyor olması (Chapman ve Chapman El tercih anketi ile değerlendirilecek 13-18 puan alanlar dahil edilecek)
9. Gebelik durumunun olmaması
10. Kapalı alan korkusunun olmaması
11. Daha önce beyin ameliyatı geçirmiş olmaması

Dahil edilme ölçütlerinden herhangi birini karşılamayan kişiler ise çalışmadan hariç tutulacaklardır.

3.4. Veri Toplama Araçları

Çalışmamız için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna yapılacak işlemler detaylı olarak anlatıldı ve yazılı onamları alındı. Katılımcılara araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik ve klinik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (YBOKÖ) ve Chapman ve Chapman El Tercih Anketi uygulanmıştır. Ayrıca, katılımcılardan tetikleyici olarak belirlenen 25 senaryonun her biri için senaryodan duydukları rahatsızlık düzeyini MR çekimi sonrasında 10 üzerinden puanlamaları istenmiştir.

3.4.1. Sosyodemografik bilgi formu

Hasta ve sağlıklı gönüllüler için bilgi formu ile yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile ilgili veriler toplandı. (Ek:1)

3.4.2. Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği (YBOKÖ)

Obsesif-kompulsif belirtilerin türü ve şiddetini ölçmek amacıyla Goodman ve ark. (1989) tarafından geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından uygulanır ve toplam 19 maddeden oluşmaktadır. Ancak toplam puanın saptanması için yalnızca ilk 10 madde (madde 1b ve 6b dışında) kullanılır. Her sorunun puanı 0–4 arasında değişmektedir. Ayrıca ölçeğin yanında belirti dağılımını araştırmaya yönelik Y- Belirti Kontrol Listesi bulunmaktadır. Türkçeye uyarlanması ve geçerlilik - güvenilirlik çalışması Karamustafalıoğlu ve ark. (1993) tarafından yapılmıştır(221). (Ek:2)

3.4.3. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HAM-D)

Hamilton tarafından 1960'da daha önceden depresif bozukluk tanısı almış hastalarda hastalığın düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için geliştirilmiştir. Depresif belirtileri araştıran 17 maddeli ve klinisyen tarafından puanlanan bir ölçektir. En yüksek 53 puan alınan ölçekte, maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenir. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır(222). (Ek:3)

3.4.4. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A)

Deneklerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan 14 sorudan oluşur, ölçek görüşmeci tarafından uygulanır ve en yüksek 56 puan alınır(223). (Ek:4)

3.4.5. Chapman ve Chapman el tercih anketi

1987 yılında Chapman ve Chapman tarafından geliştirilmiştir. Sağ el 1, sol el 3, her ikisini de yanıtı 2 puan almış, böylece el tercihi 13 ile 39 puan arasında sürekli bir değer olarak skorlanmıştır. Bireyin yazı yazarken, çizerken, bir şey fırlatırken, çekiç kullanırken, diş fırçalarken, silgi ile silerken, makas kullanırken, kibrit çakarken, bir teneke boya karıştırırken, kaşık kullanırken, tornavida kullanırken, kavanoz kapağı açarken, bıçak kullanırken hangi eli öncelikle tercih ettiğini araştırmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Nalçacı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(224). (Ek:5)

3.4.6. Senaryo değerlendirme skalası

Katılımcılardan MR ortamında izledikleri senaryo videolarından tikslenme/rahatsızlık duyma düzeylerini vizüel analog skala ile 10 üzerinden değerlendirmeleri istenmiştir. (Ek:6)

3.5. FMRG Paradigması

FMRG paradigması görevi için paradigmada kullanılacak 25 senaryo ve el yıkama videosu kadın ve erkek katılımcılar için ayrı olarak hazırlandı.

3.5.1. Senaryo listesinin hazırlanması:

Araştırma ekibindeki tüm psikiyristlerden, ayrı ayrı, klinik birikimleri çerçevesinde, bir OKB hastası için, olası tüm temizlik kompulsiyonu tetikleyici durumları

listelemeleri istenmiştir. Oluşan listelerden, 8 saniye içinde senaryoları izleyen kişide net bir rahatsızlık oluşturabilecek, kaydı ve izlenmesi mümkün olabilecek ve psikiyatristlerin listelerinde en çok ortaklaşan durumlar senaryo adayları olarak belirlenmiştir. Bunun dışında, (toplamda 25 senaryo planlanmıştır) listelerde bulunmayan başka senaryolar da düşünülmüş ve toplam 30 senaryoluk liste hazırlanmıştır. Bir kişinin MR cihazı içinde toplamda bir saati aşmış bir süre kalmasının zorluğu göz önüne alınarak toplam FMRG kayıt süresinin 30 dk civarında olması planlandığından 6 dakikalık 5 oturum ve her oturumda beşer adet senaryo sunulması planlanmıştır.

Çalışmada kullanılan 25 senaryonun listesi ekte katılımcılara doldurtulan “Senaryo skalası formu”nda görülmektedir(Ek:6).

3.5.2. Senaryoların kaydı

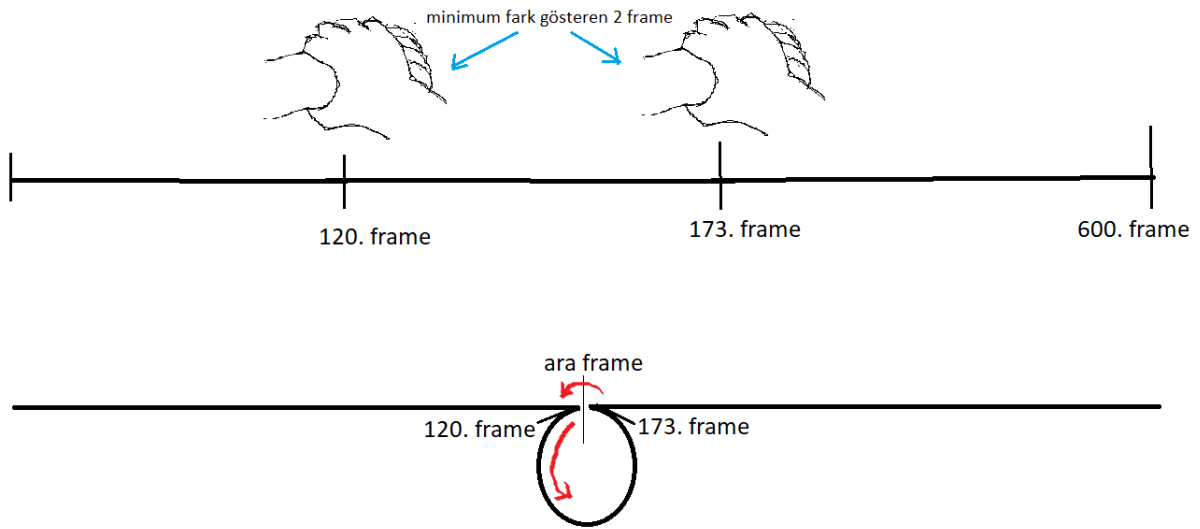
Senaryoların kaydı aynı cep telefonu ile, aynı çözünürlükte kayıt edilmiştir. Her senaryo kadın ve erkek cinsiyette kişilerle iki kez çekilmiştir. Burada amaç kişinin senaryodan etkilenmesini, kendi cinsiyetine ait birisini izlettirmek ile, artırmaktır. Toplam 50 senaryo kaydı oluşturulmuştur. Senaryolar yaklaşık 10 saniye sürmektedir. Yapılan kayıt MATLAB ile video formatından matris formatına dönüştürülerek sekiz saniyeye, senaryo videosunun akışı etkilenmeyecek biçimde kırpılmıştır.

3.5.3. Yıkama videolarının kaydı

Yıkama videolarında da senaryolardaki mantıkla erkek ve kadın elleri ile ayrı ayrı olacak şekilde kayıt alınmıştır. Burada kayıtlar yaklaşık 20 saniyedir. Yıkama videolarında sabit bir akış belirlenmiştir. Elin sabunlanması ve ardından elin sabunla ovuşturulması ve sonunda musluğun kapatılması şeklindedir. Yıkama videoları ellere odaklanmıştır. El yıkama videoları, çekim tekniği ve yıkama şekli açısından kişiyi eylemin öznesi kendisiymiş hissini verecek şekilde oluşturulması hedeflenmiştir.

3.5.4. Paradigmada kullanılacak el yıkama videolarının kodda kullanıma hazırlanması

Elin ovuşturulmasının kişinin kararı verene kadar sonsuz döngüye girmesi ve döngünün video ile oluşturulduğu izlenimini vermeyecek şekilde yumuşak geçişlerle tekrarlanması için MATLAB’da Image Processing Toolbox aracılığıyla kodlar oluşturulmuştur (şematik anlatım için bakınız Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. El Yıkama Video Döngülerinin Oluşturulması. Yıkama videolarının hazırlanması. Temsili olarak; 120. ve 173. frame’ler el pozisyonu olarak çok benzer, aralarındaki farkın en küçük olduğu iki frame. Ara frame sadece döngülerde, temsili anlamda çok yakın olduğu belirtilen iki frameden 173’den 120’ye sıçramayı belirsizleştirmek için kullanılmaktadır.

Kodlarla yapılan işlemler sırasıyla;

Videonun iki boyutlu matris şeklinde frame’lere dönüştürülmesi: 400 X 600 boyutlu matrislerin her birinde videonun bir frame’i temsil edilmektedir. Yirmi saniyelik video 30 FPS’de (frame per second) yaklaşık 600 frame içermektedir. Dolayısıyla bir video 400 X 600 X 600 boyutunda olmaktadır. Dolayısıyla, her ne kadar video izlettiriliyor gibi olsa da aslında yaklaşık 20 FPS hız ile geçiş gösteren imajlar izleyiciye sunulmaktadır.

Videoda bir ovuşturma hareketinin tam döngüsünden sonra, iki frame farkının en küçük olduğu yeri belirlemek: Bunun için farenin tıklanması ile frame geçişine izin veren bir kod MATLAB aracılığı ile yazılmıştır. Böylece geçiş noktalarına dair ilk gözlemsel

saptamanın yapılabilmesi mümkün olmuştur. Burada gözlemsel olarak birbirine benzer iki frame saptandıktan sonra (frame X ve frame Y),

frame X-20 : frame X+20 aralığındaki 41 frame ve

frame Y-20 : frame y+20 aralığındaki 41 frame arasında

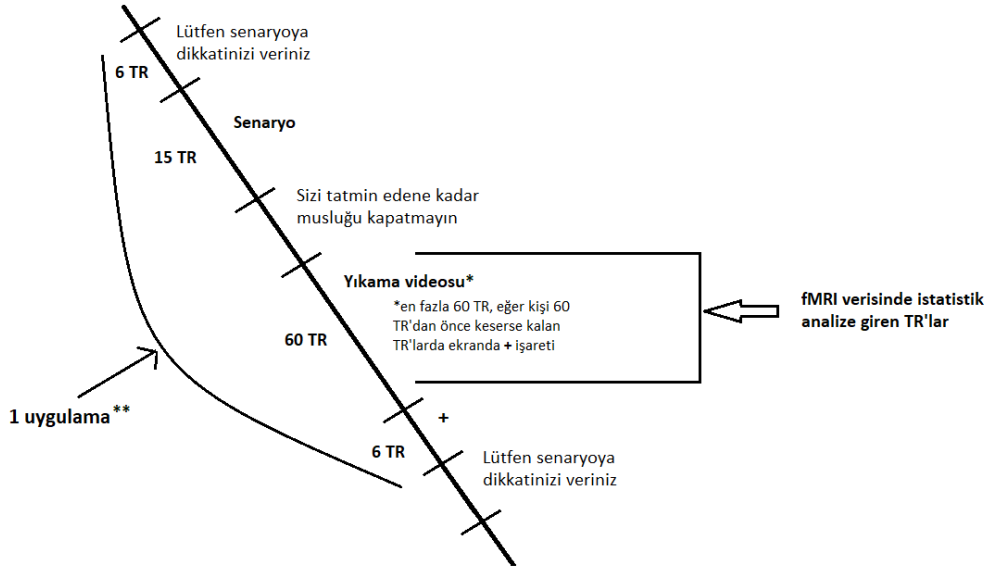
minimum farkı (iki matrisin çıkartılması üzerinden) veren frame'ler (X çevresinde ve y çevresindeki) arasında ikisinin ortalaması alınarak bir ara frame oluşturulmuştur.

Döngülerin oluşturulması: Paradigmanın kodunda keypad (MR'da katılımcının kullandığı yanıt butonlarının olduğu küçük bir düğme kutusu) üzerinde 1 düğmesine basılmasına kadar sonsuz dönebilecek (MR'da uygulanan paradigmada en fazla 3 kez dönmeye izin verecek şekilde hazırlanmıştır) bir “while” döngüsü oluşturulmuştur.

3.5.5. Döngülerin ve el yıkama videolarının tatmin ediciliğinin test edilmesi

El yıkama videolarının inandırıcılık ve kişinin kendini eylemin öznesi olarak görmesi açısından değerlendirilmesi amacı ile online platformda bu videolar izletildi ve eş zamanlı online uygulanan bir anket üzerinden 20 psikiyatristin görüşleri alındı. Ek olarak aynı videolar klinik takipte yer alan ve çalışmaya dahil edilmeyen beş yıkama kompulsiyonlu OKB hastasına izlettirilerek kanaatleri alındı. Videolar eleştiri ve önerilere göre içerik anlamında (yıkama tarzı, sabunlama ortam vs) sabit bir gösterim seyrine oturtuldu. Döngülerin, önceden belirtilmediğinde, kişiler tarafından anlaşılmadığı her iki grupta da (20 psikiyatrist ve 5 OKB hastası) doğrulandı. Sonuçta video çekim ve döngü oluşturma kalitesi için uygun en yüksek puanları alan videolar paradigma için örnek kabul edilerek araştırmacılar tarafından benzer videolar hazırlandı.

3.5.6. Paradigmanın hazırlanması



** : Bir oturum beş uygulama içermektedir

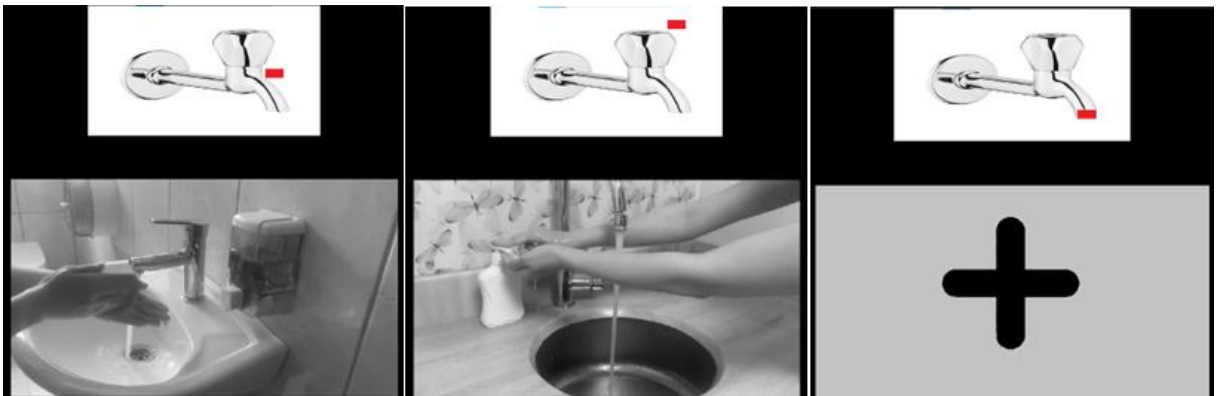
Şekil 3.2. Paradigma Akış Şeması

Paradigma Şekil 3.2.'de şematize edildiği gibi beş senaryo ve ardından bu senaryo ile ilişkili el yıkama videosunun ardışık olarak bir oturumda uygulanabileceği şekilde desenlenmiştir. Senaryo gösterilirken paradigmanın ekran görüntüsü Şekil 3.3.'te sunulmuştur.



Şekil 3.3. Senaryo akarken paradigmanın hastanın aynadan gördüğü görüntünün monitörde yansımısı

Senaryo bittikten sonra ekran görüntüsünün verildiği haliyle yıkama videosu gösterilir.(Şekil 3.4.)



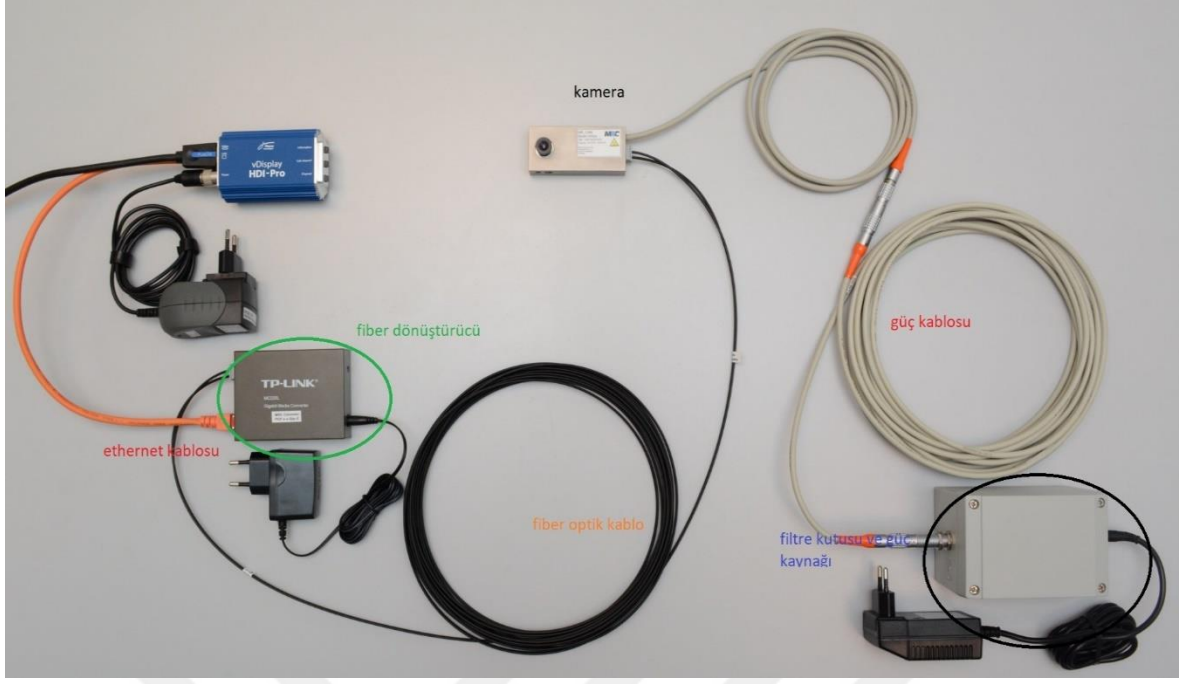
Şekil 3.4. El Yıkama Videosu Görüntüsü

3.5.7. Katılımcıların musluğa bakmalarına zemin hazırlanması

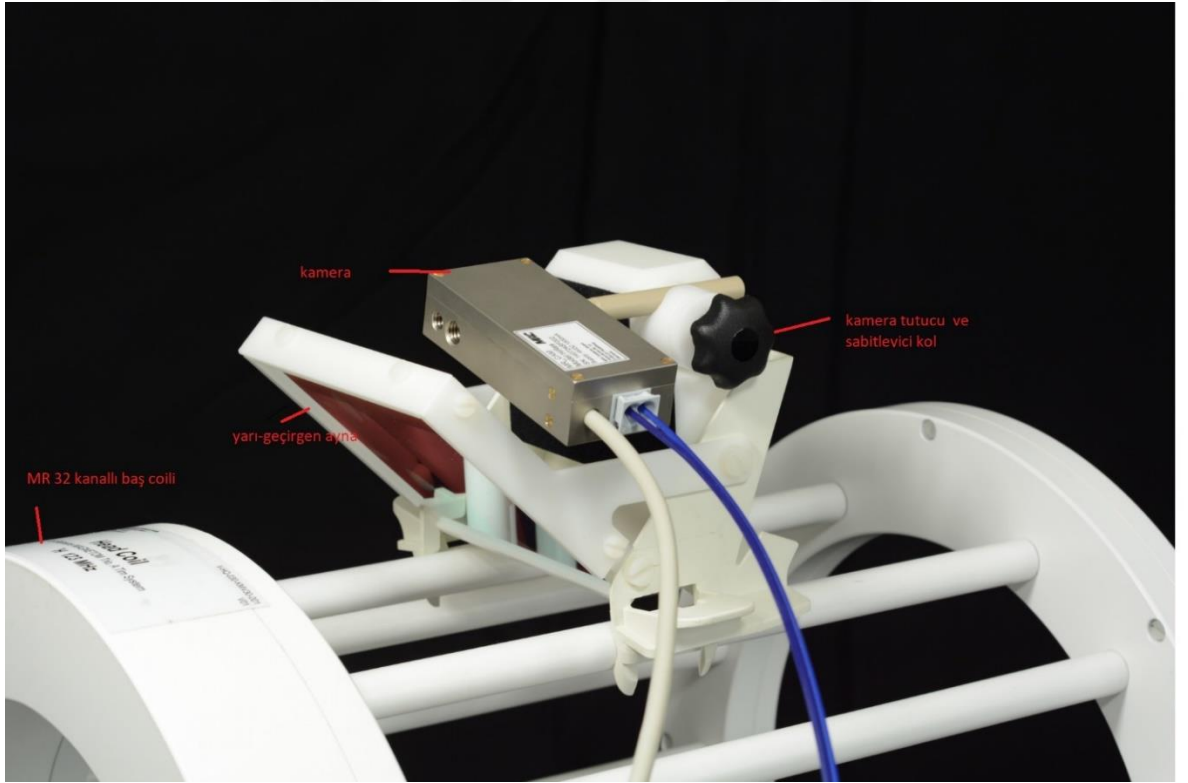
Burada sabit bir basış sayısıyla tıklamanın bitirilmesi yerine farklı üç basış sırasından birisinin rastgele uygulanması tercih edilmiştir. Bunun temel mantığı, kişinin ezbere basmasının önüne geçmektir. Her durumda musluk; kırmızı dikdörtgenin musluk ağzına gelmesi ile kapatılmaktadır, ancak farklı konum sıralarından buraya gelmesi, kişi için bir kontrol gerekliliği oluşturmaktadır. Şekil 3.4'te kırmızı dikdörtgenin alabildiği iki olası konum ve en sağda da bitiş konumu (buraya geldiğinde ekrana bir artı gelmektedir) görülmektedir.

3.5.8. MR uyumlu kameranın, monitörün, FMRG kaydı açısından en optimum biçimde yerleştirilmesi

MRC MR compatible eye tracking system (Şekil 3.5.) (Göz hareketleri takip sistemi, GHTS) yazılımı bilgisayara kuruldu. Yazılımın çalışması için kameranın sisteme bağlı olması gerekmektedir. Yazılımın paradigma ile entegre çalışması MATLAB platformunda çalışan Psychtoolbox yazılımının yüklü olması gerekmektedir. Psychtoolbox komutları ile MRC yazılımının komutları birlikte çalıştırılabilmektedir. GHTS kamerası katılımcının sağ gözünü görecektir şekilde yerleştirildi. Katılımcının başı hafif sağa çevrilip sabitlendi. Aynı zamanda MR head coil(MR 32 channel head coil) üzerine yerleştirilen çift taraflı ayna yardımıyla kişinin MR cihazı içerisindeyken monitörde verilen videoları takip etmesi sağlandı (Şekil 3.6.). Kamera açısı ayarlandıktan sonra her kayıt öncesi GHTS için kalibrasyon yapılarak göz hareketlerinin ne ölçüde takip edilebildiği belirlenerek gerekli düzeltmeler her defasında her katılımcı için ayrı ayrı uygulandı.



Şekil 3.5. MRC Yüksek Çözünürlük Kamera ve Ekipmanları



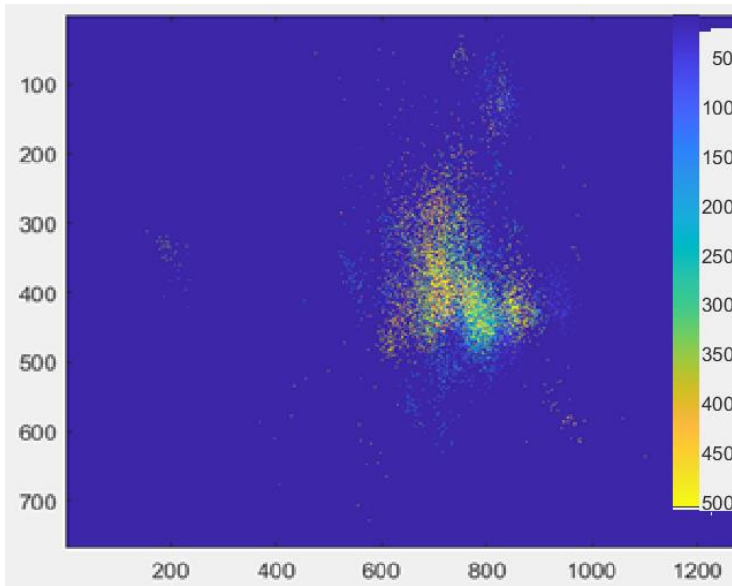
Şekil 3.6. Göz Hareketleri İzleme İçin Tipik Bir Kurulumda MRC'nin Yüksek Çözünürlüklü Kamerası ve Ayna Montajı

3.5.9. Paradigmanın GHTS ile entegre edilmesi

Paradigma MATLAB da hazırlandıktan sonra, psychtoolbox ve GHTS komutları paradigma komutları ile entegre edildi. Araştırma paradigmasının hatasız çalışması için kodda gerekli hata ayıklamaları yapıldı. GHTS kalibrasyonu ve GHTS datasının paradigma datasıyla entegre işlediği görüldü.

3.5.10. GHTS verisinin kalibre edilmesi

MR ortamındaki monitör ekran çözünürlüğü, GHTS kullanıcı arayüzünün ekran uyumu ve tüm ekranda işleyen paradigmanın hazırlanması ardından, GHTS verisinin tutarlılığı test edildi. Ekran boyutları 768 X 1366 şeklinde ayarlandı. Burada anahtar nokta, katılımcının musluğa baktığı anların yakalanmasıydı. Bunun için MR’da kayıtlar yapıldı. MR’a giren bireyin verilen uyarılarda musluğa baktığı ve bu zamanın doğru yakalandığı test edildi ve doğrulandı. Heatmap elde edildi (Şekil 3.7.). Heatmap paradigma sırasında katılımcının baktığı tüm noktaların kaydının yoğunluk haline getirilmesidir.



