

**METABOTROPİK GLUTAMAT RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN
SIÇANLARDA KİNPİROL İLE OLUŞTURULAN
KOMPULSİF KONTROL DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

MEHMET MURAT DEMET

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Şule GÖK

MANİSA

Mayıs 2010

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞİ VE YAYIMLAMA İZİN FORMU

Referans No	370305
Yazar Adı / Soyadı	MEHMET MURAT DEMET
Uyruğu / T.C.Kimlik No	T.C. 29587952502
Telefon / Cep Telefonu	505 8972487
e-Posta	muratdemet@superonline.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	METABOTROPİK GLUTAMAT RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN SIÇANLARDA KİNPİROL İLE OLUŞTURULAN KOMPULSİF KONTROL DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ
Tezin Tercümesi	THE EFFECT OF mGluR5 ANTAGONISTS ON QUINPIROLE-INDUCED COMPULSIVE CHECKING BEHAVIOR IN RATS
Konu Başlıkları	
Üniversite	Celal Bayar Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Bölüm	Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Anabilim Dalı	Farmakoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı / Bölüm	Farmakoloji Bilim Dalı
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2010
Sayfa	69
Tez Danışmanları	Prof. Dr. ŞULE GÖK
Dizin Terimleri	Obsessif kompulsif hastalık=Obsessive compulsive disorder Sıçanlar=Rats
Önerilen Dizin Terimleri	kompulsif kontrol=compulsive control, Quinpirol=kinpirol
Yayımlama İzni	☒ Tezimin yayımlanmasına izin veriyorum ☐ Ertelenmesini istiyorum

a.Yukarıda başlığı yazılı olan tezimin, ilgilenenlerin incelemesine sunulmak üzere Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kağıt, mikroform veya elektronik formatta, internet dahil olmak üzere her türlü ortamda çoğaltılması, ödünç verilmesi, dağıtımı ve yayımı için, tezimle ilgili fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere hiçbir ücret (royalty) ve erteleme talep etmeksizin izin verdiğimi beyan ederim.

09.06.2010

İmza:.....

İÇİNDEKİLER

ÖZET

İNGİLİZCE ÖZET

TEŞEKKÜRLER

ŞEKİLLER DİZİNİ

1. GİRİŞ	1
1. 1. OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Tarihçe	3
1.1.3. Sınıflandırma	4
1.1.4. Epidemiyoloji	5
1.1.5. Etiyoloji	6
1.1.5.1. Psikososyal Yaklaşım	6
1.1.5.1.a. Psikoanalitik Yaklaşım	6
1.1.5.1.b. Bilişsel Yaklaşım	7
1.1.5.1.c. Öğrenme Kuramı	8
1.1.5.1.d. Varoluşçu Yaklaşım	8
1.1.5.2. Biyolojik Yaklaşım	8
1.1.5.2.a. Genetik Çalışmalar	8
1.1.5.2.b. Nörobiyolojik Çalışmalar	10
1.1.5.2.b.i. Serotonin Varsayımı	10
1.1.5.2.b.ii. Dopamin Varsayımı	11
1.1.5.2.b.iii. Serotonin/Dopamin Varsayımı	11
1.1.5.2.b.iv. Glutamaterjik Sisteme İlişkin Kanıtlar	12
1.1.5.3. Nöroanatomik Yaklaşım ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	14
1.1.5.4. Nöroendokrin ve Nöropeptid Çalışmaları	15
1.1.5.5. İmmun Sistem	17
1.1.6. Demografik özellikler	18
1.1.7. Klinik Özellikler	20

1.18. Gidiş ve Prognoz	22
1.2. OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK İÇİN HAYVAN MODELLERİ	23
1.2.1. Genetik Modeller	23
1.2.1.1. Komorbid Tourette Sendromu ve Obsesif Kompulsif Bozukluk için Tranjenik Fare Modeli	23
1.2.1.2. Obsesif Kompulsif Spektrum Bozukluğu – Trikotillomaninin Bir Modeli olarak Hoxb8 Mutantları	24
1.2.1.3. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Kompulsif Davranış Modeli olarak 5-HT2C Reseptörleri Çıkarılmış Fareler	24
1.2.1.4. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Tourette Sendromunun Bir Modeli Olarak Dopamin Taşıyıcısı Çıkarılmış Fareler	24
1.2.2. Farmakolojik Modeller	25
1.2.2.1. Spontan Alternasyonun Farmakolojik Etkiye Bağlı Olarak Azaltılması	25
1.2.2.2. Kinpirole Bağlı Kompulsif Kontrol Modeli	25
1.2.3. Davranışsal Modeller	26
1.2.3.1. Trikotillomani ve Obsesif Kompulsif Spektrum Bozukluklarında Kompulsif Saç Koparma Davranışı için Bir Fare Modeli Olarak Kürk Bakımı	26
1.2.3.2. Farelerde Bilye Gömme Modeli	26
1.2.3.3. Sinyal Azaltma Modeli	27
1.3. GLUTAMATERJİK SİSTEM	27
1.3.1. Temel Özellikler ve Reseptör Yapıları	27
1.3.2. Glutamaterjik Sistemin Stres Tepkisi ve Anksiyete Sürecinde Diğer Nörotransmitter sistemleri ile İlişkisi	28
1.3.2.1. Glutamat ve GABA	28
1.3.2.2. Glutamat, kortikotropin releasing faktör ve norepinefrin	30
1.3.2.3. Glutamat ve serotonin	31
1.3.2.4. Glutamat ve dopamin	32
1.4.2-METİL-6-(FENİLETİNİL) PİRİDİN (MPEP) İLE GERÇEKLEŞTİRİLMİŞ ANKSİYETE ALANINDAKİ PREKLİNİK ÇALIŞMALAR	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Denekler	35
2.2. Deneysel İşlemler	35