Şekil 3.7. MRC Göz Hareketleri Takip Sisteminden Elde Edilen Heatmap Örneği

3.5.11. Davranış verisinin elde edilmesi

Davranış verisi temel olarak kişinin musluğa baktığı TR'ın kaydını elde etmek üzerine kurgulanmıştır. Bunun için kişinin musluğa baktığı anın hangi frame içinde olduğunun saptanması ve ardından bu frame'in hangi TR'da yer aldığının anlaşılması önemlidir. FMRG verisinin analizinde, BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) ile modellemede, karar pozitif (KPM, musluğu kapatma davranışının gözlemlendiği musluğa bakış durumu) ve karar negatif durumlara (KNM, musluğu kapatma davranışını göstermeden musluğa baktığı durumlar) ait aktivite için bu verilerin elde edilmesi gerekmektedir. KPM durumların sayısının maksimum 25 olacağı öngörülmüş, ancak paradigma planlanırken basma kararlarının artırılması (bu daha güçlü modellemeye olanak vermektedir) fikri, rastgele, 2,3 ya da dört kez düğmeye basmakla mümkün olabilir gözükünce, her basma anının kaydı, KPM duruma ait TR sayısını artırmıştır.

3.5.12. FMRG paradigması, GHTS ve MR senkronizasyonun sağlanması

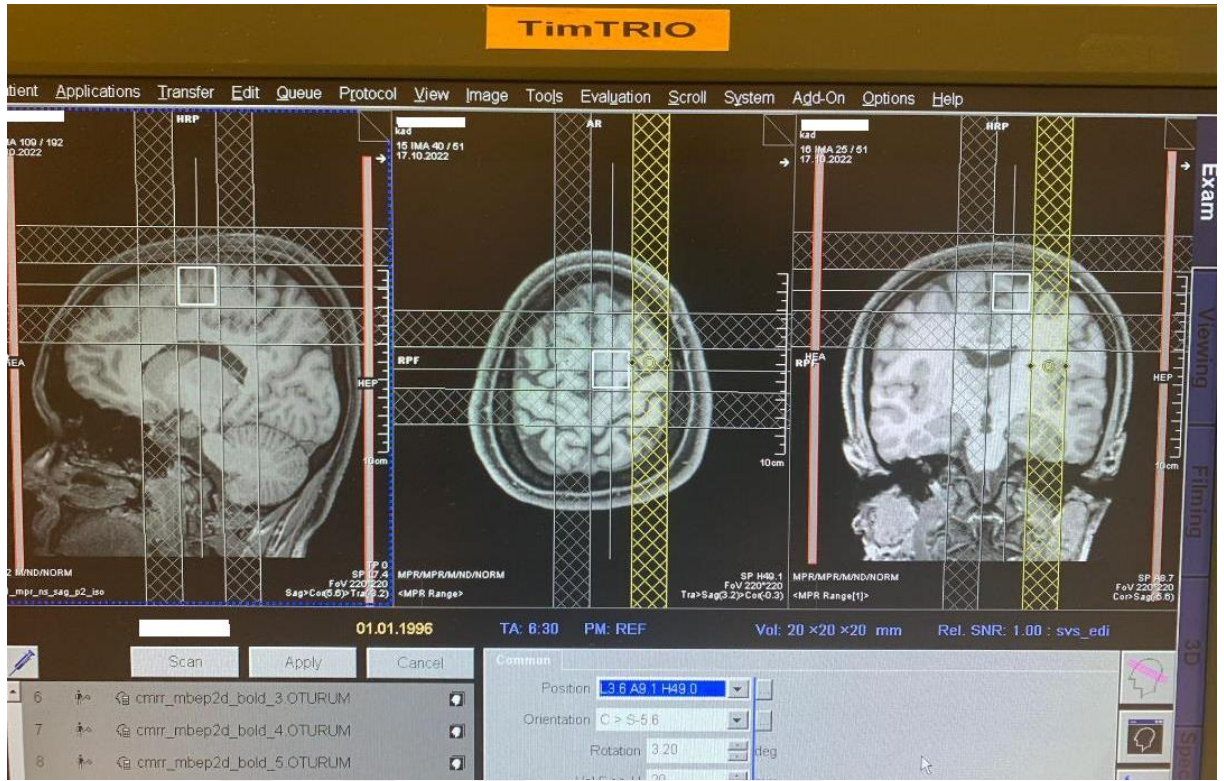
MRC ile paradigmanın senkronize edilmesi dışında videoların eşit zaman dilimlerinde sunulması için uğraşılmıştır. Yıkama videosunun TR'a senkronizasyonu videoların eşit zaman aralıklarıyla yani "frame-frame" sunulması mümkün olabilmiştir. Bu başlamanın TR'a zaman kenetli olmasını mümkün kılmıştır. Ancak beş videonun bellekte hazır bekletilmesi, kullanılan bilgisayarın RAM'i için büyük yük oluşturacağından, kod yıkama videolarını yönergeler ekrana geldiğinde arkada sunuma hazır hale getirilmesiyle mümkün olmuştur. Burada doğrudan 'load' ile yüklemek yerine 'matfile' komutu kullanılmıştır. Bu çözüm üretilene kadar, videoların akış hızı beklenenden daha yavaş olmuştur. GHTS ile kalibrasyon yapıldıktan sonra, paradigmanın kodu, MR cihazının ilk TR'ını atmasını hazır bekler konumunda hazırlanmıştır. İlk TR'ın atılması ile birlikte oturum çalışmakta ve TR'lar bittiğinde de kod durmaktadır. Kod durduğunda GHTS'nin veri kaydı da durmaktadır. Araştırmaya dahil edilmeyecek beş katılımcıda deneme çekimleri yapılmıştır.

3.5.13. 1H-MRS’te GABA pikinin ölçülmesi

1H-MRS ‘de metabolit ölçüm yöntemlerine ilişkin gerekli literatür taraması yapılmış ve Doç Dr Esin Öztürk tarafından 19/03/2022 tarihinde 4 saatlik online eğitim düzenlenmiştir.

3.5.13.1. GABA pikinin ölçümler ile test edilmesi ve en başarılı yöntemin saptanması

Eğitim sonrası çalışmaya dahil edilemeyecek olan sağlıklı üç kişide 1H-MRS çekimleri yapılmış ve uygun sekans ve shimming ayarları üzerinde çalışılmıştır. Uygun sekans ve shimming ayarlarının sağlanmasından sonra çalışmaya dahil edilecek katılımcılar Megapress sekansı ile 1H-MRS çekimlerine alınmıştır. Elde edilen veriler üzerinden 05/10/2022 tarihinde *Doç Dr Esin Öztürk tarafından* yapılan 2 saatlik ikinci bir eğitimle ilgili analizlerin yapılması ve yorumlanması üzerinde çalışılmıştır. Bazı hastalarda uygun saturasyon bandı yerleştirilmemesinden ve hareket artefaktından kaynakladığı anlaşılan yetersiz veri elde edilmesine rağmen bütün analizlere dahil edilebilen katılımcılarda SMA ve Putamen için uygun GABA ölçümleri elde edilmiştir.



Şekil 3.8. Örnek 1H-MRS Çekimi, 20mm*20mm*20mm Voxel, Putamen ve SMA İçin Saturasyon Bantlarının Yerleştirilmiş Hali

3.5.14. Göz hareketleri takibinin eşlik ettiği FMRG kayıtlarının alınması

MR seansının yapısal ve fonksiyonel kayıtlarına ait parametreler tablo 3.1.'de yer almaktadır.

Tablo 3.1. MR seansının yapısal ve fonksiyonel kayıtlarına ait parametreler

Sekans parametreleri	Yapısal T1	FMRG
TR (ms)	2150	550
TE (ms)	2.99	30
FOV (mm)	220x220	200x200
Kesit kalınlığı (mm)	0.86	3.1
Voksel boyutu(mm)	0.9x0.9x0.9	3.1 x 1.6 x 3.1
Flip açısı	12°	90°
Kesit sayısı	192	36
Matrix	220 x 220	64 x 64

FMRG kaydı multi-band EPI (multi-band acceleration factor : 4) ile yapılmıştır. Önce, tablodaki parametrelerle, T1 yüksek çözünürlüklü yapısal imaj ve ardından beş fonksiyonel oturum kaydı alınmıştır. Fonksiyonel kaydının her bir oturumu 483 TR'dan oluşmuştur. Her oturumun ilk 24 TR'ı hemodinamik stabilizasyon zamanı olarak kabul edildi, bu TR'lar ön işleme (preprocessing) öncesi analizden dışlandı.

3.5.15. Manyetik Rezonans Spektroskopi (1H-MRS) kaydının alınması

1H-MRS kaydı megapress protokolü ile yapılmıştır. 1H-MRS kayıt parametreleri şu şekildedir; voksel boyutları 20 mm X 20 mm X 20 mm, TR: 1500 ms, TE: 70 ms. Her kayıta satürasyon bantları ile lipid sinyali baskılanmıştır. Ardından şiming (shimming), Full width at half maximum (FWHM) değerinin 20'nin altında ve sinyal ortalamasının (star değeri) 20'nin üzerinde olması için yapılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

3.6.1. Göz hareketleri takip sisteminin verileri ile birlikte FMRG verisinin analizi

FMRG verisinin analizi MATLAB üzerinden çalışan Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12) programı aracılığı ile yapılmıştır. Katılımcıların anatomik (yapısal, T1 görüntüleri) görüntü ve 5 oturumun ayrı ayrı FMRG görüntüleri DICOM import, reorientation, realignment, coregistration, segmentation, normalisation ve smoothing şeklinde preprocess edildi. Preprocessing işleminden sonra analize sokulmaya hazır hale getirilen veriler SPM 12 arayüzünde bulunan 1st level analyse sekmesi üzerinden bireyler için yapıldı (bu analizlerde GHTS verileri ve örneğin kişilerin musluğu kapatma kararı aldıkları andaki TR'ları içeren davranış verileri condition olarak girildi). SPM 12 aracılığı ile GHTS verisine göre FMRG da karar negatif ve karar pozitif durumların (condition) saptanması ve birey aktivitelerinin elde edilmesi sağlanmış oldu.

3.6.2. 1H-MRS verisinin incelenmesi

1H-MRS verisi Linux işletim sistemi üzerinde çalışan LCmodel isimli program ile analiz edilmiştir. LCmodel'in basis set'i kullanılarak, diff verisinden ölçülen GABA'nın off verisinden ölçülen kreatine oranı üzerinden dört bölgedeki (sağ pallidum, sol pallidum, sağ SMA ve sol SMA) GABA düzeyi hesaplanmıştır.

3.7. Etik Kurul Onayı

Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28/05/2021 tarih ve 21/38 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek:7).

4. BULGULAR

26 katılımcının onamı alınmış, psikiyatrik değerlendirmesi ve ölçek uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Bu bireylerin 14'ü OKB grubuna ve 12'si kontrol grubuna dahildir. Çalışmaya katılan katılımcılarda OKB ve kontrol grupları arasında yaşlarının ortalaması Student- t testi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı yaş farkı saptanmamıştır ($p=0.198$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından da Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.218$). Çalışmaya katılmış ve tam data toplanmış 26 kişinin paradigmaya ait davranış ve klinik verileri tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların belirti şiddeti ölçekleri, senaryo videolarından tikslenme puanları(tikslenme) ve paradigma davranış verileri açısından karşılaştırmaları

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P ^a
KNM	Kontrol	12	14.22	14.154	.034
	OKB	14	30.43	23	
YBOKÖ	Kontrol	12	.00	.000	<001
	OKB	14	23.50	5.215	
HAMA	Kontrol	12	.42	1.165	.003
	OKB	14	9.00	8.771	
HAMD	Kontrol	12	.42	1.165	.011
	OKB	14	5,86	6.689	
Tikslenme	Kontrol	12	121.00	42.093	.001
	OKB	14	180.86	40.115	
TKF	Kontrol	12	9990.33	1935.81	<001
	OKB	14	14647.86	3153.97	

HAMA: Hamilton Anksiyete Ölçeği; HAMD: Hamilton Depresyon Ölçeği; YBOKÖ: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği, KNM: musluğu kapatma davranışını göstermeden musluğa baktığı durumlar, TKF: el yıkama videolarının başlangıcından kişinin musluğu tamamen kapatmasına kadar geçen zaman, a:Student-t testi

Çalışma sürecinde tüm MR kaydını tamamlamış 26 kişinin 1H-MRS verisine bakıldığında ortalamadan %30 standart sapma (SD) ve üzerinde GABA sinyali olan kişi

sayısının çok olduğu görülmektedir. %30 SD üzerinde sinyalin (büyük varyans fazla gürültü demektir) analizde güvenilirliği düşmeye başladığından bu data analize sokulmamıştır. Ancak 1H-MRS datası bireysel olarak anatomik değişikliklerden çok etkilendiğinden, bu varyasyon herkes için her bölgede farklılık göstermiştir. Tablo 4.2.'de görüleceği gibi bir bireyin dört bölgeye ait verisi de analize sokulabilir olurken, bir başkasında sağ bir diğerinde sol putamen-pallidum ya da birisinde, sol putamen-pallidum ve sağ ek motor alan (SMA) verisi analize girmeye izin vermeyecek kadar varyasyon barındırabilir.

Tablo 4.2. Grupların putamen-pallidum ve ek motor alan (SMA) GABA/kreatin oranları açısından karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p ^a
rPG	Kontrol	9	.1567	.06328	.991
	OKB	9	.1570	.03536	
IPG	Kontrol	6	.1912	.09548	.764
	OKB	7	.1768	.07239	
rSMAG	Kontrol	8	.2057	.05443	.101
	OKB	9	.1679	.03341	
ISMAG	Kontrol	9	.1707	.03097	.142
	OKB	8	.1984	.04244	

rPG: sağ putamen-pallidum, IPG: sol putamen-pallidum, rSMAG: sağ ek motor alan, ISMAG: sol ek motor alan, a: Student-t testi

Tablo 4.3.'te görüldüğü gibi, senaryolardan tiksınme, YBOKÖ skorları (OKB belirti şiddet değerlendirme ölçeği), el yıkamayı kapatma süresi (TKF) birbirleriyle kuvvetli ilişki sergilemektedirler. Burada tiksınmenin; anksiyete (HAM-A) ve YBOKÖ skorları ile ilişkiliyken depresyonla (HAM-D) ilişkili olmaması beklenen bir bulgudur. TKF ile YBOKÖ arasındaki pozitif ilişkinin, yine, kompulsyonların uzamasının belirti şiddetinde artmaya neden olmasından kaynaklanmasının makul olduğu belirtilmelidir. Son olarak tiksınmenin yüksek klinik belirti şiddeti, tedaviye düşük yanıt ihtimali ve daha uzun belirtilerle meşguliyet zamanı anlamına geldiğini vurgulayan geniş literatürle korelasyon tablosunun uyduğu vurgulanmalıdır. Burada kapatma kararı ile sonlanmamış musluğa bakmaların (KNM); TKF hariç tüm diğer Tablo 4.3. değişkenleriyle ilişki olmasına dair düşünmek uygun olur. KNM bu araştırmanın odaklandığı temel verilerden birisidir.

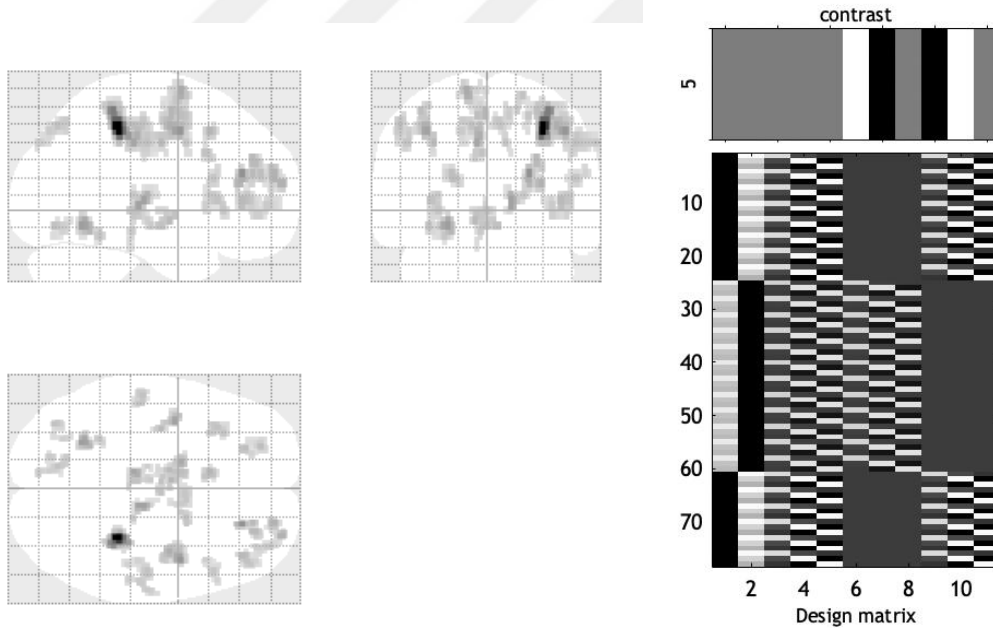
Biyolojik temsili yeterince oluşmamış kararın (biyolojik anlamda yeterli aktivitenin oluşmadığı içsel kopya) belirteci olabileceği düşünülmüştür. Burada KNM'nin, tikslenme ve YBOKÖ ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken uzamış TKF ile ilişkili olmaması, kararın oluşmasına kadar geçen zamanda (musluğun kapatılması) musluğa bakışların frekansının arttığını (birim zaman içindeki bakış sıklığının artışı) yani bakış aralarının azaldığını telkin etmektedir. Yani karar alınamıyorsa, bu kararın oluşması için çaba artıyor olabilir. Bu bulgu, GHTS verisinin zaman serisi analizine sokulması üzerinden karar vermenin, davranışsal olarak belirlenebilmesi şansının olabileceğini göstermesi yönünden de önemlidir.

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan tüm bireylerde HAMA, HAMD, YBOKÖ, tikslenme, KNM, TKF değerlerinin birbirleri ile ilişkilerinin Pearson korelasyon analizine göre elde edilmiş sonuçları

		KNM	YBOKÖ	HAMA	HAMD	Tikslenme	TKF
KNM	r	1	.513**	.713**	.778**	.404*	.284
	p		.007	.000	.000	.041	.160
	n	26	26	26	26	26	26
YBOKÖ	r	.513**	1	.661**	.616**	.638**	.620**
	p	.007		.000	.001	.000	.001
	n	26	26	26	26	26	26
HAMA	r	.713**	.661**	1	.953**	.402*	.504**
	p	.000	.000		.000	.042	.009
	n	26	26	26	26	26	26
HAMD	r	.778**	.616**	.953**	1	.367	.421*
	p	.000	.001	.000		.065	.032
	n	26	26	26	26	26	26
Tikslenme	r	.404*	.638**	.402*	.367	1	.740**
	p	.041	.000	.042	.065		.000
	n	26	26	26	26	26	26
TKF	r	.284	.620**	.504**	.421*	.740**	1
	p	.160	.001	.009	.032	.000	
	n	26	26	26	26	26	26

Çalışmada davranış datasının GABA düzeyleri ile ilişkisine bakılması önemli olmaktadır. Çünkü özellikle bazal gangliyonlar ve SMA GABA düzeylerinin belirtiler ve özellikle de araştırma paradigmasına ait verilerle korele çıkması beklenmektedir. Çalışmaya katılan tüm bireylerde rPG, lPG, rSMAG, lSMAG GABA/kreatin oranlarının HAMA, HAMD, YBOKÖ, tikslenme, KNM, TKF değerlerinin Pearson korelasyon analizine göre anlamlı ilişki göstermediği saptanmıştır. Bu sonucun mevcut GABA verisinin azlığı ile ilişkili olması muhtemeldir.

Toplanan FMRG verisi 2 (grup) X 3 görev (Kara negatif -KN-, karar pozitif -KP- ve diğer) desenli ANOVA ile analiz edildiğinde, anlamlı grup etkisi saptanmamıştır. Aynı desende, çalışmanın ana sorusuyla ilişki olarak, grup görev etkileşiminde ((KP-KN_int)) küme olarak FWE düzeyinde düzeltilmiş $p < 0.05$ değerlerinde özellikle bilateral SMA aktivite farkı KP ve KN arasında gözlenmiştir. Şekil 4.1.'de analizin bulgularının cam görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 4.1. Grup X görev etkileşiminin (KP-KN_int) anlamlılık gösterdiği bölgelerin gösterildiği cam (glass) görüntüsü

Şekil 4.1'de toplam 26 bireyde (14 OKB, 12 kontrol grubuna ait birey) musluğu kapatma için düğmeye basmadan önceki musluğa bakma anının olduğu (aynı ya da bir önceki) TR ile modellenen durum (KPM) ile musluğu kapatmaksızın (düğmeye

basmaksızın) musluğa bakma anının olduğu TR ile modellenen durum (KNM) ve son olarak, musluğa bakılmayan ve el yıkamanın izlendiği TR ile modellenen durum (diğer), görev (condition) ve grup (OKB ve kontrol) bağımsız değişkenler olarak 3x2 desenli varyans analizine (ANOVA) sokulduğunda grup X görev etkileşiminin (KP-KN_int) anlamlılık gösterdiği bölgelerin gösterildiği cam(glass) görüntüsü verilmiştir.

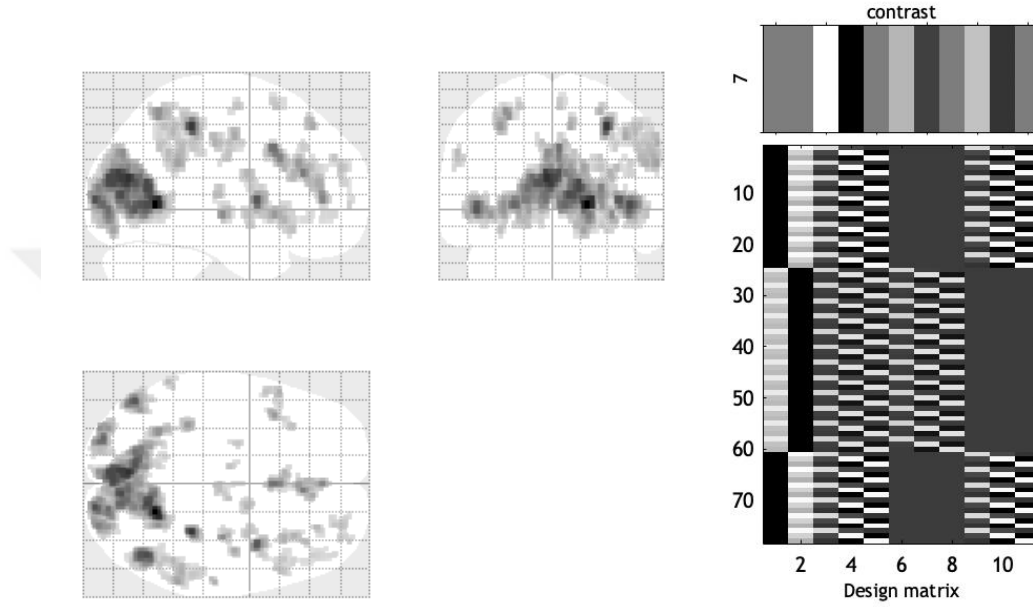
Analizin istatistik değerleri ve saptanan bölgelerin koordinatları aşağıda Tablo 4.4'te tanımlanmıştır.

Tablo 4.4'te Şekil 4.1.'de gösterilen, anlamlı farklılık saptanan alanların ve bu alanlar içinde en yüksek anlamlılık değerine sahip voksellerin koordinatlarının yer aldığı tablo yer almaktadır. Tabloda küme olarak (birbiri ile temas halinde olan ve bir arada aktiviteleri $p_{(FWE)} < 0.05$ düzeyindeki vöksel adaları) ve bu adaların en yüksek Z ve F değerine sahip vokselin $p_{(FWE)}$ değeri yer almaktadır. Aynı zamanda her kümenin ait olduğu bölge ve Broadmann alan değeri (BA) gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Şekil 4.1’de gösterilen, anlamlı farklılık saptanan alanların ve bu alanlar içinde en yüksek anlamlılık değerine sahip voksellerin koordinatlarının yer aldığı tablo.

Küme p(FWE)	Küme Boyutu	Voksel p(FWE)	Voksel F değeri	Voksel Z değeri	x,y,z (26)	Bölge	BA
0.000	255	0.000	71.81	6.94	31 -37 45	Sağ somatosensoriyel alan	1
0.005	77	0.032	33.11	5.07	23 36 20	Sağ DLPFK	9
0.000	213	0.049	31.88	4.99	44 -1 45	Sağ premotor+SMA	6
0.002	86	0.121	29.39	4.81	-25 -59 -11	Sol visual assosiyasyon alanı	19
0.025	57	0.142	28.91	4.78	12 -25 1	Sağ talamus	
0.001	92	0.169	28.30	4.73	-37 -4 45	Sol premotor+SMA	6
0.050	49	0.195	27.82	4.69	-8 -28 38	Sol ventpostcing	23
0.000	165	0.317	26.Tem	4.56	-14 0 69	Sol premotor+SMA	6
0.002	86	0.435	24.83	4.46	30 58 14	Sağ anterior prefrontal korteks	10
0.027	56	0.657	22.91	4.29	-8 17 45	Sol-FEF	8
0.021	59	0.704	22.53	4.26	-9 -7 -8	Sol hipotalamus	
0.000	142	0.744	22.18	4.23	42 36 4	Sağ DLPFK (lat)	46
0.003	81	0.839	21.30	4.15	-23 47 20	Sol anterior prefrontal korteks	10
0.010	68	0.911	20.46	4.07	-2 -26 -2	Sol talamus	
0.008	70	0.919	20.34	4.06	-34 21 4	Sol insula	13
0.050	49	0.946	19.91	4.02	-36 -75 -11	Sol visual assosiyasyon alanı	19
0.009	69	0.950	19.83	4.01	-53 -23 48	Sol somatosensoriyel alan	1
0.002	87	0.956	19.71	4.00	-11 -73 48	Sol visual motor	7
0.000	140	0.956	19.71	4.00	19 3 66	Sağ premotor+SMA	6
0.000	164	0.958	19.66	3.99	50 -20 38	Sağ somatosensoriyel alan	1
0.014	64	0.971	19.33	3.96	51 19 17	Sağ brocaoperc	44

Son olarak 2 (grup) X 3 görev (Karar negatif -KNM-, karar pozitif -KPM- ve diğer) desenli ANOVA’da FWE düzeyinde düzeltilmiş $p < 0.05$ değerlerinde yaygın bir görev ana etkisine ait aktivite bulgusu saptanmıştır. Aşağıda bu etkiye ait cam görüntüsü Şekil 4.2.’de yer almaktadır. Tablo 4.5.’te de analizin istatistik değerleri ve saptanan bölgelerin koordinatları sunulmaktadır.



Şekil 4.2. Görev ana etkisinin anlamlılık gösterdiği bölgelerin gösterildiği cam (glass) görüntüsü

Şekil 4.2.’de toplam 26 bireyde (14 OKB, 12 kontrol grubuna ait birey) musluğu kapatma için düğmeye basmadan önceki musluğa bakma anının olduğu (aynı ya da bir önceki) TR ile modellenen durum (KPM) ile musluğu kapatmaksızın (düğmeye basmaksızın) musluğa bakma anının olduğu TR ile modellenen durum (KNM) ve son olarak, musluğa bakılmayan ve el yıkamanın izlendiği TR ile modellenen durum (diğer), görev (condition) ve grup (OKB ve kontrol) bağımsız değişkenler olarak 3x2 desenli varyans analizine (ANOVA) sokulduğunda görev ana etkisinin (görev_main) anlamlılık gösterdiği bölgelerin gösterildiği cam (glass) görüntüsü verilmiştir.

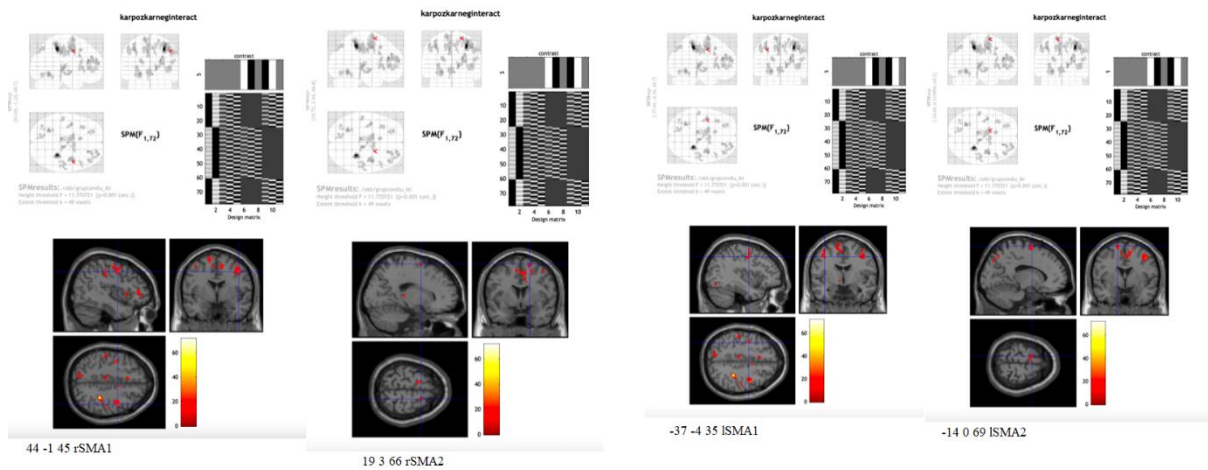
Tablo 4.5. Şekil 4.2’de gösterilen, anlamlı farklılık saptanan alanların ve bu alanlar içinde en yüksek anlamlılık değerine sahip voksellerin koordinatlarının yer aldığı tablo.

Küme p(FWE)	Küme Boyutu	Voksel p(FWE)	Voksel F değeri	Voksel Z değeri	x,y,z (26)	Bölge	B A
0.000	3113	0.000	133.76	Inf	19 -59 1	Sağ secvisual	18
0.000	88	0.000	106.60	Inf	31 -37 48		
0.000	284	0.000	97.51	7.73	45 -64 1		
0.000	528	0.000	95.60	7.68	16 -95 4		
0.000	246	0.000	93.18	7.62	-47 -71 -2		
0.000	112	0.000	93.14	7.61	39 2 4		
0.000	315	0.000	85.07	7.38	-25 -90 1		
0.000	352	0.000	81.00	7.25	2 13 35	Sağ dorsal ASK	32
0.000	42	0.000	69.76	6.86	34 -18 -5		
0.000	68	0.000	67.54	6.78	-30 -57 57		
0.000	43	0.000	63.62	6.63	-39 13 -5	Sol insula	13
0.000	80	0.000	62.99	6.60	-33 -39 48		
0.000	443	0.000	60.69	6.51	61 -45 26		
0.000	32	0.000	56.85	6.35	42 -11 42	Sağ premotor+ SMA	6
0.000	25	0.000	55.90	6.30	9 36 48	Sağ FEF	8
0.000	50	0.000	54.85	6.26	-53 16 -5		
0.000	10	0.000	53.92	6.22	61 -23 38		
0.000	41	0.000	52.95	6.17	33 25 20		
0.000	43	0.000	52.79	6.16	36 19 -8		
0.000	14	0.000	52.36	6.14	27 -53 57		
0.000	37	0.000	51.72	6.11	16 -3 20		
0.000	31	0.000	50.35	6.05	-59 -51 32		
0.000	21	0.000	49.40	6.00	28 38 14		
0.000	11	0.000	47.38	5.90	2 -20 7		
0.000	18	0.000	46.97	5.88	5 -20 38		
0.000	71	0.000	46.69	5.87	27 53 23		
0.000	15	0.000	46.62	5.86	-8 -14 38		
0.000	18	0.000	45.99	5.83	11 -15 32		
0.000	24	0.000	45.75	5.82	-31 -57 4		
0.000	10	0.001	45.52	5.80	-33 24 -14		
0.000	41	0.001	45.50	5.80	31 -3 -5		
0.000	98	0.001	45.34	5.80	55 17 -5		
0.000	16	0.001	44.84	5.77	31 -1 11		
0.000	23	0.001	44.79	5.77	2 14 60		
0.000	12	0.001	43.54	5.70	-22 -9 60		
0.000	29	0.002	40.83	5.55	45 36 26	Sağ-DLPFK(dorsal)	9
0.000	15	0.005	38.38	5.40	2 -9 38		
0.000	14	0.007	37.42	5.35	45 49 -5		
0.000	12	0.016	35.02	5.20	48 30 -8	İnferior frontal	47

Tablo 4.5’de küme olarak (birbiri ile temas halinde olan ve bir arada aktiviteleri $p_{(FWE)} < 0.05$ düzeyindeki vokselleri) ve bu adaların en yüksek Z ve F değerine sahip vokselin $p_{(FWE)}$ değeri yer almaktadır. Aynı zamanda her kümenin ait olduğu bölge ve Broadmann alan değeri (BA) gösterilmektedir.

Aktivite alanlarının tümünde ROI analizleri yapılmasına gerek görülmemiştir. Burada araştırmanın merkezi sorusu bağlamında SMA ve bazal gangliyon anlamlı aktiviteleri ile bu bölgelerdeki GABA düzeyleri ve bunların klinik ve paradigmaya ait davranış verileri ile ilişkisine odaklanılmıştır. Şu ana kadarki FMRG verilerinden yapılan grup analizinde anlamlı bazal gangliyon aktivitesine rastlanmamıştır. Burada grubun büyümesinin sonuçları beklenmektedir. Eğer, anlamlı aktivite saptanmazsa o zaman sferik bazal gangliyon ROI bölgesi tanımlanıp analizler, bazal gangliyonlar için bu doğrultuda yürütülecektir.

KP_KN_int bulguları arasında yer alan SMA aktivitelerinin her iki hemisferde ve medialde ve bir de lateralde olmak üzere ikişer farklı kümede gözlemlendiği saptanmıştır. Bu bölgeler Tablo 4.4.’te renkli olarak verilmiştir. Yine şekil 4.3.’te bu bölgeler spesifik olarak gösterilmiştir. Bu bölgelerin GABA düzeyleri ile bu bölgelerin ROI analizinden elde edilen %SC değerleri arasındaki korelasyonlar tablo 4.6. ve Tablo 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4.3. KP-KN_int’ de anlamlı aktivite gösteren sağ hemisfer SMA bölgesinin beyin glass görüntüsünde gösterimi. Bu bölgelerin ROI analizinden elde edilen %SC değerlerinin rSMAG ve ISMAG değerleri ile korelasyonu Tablo 4.6 ve Tablo 4.7.’de verilmiştir.

Tablo 4.6. Sağ hemisfer SMA bölgesinin %SC değerlerinin rSMAG değerleri ile korelasyonu.

		rSMAG	rSMA1kp	rSMA1kn	rSMA2kp	rSMA2kn
rSMAG	r	1	-.514*	.618**	-.266	.365
	p		.035	.008	.302	.150
	n	17	17	17	17	17

rSMA1: tablo 4.4.'te kırmızı ile belirtilmiş 44,-1,45 tepe aktive koordinatına sahip bölge ve

rSMA2: tablo 4.4.'te yeşil ile belirtilmiş 19,3,66 tepe aktive koordinatına sahip bölge

kp: karar pozitif durum

kn: karar negatif durum

Tablo 4.7. Sol hemisfer SMA bölgesinin %SC değerlerinin lSMAG değerleri ile korelasyonu.

		lSMAG	lSMA1kp	lSMA1kn	lSMA2kp	lSMA2kn
lSMAG	r	1	.489*	-.280	.549*	-.218
	p		.046	.276	.022	.401
	n	17	17	17	17	17

lSMA1: tablo 4.4.'te sarı ile belirtilmiş -37 -4 45 tepe aktive koordinatına sahip bölge ve

lSMA2: tablo 4.4.'te mavi ile belirtilmiş -14 0 69 tepe aktive koordinatına sahip bölge

kp: karar pozitif durum

kn: karar negatif durum

Tablo 4.8. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sağ hemisfer SMA bölge aktivitesinin (rSMA) %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.

		KNM	YBOKÖ	HAMA	HAMD	Tiksinme	TKF	rSMA1kp	rSMA1kn	rSMA2kp	rSMA2kn
KNM	r	1	.513**	.713**	.778**	.404*	.284	.176	-.135	.221	-.272
	p		.007	.000	.000	.041	.160	.389	.512	.277	.178
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
YBOKÖ	r	.513**	1	.661**	.616**	.638**	.620**	.545**	-.468*	.535**	-.598**
	p	.007		.000	.001	.000	.001	.004	.016	.005	.001
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMA	r	.713**	.661**	1	.953**	.402*	.504**	.260	-.236	.209	-.306
	p	.000	.000		.000	.042	.009	.200	.246	.306	.129
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMD	r	.778**	.616**	.953**	1	.367	.421*	.193	-.189	.204	-.320
	p	.000	.001	.000		.065	.032	.345	.354	.317	.111
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Tiksinme	r	.404*	.638**	.402*	.367	1	.740**	.302	-.283	.353	-.421*
	p	.041	.000	.042	.065		.000	.133	.161	.077	.032
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
TKF	r	.284	.620**	.504**	.421*	.740**	1	.493*	-.307	.403*	-.308
	p	.160	.001	.009	.032	.000		.011	.127	.041	.125
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26

Tablo 4.8.'de rSMA1kp ve rSMA1kn 44 -1 45 koordinatındaki (tablo 4.4.'te kırmızı ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) %SC değerlerini tanımlamaktadır. rSMA2kp ve rSMA2kn 19,3,66 koordinatındaki (tablo 4.4.'te yeşil ile belirtilmiş bölge) bölgelerde karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) durumlara ait %SC değerlerini tanımlamaktadır.



Tablo 4.9. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sol hemisfer SMA bölge aktivitesinin (ISMA) %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.

		KNM	YBOKÖ	HAMA	HAMD	Tiksinme	TKF	ISMA1kp	ISMA1kn	ISMA2kp	ISMA2kn
KNM	r	1	.513**	.713**	.778**	.404*	.284	.282	-.200	.265	-.264
	p		.007	.000	.000	.041	.160	.162	.326	.192	.192
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
YBOKÖ	r	.513**	1	.661**	.616**	.638**	.620**	.610**	-.523**	.551**	-.616**
	p	.007		.000	.001	.000	.001	.001	.006	.004	.001
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMA	r	.713**	.661**	1	.953**	.402*	.504**	.325	-.263	.280	-.384
	p	.000	.000		.000	.042	.009	.105	.194	.166	.053
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMD	r	.778**	.616**	.953**	1	.367	.421*	.222	-.263	.222	-.358
	p	.000	.001	.000		.065	.032	.277	.194	.275	.073
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Tiksinme	r	.404*	.638**	.402*	.367	1	.740**	.319	-.385	.416*	-.544**
	p	.041	.000	.042	.065		.000	.112	.052	.034	.004
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
TKF	r	.284	.620**	.504**	.421*	.740**	1	.563**	-.412*	.520**	-.466*
	p	.160	.001	.009	.032	.000		.003	.036	.006	.017
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26

Tabloda ISMA1kp ve ISMA1kn -34 -4 45 koordinatındaki (tablo 4.4.’te sarı ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) %SC değerlerini tanımlamaktadır. ISMA2kp ve ISMA2kn -14 0 69 koordinatındaki (tablo 4.4.’te mavi ile belirtilmiş bölge) bölgelerde karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) durumlara ait %SC değerlerini tanımlamaktadır.

Tablo 4.10. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sol hemisfer frontal eye field bölge aktivitesinin (IFEf) %SC değerleri ve sol hemisfer insula aktivitesinin (Insula) %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.

		KNM	YBOKÖ	HAMA	HAMD	Tiksinme	TKF	IFEfkp	IFEfk n	Insulakp	Insulak n
KNM	r	1	.513**	.713**	.778**	.404*	.284	.225	-.266	.078	-.221
	p		.007	.000	.000	.041	.160	.268	.189	.704	.278
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
YBOKÖ	r	.513**	1	.661**	.616**	.638**	.620**	.544**	-.585**	.431*	-.604**
	p	.007		.000	.001	.000	.001	.004	.002	.028	.001
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMA	r	.713**	.661**	1	.953**	.402*	.504**	.328	-.341	.158	-.297
	p	.000	.000		.000	.042	.009	.102	.088	.441	.140
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMD	r	.778**	.616**	.953**	1	.367	.421*	.271	-.306	.148	-.285
	p	.000	.001	.000		.065	.032	.181	.128	.470	.159
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Tiksinme	r	.404*	.638**	.402*	.367	1	.740**	.396*	-.746**	.147	-.541**
	p	.041	.000	.042	.065		.000	.045	.000	.472	.004
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
TKF	r	.284	.620**	.504**	.421*	.740**	1	.376	-.602**	.177	-.415*
	p	.160	.001	.009	.032	.000		.059	.001	.388	.035
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
IFEfkp	r	.225	.544**	.328	.271	.396*	.376	1	-.345	1	-.686**
	p	.268	.004	.102	.181	.045	.059		.084		.000
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
IFEfk n	r	-.266	-.585**	-.341	-.306	-.746**	-.602**	-.345	1	-.686**	1
	p	.189	.002	.088	.128	.000	.001	.084		.000	
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26

Tabloda IFEfkp ve IFEfk n -8 17 45 koordinatındaki (tablo 4.4.’te mor ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) %SC değerlerini tanımlamaktadır. Yine tabloda Insulakp ve Insulak n -34 21 4 koordinatındaki (tablo 4.4’te kahverengi ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) %SC değerlerini tanımlamaktadır.

Tablo 4.11. Görev ana etkisinde (görev_main) saptanmış anlamlı sol hemisfer insula (lInsula), sağ hemisfer SMA (rSMA) ve sağ hemisfer frontal eye field (rFEF) aktivitelerinin %SC değerleri ile paradigma davranış ve belirti şiddet ölçek değerlerinin korelasyonları.

		KNM	YBOKÖ	HAMA	HAMD	Tiksinme	TKF	lInsulakp	lInsulakn	rSMAkp	rSMAkn	rFEFkp	rFEFkn
KNM	r	1	.513**	.713**	.778**	.404*	.284	-.001	.201	-.284	.254	.188	.202
	p		.007	.000	.000	.041	.160	.995	.325	.159	.211	.358	.323
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
YBOKÖ	r	.513**	1	.661**	.616**	.638**	.620**	.228	.025	.088	.137	.490*	.181
	p	.007		.000	.001	.000	.001	.262	.903	.669	.505	.011	.378
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMA	r	.713**	.661**	1	.953**	.402*	.504**	-.052	-.014	-.322	.014	.311	.098
	p	.000	.000		.000	.042	.009	.800	.946	.109	.947	.121	.633
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
HAMD	r	.778**	.616**	.953**	1	.367	.421*	-.027	-.004	-.358	.043	.213	.160
	p	.000	.001	.000		.065	.032	.896	.986	.073	.836	.296	.434
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Tiksinme	r	.404*	.638**	.402*	.367	1	.740**	.175	.235	.216	.516**	.394*	.115
	p	.041	.000	.042	.065		.000	.393	.249	.290	.007	.046	.576
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
TKF	r	.284	.620**	.504**	.421*	.740**	1	.044	-.048	.260	.155	.454*	-.001
	p	.160	.001	.009	.032	.000		.830	.816	.200	.450	.020	.996
	n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26

Tabloda lInsulakp ve lInsulakn -39 13 -5 koordinatındaki (tablo 4.5.'te kırmızı ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) %SC değerlerini tanımlamaktadır. Tabloda rSMAkp ve rSMAkn 42 -11 42 koordinatındaki (tablo 4.5.'te mavi ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) %SC değerlerini tanımlamaktadır. Tabloda rFEFkp ve rFEFkn 9 36 48 koordinatındaki (tablo 4.5.'te yeşil ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp) ve karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış, kn) %SC değerlerini tanımlamaktadır.

Tablo 4.12. KP-KN_int’de saptanmış anlamlı sağ hemisfer SMA (rSMA1 ve rSMA2), sol hemisfer SMA (lSMA1 ve lSMA2), sol hemisfer frontal eye field (lFEF) ve sol hemisfer insula (lInsula) aktivitelerinin %SC değerleri.

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma
rSMA1kp	Kontrol	12	-1,79	5,445
	OKB	14	5,386	4,075
rSMA1kn	Kontrol	12	3,232	3,566
	OKB	14	-0,75	2,735
rSMA1o	Kontrol	12	-0,1	0,537
	OKB	14	-0,22	0,666
lSMA1kp	Kontrol	12	-2,38	3,778
	OKB	14	2,632	2,222
lSMA1kn	Kontrol	12	2,042	2,529
	OKB	14	-0,26	1,329
lSMA1o	Kontrol	12	-0,17	0,418
	OKB	14	-0,27	0,465
lSMA2kp	Kontrol	12	-1,27	5,27
	OKB	14	4,423	2,999
lSMA2kn	Kontrol	12	4,346	2,894
	OKB	14	0,586	1,689
lSMA2o	Kontrol	12	0,153	0,409
	OKB	14	-0,15	0,632
lFEFkp	Kontrol	12	0,355	5,39
	OKB	14	6,603	4,414
lFEFkn	Kontrol	12	3,959	2,492
	OKB	14	0,36	2,248
lFEFo	Kontrol	12	0,105	0,468
	OKB	14	-0,04	0,704
lInsulakp	Kontrol	12	2,953	6,259
	OKB	14	10,06	7,16
lInsulakn	Kontrol	12	5,522	2,52
	OKB	14	-0,5	4,05
lInsulao	Kontrol	12	-0,39	0,928
	OKB	14	0,113	1,136
rSMA2kp	Kontrol	12	-0,33	5,197
	OKB	14	5,501	3,841
rSMA2kn	Kontrol	12	3,841	3,042
	OKB	14	-0,33	2,02
rSMA2o	Kontrol	12	0	0,569
	OKB	14	-0,14	0,593

Tabloda rSMA1 44 -1 45 koordinatındaki (tablo 4.5.’te kırmızı ile belirtilmiş bölge), rSMA2 19,3,66 koordinatındaki (tablo 4.5.’te yeşil ile belirtilmiş bölge), lSMA1 -34 -4 45 koordinatındaki (tablo 4.5.’te sarı ile belirtilmiş bölge), lSMA2 -14 0 69 koordinatındaki (tablo 4.5.’te mavi ile belirtilmiş bölge), lFEF -8 17 45 koordinatındaki (tablo 4.5.’te mor ile

belirtilmiş bölge), lnsula -34 21 4 koordinatındaki (tablo 4.5.'te kahverengi ile belirtilmiş bölge) karar pozitif (musluğa bakılmış ve düğmeye basılmış, kp), karar negatif (musluğa bakılmış, ancak düğmeye basılmamış,kn) ve diğer bakışlar (musluğa bakmaksızın el yıkamayı izlediği,o) %SC değerlerini tanımlamaktadır.

Tablo 4.12'de görüleceği üzere OKB grubunda rSMA'da karar pozitif durumda (kp) kontrol grubunda aktivite azalırken OKB grubunda aktivitede artış olduğu; karar negatif durumda (kn) ise kontrol grubunda aktivite artışı olurken OKB grubunda ise aktivite azalışı olduğu diğer durumlarda (o) ise her iki grupta aktivitenin azaldığı gözlenmiştir. OKB grubunda lSMA'da karar pozitif durumda (kp) kontrol grubunda aktivite azalırken OKB grubunda aktivitede artış olduğu; karar negatif durumda (kn) ise kontrol grubunda aktivite artışı olurken OKB grubunda ise aktivite azalışı olduğu diğer durumlarda (o) ise her iki grupta aktivitenin azaldığı gözlenmiştir. lFEF'te aktivite kp ve kn de her iki grupta artmış aktivite gözlenmiştir. lnsula'da kp'de her iki grupta aktivite artışı, kn de kontrol grubunda aktivite artışı OKBde ise aktivite azalması olduğu bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada OKB'nin FFMK'deki disfonksiyon ile ilişkili olabileceği düşüncesinin çok yönlü bir şekilde test edilmesi amaçlanmıştır. Burada FFMK'de işlev sapmasının içsel kopya oluşumunda bir farklılıktan kaynaklandığı öne sürülmüştür ve bu farklılığın SMA ve bazal ganglionlarda bir aktivite değişimi ile ilişkili olduğu hipotez edilmiştir. Son olarak bu aktivite değişimine içsel kopyanın işleminde rolü olan GABAerjik etkinliğin değişiminin rolü olup olmadığı incelenmiştir.

FFMK'de SMA ve bazal ganglionların rolü tekrarlayan çalışmalarla gösterilmiştir(153, 173). Her ne kadar GABA'nın FFMK'de rolüne vurgu yapılmış olsa da özellikle içsel kopya ile ilişkisi üzerinden OKB etyopatogenezine dönük bir açıklamayı mümkün kılacak bir araştırma bulgusu bugüne kadar elde edilmiş değildir.

OKB'de kompulsiyonların içsel kopya ile ilişkisini göstermek için kompulsiyonun olduğu durumu mevcut yöntemlerden daha iyi simüle edebilecek bir paradigma geliştirmek önemlidir. Kompulsiyonun (el yıkama) uzamasının içsel kopyanın oluşumunda bir problemle ilişkili olduğu gösterilmek isteniyorsa bunun kompulsiyon için uygun bir durum yaratmakla mümkün olacağı düşünülmüştür. Kompulsiyon gözlenen davranışı MR ortamında simüle etmenin zorluğu aşıkardır. Ancak semptom provokasyon çalışmaları burada kılavuz olmuştur ve kişilerden tiksinecekleri senaryoları izledikten sonra o durumun arkasından ne kadar süre el yıkayacaklarının da izlenebileceği bir el yıkama görevi oluşturulmuştur. Kişilerin o senaryodan etkilenmeleri gerçekleşmiş ise el yıkamada da o etkinin musluğu kapatmaya (bkz. Yöntem) yansıtacağı düşünülmüştür. Böylece kompulsiyon gelişen ortamın simüle edilmesi mümkün olmuştur. Paradigma ile oluşturulan bu ortamın geçerliliğinin sınanması için, kişilerin el yıkamadan önce izledikleri senaryoların onları rahatsız etme düzeylerinin, el yıkama süresine yansıtması beklenmelidir. Çalışmamızda kullanılan el yıkama videoları elin sabunlanması, durulanması ve musluğun kapatılmasını içeren tek bir parça şeklinde hazırlanmıştır ve ilerleyen çalışmalarda videoların eli sabunlama, durulama ve musluğu kapatma şeklinde yıkamanın ayrı ayrı bileşenleri olarak hazırlanması önerilebilir.

Çalışmamızın birinci hipotezi görevlerin geçerliliğinin ortaya konulması adına kişilerin izledikleri senaryodan rahatsızlık duyma düzeylerinin yıkama süresine yansımalarının beklenmesi üzerinden anlamlı pozitif korelasyon göstereceğidir. Pearson korelasyon analizi ile çalışmaya katılan tüm katılımcıların tikslenme düzeyleri ile el yıkama süreleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında symptom provokasyon testlerinde kontrol grubunun da etkilendiği ancak OKB'li bireylerin daha çok etkilendiği belirtilmiştir(82). Ek olarak yine bekleneceği gibi kontrol grubu ile OKB grubu arasında senaryolardan tikslenme düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir ve OKB grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek tikslenme puanlarına sahip olduğu bulunmuştur.

Bireylerin hareketleri, ardışık eylem paketleri(fragmanları, parçaları, diğer eyleme geçiş için gerekli olan bir önceki eylemin sonlanma süreci gereklidir) olarak görülebilir. Örneğin musluğu açma, el sabunlama , durulama gibi. FFMK bu tip davranışlarımızda merkezi role sahiptir. Muhtemelen içsel kopya davranışın eylemleri arasındaki geçişleri düzenlemekte özellikle önem kazanmaktadır. Bu merkezden bakıldığında içsel kopyanın eylemin sonlandırılmasındaki rolü daha net olmaktadır. Ve bu durumda GABA'nın içsel kopya içindeki işlevi de daha net şekillenmektedir. Çünkü eylemin tekrarlanmasının önüne geçilebilmesi için GABAerjik nöronların aktivitelerinin artması ve mevcut eylemin (eylemin son halinin, yapılmış olanın) susturulması gerekir. İşte bu susturmada da GABA anahtar role sahiptir.

Biz bu araştırmada içsel kopya oluşumunun izini yakalayabilmek için GHTS kullandık. Yaptığımız hareketleri takip etmenin en önemli yollarından biri sakkadik göz hareketleridir. Daha önce literatürde sakkadik göz hareketlerinin içsel kopyanın çıktısı olduğu çalışmalarda belirtilmiştir(166, 168). Sakkadik hareketler, gözlerin hızlı bir şekilde bir noktadan diğerine geçiş yapmasını ifade ederken, yani sakkadik hareketler genellikle hedef değişiklikleri veya gözlerin yeni bir noktaya hareket etmesiyle ilişkilendirilirken, SPEM daha uzun süreli bir durumu ifade eder. Çalışmamızda kullandığımız paradigmda yeterli el yıkama hissi oluştuğunda katılımcılar ekrandaki musluğa kapatmak üzere sakkadlar gerçekleştirdiler, oysa ki el yıkama videolarını izlerken izleme esnasında videoya bakışları SPEM olarak kabul edilmelidir, ancak videoyu izlerken de kişinin sakkad yapmadığını söylemek mümkün değildir. Çünkü literatürde , başarılı SPEM'in hem takip hem de sakkadik sistemin bütünleşik işlevini içerdiği bilinmektedir(199). Ancak SPEM esnasında yapılan bu sakkadlar foveanın yakaladığı alanı büyük miktarda değiştirmezler.

Aynı şekilde GHTS'nin datasının analizinde kişilerin bazen belirli bir süreyle musluğa baktıkları gözlenmiştir. Burada da yine sakkadlar mevcuttur. Musluğa bakışın SPEM olmadığını kolayca söyleyebiliriz çünkü musluk bölgesinde hareketli herhangi bir alan bulunmamaktadır. Kişilerin musluğa dönük sakkadik hareketlerinin bir eylemden (musluğu kapatmak) önce o eylemle ilgili içsel bir kopyanın temsili olduğunu söylediğimizde bunun beklenti sakkadı üzerinden de tartışılması gerekir. Beklenti sakkadı (Bkz:sakkadik göz hareketleri kısmında detayı ile tanımlanmıştır) SPEM takip performansı sırasında ortaya çıkan önceden tahmin edilebilen sakkadlardır (anticipatory saccades, beklenti sakkadları). Literatürde CD ve beklenti sakkadı ilişkisi, sakkadın yaklaşan görsel sonuçlarını öngörmek için CD'yi kullanması üzerinden belirtilmiştir(225).

İntrusif sakkad SPEM sırasında ortaya çıkan sakkadik hareketleri tanımlamak için kullanılmaktadır ve intrusif sakkadların bir kısmının beklenti sakkadı olduğu literatürde vurgulanmaktadır(205). Bizim çalışmamızda musluğa yapılan sakkadların yukarıda da belirtildiği gibi SPEM olduğu düşünülmendiğinden intrusif sakkadlar olarak ele alınması doğru görünmemektedir.

Çalışmamızda KNM'nin OKB'li bireylerde anlamlı olarak daha fazla bulunması; KNM'nin eylemin içsel kopyanın oluşumunun bozulması ile ilişkili olabileceği ve OKB'li bireylerin bir türlü musluk kapatma kararına dair içsel kopyayı oluşturmamaları için eylemlerinin kompulsif bir hal alıyor olabileceğini düşündürmektedir. OKB hastalarının esas olarak yıkama davranışları sırasında, davranış paketinin içindeki eylemler dışındaki eylemlere yöneldikleri, eylem sırasının bozulduğu, yani eylemin organizasyonunda bir problem olduğu ve bu problemin özellikle eylemin sonunda yoğunlaştığı belirtilmektedir. Burada intrusif göz hareketleri davranış paketi içinde gereksiz dezorganize eylemler gibi düşünülebilir. Ancak bu açıklamayı kabul etmemizi zorlaştıracak ana etken musluk bölgesine yapılan hareketlerin video izlenen dolayısıyla bakışın izleminin yapıldığı bölgeden dışarı hareketler olduğu gerçeğidir. Yani eğer burada bozucu bir etki var ise bunun musluğu kapatmakla ilgili olmaktan çok el yıkamayı izlemekle ilgili bir etki olması beklenir. Ve bu durumda da yine intrusif hareketlerin beklenti sakkadlarını kapsadığı dikkate alındığında, eylemin kapatmaya dönük musluğa göz hareketi olduğunu kabul edersek sonuçta musluğu kapatmanın içsel kopya ile ilişkili olduğunu kabul etmek daha makuldür. Musluğu kapatmak üzere gerçekleştirilen sakkadların içsel kopya ile ilişkisi olduğuna nasıl karar veriyoruz? Sakkadların kendilerine ait içsel kopyaları da vardır. Neden eylemin içsel

kopyası ile bir sakkadın ilişkisi olsun? : Literatürde eylemin içsel kopyasının sakkadik hareketlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Katılımcıların mümkün olan en hızlı ve doğru bir biçimde ekranda beliren noktalara sadece elleri ile dokundukları, sadece baktıkları ya da hem bakıp hem dokundukları koşullarda hareketlerin koordinasyonu sırasında hareketin efferent geribildirimının sağlanması durumunda hem göz hem de el tepki sürelerinin kısaldığı gözlenmiştir ve göz ve elin birlikte hedefe sakkadlarında kişilerin hataları daha fazla bulunmuştur(168). Bu çalışmanın sonuçları; elle hareket sakkaddan sonra geldiği halde, el hareketinin varlığı, sadece göz hareketinin varlığına göre doğruluğu arttırdığı şeklinde yorumlanabilir(el olmadığında göz daha çok hata yapıyor). Ama gözden de önce, ele dair içsel kopyanın, gözün hareketini de biçimlendirdiği düşünülmektedir. Dolayısıyla burada eğer sakkadlarla ilişkisi ile eylemden önceki son sakkad ile ondan önceki sakkadların aktivitelerinde fark olması beklenir, ki çalışmamızda biz buna baktık ve aktivite farkını gördük.

Musluğa gerçekleştirilen sakkadın içsel kopya ile ilişkili olduğunu söylüyoruz, literatürde de karar alma ile ilgili durumlardaki sakkadların içsel kopya ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(202). Paradigmamızda musluğu kapatmadan önceki sakkadların (KNM) OKB'li bireylerde anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmektedir ve bu sakkadların, OKB'li bireylerde içsel kopyanın yeterli olmaması ile ilişkili olabileceğini söylüyoruz. KNM ile YBOKÖ ve tikslenme puanlarının da korele olması ve KNM'de OKB ve kontrol grubu arasında da anlamlı fark çıkması ile (OKB grubu kontrol grubuna göre daha çok karar negatif sakkad yapmıştır), yani klinik değerlendirme öğeleri ile de KNM'nin korele çıkıyor olması, KNM'nin iyi oluşmamış içsel kopya ile ilgili olduğunu desteklemektedir. Beraberinde kapatma süresi ile KNM arasında anlamlı korelasyon olmaması total sakkad sayısının değil sakkad frekansının arttığını desteklemektedir. Yani belirli zaman aralıklarında sakkadlar öbeklenmektedir ve ön gözlemlerimiz bunun zamansal olarak musluğu kapatmak üzere butona basmadan önce yoğunlaştığını göstermektedir.

İçsel kopyanın iyi oluşmamasının arkasındaki biyolojik mekanizmayı fonksiyonel görüntüleme ile ortaya koymak için görev sırasında modellemede içsel kopya ile ilişkili olarak düşündüğümüz KNM'lerin olduğu TR'lar belirlendi. Eğer görev negatif durumlarda içsel kopyanın temsili olan sakkadlarla oluşturulmuş model üzerinden BOLD yanıtının zayıflığını içsel kopya ile ilişkilendirilmiş bölgelerde saptarsak bu bulgu OKB

etyopatogenezinde içsel kopyanın disfonksiyonu ile kompulsiyonlar arasındaki ilişkiyi güçlü bir şekilde ortaya koymamıza olanak verir.

FMRG verisinde anlamlı grup X görev etkileşimi gösteren bölgeler saptanmıştır (Tablo 4.4 ve Şekil 4.1). Bu bulgunun hipotezimizi destekler nitelikte olduğunu tartışmak istediğimizde, burada KNM ve KPM durumları arasında grupların farklılık göstermiş olması hipotezimizi destekler niteliktedir. Anlamlı fark olan bölgeler arasında sağ ve sol SMA, sol FEF ve sol insula yer almaktadır.

Literatüre bakıldığında, bizim çalışmamızda da gözleendiği gibi, OKB'li bireylerde semptom provokasyonu esnasında insulada özellikle aktivite artışı yönünde aktivite farklılığı saptandığı belirtilmektedir(87, 89, 91). Bunun yanında semptom provokasyonu ile insulada aktive azalmasının gözleendiği(100) ve kontrol grubunda insula aktivitesinin OKB grubuna kıyasla daha yüksek bulunduğu(92) çalışmalar da vardır. Çalışmamızda musluğu kapatma esnasında her iki grupta da aktivite artışı olduğu gözlenirse (ki bu her iki grup için de,paradigma koşullarında, tiksizme durumunun sağlanmasının mümkün olduğunu düşündürebilir) de OKB grubunda kontrol grubuna göre aktivite artışı daha belirgin olarak bulunmuştur. KNM durumunda ise (yani musluğu kapatmaksızın musluğa bakılan durum) kontrol grubunda aktivite artışı gözlenirken OKB grubunda ise aktivitenin azaldığı saptanmıştır. Belirsizliğin bir paradigma kullanılarak manipüle edildiği bir çalışmada, belirsizlik içermeyen durumlarda, OKB grubunda kontrol grubuna kıyasla, insulada daha fazla aktivasyon görülmüştür(114). Çalışmamızda da benzer şekilde KNM durumu da aslında bir çeşit belirsizlik hali olarak değerlendirildiğinde, belirsizliğin sonlandığı (musluğu kapatma kararının verildiği durum, KPM) durumda OKB grubunda kontrol grubuna göre daha fazla aktivite artışının olduğu bulunmuş olması bu açıdan önemlidir. Ayrıca literatürde hata işleme sırasında insulada OKB grubunda %SC değerlerine göre aktivasyon artışı olduğu da literatürde belirtilmiştir(108). Bizim çalışmamız için; KNM durumunun hata işleme süreçleri ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde, insulanın OKB grubunda aktivite artışı göstermesi, emosyonel olmaktan çok yani tiksinti merkezli olmaksızın, bilişsel süreçlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Aynı metaanalizde OKB'de hata işleme esnasında SMA ve preSMA'da da hiperaktivasyon gözleendiği belirtilen çalışmalar olduğu belirtilmiştir(108).

SMA ve pre-SMA, insanlarda dorsomedial frontal kortekste, frontal lobun iç kısmında yer alır. Hareket planlaması, hareket başlatma ve motor kontrol süreçlerinde rol oynarlar ve istemli motor eylemlerin koordinasyonunda ve gerçekleştirilmesinde görev alırlar(226, 227). SMA ve pre-SMA'nın yer aldıkları beyin bölgesi Brodmann 6'dadır. Bizim çalışmamızda SMA-premotor alan kesişimine denk gelen bölge'nin aktive olduğu gözlenmiştir. Premotor alan da Brodmann 6'ya denk gelmektedir. SMA ve premotor bölgenin her ikisi de unimodal motor asosiasyon alanları olarak tanımlanmaktadır. SMA, hareketlerin planlanması ve başlatılmasında öncelikle rol oynar ve karmaşık motor eylemleri koordine etmek ve sıralamakla sorumludur(228-230). Buna karşılık, premotor alan, hareketlerin hazırlanması ve gerçekleştirilmesinde rol oynar. Premotor alan eylemin başlatılmasına ilişkin, dışardan uyaran ile ilişkili düzenlemeyi yürütürken, SMA içsel, yani dış uyaran bağımsız motivasyonel süreçlerle ilişkili motor planı oluşturmaktaymış gibi durmaktadır(231). Pre-SMA'nın doğrudan elektriksel uyarımıyla maymunlarda(232) ve insanlarda(233) motor inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Motor planlama sırasında ve motor aktivite olmadan SMA'da beyin kan akımı değişikliklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(228, 234).

OKB'de ERN yanıtlarında artış eğiliminin olduğu ve bu yanıtın not-just-right öznel deneyimi ile örtüşebileceği belirtilmiştir(110). ERN yanıt artışı özellikle yanıt inhibisyonu görevlerinde gözlenmiştir(111) ve preSMA'da artan aktivasyona denk geldiği de belirtilmiştir(112). Li ve ark. yaptıkları çalışmalarında SSRT uyguladıkları katılımcılarda yanıt inhibisyonunun hızlı olduğu bireylerde SMA aktivasyonunun da daha aktif olduğu bulgusu ile SMA'nın yanıt inhibisyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(235). Çalışmamızda rSMA ve lSMA'da musluğu kapatma kararı esnasında kontrol grubunda aktivite azalması gözlenirken, OKB grubunda ise aktivite artışı olduğu gözlenmiştir. OKB'li bireylerde gözlenen bu aktivite artışı içsel kopyanın oluşturulmaya çalışılmasına yönelik (bir bakıma kompulsiyonu inhibisyon yolu ile sonlandırmaya yönelik) bir çaba olarak düşünülebilir. KNM durumunda ise hem rSMA hem de lSMA'da kontrol grubunda gözlenen aktivite OKB grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Bu da OKB grubunda içsel kopyanın oluşturulamadığı ve sonucunda yeterli yıkama hissinin oluşturulamadığı (yani not-just-right deneyiminin hakim olduğu) şeklinde yorumlanabilir. Literatürde de OKB'li hastalarda davranışın bastırılması üzerindeki yetersiz inhibisyonu açıklayabilecek bir faktörün SMA'da aşırı aktivasyonla ilişkili olabileceği, çünkü, SMA'nın, yanıt kontrolünde rol alan subkortikal striatal bölgelerle geniş bağlantılara sahip olduğu belirtilmiştir(236). Kırkbir OKB, 17

OKB'li bireylerin kardeşleri ve 37 sağlıklı kontrolün dahil edildiği, yanıt inhibisyonunun FMRG ortamında SSRT ile değerlendirildiği bir çalışmada OKB ve OKB'li bireylerin kardeşleri başarılı yanıt inhibisyonu sırasında preSMA'da hiperaktivite göstermişlerdir. Yazarlar bunun sonucunda preSMA'da gözlenen bu aktivasyon artışının OKB'nin nörokognitif bir endofenotipi olabileceği ve muhtemelen preSMA'da etkisiz nöral işleme ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır(237).

SMA'nın anatomik ve işlevsel olarak bağlantılara sahip olduğu ve dolayısıyla SMA'nın bir uzantısı olarak sayılabilecek ek göz alanının (SEF, supplementary eye fields) aslında göz hareketlerinin üretilip üretilmeyeceğini kontrol etme yeteneğine sahip olmadığı yani, SEF'in göz hareketi seçiminde doğrudan bir rol oynayamayacağı belirtilmiştir. Sakkadın üretilmesine yönelik nihai karar, FEF ve SC gibi primer göz hareketi bölgeleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, SEF, sadece motor yapıların bu primer seçim sürecinin modülasyonu yoluyla davranışın seçimini dolaylı olarak etkileyebilir. Anatomik çalışmalar, SEF'nin, doğrudan göz hareketini kontrol eden FEF ve SC gibi göz hareketi bölgelerinde nöronal aktiviteyi etkileyebileceğini göstermektedir(238). Çalışmamızda bu nedenle grup görev etkisinde anlamlı aktivite saptanan FEF bölgesi de tartışılması gereken bulgularımız arasında yer almıştır. rSMA ve lSMA'daki aktivite bulgularımıza benzer şekilde, FEF'te de musluğu kapatma kararı alındığında OKB grubunda kontrol grubuna göre aktivasyon belirgin olarak daha fazla olarak bulundu. KNM durumunda ise OKB grubunda aktivasyon kontrol grubuna göre daha azdı. Bu bulgunun SMA'nın aslında bir parçası sayılabilecek SEF üzerinden FEF'e olan bağlantısının etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Maruyama ve ark.'nın motor öğrenmeyi FMRG ve 1H-MRS kullanarak inceledikleri çalışmalarında, GABA/glutamat oranının motor öğrenmede önemli olduğu vurgulanmıştır, ayrıca öğrenme sırasında M1'de (primer motor korteks) GABA düzeyinin düştüğünü ortaya koymuşlardır. Hız ve doğruluk gerektiren, zorluk düzeyi yüksek görevlerde motor planlamanın duyuşsal veriyle uyuşmama ihtimali artmaktadır. Bu durumda, GABA düzeyindeki düşme kortikal disinhibisyona işaret ediyor olabilir(239). Motor öğrenmede bilişsel fleksibilite için GABA/glutamat düşüklüğü gerekiyorsa, GABA düzeyinin yüksekliğinin esnekliği azaltıcı bir yönü olabileceği düşünülebilir. Burada literatürün işaret ettiği haliyle, GABA düzeyinin OKB'lerde düşüklüğü, çelişki oluşturuyor gibi durabilir. Çünkü OKB bilişsel fleksibilitenin düşük olduğu bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Maruyama ve ark'ın çalışmasının ana bulgularından birisi M1'de azalmış GABA/glutamat

oranının, fronto-parietal networkle yapılan uzak bağlantılarla ilişkili bir problem olarak tespit edilmesidir. Yazarlar sensori-motor şebekede GABA/glutamat oranının M1’de olduğu gibi bir ilişki göstermediğini ortaya koymuşlardır. Bu durum da OKB’de yapılan GABA’nın incelendiği 1H-MRS çalışmalarının motor öğrenme ve planlama ile ilişkili GABA’nın rolüne işaret eden çalışmalarla çelişmeyebileceğini öne sürmemize olanak verir.

Greenhouse ve ark.’ın yaptığı çalışmada planlanmış davranışın hızının M1 GABA düzeyiyle korele olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada 1H-MRS ile GABA düzeyleri ölçülmüştür. M1 dışında dorsal premotor bölge GABA düzeyine de bakılmıştır ve bu çalışmada bu bölge GABA düzeyi ile reaksiyon zamanı arasında ilişki saptanmamıştır. Yazarlar artmış GABA’nın artmış eksitabiliteye karşı kompanzasyon mekanizması olabileceğini vurgulamışlardır(240). Bu yorum, eylemin kontrolü için GABA artışı gerekliliğine işaret etmektedir. Bu durumda GABA planlanmış eylemin sonlandırılması için gerekiyor yorumu yapılabilir.

Draper ve ark.’nın Tourette bozukluklu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, motor tiklerin oluşumuyla güçlü bir şekilde ilişkili bir bölge olan SMA’daki GABA konsantrasyonlarının Tourette’li bireylerde paradoksal olarak yükseldiği ve bunun FMRG’daki aktivasyon ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, kontrol bölgelerindeki GABA konsantrasyonlarının, eşleştirilmiş bir kontrol grubununkinden farklı olmadığı gözlenmiştir. Kontrol bölgelerinde, SMA’da gözlenen GABA artışının gözlenmemesi ve SMA GABA düzeyinin M1 uyarılabilirliği ile ters korelasyon göstermesi ile yazarlar SMA’da GABA aracılığıyla ortaya çıkan tonik inhibisyon üzerinden tiklerin supresyonuna dönük bir sürecin işlemiş olabileceğini öne sürmüşlerdir(241).

Kompulsiyon oluşumu ile nörokimyasal belirteçlerin ilişkisinin incelendiği 7T 1H-MRS kullanılarak yapılan yakın tarihli bir çalışmada SMA’da GABA düzeyleri arasında OKB ve kontrol grubunda anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir(242). Çalışmamızda yukarıda belirtildiği hali ile GABA ile içsel kopya ilişkisi üzerinden GABA düzeylerinin OKB hastalarında daha düşük çıkacağı hipotez edilmiştir ancak Student-t testi ile yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında GABA düzeyleri açısından hiçbir bölgede anlamlı fark saptanmamıştır. Düşük MRG alan gücü, GABA’nın spektral pik noktalarını glutamat ve glisinden ayırmayı zorlaştırır ve bu nedenle OKB’deki GABA konsantrasyonlarını ölçmek için yeterince hassas olmayabilir. GABA açısından halihazırda tespit edilmesi zor olan bir

metabolitin azalmasını tespit etmenin zorluğuna ayrıca dikkat edilmelidir. Literatür incelendiğinde şimdiye kadarki 1H-MRS çalışmalarının çoğunda, OKB'li hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında GABA açısından grup farklılıklarına dair ikna edici kanıtların saptanamadığı görülmektedir. Çoğu 1H-MRS çalışmasının katılımcı sayısının görece az olması, ayrıca, bu çalışmalarda 1H-MRS verileri daha düşük manyetik alan şiddetleri (1.5-3 T) kullanılarak elde edilmesi sonucunda GABA'yı doğru bir şekilde ölçmek veya kaudat nükleus ile putameni bölgesel olarak ayırmak mümkün olmamış olabilir. Bu nedenle, tercihen ultra yüksek alan güçlü tarayıcılarda ($\geq 7T$) spektroskopi kullanılarak OKB'de daha düşük GABA konsantrasyonlarının gösterilmesi uygun olabilir.

Grup görev etkileşiminin gözlemlendiği SMA bölgelerindeki GABA düzeyleri bu bölgelerdeki %SC değerleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir (Tablo 4.6. ve Tablo 4.7.). Özellikle sağ SMA'da KNM %SC değeri ile pozitif ve sağ SMA'da KPM %SC değeri ile negatif ilişki gösteriyor olması önemlidir. GABA, Sol SMA'da ise KPM %SC değeri ile pozitif ilişki gösteriyor olarak bulunmuştur. Grup görev etkileşiminin gözlemlendiği SMA bölgelerindeki KPM görevine ait %SC değeri ile YBOKÖ ve toplam kapatma süresi (TKF) anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.). Tüm bu bulgular ışığında, kapatmanın, yani eylemin sonlandırılmasının sağ SMA'daki GABA düzeyi ile ilişkili olduğu, burada GABA düzeyi azaldığında kapatmak için tekrar tekrar uğraşıldığı (rSMA KNM aktivitesi ile GABA düzeyi pozitif korele) öne sürülebilir. Her ne kadar anlamlılık düzeyine varmasa da OKB grubunda GABA düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2.). İçsel kopyanın eylemin motor sistemdeki bir temsili olduğu bilgisi üzerinden; süren eylemin (yıkama), ardından gelen eylemin (musluğu kapatma) içsel kopyası tarafından baskılandığı ve burada GABA'nın temel önem gösterdiği, OKB'de bu azalmanın tekrar tekrar oluşturulan kapatma kopyasının yeterli etki oluşturana kadar sürdüğü söylenebilir.

Aktivite alanlarının tümünde ROI analizleri yapılmasına gerek görülmemiştir. Burada araştırmanın merkezi sorusu bağlamında SMA ve bazal gangliyon anlamlı aktiviteleri ile bu bölgelerdeki GABA düzeyleri ve bunların klinik ve paradigmaya ait davranış verileri ile ilişkisine odaklanılmıştır. Şu ana kadarki FMRG verilerinden yapılan grup analizinde anlamlı bazal gangliyon aktivitesine rastlanmamıştır. Burada grubun büyümesinin sonuçları beklenmektedir. Eğer, anlamlı aktivite saptanmazsa o zaman sferik

bazal gangliyon ROI bölgesi tanımlanıp analizler, bazal gangliyonlar için bu doğrultuda yürütülecektir.



KAYNAKLAR

1. Sasson Y, Zohar J, Chopra M, Lustig M, Iancu I, Hendler T. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 12:7-10.
2. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc. 2013;21.
3. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*. 2000;28(2):343-7.
4. Gillan CM, Robbins TW, Sahakian BJ, van den Heuvel OA, van Wingen G. The role of habit in compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(5):828-40.
5. Hinds AL, Woody EZ, Van Ameringen M, Schmidt LA, Szechtman H. When too much is not enough: obsessive-compulsive disorder as a pathology of stopping, rather than starting. *PLoS One*. 2012;7(1):e30586.
6. Zor R, Szechtman H, Hermesh H, Fineberg NA, Eilam D. Manifestation of incompleteness in obsessive-compulsive disorder (OCD) as reduced functionality and extended activity beyond task completion. *PLoS One*. 2011;6(9):e25217.
7. de Haas R, Nijdam A, Westra TA, Kas MJ, Westenberg HG. Behavioral pattern analysis and dopamine release in quinpirole-induced repetitive behavior in rats. *J Psychopharmacol*. 2011;25(12):1712-9.
8. Berrios GE. Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Compr Psychiatry*. 1989;30(4):283-95.
9. Esquirol É. Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal: Tircher; 1838.
10. Morel B-A. Du délire émotif, névrose du système nerveux ganglionnaire viscéral: P. Asselin; 1866.
11. Freud S. Collected papers.(5 vols.). 1959.
12. Janet P. Les obsessions et la psychasthénie: Félix Alcan; 1919.

13. Birliği AP. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, üçüncü baskı (DSM-III). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington Çeviren E Köroğlu, Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1980.
14. Birliği AP. Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı. Dördüncü Baskı (DSM-IV)(Çev ed: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara. 1995.
15. Aldan D. Amerikan psikiyatri birliği, ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı. DSM-5-5. baskı), Tanı ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu, E ...; 2014.
16. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(12):1094-9.
17. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağliğı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiitimi ve ruh sağliğı hizmeti kullanımı sonuçları. Ankara: TC Sağliğ Bakanlığı. 1998:77-98.
18. Selvi Y, Beşiroğlu L, Akbaba AT, Aydın A, Özbebit Ö, Atli A, et al. Van II Merkezi Lise Son Sınıf Öğrencilerinde Obsesif Kompulsif Bozukluk Yaygınlığı. Klinik Psikiyatri Dergisi. 2010;13(1):5-13.
19. Ertan T. Psikiyatrik bozuklukların epidemiyolojisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008;62:25-30.
20. Kaplan BJ. Kaplan and sadock's synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/clinical psychiatry. Tijdschrift voor Psychiatrie. 2016;58(1):78-9.
21. Kolada J, Bland R, Newman S. Obsessive-compulsive disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1994;89:24-35.
22. Foa EB, Kozak MJ. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. The American journal of psychiatry. 1995.
23. Tükel R, Polat A, Genç A, Bozkurt O, Atli H. Gender-related differences among Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. Comprehensive psychiatry. 2004;45(5):362-6.

24. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-63.
25. 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.
26. Tükel R, Demet M, Topçuoğlu V. Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. *Anksiyete Bozuklukları* (Eds R Tükel, T Alkın). 2006;284:290.
27. McKay D, Abramowitz JS, Calamari JE, Kyrios M, Radomsky A, Sookman D, et al. A critical evaluation of obsessive-compulsive disorder subtypes: Symptoms versus mechanisms. *Clinical psychology review*. 2004;24(3):283-313.
28. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 2007.
29. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
30. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
31. Tükel R, Polat A, Özdemir Ö, Aksüt D, Türksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2002;43(3):204-9.
32. Ivarsson T, Valderhaug R. Symptom patterns in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behaviour Research and Therapy*. 2006;44(8):1105-16.
33. Dell'Osso B, Benatti B, Oldani L, Spagnolin G, Altamura AC. Differences in duration of untreated illness, duration, and severity of illness among clinical phenotypes of obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2015;20(5):474-8.
34. Tükel R, M.M.D. Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2017.
35. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Services*. 2003;54(8):1111-8.

36. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl:11-7.
37. Öst L-G, Havnen A, Hansen B, Kvale G. Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014. *Clinical psychology review*. 2015;40:156-69.
38. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(2):269-76.
39. Lack CW. Obsessive-compulsive disorder: Evidence-based treatments and future directions for research. *World J Psychiatry*. 2012;2(6):86-90.
40. Ponniah K, Magiati I, Hollon SD. An update on the efficacy of psychological treatments for obsessive-compulsive disorder in adults. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders*. 2013;2(2):207-18.
41. Greist JH, Jefferson JW. Obsessive-compulsive disorder. *Focus*. 2007;5(3):283-98.
42. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(8):999-1006.
43. Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biological psychiatry*. 1987;22(6):667-87.
44. Zohar J, Kennedy JL, Hollander E, Koran LM. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 14):18-21.
45. Hollander E, Kaplan A, Allen A, Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2000;23(3):643-56.
46. Sullivan R, Talangbayan H, Einat H, Szechtman H. Effects of quinpirole on central dopamine systems in sensitized and non-sensitized rats. *Neuroscience*. 1998;83(3):781-9.
47. Karşlıoğlu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*. 2007;10(3):3-13.

48. Işıklı S, Gönül A. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal Psychiatry-Special Topics. 2012;5(3):24-32.
49. Rosenberg DR, MacMASTER FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2000;39(9):1096-103.
50. Rosenberg DR, MacMillan SN, Moore GJ. Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in paediatric obsessive-compulsive disorder. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2001;4(2):179-90.
51. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. Pharmacology & therapeutics. 2011;132(3):314-32.
52. Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. Archives of general psychiatry. 2005;62(2):182-9.
53. Mahjani B, Bey K, Boberg J, Burton C. Genetics of obsessive-compulsive disorder. Psychological Medicine. 2021.
54. Monzani B, Rijsdijk F, Harris J, Mataix-Cols D. The structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-5 obsessive-compulsive spectrum disorders. JAMA psychiatry. 2014;71(2):182-9.
55. Mataix-Cols D, Boman M, Monzani B, Rück C, Serlachius E, Långström N, et al. Population-based, multigenerational family clustering study of obsessive-compulsive disorder. JAMA psychiatry. 2013;70(7):709-17.
56. Mak L, Streiner DL, Steiner M. Is serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) allele status a predictor for obsessive-compulsive disorder? A meta-analysis. Archives of women's mental health. 2015;18(3):435-45.
57. Arnold P, Askland K, Barlassina C, Bellodi L, Bienvenu O, Black D. International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS) Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. Mol Psychiatry. 2018;23:1181-8.

58. Smit DJ, Cath D, Zilhão NR, Ip HF, Denys D, den Braber A, et al. Genetic meta-analysis of obsessive–compulsive disorder and self-report compulsive symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2020;183(4):208-16.
59. Burton CL, Lemire M, Xiao B, Corfield EC, Erdman L, Bralten J, et al. Genome-wide association study of pediatric obsessive-compulsive traits: shared genetic risk between traits and disorder. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):1-10.
60. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(1):110-2.
61. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(2):281-3.
62. Kalueff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM, Fentress JC. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016;17(1):45-59.
63. Astrakas LG, Argyropoulou MI. Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatric radiology*. 2010;40:1857-67.
64. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*. 2001;14(6):1238-43.
65. Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive–compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2014;68(8):587-605.
66. Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 2009;65(1):75-83.
67. Kim J-J, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, et al. Grey matter abnormalities in obsessive–compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(4):330-4.

68. Van Den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*. 2009;132(4):853-68.
69. Togao O, Yoshiura T, Nakao T, Nabeyama M, Sanematsu H, Nakagawa A, et al. Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2010;184(1):29-37.
70. de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2014;171(3):340-9.
71. Hoexter MQ, de Souza Duran FL, D'alcante CC, Dougherty DD, Shavitt RG, Lopes AC, et al. Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):734-45.
72. Hirose M, Hirano Y, Nemoto K, Sutoh C, Asano K, Miyata H, et al. Relationship between symptom dimensions and brain morphology in obsessive-compulsive disorder. *Brain Imaging Behav*. 2017;11(5):1326-33.
73. Kodancha PG, Shivakumar V, Jose D, Venkatasubramanian G, Reddy YCJ, Narayanaswamy JC. Gray matter volume abnormalities and clinical correlates in OCD with exclusive washing dimension. *Asian J Psychiatr*. 2020;54:102343.
74. Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Tomita M, et al. Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study based on dimensional assessment. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2015;69(7):411-21.
75. Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, et al. White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(7):782-90.
76. Koch K, Wagner G, Schachtzabel C, Schultz CC, Straube T, Güllmar D, et al. White matter structure and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(2):264-70.

77. Hazari N, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G. Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. *Indian journal of psychiatry*. 2019;61(Suppl 1):S9.
78. Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, et al. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2000;99(1):15-27.
79. Parmar A, Sarkar S. Neuroimaging Studies in Obsessive Compulsive Disorder: A Narrative Review. *Indian J Psychol Med*. 2016;38(5):386-94.
80. Ho Pian KL, van Megen HJ, Ramsey NF, Mandl R, van Rijk PP, Wynne HJ, et al. Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine. *Psychiatry Res*. 2005;138(2):89-97.
81. Jaspers-Fayer F, Lin SY, Chan E, Ellwyn R, Lim R, Best J, et al. Neural correlates of symptom provocation in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage Clin*. 2019;24:102034.
82. De Putter LM, Van Yper L, Koster EH. Obsessions and compulsions in the lab: A meta-analysis of procedures to induce symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Clinical Psychology Review*. 2017;52:137-47.
83. Roh D, Chang J-G, Yoo S, Shin J, Kim C-H. Modulation of error monitoring in obsessive-compulsive disorder by individually tailored symptom provocation. *Psychological medicine*. 2017;47(12):2071-80.
84. Mataix-Cols D, Lawrence NS, Wooderson S, Speckens A, Phillips ML. The Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set: Validation of a standardized paradigm for symptom-specific provocation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 2009;168(3):238-41.
85. Rus OG, Reess TJ, Wagner G, Zimmer C, Zaudig M, Koch K. Functional and structural connectivity of the amygdala in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage: Clinical*. 2017;13:246-55.
86. Viol K, Aas B, Kastinger A, Kronbichler M, Schöller H, Reiter EM, et al. Individual OCD-provoking stimuli activate disorder-related and self-related neuronal networks in fMRI. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2019;283:135-44.

87. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(7):595-606.
88. Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2000;34(4-5):317-24.
89. Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, et al. Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 2003;54(7):751-6.
90. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*. 2005;57(8):901-10.
91. Phillips ML, Marks I, Senior C, Lythgoe D, O'DWYER A-M, Meehan O, et al. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychological medicine*. 2000;30(5):1037-50.
92. 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.
93. Morgiève M, N'Diaye K, Haynes WI, Granger B, Clair AH, Pelissolo A, et al. Dynamics of psychotherapy-related cerebral haemodynamic changes in obsessive compulsive disorder using a personalized exposure task in functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*. 2014;44(7):1461-73.
94. Baioui A, Pilgramm J, Merz CJ, Walter B, Vaitl D, Stark R. Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:143.
95. Jung K, Ku J, Kim SJ, Lee H, Kim KR, An SK, et al. Distinct functional connectivity of limbic network in the washing type obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;53:149-55.

96. Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, et al. Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;40:160-6.
97. Ravindran A, Richter M, Jain T, Ravindran L, Rector N, Farb N. Functional connectivity in obsessive-compulsive disorder and its subtypes. *Psychological Medicine*. 2020;50(7):1173-81.
98. Via E, Cardoner N, Pujol J, Alonso P, Lopez-Sola M, Real E, et al. Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;204(1):61-8.
99. An S, Mataix-Cols D, Lawrence N, Wooderson S, Giampietro V, Speckens A, et al. To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry*. 2009;14(3):318-31.
100. Agarwal SM, Jose D, Baruah U, Shivakumar V, Kalmady SV, Venkatasubramanian G, et al. Neurohemodynamic correlates of washing symptoms in obsessive-compulsive disorder: A pilot fMRI study using symptom provocation paradigm. *Indian journal of psychological medicine*. 2013;35(1):67-74.
101. Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG. Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological science*. 2000;11(1):1-6.
102. Pitman RK. A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Comprehensive psychiatry*. 1987;28(4):334-43.
103. Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2005;24(2):495-503.
104. Szechtman H, Woody E. Obsessive-compulsive disorder as a disturbance of security motivation. *Psychological review*. 2004;111(1):111.
105. Leckman JF, Grice DE, Barr LC, de Vries AL, Martin C, Cohen DJ, et al. Tic-related vs. non-tic-related obsessive compulsive disorder. *Anxiety*. 1994;1(5):208-15.
106. Coles ME, Frost RO, Heimberg RG, Rhéaume J. "Not just right experiences": perfectionism, obsessive-compulsive features and general psychopathology. *Behaviour research and therapy*. 2003;41(6):681-700.

107. Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J, et al. Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2016;73(8):815-25.
108. Norman LJ, Taylor SF, Liu Y, Radua J, Chye Y, De Wit SJ, et al. Error processing and inhibitory control in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis using statistical parametric maps. *Biological Psychiatry*. 2019;85(9):713-25.
109. Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1991;78(6):447-55.
110. Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects. *Neuron*. 2019;102(1):27-47.
111. Mathews CA, Perez VB, Delucchi KL, Mathalon DH. Error-related negativity in individuals with obsessive-compulsive symptoms: toward an understanding of hoarding behaviors. *Biological Psychology*. 2012;89(2):487-94.
112. Grützmann R, Endrass T, Kaufmann C, Allen E, Eichele T, Kathmann N. Presupplementary motor area contributes to altered error monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 2016;80(7):562-71.
113. Morein-Zamir S, Voon V, Dodds CM, Sule A, van Niekerk J, Sahakian BJ, et al. Divergent subcortical activity for distinct executive functions: stopping and shifting in obsessive compulsive disorder. *Psychological medicine*. 2016;46(4):829-40.
114. Stern ER, Welsh RC, Gonzalez R, Fitzgerald KD, Abelson JL, Taylor SF. Subjective uncertainty and limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder. *Human brain mapping*. 2013;34(8):1956-70.
115. de Vries FE, de Wit SJ, Cath DC, van der Werf YD, van der Borden V, van Rossum TB, et al. Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 2014;76(11):878-87.
116. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, et al. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2009;66(11):1189-200.

117. Liu J, Cao L, Li H, Gao Y, Bu X, Liang K, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;104574.
118. Calzà J, Gürsel DA, Schmitz-Koep B, Bremer B, Reinholz L, Berberich G, et al. Altered cortico–striatal functional connectivity during resting state in obsessive–compulsive disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:319.
119. Vaghi MM, Vértes PE, Kitzbichler MG, Apergis-Schoute AM, van der Flier FE, Fineberg NA, et al. Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biol Psychiatry*. 2017;81(8):708-17.
120. Vester EL, de Joode NT, Vriend C, Pouwels PJ, van den Heuvel OA. Little evidence for neurometabolite alterations in obsessive-compulsive disorder-A systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies at 3 Tesla. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. 2020;25:100523.
121. Gnanavel S, Sharan P, Khandelwal S, Sharma U, Jagannathan NR. Neurochemicals measured by 1 H-MR spectroscopy: putative vulnerability biomarkers for obsessive compulsive disorder. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2014;27:407-17.
122. Li Y, Zhang CC, Weidacker K, Zhang Y, He N, Jin H, et al. Investigation of anterior cingulate cortex gamma-aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in obsessive-compulsive disorder using magnetic resonance spectroscopy. *BMC psychiatry*. 2019;19(1):1-9.
123. Simpson HB, Shungu DC, Bender J, Mao X, Xu X, Slifstein M, et al. Investigation of cortical glutamate–glutamine and γ -aminobutyric acid in obsessive–compulsive disorder by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(12):2684-92.
124. Zhang Z, Fan Q, Bai Y, Wang Z, Zhang H, Xiao Z. Brain Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) concentration of the prefrontal lobe in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder: a research of magnetic resonance spectroscopy. *Shanghai archives of psychiatry*. 2016;28(5):263.

125. Brennan BP, Jensen JE, Perriello C, Pope Jr HG, Jenike MA, Hudson JI, et al. Lower posterior cingulate cortex glutathione levels in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging*. 2016;1(2):116-24.
126. Biria M, Cantonas L-M, Banca P. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) and positron emission tomography (PET) imaging in obsessive-compulsive disorder. *The Neurobiology and Treatment of OCD: Accelerating Progress*. 2021:231-68.
127. Abramovitch A, Abramowitz JS, Mittelman A. The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(8):1163-71.
128. Benzina N, Mallet L, Burguière E, N'diaye K, Pelissolo A. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Current psychiatry reports*. 2016;18(9):1-11.
129. Rajender G, Bhatia M, Kanwal K, Malhotra S, Singh T, Chaudhary D. Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011;124(2):152-61.
130. Kashyap H, Kumar JK, Kandavel T, Reddy YJ. Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: are executive functions the key deficit? *Comprehensive Psychiatry*. 2013;54(5):533-40.
131. Spalletta G, Piras F, Fagioli S, Caltagirone C, Piras F. Brain microstructural changes and cognitive correlates in patients with pure obsessive compulsive disorder. *Brain and Behavior*. 2014;4(2):261-77.
132. Rao NP, Reddy YJ, Kumar KJ, Kandavel T, Chandrashekar C. Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(6):1574-9.
133. Lennertz L, Rampacher F, Vogeley A, Schulze-Rauschenbach S, Pukrop R, Ruhrmann S, et al. Antisaccade performance in patients with obsessive-compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2012;262(7):625-34.

134. Schmidtke K, Schorb A, Winkelmann G, Hohagen F. Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 1998;43(9):666-73.
135. Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L, Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2000;69(2):101-7.
136. Savage CR, Rauch SL. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(7):1182-.
137. Shin N, Lee T, Kim E, Kwon J. Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2014;44(6):1121-30.
138. Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research*. 1995;58(1):37-43.
139. Boone KB, Ananth J, Philpott L, Kaur A, Djenderedjian A. Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1991;4(2):96-109.
140. Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N, Nahas GE, Dawla ASE, Sayed M, et al. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000;101(4):281-5.
141. Tükel R, Gürvit H, Ertekin BA, Oflaz S, Ertekin E, Baran B, et al. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(2):167-75.
142. Hartston HJ, Swerdlow NR. Visuospatial priming and stroop performance in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*. 1999;13(3):447.
143. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*. 2014;5:772.
144. Snyder HR, Kaiser RH, Warren SL, Heller W. Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. *Clinical Psychological Science*. 2015;3(2):301-30.

145. Cavedini P, Cisima M, Riboldi G, D'Annuncci A, Bellodi L. A neuropsychological study of dissociation in cortical and subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder by Tower of Hanoi task. *Brain and cognition*. 2001;46(3):357-63.
146. Cavedini P, Riboldi G, D'Annuncci A, Belotti P, Cisima M, Bellodi L. Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*. 2002;40(2):205-11.
147. Nielen M, Veltman D, De Jong R, Mulder G, Den Boer J. Decision making performance in obsessive compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2002;69(1-3):257-60.
148. Watkins LH, Sahakian BJ, Robertson MM, Veale DM, Rogers RD, Pickard KM, et al. Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine*. 2005;35(4):571-82.
149. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biological psychiatry*. 1998;43(5):348-57.
150. Nielen M, Den Boer J. Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychological medicine*. 2003;33(5):917-25.
151. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci*. 2014;17(8):1022-30.
152. Shipp S. The functional logic of corticostriatal connections. *Brain Struct Funct*. 2017;222(2):669-706.
153. Seidler RD, Noll DC, Thiers G. Feedforward and feedback processes in motor control. *Neuroimage*. 2004;22(4):1775-83.
154. Ghez C, Hening W, Gordon J. Organization of voluntary movement. *Curr Opin Neurobiol*. 1991;1(4):664-71.
155. Shadmehr R, Smith MA, Krakauer JW. Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual review of neuroscience*. 2010;33:89-108.

156. Lang CE, Bastian AJ. Cerebellar subjects show impaired adaptation of anticipatory EMG during catching. *Journal of neurophysiology*. 1999;82(5):2108-19.
157. von Holst E, Mittelstaedt H. Das reafferenzprinzip [The reafference principle]. *Naturwissenschaften*. 1950;37(20):464-76.
158. Fukutomi M, Carlson BA. A history of corollary discharge: contributions of mormyrid weakly electric fish. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2020;14:42.
159. Sperry RW. Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *Journal of comparative and physiological psychology*. 1950;43(6):482.
160. Sun LD, Goldberg ME. Corollary discharge and oculomotor proprioception: cortical mechanisms for spatially accurate vision. *Annual review of vision science*. 2016;2:61-84.
161. Subramanian D, Alers A, Sommer MA. Corollary discharge for action and cognition. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2019;4(9):782-90.
162. Poletti M, Gebhardt E, Raballo A. Along the fringes of Agency: neurodevelopmental account of the obsessive mind. *CNS spectrums*. 2022;27(5):557-60.
163. Latash ML. Efference copy in kinesthetic perception: a copy of what is it? *Journal of neurophysiology*. 2021;125(4):1079-94.
164. Haarmeier T, Thier P, Repnow M, Petersen D. False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature*. 1997;389(6653):849-52.
165. Pynn LK, DeSouza JF. The function of efference copy signals: implications for symptoms of schizophrenia. *Vision research*. 2013;76:124-33.
166. Burke M, Clarke J, Hedley J. Effect of retinal and/or extra-retinal information on age in memory-guided saccades. *Experimental brain research*. 2010;205:87-94.
167. Bridgeman B. A review of the role of efference copy in sensory and oculomotor control systems. *Annals of biomedical engineering*. 1995;23:409-22.
168. Gonzalez C, Burke M. The brain uses efference copy information to optimise spatial memory. *Experimental brain research*. 2013;224:189-97.
169. Zimmermann E, Ghio M, Pergola G, Koch B, Schwarz M, Bellebaum C. Separate and overlapping functional roles for efference copies in the human thalamus. *Neuropsychologia*. 2020;147:107558.

170. Sommer MA, Wurtz RH. A pathway in primate brain for internal monitoring of movements. *Science*. 2002;296(5572):1480-2.
171. Cavanaugh J, Berman RA, Joiner WM, Wurtz RH. Saccadic Corollary Discharge Underlies Stable Visual Perception. *J Neurosci*. 2016;36(1):31-42.
172. Blakemore S-J, Wolpert DM, Frith CD. Abnormalities in the awareness of action. *Trends in cognitive sciences*. 2002;6(6):237-42.
173. Haggard P, Whitford B. Supplementary motor area provides an efferent signal for sensory suppression. *Cognitive Brain Research*. 2004;19(1):52-8.
174. Bays PM, Wolpert DM, Flanagan JR. Perception of the consequences of self-action is temporally tuned and event driven. *Current Biology*. 2005;15(12):1125-8.
175. Blakemore S-J, Frith CD, Wolpert DM. Spatio-temporal prediction modulates the perception of self-produced stimuli. *Journal of cognitive neuroscience*. 1999;11(5):551-9.
176. Kilteni K, Houborg C, Ehrsson HH. Rapid learning and unlearning of predicted sensory delays in self-generated touch. *Elife*. 2019;8:e42888.
177. Bays PM, Wolpert DM. Computational principles of sensorimotor control that minimize uncertainty and variability. *The Journal of physiology*. 2007;578(2):387-96.
178. Blakemore S-J, Wolpert D, Frith C. Why can't you tickle yourself? *Neuroreport*. 2000;11(11):R11-R6.
179. Kilteni K, Engeler P, Ehrsson HH. Efference copy is necessary for the attenuation of self-generated touch. *IScience*. 2020;23(2):100843.
180. Ford JM, Mathalon DH. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations? *International Journal of Psychophysiology*. 2005;58(2-3):179-89.
181. Aliu SO, Houde JF, Nagarajan SS. Motor-induced suppression of the auditory cortex. *J Cogn Neurosci*. 2009;21(4):791-802.
182. Brumberg JS, Pitt KM. Motor-Induced Suppression of the N100 Event-Related Potential During Motor Imagery Control of a Speech Synthesizer Brain-Computer Interface. *J Speech Lang Hear Res*. 2019;62(7):2133-40.

183. Niziolek CA, Nagarajan SS, Houde JF. What does motor efference copy represent? Evidence from speech production. *J Neurosci.* 2013;33(41):16110-6.
184. Murakami S, Okada Y. Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. *J Physiol.* 2006;575(Pt 3):925-36.
185. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(4):312-24.
186. Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(4):335-44.
187. Beckstead RM. Long collateral branches of substantia nigra pars reticulata axons to thalamus, superior colliculus and reticular formation in monkey and cat. Multiple retrograde neuronal labeling with fluorescent dyes. *Neuroscience.* 1983;10(3):767-79.
188. Swanson LW. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res.* 2000;886(1-2):113-64.
189. Grillner S, Robertson B. The basal ganglia downstream control of brainstem motor centres--an evolutionarily conserved strategy. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;33:47-52.
190. Reiner A, Hart NM, Lei W, Deng Y. Corticostriatal projection neurons - dichotomous types and dichotomous functions. *Front Neuroanat.* 2010;4:142.
191. Deng Y, Lanciego J, Kerkerian-Le-Goff L, Coulon P, Salin P, Kachidian P, et al. Differential organization of cortical inputs to striatal projection neurons of the matrix compartment in rats. *Front Syst Neurosci.* 2015;9:51.
192. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):205-20.
193. Gentsch A, Schütz-Bosbach S, Endrass T, Kathmann N. Dysfunctional forward model mechanisms and aberrant sense of agency in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2012;71(7):652-9.
194. Bridgeman B. Efference copy and its limitations. *Computers in biology and medicine.* 2007;37(7):924-9.
195. Krekelberg B. Saccadic suppression. *Current Biology.* 2010;20(5):R228-R9.

196. Matin E. Saccadic suppression: a review and an analysis. *Psychological bulletin*. 1974;81(12):899.
197. Khayrullina G, Moiseeva V, Martynova O. Specific Aspects of Eye Movement Reactions as Markers of Cognitive Control Disorders in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Современные технологии в медицине*. 2022;14(2 (eng)):80-95.
198. Hutton SB. Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and cognition*. 2008;68(3):327-40.
199. Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements: Contemporary Neurology; 2015.
200. Farber RH, Swerdlow NR, Clementz BA. Saccadic performance characteristics and the behavioural neurology of Tourette's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;66(3):305-12.
201. Kennard C. Disorders of higher gaze control. *Handbook of clinical neurology*. 2011;102:379-402.
202. Bekkering H, Adam JJ, Kingma H, Huson A, Whiting H. Reaction time latencies of eye and hand movements in single-and dual-task conditions. *Experimental brain research*. 1994;97:471-6.
203. Fischer B. Express saccades in man and monkey. *Progress in Brain Research*. 1986;64:155-60.
204. Rommelse NN, Van der Stigchel S, Sergeant JA. A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry. *Brain and cognition*. 2008;68(3):391-414.
205. Abel LA, Ziegler AS. Smooth pursuit eye movements in schizophrenics—What constitutes quantitative assessment? *Biological Psychiatry*. 1988;24(7):747-61.
206. Smyrnis N. Metric issues in the study of eye movements in psychiatry. *Brain and cognition*. 2008;68(3):341-58.
207. FUKUSHIMA J, AKAO T, TAKEICHI N, KANEKO CR, FUKUSHIMA K. Involvement of the Frontal Oculomotor Areas in Developmental Compensation for the Directional Asymmetry in Smooth-Pursuit Eye Movements in Young Primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1004(1):451-6.

208. Fukushima J, Akao T, Kurkin S, Kaneko CR, Fukushima K. The vestibular-related frontal cortex and its role in smooth-pursuit eye movements and vestibular-pursuit interactions. *Journal of Vestibular Research*. 2006;16(1-2):1-22.
209. Ettinger U, Antonova E, Crawford TJ, Mitterschiffthaler MT, Goswami S, Sharma T, et al. Structural neural correlates of prosaccade and antisaccade eye movements in healthy humans. *Neuroimage*. 2005;24(2):487-94.
210. Hallett P. Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision research*. 1978;18(10):1279-96.
211. Zhang M, Barash S. Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature*. 2000;408(6815):971-5.
212. Luna B, Velanova K, Geier CF. Development of eye-movement control. *Brain and cognition*. 2008;68(3):293-308.
213. Hutton SB, Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*. 2006;43(3):302-13.
214. McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain and cognition*. 2008;68(3):255-70.
215. Schaeffer DJ, Amlung MT, Li Q, Krafft CE, Austin BP, Dyckman KA, et al. Neural correlates of behavioral variation in healthy adults' antisaccade performance. *Psychophysiology*. 2013;50(4):325-33.
216. Maruff P, Purcell R, Tyler P, Pantelis C, Currie J. Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine*. 1999;29(6):1377-85.
217. Rosenberg DR, Averbach DH, O'Hearn KM, Seymour AB, Birmaher B, Sweeney JA. Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54(9):831-8.
218. Damiou A, Apostolakis S, Thrapsanioti E, Theleritis C, Smyrnis N. Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology*. 2016;53(6):796-805.

219. Hu Y, Liao R, Chen W, Kong X, Liu J, Liu D, et al. Investigating behavior inhibition in obsessive-compulsive disorder: Evidence from eye movements. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2020;61(5):634-41.
220. Spengler D, Trillenberg P, Sprenger A, Nagel M, Kordon A, Junghanns K, et al. Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*. 2006;143(1):77-88.
221. Karamustafalıoğlu K, Üçışık A, Ulusoy M, Erkmen H. Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Bursa Savaş Ofset*. 1993;86.
222. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, Işcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(4):251-9.
223. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998;9(2):114-7.
224. Nalçacı E, Kalaycıoğlu C, Güneş E, Çiçek M. [Reliability and validity of a handedness questionnaire]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2002;13(2):99-106.
225. Wurtz RH. Corollary discharge contributions to perceptual continuity across saccades. *Annual review of vision science*. 2018;4:215-37.
226. Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral cortex*. 1996;6(3):342-53.
227. Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Current opinion in neurobiology*. 2001;11(6):663-72.
228. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of neurophysiology*. 1980;43(1):118-36.
229. Orgogozo J, Larsen B. Activation of the supplementary motor area during voluntary movement in man suggests it works as a supramotor area. *Science*. 1979;206(4420):847-50.

230. Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, et al. Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain*. 1993;116(6):1387-98.
231. Ninomiya T, Inoue K-i, Hoshi E, Takada M. Layer specificity of inputs from supplementary motor area and dorsal premotor cortex to primary motor cortex in macaque monkeys. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18230.
232. Isoda M, Hikosaka O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature neuroscience*. 2007;10(2):240-8.
233. Fried I, Katz A, McCarthy G, Sass KJ, Williamson P, Spencer SS, et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *Journal of Neuroscience*. 1991;11(11):3656-66.
234. Lotze M, Montoya P, Erb M, Hülsmann E, Flor H, Klose U, et al. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *Journal of cognitive neuroscience*. 1999;11(5):491-501.
235. Li C-sR, Huang C, Constable RT, Sinha R. Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *Journal of Neuroscience*. 2006;26(1):186-92.
236. Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(8):946-55.
237. de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, et al. Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *American journal of psychiatry*. 2012;169(10):1100-8.
238. Stuphorn V. The role of supplementary eye field in goal-directed behavior. *Journal of Physiology-Paris*. 2015;109(1-3):118-28.
239. Maruyama S, Fukunaga M, Sugawara SK, Hamano YH, Yamamoto T, Sadato N. Cognitive control affects motor learning through local variations in GABA within the primary motor cortex. *Scientific Reports*. 2021;11(1):18566.

240. Greenhouse I, King M, Noah S, Maddock RJ, Ivry RB. Individual differences in resting corticospinal excitability are correlated with reaction time and GABA content in motor cortex. *Journal of Neuroscience*. 2017;37(10):2686-96.
241. Draper A, Stephenson MC, Jackson GM, Pépés S, Morgan PS, Morris PG, et al. Increased GABA contributes to enhanced control over motor excitability in Tourette syndrome. *Current Biology*. 2014;24(19):2343-7.
242. Biria M, Banca P, Healy MP, Keser E, Sawiak SJ, Rodgers CT, et al. Cortical glutamate and GABA are related to compulsive behaviour in individuals with obsessive compulsive disorder and healthy controls. *Nature Communications*. 2023;14(1):3324.



EK 1: Sosyodemografik veri formu

Olgu Veri Kayıt Formu

Araştırmacı adı soyadı:.....

Tarih:..../..../

20..

Katılımcının

Niteliği : Hasta ____ Sağlıklı gönüllü ____ Dosya no:

Adı- soyadı:Adresi:.....

Yaşadığı Bölge: Şehir:.... İlçe:..... Kasaba:..... Köy:.....

Cinsiyeti 1. Erkek () 2. Kadın ()

Doğum tarihi Yaşı

Telefon: Ev/İş..... Cep

Meslek..... İş durumu: Son 6 aydır 1. Çalışıyor () 2.Çalışmıyor ()

Öğrenim Durumu : 1. Okur- yazar değil () 2. İlköğretim () 3. Lise () 4. Yüksekokul

Toplam Eğitim Yılı yıl

Medeni durum: 1.Evli() 2. Bekar () 3. Boşanmış () 4. Dul () Çocuk sayısı

Komorbid tıbbi hastalık:.....

(DM, HT, SVO, KAH, KKY, Tiroid patolojisi,)

Hastalık başlangıç yaşı:..... Hastalık süresi :

Psikiyatri servis yatışı Var () Yok ()

Psikiyatri servis yatışı varsa

Yatış sayısı

Yatış endikasyonları

.....
.....

Şimdiki tedavi: Tedavi almıyor ☐ Tedavi alıyor ☐

İlaç tedavisi _____ Psikoterapi _____ İlaç ve psikoterapi _____

Şu an kullanmakta olduğu ilaç isimleri ve dozları :

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

..... mg/g almakta olduğu süre: /hafta-ay-yıl

Ekleme veya güçlendirme tedavisi Var () Yok ()

Kullanmakta olduğu antidepresan ile

Başka bir antidepresan kombinasyonu _____

Antipsikotik ekleme _____

Antidepresan + antipsikotik ekleme _____

Diğer kombinasyonlar _____

Özkıyım girişimi: Var Yok

Özkıyım girişimi sayısı/tipi :

Kendine zarar verici davranış öyküsü: _____

Alışkanlıklar : Sigara:.....paket / gün / yıl

Alkol kullanım bozukluğu öyküsü: 1. Kötüye kullanım () 2. bağımlılık () 3. yok ()

Esrar kullanım bozukluğu: 1.Var () 2.Yok () ,

Esrar kullanımı var ise miktarı _____

Diğer

Adli öykü: 1.var () 2.yok: ()

Ölçek Skorları:

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği:

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği:

Yale–Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği:

EK 2: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS)

İsim:

Tarih:

Y-BOCS SEMPTOM KONTROL LİSTESİ

Var olan tüm semptomları işaretleyiniz. Birincil semptomları "P" ile işaretleyiniz.
(Değerlendirme yapanın, hastanın bahsettiği davranışların, basit fobi veya hipokondriyazise ait değil, obsesif kompulsif bozukluğa ait olduğundan emin olması gereklidir. "s" ile işaretlenen semptomlar obsesif kompulsif bozukluğa ait olabilir veya olmayabilir.)

Şimdi	Geçmişte	
		SALDIRGANLIK OBSESYONLARI
		Kendine zarar vereceğinden korkma
		Başkalarına zarar vereceğinden korkma
		Şiddet içeren veya korkutucu imgeler
		Müstehcen veya hakaret edici sözler söyleme korkusu
		Utanılacak bir şey yapmaktan korkma*
		İstenmeyen dürtüleri yapmaktan korkma (örn. arkadaşını yaralama)
		Çalacağından korkma
		Dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar verme korkusu (örn. çarpma/kaçma, motorlu araç kazası)
		Olan kötü olaylardan kendinin sorumlu olacağı korkusu (örn. yangın, hırsızlık)
		Diğer
		KİRLENME OBSESYONLARI
		Vücut atık veya salgılarından (örn. idrar, dışkı, tükürük) kaygılanmak veya iğrenmek
		Kir veya mikroplardan kaygılanmak
		Çevre kirliliğinden aşırı kaygı duymak (örn. asbestoz, radyasyon, toksik atıklar)
		Evde kullanılan maddelerden aşırı kaygılanmak (örn. temizlik maddeleri, çözücüler)
		Kontaminasyon nedeni ile hastalanma kaygısı
		Hayvanlardan aşırı derecede korkmak (örn. böcekler)
		Yapışkan maddeler veya atıklardan rahatsız olmak
		Başkalarına hastalık etkeni bulaştırma kaygısı (saldırgan)
		Sadece kontaminasyon halinde ne hissedeceğinden kaygılanmak, sonuçları düşünmemek
		Diğer

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

CİNSEL OBSESYONLAR

_____	_____	Yasaklanmış veya sapıklık derecesinde cinsel düşünce, görüntü veya dürtüler
_____	_____	Çocuklar veya inestet ilişki ile ilgili
_____	_____	Homoseksüel ilişkili ile ilgili*
_____	_____	Başkalarına karşı cinsel davranış (saldırgan)*
_____	_____	Diğer

BİRİKTİRME/SAKLAMA OBSESYONLARI

(Hobiler ve maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır)

_____	_____	_____
-------	-------	-------

DİNİ OBSESYONLAR

_____	_____	Kutsal şeylere karşı hümmetsizlik veya günah ile ilgili
_____	_____	Doğru/Yanlış kavramları ile aşırı ilgi
_____	_____	Diğer

EŞYALARIN SİMETRİKLİĞİ VE DÜZENİ İLE İLGİLİ OBSESYONLAR

_____	_____	Doğüstü düşünce ile birlikte (örn. eşyaların yerinde olmaması halinde annesinin başına kaza geleceği)
_____	_____	Doğüstü düşünceler olmadan

DİĞER OBSESYONLAR

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

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS)

SOMATİK OBSESYONLAR

- _____ Hastalık ile ilgili*
- _____ Vücudun bir parçası veya görünümü ile aşırı ilgili
(örn. dismorfofobi)
- _____ Diğer

TEMİZLEME/YIKAMA KOMPULSİYONLARI

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

KONTROL ETME KOMPULSİYONLARI

- _____ Kilit, ocak, alet vb.lerinin kontrolü
- _____ Başkalarına zarar vermediğini/vermeyeceğini kontrol etmek
- _____ Kendine zarar vermediğini/vermeyeceğini kontrol etmek
- _____ Korkunç bir şey olmadığını/olmayacağını kontrol etmek
- _____ Hata yapıp yapmadığını kontrol etmek
- _____ Somatik obsesyonlara bağlı kontroller
- _____ Diğer

TEKRARLAYICI TÖRENSEL DAVRANIŞLAR

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

SAYMA KOMPULSİYONLARI

SIRALAMA/DÜZENLEME KOMPULSİYONLARI

BİRİKTİRME/TOPLAMA KOMPULSİYONLARI

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

DİĞER KOMPULSİYONLAR

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

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS)

İsim:

Tarih:

HEDEF SEMPTOM LİSTESİ

OBSESYONLAR:

1.

2.

3.

KOMPULSİYONLAR:

1.

2.

3.

KAÇINMA:

1.

2.

3.

YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS)

“Şimdi, obsesif düşünceleriniz hakkında bazı sorular soracağım.” (Hastanın hedef obsesyonlarına yönelik olarak sorunuz.)

1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN

Soru: Obsesif düşünceler ne oranda zamanınızı alıyor? [Obsesyonlar kısa ve gelip geçici ise, saat olarak belirtilmesi güç olabilir. Bu durumlarda, obsesyonların oluş sıklığına göre süreyi tahmin etmelisiniz. İstenmeyen olayların görülme sıklığını ve bu durumun günde kaç saat sürdüğünü göz önüne almalısınız. Sorun:] Obsesif düşünceler ne sıklıkla oluşuyor? [Düşünceye dalma gibi ego ile uyumlu ve rasyonel olan (abartılı olmayan) düşüncelerin saf dışı bırakıldığından emin olunuz.]

- 0: Yok.
- 1: Hafif, günde 1 saatten az veya seyrek.
- 2: Orta, günde 1-3 saat veya sık.
- 3: Ciddi, günde 3-8 saat veya çok sık.
- 4: İleri boyutlarda, günde 8 saatten fazla veya yaklaşık sürekli.

1b. OBSESYONSUZ GEÇEN DÖNEM (toplam puanlamaya katılmaz)

Soru: Ortalama olarak, bir gün içinde birbirini izleyen kaç saat süreyle obsesif düşüncelerden kurtuluyorsunuz? [Gerekliyse sorunuz:] Obsesif düşüncelerden kurtulduğunuz en uzun süre ne kadardır?

- 0: Yok.
- 1: Uzun, her gün, aralıksız 8 saatten uzun semptomsuz dönem.
- 2: Orta, her gün, 3-8 saat süren aralıksız semptomsuz dönem.
- 3: Kısa, her gün 1-3 saat süren aralıksız semptomsuz dönem.
- 4: İleri derecede kısa, günde 1 saatten az süren semptomsuz dönem.

2. OBSESİF DÜŞÜNCELERDEN ETKİLENME

Soru: Obsesif düşünceleriniz sosyal yaşantınızı veya iş hayatınızı ne oranda etkilemektedir? Bu nedenle gerçekleştiremediğiniz herhangi bir şey oluyor mu? [Hasta o anda çalışmıyorsa, çalışması halinde performansının ne kadar etkilenebileceğini gözönünde bulundurunuz.]

- 0: Hiç.
- 1: Hafif, sosyal veya mesleki uğraşlar çok hafif olarak etkilenmekle birlikte, genel performansta değişiklik yok.
- 2: Orta, sosyal ve mesleki uğraşlar kesin olarak etkilenmiş olmakla birlikte hâlâ başa çıkılabilir durumda.
- 3: Ciddi, sosyal ve mesleki performans belirgin olarak azalmış.
- 4: İleri derecede, iş göremez durumda.

3. OBSESİF DÜŞÜNCELERE KARŞI DUYULAN RAHATSIZLIK

Soru: Obsesif düşünceler sizi ne kadar rahatsız ediyor? [Çoğu zaman, rahatsızlık anksiyete ile eşdeğerdir. Buna rağmen hastalar, obsesyonlarının “rahatsız edici” olduklarını kabul etmelerine karşın “anksiyete”yi reddederler. Burada, sadece obsesyonların doğurduğu anksiyeteden bahsedilmektedir. Yaygın anksiyete ve diğer semptomlarla birlikte görülen anksiyetelerin bu bölümün kapsamı içine alınmaları gerekir.]

- 0: Hiç.
- 1: Hafif, fazla rahatsızlık vermeyen.
- 2: Orta, rahatsız edici, fakat başedilebilir.
- 3: Ciddi, çok fazla rahatsız edici.
- 4: İleri derecede, yaklaşık sürekli ve kısıtlayıcı rahatsızlık.

4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME

Soru: Obsesif düşüncelere karşı direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? Aklınıza geldiklerinde, hangi sıklıkla önemsemiyor veya başka şeylere dikkat etmeye çalışıyorsunuz? [Sadece obsesyonları önleme çabalarını değerlendiriniz. Bu konudaki başarı veya başarısızlıkları gözönüne almayınız. Hastanın obsesyonlara karşı ne kadar direndiği, onları kontrol etme yeteneği ile ilişkili olabilir veya olmayabilir. Bu madde, istenmeyen düşüncelerin ciddiyet derecesinin doğrudan değerlendirilmesi yerine sağlık göstergesini, örneğin, kaçınma ve kompulsiyonu gerçekleştirme dışında kalan yöntemlerle hastanın obsesyonlara karşı çabalamasını, değerlendirmektedir. Bu yüzden, hastanın çabası arttıkça, işlevlerindeki etkilenme o miktarda azalacaktır. Direnmenin “aktif” ve “pasif” türleri vardır. Davranış terapisindeki hastalar, obsesif semptomlar ile hiç mücadele etmeyerek (örn. “bırak, düşünceler gelsin”; pasif direnme) veya istemli olarak bu düşünceleri aklına getirerek, başa çıkmaya çalışıyor olabilirler. Bu maddede, bu tür davranış tekniklerinin kullanılıyor olmasını direnme olarak kabul ediniz. Obsesyonların çok az olması halinde, hasta onlara karşı direnme gereksinimi duymayabilir. Böyle durumlarda “0” puan veriniz.]

- 0: Her zaman direnmeye çalışmaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki, çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.
- 1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.
- 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
- 3: Çaba göstermeden tüm obsesyonlara teslim olmuştur, fakat bu durumdan bir miktar hoşnutsuzluk duymaktadır.
- 4: Tam ve gönüllü olarak obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

5. OBSESİF DÜŞÜNCELERİ KONTROL ETME DERECE

Soru: Obsesif düşüncelerinizi ne kadar kontrol edebiliyorsunuz? Obsesif düşüncelerinizi önlemede veya dikkatinizi başka yöne çekmede ne kadar başarılısınız? Aklınızdan çıkarabiliyor musunuz? [Bir önceki maddede yer alan direnmenin aksine, hastanın obsesyonlarını kontrol etme yeteneği, istenmeyen düşüncelerin ciddiyeti ile daha yakından ilgilidir.]

- 0: Tam olarak kontrol edebiliyor.
- 1: Büyük oranda kontrol edebiliyor, genellikle biraz çaba ve dikkatini toplayarak obsesyonları durdurabiliyor veya aklından çıkarabiliyor.
- 2: Orta derecede kontrol edebiliyor, obsesyonları bazen durdurabiliyor veya aklından çıkarabiliyor.
- 3: Az miktarda kontrol edebiliyor, obsesyonları durdurmada veya aklından çıkarmada nadiren başarılı oluyor. Dikkatini sadece zorlukla başka konulara yönltebiliyor.
- 4: Kontrol edemiyor, tamamıyla istemsiz olarak obsesyonlar mevcuttur. Bir an bile aklından çıkaramamaktadır.

“Bundan sonra yer alan bazı sorular, kompulsif davranışlarınız ile ilgilidir.” [Hastanın hedef kompulsiyonunu spesifik olarak belirtiniz.]

6. KOMPULSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN ZAMAN

Soru: Kompulsif davranışlar için ne kadar zaman harcıyorsunuz? [Günlük yaşam etkinlikleri törensel olarak uygulama varsa, şu soruyu sorunuz:] Bu inançlarınız nedeniyle, günlük sıradan etkinlikler için diğer insanlardan ne kadar fazla zaman harcıyorsunuz? [Kompulsiyonlar kısa süreli ve gelip geçici ise, bunların uygulanması sırasında geçen sürenin toplam şu kadar saat şeklinde ifade edilebilmesi olanaksız olabilir. Bu durumda, ne sıklıkta uygulandığına göre harcanan süreyi tahmin ediniz. Kompulsiyonların günde kaç kez olduğunu ve günde kaç saat etkilendiğini birlikte değerlendiriniz. Kompulsif davranışların günde kaç kez tekrarlandığı değil,

hangi sıklıkta oluştuğu dikkate alınmalıdır. Örneğin, günde 20 kez banyoya giderek, her seferinde ellerini 5 kez hızla yıkayan bir hasta, 5 veya $5 \times 20 = 100$ değil, 20 kez kompulsif davranış gösteriyor demektir. Şu soruyu sorunuz:] Kompulsiyonları ne sıklıkta yapıyorsunuz? [Çoğu zaman kompulsiyonlar gözlemlenebilir davranışlardır (örn. el yıkama), fakat bazı kompulsiyonlar görülebilir değildir (örn. içten kontrol etme).]

- 0: Hiç.
- 1: Hafif (günde 1 saatten az) veya seyrek olarak.
- 2: Orta (günde 1-3 saat) veya sık sık kompulsif davranışlar.
- 3: Ciddi (günde 3-8 saat) veya çok sık kompulsif davranışlar.
- 4: İleri derecede (günde 8 saatten fazla) veya nerdeyse sürekli olarak kompulsif davranışlar (sayılamayacak kadar fazla).

6b. KOMPULSİYONSUZ GEÇEN SÜRE (Toplam puanlamaya katılmaz)

Soru: Ortalama olarak, bir gün içinde birbirini izleyen kaç saat süreyle kompulsif davranışlardan kurtuluyorsunuz? [Gerekliyorsa sorunuz:] Kompulsif davranışlardan kurtulduğunuz en uzun süre ne kadardır?

- 0: Hiç semptom yok.
- 1: Uzun, her gün, aralıksız 8 saatten uzun süren semptomsuz dönem.
- 2: Orta, her gün, 3-8 saat süren aralıksız semptomsuz dönem.
- 3: Kısa, her gün, 1-3 saat süren aralıksız semptomsuz dönem.
- 4: İleri derecede kısa, günde 1 saatten az süren semptomsuz dönem.

7. KOMPULSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ

Soru: Kompulsif davranışlarınız sosyal yaşantınızı veya iş hayatınızı ne oranda etkilemektedir? Bu nedenle gerçekleştiremediğiniz herhangi bir şey oluyor mu? [Hasta o anda çalışmıyorsa, çalışması halinde performansının ne kadar etkilenebileceğini gözönünde bulundurunuz.]

- 0: Hiç.
 - 1: Hafif, sosyal veya mesleki uğraşlar çok hafif olarak etkilenmekle birlikte, genel performansta değişiklik yok.
 - 2: Orta, sosyal ve mesleki uğraşlar kesin olarak etkilenmiş olmakla birlikte hâlâ başağıkılabilir durumda.
 - 3: Ciddi, sosyal ve mesleki performans belirgin olarak azalmış.
 - 4: İleri derecede, iş göremez durumda.
-

8. KOMPULSİF DAVRANIŞLARA KARŞI DUYULAN RAHATSIZLIK

Soru: Kompulsif davranışlarınız engellenseydi neler hissederdiniz? [Duraklayınız] Ne kadar rahatsız olurdunuz? [Kompulsif davranış ikna edilmeden aniden kesilmesi halinde, hastanın duyacağı rahatsızlık derecesini değerlendiriniz. Her zaman olmamakla birlikte, çoğunlukla, kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi huzursuzluğu azaltır. Görüşmeyi yapan kişi, kompulsiyonun yukarıda bahsedildiği şekilde engellenmesi durumunda anksiyetenin azaldığı kanısına ulaşıyorsa, şu soru sorulmalıdır:] Tamamlandığına ikna olana kadar kompulsif davranışınızı sürdürürken ne kadar anksiyete duyarsınız?

0: Hiç.

- 1: Kompulsif davranışın engellenmesi halinde veya kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi esnasında hafif anksiyete.
- 2: Orta, kompulsif davranışın engellenmesi halinde sıkıntı duyduğunu, fakat başedilebilir düzeyde olduğunu veya kompulsiyonun gerçekleştirilmesi sırasında anksiyetenin artabildiğini fakat başa çıkabildiğini bildirmektedir.
- 3: Ciddi kompulsiyonların engellenmesi halinde veya kompulsif davranışlar sırasında, anksiyete belirgin şekilde artmaktadır.
- 4: İleri derecede, kompulsif davranışa en ufak bir müdahale halinde veya kompulsiyon sırasında iş göremez duruma sokan anksiyete.

9. KOMPULSİF DAVRANIŞLARA KARŞI DİRENME

Soru: Kompulsif davranışlara karşı direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? [Sadece direnme çabalarını değerlendiriniz. Kompulsiyonları kontrol başarılarını veya başarısızlıklarını dikkate almayınız. Hastanın kompulsiyona karşı ne kadar direndiği, onları kontrol etme yeteneği ile paralellik gösterebilir veya göstermeyebilir. Bu madde, kompulsiyonların ciddiyetini doğrudan ölçüm yerine, sağlık göstergesini değerlendirmektedir (örn. hastanın kompulsiyona karşı gösterdiği çabalar). Hastanın direnme çabaları arttıkça, işlevleri o derece az etkilenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta onlara karşı direnme gereksinimi duymayabilir. Bu durumda "0" puan veriniz.]

- 0: Her zaman direnmeye çalışmaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki, çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.
 - 1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.
 - 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
 - 3: Çaba göstermeden tüm kompulsiyonlara teslim olmuştur, fakat bu durumdan bir miktar hoşnutsuzluk duymaktadır.
 - 4: Kompulsiyonlara, tam ve gönüllü olarak boyun eğmiştir.
-

- 3: Çaba göstermeden tüm kompulsiyonlara teslim olmuştur, fakat bu durumdan bir miktar hoşnutsuzluk duymaktadır.
- 4: Kompulsiyonlara, tam ve gönüllü olarak boyun eğmiştir.

10. KOMPULSİF DAVRANIŞLARI KONTROL ETME DERECEŚİ

Soru: Sizi kompulsif davranışı yapmaya iten şey ne kadar güçlü? [Duraklayınız] Kompulsiyonlar üzerine ne kadar kontrolünüz var? (Bir önceki maddede yer alan direnmenin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etme yeteneği, kompulsiyonların ciddiyeti ile daha yakından ilgilidir.)

- 0: Tam olarak kontrol edebiliyor.
- 1: Büyük oranda kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için bir miktar baskı hissediyor, fakat genellikle kontrol edebiliyor.
- 2: Orta derecede kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için büyük baskı hissediyor, zorlukla kontrol edebiliyor.
- 3: Az miktarda kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için çok büyük baskı hissediyor, tamamlamak zorunda kalıyor, sadece güçlükle geciktirebiliyor.
- 4: Kontrol edemiyor, tamamiyle istemsiz olarak kompulsiyonları gerçekleştirmektedir, bir an için bile geciktirememektedir.

“Bundan sonra yer alan sorular, hem obsesyonlar, hem de kompulsiyonlar hakkındadır. Sorunlarla ilgili bazı sorular bulunmaktadır.” Bu sorular deneyseldir ve toplam Y-BOCS puanlamasına dahil edilmezler, fakat semptomların değerlendirilmesinde yardımcı olabilirler.

11. HAFTANIN OBSESYONLARI VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA İÇGÖRÜŚÜ

Soru: Düşünceleriniz ve davranışlarınızın mantıklı olduğunu düşünüyor musunuz? [Duraklayınız] Kompulsiyonlarınızı gerçekleştiremediğiniz takdirde ne olacağını tahmin ediyorsunuz? Gerçekten birşeyler olacağına inanıyor musunuz? [Görüşme sırasında izlediğiniz hastanın inançlarına dayanarak hastanın obsesyonu/obsesyonları hakkındaki içgörüsünü değerlendiriniz.]

- 0: Mükemmel içgörü, tümüyle mantıklı.
 - 1: İyi bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının saçmalığını ve aşırılığını kabul etmekle birlikte anksiyete dışında dikkate alınacak bir şey olmadığı konusunda tatmin olmuş değil (örn. uzun süre şüpheleri vardır).
 - 2: Orta derecede bir içgörü. İsteksizce de olsa düşünce veya davranışlarının saçmalığını veya aşırılığını kabul etmekle birlikte kararsızdır. Gerçekçi olmayan korkuları olabilir, fakat değişmeyen inançları yoktur.
-

8. KOMPULSİF DAVRANIŞLARA KARŞI DUYULAN RAHATSIZLIK

Soru: Kompulsif davranışlarınız engellenseydi neler hissederdiniz? [Duraklayınız] Ne kadar rahatsız olurdunuz? [Kompulsif davranış ikna edilmeden aniden kesilmesi halinde, hastanın duyacağı rahatsızlık derecesini değerlendiriniz. Her zaman olmamakla birlikte, çoğunlukla, kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi huzursuzluğu azaltır. Görüşmeyi yapan kişi, kompulsiyonun yukarıda bahsedildiği şekilde engellenmesi durumunda anksiyetenin azaldığı kanısına ulaşıyorsa, şu soru sorulmalıdır:] Tamamlandığına ikna olana kadar kompulsif davranışınızı sürdürürken ne kadar anksiyete duyarsınız?

0: Hiç.

- 1: Kompulsif davranışın engellenmesi halinde veya kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi esnasında hafif anksiyete.
- 2: Orta, kompulsif davranışın engellenmesi halinde sıkıntı duyduğunu, fakat başedilebilir düzeyde olduğunu veya kompulsiyonun gerçekleştirilmesi sırasında anksiyetenin artabildiğini fakat başa çıkabildiğini bildirmektedir.
- 3: Ciddi kompulsiyonların engellenmesi halinde veya kompulsif davranışlar sırasında, anksiyete belirgin şekilde artmaktadır.
- 4: İleri derecede, kompulsif davranışa en ufak bir müdahale halinde veya kompulsiyon sırasında iş göremez duruma sokan anksiyete.

9. KOMPULSİF DAVRANIŞLARA KARŞI DİRENME

Soru: Kompulsif davranışlara karşı direnmek için ne kadar çaba harcıyorsunuz? [Sadece direnme çabalarını değerlendiriniz. Kompulsiyonları kontrol başarılarını veya başarısızlıklarını dikkate almayınız. Hastanın kompulsiyona karşı ne kadar direndiği, onları kontrol etme yeteneği ile paralellik gösterebilir veya göstermeyebilir. Bu madde, kompulsiyonların ciddiyetini doğrudan ölçüm yerine, sağlık göstergesini değerlendirmektedir (örn. hastanın kompulsiyona karşı gösterdiği çabalar). Hastanın direnme çabaları arttıkça, işlevleri o derece az etkilenecektir. Kompulsiyonlar çok azsa, hasta onlara karşı direnme gereksinimi duymayabilir. Bu durumda "0" puan veriniz.]

- 0: Her zaman direnmeye çalışmaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki, çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.
 - 1: Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.
 - 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
 - 3: Çaba göstermeden tüm kompulsiyonlara teslim olmuştur, fakat bu durumdan bir miktar hoşnutsuzluk duymaktadır.
 - 4: Kompulsiyonlara, tam ve gönüllü olarak boyun eğmiştir.
-

- 3: Çaba göstermeden tüm kompulsiyonlara teslim olmuştur, fakat bu durumdan bir miktar hoşnutsuzluk duymaktadır.
- 4: Kompulsiyonlara, tam ve gönüllü olarak boyun eğmiştir.

10. KOMPULSİF DAVRANIŞLARI KONTROL ETME DERECEİ

Soru: Sizi kompulsif davranışı yapmaya iten şey ne kadar güçlü? [Duraklayınız] Kompulsiyonlar üzerine ne kadar kontrolünüz var? (Bir önceki maddede yer alan direnmenin aksine, hastanın kompulsiyonları kontrol etme yeteneği, kompulsiyonların ciddiyeti ile daha yakından ilgilidir.)

- 0: Tam olarak kontrol edebiliyor.
- 1: Büyük oranda kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için bir miktar baskı hissediyor, fakat genellikle kontrol edebiliyor.
- 2: Orta derecede kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için büyük baskı hissediyor, zorlukla kontrol edebiliyor.
- 3: Az miktarda kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için çok büyük baskı hissediyor, tamamlamak zorunda kalıyor, sadece güçlüklerle geciktirebiliyor.
- 4: Kontrol edemiyor, tamamiyle istemsiz olarak kompulsiyonları gerçekleştirmektedir, bir an için bile geciktirememektedir.

“Bundan sonra yer alan sorular, hem obsesyonlar, hem de kompulsiyonlar hakkındadır. Sorunlarla ilgili bazı sorular bulunmaktadır.” Bu sorular denyseldir ve toplam Y-BOCS puanlamasına dahil edilmezler, fakat semptomların değerlendirilmesinde yardımcı olabilirler.

11. HAFTANIN OBSESYONLARI VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA İÇGÖRÜSÜ

Soru: Düşünceleriniz ve davranışlarınızın mantıklı olduğunu düşünüyor musunuz? [Duraklayınız] Kompulsiyonlarınızı gerçekleştiremediğiniz takdirde ne olacağını tahmin ediyorsunuz? Gerçekten birşeyler olacağına inanıyor musunuz? [Görüşme sırasında izlediğiniz hastanın inançlarına dayanarak hastanın obsesyonu/obsesyonları hakkındaki içgörüsünü değerlendiriniz.]

- 0: Mükemmel içgörü, tümüyle mantıklı.
 - 1: İyi bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının saçmalığını ve aşırılığını kabul etmekle birlikte anksiyete dışında dikkate alınacak bir şey olmadığı konusunda tatmin olmuş değil (örn. uzun süre şüpheleri vardır).
 - 2: Orta derecede bir içgörü. İsteksizce de olsa düşünce veya davranışlarının saçmalığını veya aşırılığını kabul etmekle birlikte kararsızdır. Gerçekçi olmayan korkuları olabilir, fakat değişmeyen inançları yoktur.
-

- 3: Zayıf içgörü. Düşünce davranışlarının mantıksız veya aşırı olmadığına inanmaktadır, fakat karşı kanıtların geçerliliğini de kabul etmektedir.
- 4: İçgörüsü kaybolmuş, hayal dünyasında. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğuna tam olarak inanmış durumdadır, karşı kanıtlara karşı tepkisizdir.

12. KAÇINMA

Soru: Obsesyonel düşünceleriniz nedeniyle veya istemeden kompulsif hareketler yapacağınız endişesi ile herhangi bir şeyi yapmaktan, herhangi bir yere gitmekten veya herhangi biri ile birlikte olmaktan kaçındığınız oluyor mu? [Yanıt “evet” ise şu soruyu sorunuz:] Bu kaçınma ne oranda oluyor? [Hastanın ne kadar kaçındığını değerlendiriniz. Bazen kompulsiyonlar, hastanın korktuğu bir şey ile temastan “kaçınma” şeklinde olabilir. Örneğin, törensi bir tarzda elbise yıkama, kaçınma davranışı değil, kompulsiyon olarak kabul edilmelidir. Hasta çamaşır yıkamıyor ise, bu durum kaçınma olarak kabul edilmelidir.]

- 0: Görünen bir kaçınma yok.
- 1: Hafif, en alt düzeyde kaçınma var.
- 2: Orta, görülen, açık bir kaçınma var.
- 3: Ciddi, çok fazla kaçınma var.
- 4: İleri derecede, aşırı boyutlarda kaçınma, semptomları başlatabilecek olan hemen her şeyi yapmaktan kaçınmaktadır.

13. KARARSIZLIK DERECESESİ

Soru: Diğer kişilerin bir seferde karar verdikleri ufak şeyler hakkında karar verirken zorlanıyor musunuz (örn. sabahları hangi kıyafetleri giyeceğiniz hakkında)? [Derin düşünceyi gösteren karar verme güçlüklerini değerlendirmeyiniz. Rasyonel olarak karar vermenin güç olduğu karmaşıklık durumlarını da değerlendirmeyiniz.]

- 0: Kararsızlık yok.
 - 1: Hafif, bazı küçük şeyler hakkında karar verme güçlüğü.
 - 2: Orta, başkalarının ikinci bir kez düşünmeyecekleri şeyler hakkında bile karar verirken güçlük çektiğini belirtmektedir.
 - 3: Ciddi, önemli olmayan konularda bile sürekli yarar/zarar değerlendirmesi yapmaktadır.
 - 4: İleri derecede, karar verme yetisi kaybolmuş, iş göremez durumdadır.
-

14. AŞIRI SORUMLULUK HİSSİ

Soru: Yaptıklarınız sonucunda olanlar hakkında kendinizi çok fazla sorumlu hissediyor musunuz? Hiçbir şekilde kontrolünüz altında olmayan olayların sonucu hakkında kendinizi suçlu hissediyor musunuz? [Normal sorumluluk duygusu, değersiz hissedilme duygusu ve patolojik suçluluk ile karıştırılmamalıdır. Suçluluk duyan bir kişi, kendini veya yaptıklarını kötü, şeytani olarak nitelendirir.]

- 0: Yok.
- 1: Hafif, sadece sorulduğunda bahsedilen hafif sorumluluk artışı.
- 2: Orta, hastanın kendiliğinden bahsettiği, açıkça görülen düşünceler; hasta kendi kontrol edebileceği olayların dışında kalanlar için aşırı sorumluluk hissetmektedir.
- 3: Ciddi, bu tür duygular yaygındır ve önde gelmektedir; kesinlikle kendi kontrolü dışında kalan olaylardan bile kendini sorumlu hissetmektedir. Kendini anlamsız, hatta saçma bir şekilde suçlamaktadır.
- 4: İleri, delilik derecesinde sorumluluk (örn. kompulsiyonlarını gerçekleştiremediği için, binlerce kilometre ötede olan bir depremden kendini suçlu hissetmek).

15. HAREKETLERDE BELİRGİN YAVAŞLAMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ

Soru: Size verilen görevlere başlarken veya bitirirken güçlük çekiyor musunuz? Birçok olağan iş, olması gerekenden daha uzun sürüyor mu? [Depresyona bağlı ikincil psikomotor yavaşlama ile karıştırmayınız. Özel bir obsesyon saptanmasa bile, olağan işlerin gerçekleştirilmesi için harcanan zaman artışını değerlendiriniz.]

- 0: Yok.
- 1: Hafif, bazen başlarken veya bitirirken gecikme.
- 2: Orta, sıklıkla olağan işlerin uzun sürmesi, ancak genellikle tamamlanması. Sıklıkla geç olması.
- 3: Ciddi, olağan görevlerin başlanmasında ve bitirilmesinde yaygın ve belirgin zorlanma. Genellikle geç olması.
- 4: İleri derecede, işlemin tümünde yardım görmeden, olağan işlevlere başlayamama ve bitirememe.

16. PATOLOJİK KUŞKU

Soru: Bir işi tamamladığınız zaman, onu doğru olarak yaptığınızdan şüpheleniyor musunuz? Onu başardığınızdan şüpheleniyor musunuz? Olağan şeyleri yaparken, algılarınıza (örn. gördüklerinize, duyduklarınıza ve dokunma duyunuza) güvenmediğiniz oluyor mu?

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

- 0: Hiç.
- 1: Hafif, sadece sorulduğu zaman bahsedilen hafif patolojik kuşku. Verilen örnekler normal sınırlar içinde olabilir.
- 2: Orta, hasta bu düşünceleri kendisi belirtir, hastanın bazı davranışlarında açık olarak vardır; hasta patolojik kuşkudan rahatsızdır. Performansını bir miktar etkilemekle birlikte bahsedilebilir boyutlardadır.
- 3: Ciddi, algıları hakkındaki kuşkuları belirgindir; patolojik kuşku sıklıkla performansını etkilemektedir.
- 4: İleri derecede, algıları hakkındaki kuşkuları sürekli; patolojik kuşkuları hemen her tür faaliyetini belirgin olarak etkilemektedir. İşgöremez durumdadır (örn. hasta "gördüklerime inanamıyorum." diye belirtmektedir).

(Madde 17 ve 18 hastalığının global ciddiyeti ile ilgilidir. Görüşmecinin sadece obsesif kompulsif semptomların ciddiyetini değil, global işlevselliği de dikkate alması gereklidir.)

17. GLOBAL CİDDİYET: Hastanın hastalığının ciddiyeti hakkında görüşmecinin edindiği kanı. 0'dan (hastalığın olmaması durumunda), 6'ya (en ciddi hastalık durumu) kadar derecelendirilir. [Hasta tarafından belirtilen rahatsızlık duyumunu, gözlenen belirtileri ve hastanın belirttiği işlevsel yetersizlikleri dikkate alınız. Sizin kanınız, hem bu bilgilerin ortalama puanlaması, hem de edinilen bilgilerin doğruluğu ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için gereklidir. Bu kanıya, görüşmeyi yaparken edindiğiniz bilgilerin ışığı altında varmalısınız.]

- 0: Hastalık yok.
- 1: Hafif, şüpheli, gelip geçici hastalık; işlevsel bozukluk yok.
- 2: Hafif semptomlar, işlevsel bozukluk az.
- 3: Orta derecede semptomlar, çabayla işlevsel olabiliyor.
- 4: Orta-ciddi derecede semptomlar, işlevsellik kısıtlanmış.
- 5: Ciddi semptomlar, büyük oranda yardımla işlevsel olabiliyor.
- 6: İleri boyutlarda ciddi semptomlar, işgöremez durumda.

18. GLOBAL DÜZELME: Kendi kanınıza göre, ilaç tedavisine bağlı olsun veya olmasın, İLK DEĞERLENDİRMENİN YAPILDIĞI DÖNEMDEN BUGÜNE kadar meydana gelen iyileşmeyi derecelendiriniz.

- 0: Çok daha kötü.
 - 1: Daha kötü.
-

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS)

- 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 doğal iletişim kurma yeteneği ve hasta ile kooperasyon kurulmaması bulunur. Obsesif-kompulsif semptomların tipi ve ciddiyeti, hastanın düşüncelerini yoğunlaştırmasını, dikkatini ve rahat konuşmasını etkileyebilir (örn. bazı obsesyonlar, hastanın kullandığı kelimeleri çok dikkatli olarak seçmesine neden olabilir.).

- 0: Mükemmel, edinilen bilgilerden şüphelenmek için hiçbir neden yok.
- 1: İyi, güvenirliliği kötü yönde etkileyebilecek faktör(ler) var.
- 2: Orta, güvenirliliği kesin olarak azaltan faktör(ler) var.
- 3: Zayıf, güvenirlilik çok az.

17 ve 18'inci maddeler, Clinical Global Impression Scale'den uyarlanmıştır. (Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication 76-338. Washington, D.C., U.S. Department of Health, Education, and Welfare (1976)).

Y-BOCS'un geliştirilmesi, kullanılması ve psikometrik özellikleri hakkında şu kaynaklardan daha ayrıntılı bilgi edinilebilir. [Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al.: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS): Part I. Development, use, and reliability, Arch Gen Psychiatry (46: 1006-1011, 1989)] ve [Goodman WK, Price LP, Rasmussen SA, et al.: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS): Part II. Validity. Arch Gen Psychiatry (46: 1012-1016, 1989)].

Y-BOCS'un çocuklar için uyarlanmış olan düzenlemesinin [Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) (Goodman WK, Rasmusen SA, Price LH, Mazure C, Rapoport JL, Heninger GR, Charney DS) kopyaları, Dr. Goodman'dan temin edilebilir.

YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (9/89)

HASTA ADI: _____ Y-BOCS TOPLAM PUANI (Madde 1-10 toplamı) _____
 PROTOKOL : _____ TARİH: _____
 HEKİM: _____

1.	OBSESYONLARLA GEÇEN ZAMAN	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3	İleri 4							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1b.</td> <td style="width: 45%;">OBSESYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)</td> <td style="width: 10%;">Semptom yok 0</td> <td style="width: 10%;">Ortalama uzun 1</td> <td style="width: 10%;">Uzun 2</td> <td style="width: 10%;">Çok kısa 3</td> <td style="width: 10%;">Kısa 4</td> </tr> </table>							1b.	OBSESYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)	Semptom yok 0	Ortalama uzun 1	Uzun 2	Çok kısa 3	Kısa 4
1b.	OBSESYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)	Semptom yok 0	Ortalama uzun 1	Uzun 2	Çok kısa 3	Kısa 4							
2.	OBSESYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4							
3.	OBSESYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4							
4.	OBSESYONLARA KARŞI DİRENME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4							
5.	OBSESYONLARIN KONTROLÜ	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4							
OBSESYON ALITTOPLAMI (madde 1-5 toplamı) _____													
6.	KOMPULSİYONLARLA GEÇEN ZAMAN	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3	İleri 4							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">6b.</td> <td style="width: 45%;">KOMPULSİYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)</td> <td style="width: 10%;">Semptom yok 0</td> <td style="width: 10%;">Uzun 1</td> <td style="width: 10%;">Ortalama uzun 2</td> <td style="width: 10%;">Kısa 3</td> <td style="width: 10%;">Çok kısa 4</td> </tr> </table>							6b.	KOMPULSİYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)	Semptom yok 0	Uzun 1	Ortalama uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4
6b.	KOMPULSİYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz)	Semptom yok 0	Uzun 1	Ortalama uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4							
7.	KOMPULSİYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4							
8.	KOMPULSİYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4							
9.	KOMPULSİYONLARA KARŞI DİRENME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4							
10.	KOMPULSİYONLARIN KONTROLÜ	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4							
KOMPULSİYON ALITTOPLAMI (madde 1-5 toplamı) _____													
11.	OBSESYON VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA HASTANIN İÇGÖRÜŞÜ	Mükemmel 0	1	2	3	Yok 4							
12.	KAÇINMA	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3	İleri 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.	GLOBAL CİDDİYET	0	1	2	3	4							
18.	GLOBAL DÜZELME	0	1	2	3	4							
19.	GÜVENİRLİK	MÜKEMMEL = 0	İYİ = 1	ORTA = 2	ZAYIF = 3								

EK 3: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1. DEPRESE DUYGUDURUM

(Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)

- & Son 7 gün içerisinde moraliniz nasıldı?
- & Kendinizi çöküntüde veya kötü hissediyor muydunuz?
- & Kederlilik, umutsuzluğunuz var mıydı?
- & Son 7 gün içinde ne kadar süreyle kendinizi böyle hissettiniz? Her gün? Bütün gün?
- & Hiç ağlıyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamankinden daha çökkün olduğuna tam olarak emin olunamıyor.

2= HAFİF

Hasta bu duygularını sözel olarak kendiliğinden ifade ediyor. Ağlama eğilimleri var.

3= ORTA

Hastanın bu hali yüz mimikleri, duruşu ve sesinden açıkça anlaşılıyor. Görüşmede ağlayabilir.

4= AĞIR

Hastanın bu duygularını sözlü veya sözsüz olarak ifade edişi görüşmeye hakim. Hastanın dikkati başka yöne çekilemiyor.

2. İŞ VE ETKİNLİKLER

(Hasta ilk görüşmede hastanede yatmaktaysa 4 puan işaretlenir. Takip görüşmelerinde hastanede olsa bile bulgularında düzelme varsa diğerleri gibi değerlendirilir)

- & Son 7 gün içerisinde zamanınızı nasıl geçiriyordunuz (iş dışı zamanlarda)?
 - & Bunları ilgi duyarak mı, yapmak zorunda olduğunuz için mi yaptınız?
 - & Eskiden yapıp da şu anda yapmayı bıraktığınız şeyler var mı?
 - & Hevesle beklediğiniz herhangi bir şey var mı?
- (TAKİPTE: İlginiz eski normal haline döndü mü?)

0= Normal iş etkinlikleri.

1= Hasta işi ve/veya iş dışı ilgi alanlarıyla ilgili yetersizlik duygularını ifade eder, motivasyon eksikliğini belli eder. Bütün bunlara karşın işini belirgin bir aksama görülmeden yapabilmektedir.

2= İşine ve iş dışı alanlara karşı belirgin motivasyon eksikliği vardır. Çalışma kapasitesi azalmıştır. Eski çalışma hızına ulaşamaz. Bazı günler işe gitmez veya işten erken ayrılmaya çalışır. İş yerinde veya evde yapılması gereken işlerle veya başka işlere karşı kayıtsızlığı, aile ve iş arkadaşları tarafından belirtilir veya bunları kendisi ifade eder. Yatan hastalarda: Tüm gün hastası ise gündüz hastası konumuna geçebilir durumdadır. Evde veya hastanede günlük etkinliklere 3-4 saat katılmaktadır.

3= Hastanın işine ayırdığı zaman ileri derecede azalmış, verimi belirgin derecede düşmüştür. Çalışamayacağı için rapor verilmesi gerekmektedir. Yatan hastalar servis etkinliklerine 3. saatten az katılmaktadır.

4= Hastalığından dolayı kesinlikle çalışamaz durumdadır. Hastanede yatan hastalar servis işlerini yarımsız yapamaz ya da yapsa bile bunlar dışında etkinliği yoktur.

3. GENİTAL BELİRTİLER (CİNSEL İLĞİ)

(Bu konuda bilgi alınamazsa 0 işaretlenmelidir. Adet düzensizlikleri burada belirtilmelidir ve 2 işaretlenir.)

(Örneğin libido kaybı, menstruel bozukluk gibi)

& Son 7 gün içerisinde cinsel isteğiniz nasıldı?

(Cinsel ilişkide bulunup bulunmadığınızı değil, cinsel isteğinizi soruyorum, bu konuyu ne kadar düşünüyorsunuz?)

& Cinsel isteğinizde bir değişiklik oldu mu?

(Çökkün olmadığınız döneme göre)

& Cinsellik sıkça düşündüğünüz bir konu mu? Hayır ise: Bu sizin için farklı bir durum mu?

0= Cinsel ilgi her zamanki gibi.

1= Şüpheli veya hafif azalmış cinsel ilgi ve zevk.

2= Cinsel ilgide açık azalma

Erkeklerde sıklıkla fonksiyonel impotans, kadınlarda uyarılma eksikliği veya açık iğrenme duyguları, adet düzensizlikleri.

4. SOMATİK BELİRTİLER (GASTROİNTESİTAL)

Anksiyetenin GIS belirtileri, örneğin midesinde kelekler pır pır etmektedir vb. Hipokondriyaklık başlığı altında ele alınması gereken nihilistik sanrılardan, örn. barsaklarında haftalardır hareket yok - ayırt edilmelidir. Aşırı yemek yemek anksiyete bulgusudur.

& Son 7 gün içerisinde iştahınız nasıldı? (Her zamanki iştahınızla karşılaştırdığınızda nasıl?)

& Yemek için kendini zorlamak zorunda kaldınız mı?

& Çevrenizdeki insanlar yemeniz için ısrar etmek zorunda kaldı mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

İştahsız, kendi kendine yemek yiyor, ama yediklerinde tat yok, bazen kabız.

2= VAR

Yemek alımı azalmış. Hastanın yemek yemesi için teşvik edilmesi gerekiyor. Kural olarak kabız. Laksatif gereksinimi duyuyor, ancak bundan fayda görmüyor.

5. ERKEN UYKUSUZLUK (UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ)

& Geçtiğimiz hafta boyunca uykunuz nasıldı?

& Geceleri uykuya dalmakta zorluk çektiniz mi?

(Yatağa yattıktan sonra, uykuya dalmanız ne kadar süre alıyordu?)

& Son 7 gün içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta, son üç gecedan en az birinde uykuya dalmadan önceki yarım saat, yatakta uyanık kalmıştır.

2= VAR

Hasta son üç gece yatakta yarım saatten fazla uyanık kalmıştır.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

6. ORTA UYKUSUZLUK (UYKUYU SÜRDÜRME GÜÇLÜĞÜ)

(Hasta gece yarısı ile saat 05:00 arasında bir veya birden fazla uyanıyor mu? Eğer idrar yapmak içinse ve ardından hemen uykuya dalıyorsa 0 işaretlenir.)

& Son 7 gün boyunca gece yarısı uyanıyor muydunuz?

EVET ise: Yataktan kalkıyor musunuz?

& Kalkınca ne yaparsınız? (Sadece banyoya, tuvalete mi gidersiniz?)

& Peki yatağa döndüğünüzde hemen uyuyabiliyor musunuz?

& Bazı geceler uykunuzun rahatsız ve huzursuz olduğunu hissettiniz mi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta son 3 gecede 1 veya 2 kere gece boyu uykusuzluktan, huzursuzluktan yakınır.

2= VAR

Her gece en az bir kere uyanırsa veya son üç gecedan herhangi birinde tuvalet gereksinimi dışında yataktan kalkarsa.

7. GECE UYKUSUZLUK (ERKEN UYANMA)

(Hasta planladığından ya da koşullarının gerektirdiğinden 1 saat önce veya daha erken uyanır.)

& Son 7 gün içerisinde sabahları en geç olarak ne zaman uyanıyordunuz?

ERKEN ise: Saatin alarmıyla mı, yoksa kendi kendinize mi uyanıyordunuz?

& Genellikle ne zaman uyanırsınız (yani, bu çökkün durumunuz ortaya çıkmadan önce)?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Uyanı ama tekrar uykuya dalar.

2= VAR

Sürekli erken uyanır ve bir daha uyuyamaz.

8. GENEL BEDENSEL BELİRTİLER

(Yorgunluk, bitkinlik, enerji kaybı gibi duygular. Genel kas ağrıları)

& Son 7 gün içerisinde gücünüz-kuvvetiniz nasıldı?

& Her zaman yorgun muydunuz?

& Bu hafta hiç sırt ağrınız, baş ağrısı ya da adale ağrınız oldu mu?

& Bu hafta kol ve bacaklarınızda, sırtınızda veya başınızda herhangi bir ağrılık hissettiniz mi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Çok hafif kas yorgunluğu ve diğer bedensel rahatsızlıklar.

2= VAR

Açıkça veya sürekli yorgunluk, bitkinlik, herhangi bir kesin yakınma.

9. SUÇLULUK DUYGULARI

& Son 7 gün içerisinde, özellikle, bazı şeyleri yanlış yaptığınız veya insanları hayal kırıklığına uğrattığınızı hissederek kendinizi eleştiriyor muydunuz?

EVET ise: Bu düşünceleriniz nelerdi?

& Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey için suçluluk hissediyor muydunuz?

& Bu rahatsızlığı (çöküntüyü) bir şekilde kendi başınıza kendinizin getirdiğini düşündünüz mü?

& Hasta olmakla cezalandırılmış gibi hissediyor muydunuz?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastalığı sırasında ailesine yük olduğunu, ailesini ve arkadaşlarını hayal kırıklığına uğrattığını ve/veya onları ihmal ettiğini düşünüyor.

2= HAFİF

Hastalığı öncesinde olay ve durumlarla ilgili suçluluk duyguları var. Örneğin geçmişteki küçük ihmalkarlıkları veya hataları, görevini yapmamış olma duygusu, başkalarına zarar verdiği düşüncesi.

3=ORTA

Hastalığı yüzünden çektikleri kendisine verilmiş bir cezadır. Hasta bu duygusunun temelsiz olduğunu farkedebileceği sürece 3 işaretlenmelidir.

4= AĞIR

Suçlulukla ilgili varsanılar. Suçluluk duyguları yerleşmiştir ve her türlü karşı görüşe direnir. Hatta suçlayan, tehdit eden sesler işitebilir veya benzeri temalarda görsel varsanılar tanımlayabilir.

10. İNTİHAR

(İlk puanlamada herhangi bir intihar girişimi 4 puan olarak değerlendirilmelidir. İzleme değerlendirmelerinde bu dikkate alınmaz.)

& Geçen hafta içerisinde hiç hayatın yaşamaya değer olmadığı şeklinde düşünceleriniz oldu mu?

& Geçen hafta içerisinde ölsem daha iyi diye düşündüğünüz oldu mu?

& Peki ya kendinize zarar verme veya hatta kendinizi öldürmeyle ilgili bir planınız oldu mu?

EVET ise: Neler düşündünüz?

& Gerçekten kendinize zarar verecek bir şey yaptınız mı?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hayatın yaşamaya değmediğini düşünür ama ölsem isteğiyle ilgili bir düşüncesi yoktur.

2= HAFİF

Ölüm isteğinden söz eder, ancak kendisini öldürmekle ilgili planları yoktur.

3= ORTA

İntihar düşünceleri, planları, intihara yönelik hareketler. Hastanın intihar etme olasılığı vardır.

4= AĞIR

Hasta önceki günlerde intihar girişiminde bulunmuştur. Herhangi bir intihar girişimi, ani bir kararı takip etse de 4 işaretlenmelidir.

11. RUHSAL ANKSİYETE

(Gerginlik, tedirginlik, güvensizlik duyguları, nedensiz korku, kaygı, tasalanma, irritabilite)

& Son 7 gün içerisinde kendinizi özellikle gergin veya sinirli hissediyor muydunuz?

& Normalde kaygılanmayacağınız önemsiz küçük şeyler için çok fazla kaygılandınız mı? Bunlar günlük hayatınızı etkiledi mi?

EVET ise: Örneğin ne gibi?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hastanın her zamanki halinden daha gergin, güvensiz olduğu şüpheli.

2= HAFİF

Hasta anksiyetesini açık bir şekilde anlatıyor ve bunu kontrol etmekteki güçlüğü ifade ediyor. Ancak kaygıları önemsiz konulardadır ve günlük hayatı etkilemez.

3= ORTA

Hasta önemli konularda olabilecek kötü olaylar konusunda kaygı duymaktadır. Zaman zaman anksiyetesini kontrol edemez ve paniğe kapılır. Günlük hayatı etkilemektedir. Yüz ifadesinden endişesi gözlenir.

4= AĞIR

Hasta daha sorulmadan korkularını anlatır. Bunlar sık sık gelmekte ve hastanın günlük hayatını belirgin biçimde etkilemektedir.

12. BEDENSEL ANKSİYETE

Anksiyetelerin fizyolojik eşlik edenleri, örneğin:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme.

Kardiyovasküler: Kalp çarpıntısı, baş ağrıları.

Solunum: Aşırı nefes alma, iç çekme, sık sık idrara çıkma, terleme.

Son 7 gün içerisinde aşağıdaki bedensel belirtilerden herhangi biri var mıydı? (Listeyi oku, her birinden sonra cevap için durakla.)

& Geçen hafta bu şeyler sizi ne kadar rahatsız ediyordu? (Ne kadar kötüydü, ne kadar zaman ve ne sıklıkta bunlar vardı?)

NOT: Açık bir şekilde ilaca bağlı ise -örneğin, imipramine bağlı ağız kuruluğu- derecelendirmeyiniz.

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Hasta ara ara sindirim sistemi ile ilgili yandaki belirtiler, terleme ve titreme gibi hafif belirtileri farketmektedir. Ancak bunları çok açık şekilde tanımlanmaz.

2= HAFİF

Belirtiler hasta tarafından açık bir şekilde tanımlanmaktadır. Zaman zaman olmaktadır. Günlük yaşamı engellemez.

3= ORTA

Belirgin ve hastada ciddi endişe yaratır. Zaman zaman günlük yaşamı etkiler.

4= AĞIR

Anksiyetenin birçok fizyolojik belirtisini birarada tarif eder. Bunlar kalıcıdır ve hastanın günlük yaşamını belirgin biçimde etkilemektedir.

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

13. HIPOKONDRIYAZİS

(Bedensel hastalık yokluğunda vücut belirtileriyle kuruntulanma. Hipokondriyak kişilik eğilimleri ayrı tutulmalıdır.)

& Son 7 gün içerisinde, düşünceleriniz ne kadar vücut sağlığınız veya vücudunuzun nasıl çalıştığı üzerinde toplanmıştı? (Normal düşüncenize kıyasla)

& Bedensel olarak kendinizi nasıl hissettiğiniz konusunda çok şikayet eder miydiniz?

& Aslında kendi başınıza yapabileceğiniz şeyler için başkalarından yardım istediniz mi?

EVET ise: Örneğin ne gibi? Bu ne sıklıkta oldu?

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Vücut belirtileri ve işlevleri ile normalden biraz daha fazla ilgili.

2= HAFİF

Fizik sağlığı konusunda açık kaygıları var. Sürekli sağlığı ile ilgileniyor.

3= ORTA

Hasta bütün belirtilerini açıklayacak bir hastalığı olduğuna inanmaktadır (beyin tümörü, kanser vb.) Hasta böyle bir hastalığı olmadığına kısa bir süre için ikna edilebilir.

4= AĞIR

Kuruntulanması paranoid boyutlara ulaşmıştır. Hipokondriyak sanrıları nihilistik bir karakter taşır (içi çürümektedir, barsakları tıkanmıştır vb.). Hasta ikna edilemez.

14. İÇGÖRÜ (İÇGÖRÜ KAYBI)

GÖZLEM ESASTIR

& Hastalığınızı nasıl değerlendiriyorsunuz?

& Hastalığınızı neye bağlıyorsunuz?

0= Hasta depresif belirtilerinin varlığını veya bir sinir hastalığı olduğunu kabul eder.

1= Hasta olduğunu kabul eder ancak bunu ilgisiz şeylere (kötü hava, iklim, aşırı çalışma gibi) bağlar.

2= Hasta olduğunu kabul etmez. Sanrıları olan hastalar, tanım olarak içgörülerini kaybetmişlerdir.

15. RETARDASYON

(Düşünce ve konuşmada yavaşlama, hareketlerde azalma, dikkatini toplayamama, mimiklerinde konuşmaya eşlik eden el-kol hareketlerinde azalma.)

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME
DAYANARAK DERECELENDİRİN

& Konuşmanız her zamanki hızında mı?

0= Normal konuşma ve motor etkinlik. Buna eşlik eden yüz mimikleri.

1= Konuşma hızı hafif veya şüpheli olarak yavaşlamış. Hareketleri yavaşlamış olabilir.

2= Konuşma hızı belirgin olarak yavaşlamıştır. Duraklamalar vardır. Yüz mimikleri azalmıştır.

3= Görüşme kısa yanıtlar, uzun duraksamalar nedeniyle açık bir şekilde uzamakta, zor tamamlanmaktadır. Bütün hareketler ileri derecede yavaşlamıştır.

4= Görüşme tamamlanamaz. Stupor.

16. AJİTASYON (HUZURSUZLUK)

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME
DAYANARAK DERECELENDİRİN

0= YOK

1= ŞÜPHELİ

Belli belirsiz bir huzursuzluk vardır. Konuşurken oturuş şeklini değiştirmek, başını kaşımak gibi

2= HAFİF

Elleriyle oynar, otururken sürekli pozisyon değiştirir. Yatan hastalarda huzursuzluk gözlenir, ara ara koridorda tur atarlar.

3= ORTA

Hasta görüşme süresince oturamaz. Yatan hastalar sürekli koridorda dolaşır.

4= AĞIR

Sürekli hareket halinde, elbisesini çekiştiriyor, saçlarını yoluyor vb. Görüşmeyi sürdürmek zor.

17. KİLO KAYBI (ZAYIFLAMA)

(Mümkün olduğunca nesnel bilgi almaya çalışmalı, bu yapılamazsa tahminde tutucu davranarak mümkün olan en düşük puan işaretlenmelidir. Hastanın giysilerinin bollaşması sorulabilir. Hasta zayıflama diyeti yapıyorsa, daha önce yaptığı diyetlerin sonuçları araştırılmalıdır. Bazı hastalar aşırı yemek yedikleri için kilo alırlar; 0 işaretlenmeli ve sonraki değerlendirmeler için not edilmelidir.)

& Bu çöküntü başladığından beri kilo kaybettiniz mi?

EVET ise: Ne kadar?

EMİN DEĞİL ise: & Giyeceklerinizin size bol gelmeye başladığını düşündünüz mü?

TAKİPTE: Hiç geri kilo aldınız mı?

0= Kilo kaybı yok

1= İlk değerlendirmede 1-2.5 kg kayıp. Takip değerlendirmelerinde haftada 0.5 kg kayıp.

2= İlk değerlendirmede 3 kg'dan fazla kayıp. Takip değerlendirmesinde haftada 1 kg veya daha fazla kayıp.

HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- | | |
|---|---|
| 1. Depresif ruh hali
(keder, ümitsizlik, çaresizlik,
değersizlik) | 0. Yok
1. Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşıyor.
2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor. |
| 2. Suçluluk duyguları | 0. Yok
1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor. |
| 3. İntihar | 0. Yok.
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir). |
| 4. Uykuya dalamamak | 0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor. |
| 5. Geceyansı uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
2. Gece yansı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın). |
| 6. Sabah erken uyanmak | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya d alıyor.
2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor. |
| 7. Çalışma ve aktiviteler | 0. Herhangi bir sorunu yok.
1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. |
-

Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği

	4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon (düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0. Düşünceleri ve konuşması normal. 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor 4. Tam stuporda.
9. Ajitasyon	0. Yok. 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
10. Psikik anksiyete	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Subjektif gerilim ve iritabilite. 2. Küçük şeylere üzülüyor. 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.
11. Somatik anksiyete	0. Yok. <u>Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:</u> 1. Hafif <i>Gastrointestinal:</i> Ağız kuruması, yellenme, 2. İlimli sindirim bozukluğu, kramp, geğirme 3. Şiddetli <i>Kardiyovasküler:</i> Palpitasyon, baş ağrısı 4. Çok şiddetli <i>Solunumla ilgili:</i> Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma Terleme
12. Somatik semptomlar Gastrointestinal	0. Yok. 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
13. Somatik semptomlar Genel	0. Yok. 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşılmadı.
15. Hipokondriyaklık	0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler

17. Durumu hakkında görüşü
- B. Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.
 0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahat ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.
-

EK 4: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0. Yok
1. Hafif (düzensiz ve kısa sürelerle ortaya çıkar)
2. Orta (daha sürekli ve daha uzun süreli olarak ortaya çıkar, hastanın bunlarla başa çıkması önemli çabaları gerektirir)
3. Şiddetli (sürekli, hastanın yaşamına egemen)
4. Çok şiddetli (kişiyi inkapasite durumuna getirci)

Birini İşaretleyin

- | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. ANKSİYETELİ MIZAÇ: Endişeler, kötü bir şey olacağı beklentisi, korkulu bekleme, iritabilite. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. GERİLİM: Gerilim duyguları, bitkinlik, irkilme tepkileri, kolayca ağlamaya başlama, titreme, yerinde duramama, gevşeyememe. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. KORKULAR: Karanlıktan, yabancılardan, yalnız bırakılmaktan, hayvanlardan, trafik ve kalabalıktan. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. UYKUSUZLUK: Uykuya dalmada güçlük, bölünmüş uyku, doyurucu olmayan uyku, uyanıldığında bitkinlik, düşler, karabasanlar, gece korkuları. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ENTELLEKTÜEL (kognitif): Konsantrasyon güçlüğü, bellek zayıflaması. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. DEPRESİF MIZAÇ: İlgisi yitimi, hobilere zevk alamama, depresyon, erken uyanma, gün içinde dalgalanmalar. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. BEDENSEL: (Musküler): Ağrılar, seşirmeler, kas gerginliği, miyoklonik sıçramalar, diş gıcırdatma, titrek konuşma, artmış kas tonusu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. SOMATİK: (Duyusal): Kulak çınlaması, görme bulanıklığı, sıcak ve soğuk basmaları, güçsüzlük duyguları, karıncalanma duygusu. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR: Taşikardi, çarpıntı, göğüs ağrıları, damarların titreşmesi, baygınlık duygusu, ekstrasistol. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

10. SOLUNUM SEMPTOMLARI: Göğüste baskı veya sıkışma, boğulma duygusu, iç çekme, dispne.	0	1	2	3	4
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR: Yutma güçlüğü, bağırsaklarda gaz, karın ağrısı, yanma duyuları, karında dolgunluk, bulantı, kusma, gurultu, ishal, kilo kaybı, konstipasyon.	0	1	2	3	4
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR: Sık işeme, amenore, menoraji, fibrjkdite gelişimi, erken boşalma, libido kaybı, empotans.	0	1	2	3	4
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR: Ağız kuruluğu, yüz kızarması, solgunluk, terleme eğilimi, baş dönmesi, gerilim baş ağrısı, saçların diken diken olması.	0	1	2	3	4
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ: Yerinde duramama, huzursuzluk veya gezinme, ellerde titremeler, alında kınışma, gergin yüz, iç çekme veya hızlı soluma, yüz solgunluğu, yutkunma, geçirme, canlı tendon sıçramaları, dilate pupiller, egzofthalmus.	0	1	2	3	4

TOPLAM:

PSİŞİK:

(1,2,3,5,6)

SOMATİK

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

Değerlendiren Dr:

HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ GÖRÜŞME KILAVUZU (HADÖ-GK)

Görüşmeci için yönerge: 14 maddenin her birini değerlendirirken aşağıda A başlığı altında verilen puanlama ilkelerine (0-4) uyun. **ÇOK ÖNEMLİ:** Her bir puanın açık tanımı ve belirtilerin şiddetini derecelendirmek için gerekli sorulara ilişkin olarak B bölümünde verilen ölçütlere başvurun.

A. Şiddeti Derecelendirme

0. YOK
1. HAFİF. Düzensiz olarak ortaya çıkar ve kısa sürer.
2. ORTA. Daha kalıcı ve uzun sürelidir, hasta bunaltsıyla başa çıkmak için çok gayret safreder.
3. ŞİDDETLİ. Sürekli ve hastanın hayatını etkisi altına alır.
4. ÇOK ŞİDDETLİ. Hasta işini gücünü göremez, kendine bakamaz durumdadır.

B. Belirti Şiddetini Derecelendirmek için Sorular ve Ölçütler

1. HAFİF. Belirti eğer sürenin % 50'sinden daha kısa bir dönemi kaplıyorsa HAFİF olarak derecelendirin. Bu duygular/belirtiler ne sıklıkta oluyor? Ne kadar devam ediyor (kısa mı, uzun mu)?
2. ORTA. Belirti, zamanın % 50'sinden daha uzun bir süre devam ediyor fakat süreklilik göstermiyorsa ORTA olarak derecelendirin. Belirtilerin olduğu dönemler olmadığı dönemlere göre daha sık ve sürekli mi? (Veya varolduğu dönemler, olmadığı dönemlerden fazla mı? veya tam tersi mi? Veya zamanın % 50'sinden daha çoğunda mı, yoksa azında mı ortaya çıkıyor?)
3. ŞİDDETLİ. Eğer belirtiler süreklilik gösteriyorsa ŞİDDETLİ olarak derecelendirin. Bu duygular/belirtiler sürekli mi? Belirtiler hayatınıza hakim oldu mu? (Belirtilerin olmadığı zaman var mı?) Nasıl?
4. ÇOK ŞİDDETLİ. Eğer belirtiler kişinin, işini gücünü görmesine tamamen engel oluyorsa ÇOK ŞİDDETLİ olarak derecelendirin (kişi kendine bakamaz, toplumsal ilişkilerinde ve meslek hayatında aksamalar olur, yardımsız yapamaz, hayatı birçok bakımdan ciddi olarak etkilenmiştir). (Yatan hastalar için: Servis faaliyetlerine, görüşmelere, grup tedavilerine, uğraşı tedavisine, toplanılara katılamama, beden temizliğini yapamama). (Ayaktan hastalar için: İşini

yürütememe, ilişkilerinin bozulması, kendine bakamama, vb.). Bu duygular/belirtiler yüzünden işinizden gücünüzden geri kaldınız mı? Ne bakımdan hayatınız etkilendi?

C. İlaç Yan Etkileri

Bazı belirtiler, ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilir (örn. ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, karında rahatsızlık hissi gibi). Belirtinin ilaçlara mı bağlı olduğunu, yoksa anksiyete belirtisi mi olduğunu dikkatli bir biçimde değerlendirin. Şayet belirtinin ilaç yan etkisi olduğuna hükmederseniz, bunu belirti var olarak kaydetmeyin.

Hasta için yönerge: Size geçtiğimiz haftaya ilişkin bazı sorular sormak istiyorum. Bu sorulara cevap verirken geçen'den (günü belirtin) bugüne kadar geçen süreyi dikkate almanızı ve buna göre cevap vermenizi istiyorum.

1. ANKSİYETELİ DUYGUDURUMU

Geçtiğimiz hafta içinde ruh haliniz nasıldı?

Kendinizi endişeli hissettiniz mi? Kötü bir şey olacak beklentisi oldu mu?

Korkulacak bir şey olacak hissine kapıldığınız veya çabuk parladığınız oluyor mu?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçülere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

2. GERGİNLİK

Geçen hafta içinde gergin olduğunuz ve kolayca yorulduğunuz oldu mu?

Sık sık irkildiniz mi?

Kolayca ağlamaklı oldunuz mu?

Titremeler oldu mu? Yerinizde duramadığınızı ve bir türlü gevşeyemediğinizi hissettiniz mi?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

3. KORKULAR

Geçen hafta içinde karanlıktan korktunuz mu?

Tanımadığınız insanlardan korktuğunuz mu? Yalnız kalmaktan çekindiniz mi? Hayvanlardan? Trafikten? Kalabalıktan?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

4. UYKUSUZLUK

Geçtiğimiz hafta içinde uykunuz nasıldı? Yatağa girince uykuya dalmakta zorlandınız mı?

Uykuya dalmanız her zamankine göre nasıl? Bazı geceler huzursuz, rahatsız uyuduğunuzu veya dinlenemediğinizi farkettiler mi? Uykularınız bölündü mü? Sabah uyandığınızda kendinizi yorgun veya halsiz hissettiler mi? Hiç kötü rüya veya kâbus gördünüz mü?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

5. ZİHNİSEL (bilişsel)

Geçen hafta dikkatinizi toplamakta zorluk çektiler mi (örn. kitap veya dergi okurken, televizyon seyredirken, biriyle konuşurken, araba kullanırken)?

Hatırlamakta zorlandığınız şeyler oldu mu?

Her zamankine göre (sıkıntıların başlamadan önceki halinize göre) hafızanızda bir değişiklik var mı?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

6. ÇÖKKÜN DUYGUDURUMU

Geçtiğimiz hafta kendinizi çökkün (örn. üzüntülü, ümitsiz, ağlamaklı) hissettiler mi?

Her zaman ilgilendiğiniz şeylere karşı ilgisizlik veya zevk alamama var mı? Hiç sabahları erken uyandınız mı?

Günün belli saatlerinde, örn. sabahları veya akşamları kendinizi daha iyi veya daha kötü hissediyor musunuz?

Sabahları ve öğleden sonra kendinizi ne kadar daha kötü hissettiler?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

7. BEDENSEL (kas)

Geçen hafta bedeninizi nasıl hissettiler?

Soracağım belirtilerden herhangi biri oldu mu: Ağrılar, sızılar? kaslarda seyrime tutulma (sertlik)? diş gıcırdatma? sesin titremesi? kaslarda gerginlik? kaslarda kasılmalar veya sıçramalar?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

8. SOMATİK (duyusal)

Geçtiğimiz hafta içinde kulaklarınızda hiç çınlama oldu mu?

Vızıltı, tıkırtı veya gürleme gibi sesler?

Hiç görme bulanıklığı oldu mu?

Ateş basması veya üşüme? Takatsizlik?

Hiç iğnelenmeler oldu mu?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

9. KALP-DAMAR BELİRTİLERİ

Geçen hafta nabızınızda hızlanma oldu mu? Kalbiniz hızlı atıyormuş gibi hissettiniz mi?

Hiç göğsünüzde ağrı hissettiniz mi?

Damarlarınızın attığını hissettiniz mi? Hiç bayılacak gibi oldunuz mu?

Kalbinizin teklediğini hissettiniz mi?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

10. SOLUNUM BELİRTİLERİ

Geçen hafta göğsünüzde baskı veya sıkışma hissettiniz mi? Hiç boğuluyormuş gibi hissettiniz mi?

Her zamankinden daha fazla iç çektiniz mi?

Nefes alırken zorlandığınız, güçlükle nefes aldığınız oldu mu?

Nefesiniz yetmiyor gibi hissettiniz mi?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

11. MİDE-BARSAK

Geçen hafta boyunca hiç midenizde veya karınınızda ağrı veya rahatsızlık hissi oldu mu? Yutkunma zorluğu oldu mu?

Her zamankinden fazla yellenme oldu mu? Hiç midenizde ekşime, yanma hissettiniz mi?

Hiç karınınızda şişkinlik veya gerilme hissi oldu mu?

Mide bulantısı oldu mu? Kustunuz mu?

Midenizde her zamankinden fazla guruldama oldu mu?

Barsaklarınızda gevşeklik veya ishal oldu mu? Peklik oldu mu?

Kilo kaybı oldu mu? (Kilo kaybı yarım kilodan azsa, 0 olarak işaretleyin)

1= 0.5 kg - 1 kg

2= 1 kg - 2 kg

3= 2 kg'dan fazla

4= Güçsüzleştirir

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

12. ÜREME-BOŞALTMA

Geçtiğimiz hafta her zaman olduğundan daha sık idrara çıktınız mı? Her zamankinden daha sık, sıkışığınızı hissettiniz mi? Adet gecikmesi veya kesilme oldu mu? Adetiniz boyunca aşırı kanama oldu mu?

Geçtiğimiz hafta içinde kendinizi cinsel bakımdan soğuk veya tepkisiz hissettiniz mi? Cinsel dürtü veya isteğinizde azalma oldu mu? Erken boşalma oldu mu? Sertleşme sorunu oldu mu?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

13. OTONOM BELİRTİLER

Geçtiğimiz bir hafta içinde aşağıdaki belirtilerden herhangi biri oldu mu?

Ağız kuruluğu?

Her zamankinden daha fazla terleme?

Yüz kızarması? Solgunluk? Sersemlik/baş dönmesi?

Gerginlik baş ağrısı? Tüylerin diken diken olması?

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı EVET ise, belirti şiddetini A, B ve C maddelerinde belirtilen ölçütlere göre 1-4 arasında derecelendirin. HAYIR ise yok (0) olarak işaretleyin.

14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞLAR

Görüşme sırasında aşağıdaki belirti ve/veya davranışlardan herhangi birinin olup olmadığını kaydediniz:

Sürekli kıpırdama, yerinde duramama veya gezinme, ellerde titreme, çatık kaşlar, gergin yüz ifadesi, iç çekme veya sık soluk alıp verme, yüzde solukluk, şişme, geğirme, canlı refleksler, göz bebeklerini büyümesi, gözlerin dışa doğru çıkması.

Yukarıdaki sorulardan herhangi birinin cevabı **EVET** ise, belirti şiddetini **A**, **B** ve **C** maddelerinde belirtilen ölçütlere göre **1-4** arasında derecelendirin. **HAYIR** ise yok (0) olarak işaretleyin.

14 maddeli HADÖ-GK toplam puanı: _____

EK 5: Chapman ve Chapman El Tercih Anketi

Chapman ve Chapman El Tercih Anketi

Ad-Soyad:

Tarih:

	Sol el	Sağ el	Her ikisi de
Yazı yazarken			
Çizerken			
Bir şey fırlatırken			
Çekiç kullanırken			
Diş fırçalarken			
Silgi ile silerken			
Makas kullanırken			
Kibrit çakarken			
Bir teneke boya karıştırırken			
Kaşık kullanırken			
Tornavida kullanırken			
Kavanoz kapağı açarken (kapağı açan el)			
Bıçak kullanırken (çatalsız)			

Toplam Puan ☐☐

EK 6: Senaryo Değerlendirme Skalası

SENARYO DEğERLENDİRME SKALASI

Ad-Soyad:

Tarih:

Lütfen izlediğiniz senaryoları sizde oluşturduğu rahatsızlık/kirlilik/tiksinti vb. hissi üzerinden 10 üzerinden puanlayınız (örn: 0/10 hiç rahatsız olmadım 10/10 çok fazla rahatsız oldum gibi).

1. Senaryo: Apartman daire kapı açma butonuna basma
2. Senaryo: Bulaşık makinesine kirli bulaşıkları yerleştirme
3. Senaryo: öp kutusunu boşaltma
4. Senaryo: Doktor odası kapı koluna dokunma
5. Senaryo: Toplu taşıma aracında direğe tutunma
6. Senaryo: Asansör çağırma butonuna basma
7. Senaryo: Kirli temizlik bezine dokunma
8. Senaryo: öp kutusunun kapağını açma
9. Senaryo: Toplu taşıma aracında tutamaç tutma
10. Senaryo: Umumi tuvaleti kullanma
11. Senaryo: ATM'den para çekme
12. Senaryo: Çamaşır makinesine kirli çamaşırları yerleştirme
13. Senaryo: Süpürgenin toz haznesini boşaltma
14. Senaryo: Trabzana dokunma
15. Senaryo: Yere düşen kalemi alma
16. Senaryo: Market alışverişi yapma
17. Senaryo: Ayakkabı bağcığını bağlama
18. Senaryo: Dolmuşta para üstü alma
19. Senaryo: Pos cihazında şifre tuşlama
20. Senaryo: Kullanılmış tıbbi maskeye temas etme
21. Senaryo: El sıkışma
22. Senaryo: Sokak hayvanına dokunma
23. Senaryo: El içine hapşırma
24. Senaryo: Ortak kullanılan kaleme temas etme
25. Senaryo: Toplu taşıma aracında inme tuşuna basma

EK 7: Etik Kurul Onayı

BYFAK 18R10 ve Sayısı: 08.06.2021-38400



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

Sayı :
Konu :Proje Onayı

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