2.2.1. Açık Alan Testi	35
2.2.2. Kınıpirol ile oluşturulan kompulsif kontrol modeli	36
2.3. Deney Grupları	38
2.4. İlaçlar	39
2.5. İstatistik Uygulama	39
3. BULGULAR	40
3.1. Kınıpirol Modeline İlişkin Bulgular	40
3.1.1. Temel Lokomotor Özelliklere İlişkin Bulgular	40
3.1.2. Kompulsif kontrol davranışına ilişkin bulgular	40
3.2. MPEP'in Etkisi	44
3.2.1. Temel Lokomotor Özelliklere İlişkin Karşılaştırmalar	44
3.2.2. MPEP'in Kompulsif Kontrol Davranışları Üzerine Etkisi	45
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	48
5. KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	69

METABOTROPİK GLUTAMAT RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN SIÇANLARDA KİNPİROL İLE OLUŞTURULAN KOMPULSİF KONTROL DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

AMAÇ: Obsesif kompulsif bozukluk yoğun işlev bozukluğu ve yaşam kalitesi düşmesine neden olan bir psikiyatrik bozukluktur. Obsesif kompulsif bozukluğun etiyolojisinde glutamat sistemin aktivasyon artışına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Özellikle daha önceki çalışmalarda anksiyolitik benzeri etkisi gösterilmiş olan Grup I metabotropik Glutamat 5 reseptör antagonistleri obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde etkili olabilir. Bu çalışmada sıçanlarda D2/D3 agonisti olan kinpirol ile oluşturulan obsesif kompulsif modeli üzerinden bir Grup I mGlu5 reseptör antagonisti olan 2-metil-6-(feniletinil) piridin (MPEP) kinpirole bağlı olarak gelişmesi beklenen kompulsif kontrol davranışları üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Kinpirol haftada iki ve toplam on kez 0.5 mg/kg subkutan yolla verilmiştir. Kinpirol uygulamasından 15 dakika önce 1 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarda MPEP uygulaması yapılmış, aktif kontrol ilacı olarak 10 mg/kg sitalopram kullanılmıştır. 1., 5. ve 10. enjeksiyonlardan sonra 55 dakikalık video kaydı yapılmış ve kompulsif kontrol davranışları değerlendirilmiştir.

BULGULAR: MPEP 5 mg/kg doz uygulaması kinpirole bağlı olarak kompulsif kontrol davranışlarının gelişmesini azaltmış, 1 mg/kg doz ile bu şekilde bir etki elde edilmemiştir.

SONUÇLAR: Bu çalışmanın sonuçları özellikle bazal gangliyonlardaki dopaminerjik nörotransmisyonun mGluR5 reseptör antagonistleri ile kontrol altında tutulduğu ilişkin önceki prelinik çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Bu ilaç grubu obsesif kompulsif bozukluk tedavisi için umut vadeden bir ilaç sınıfını oluşturmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Obsesif kompulsif bozukluk, sıçanlar, compulsive control, kinpirol, MPEP

THE EFFECT OF mGluR5 ANTAGONISTS ON QUINPIROL-INDUCED COMPULSIVE CHECKING BEHAVIOR IN RATS

SUMMARY

OBJECTIVE: Obsessive-compulsive disorder is highly disabling and decreases quality of life. There are some evidences that glutamatergic hyperactivation may play a role in the etiology of obsessive-compulsive disorder. Especially, Group I mGluR antagonists, of which their effects were shown to have anxiolytic-like effects, may have any effects on treatment of obsessive-compulsive disorder. In this study, it was aimed to determine the effect of 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), Group I mGlu5R antagonist, on D2/D3 agonist quinpirol-induced compulsive checking behavior in rats.

METHODS: Quinpirol was injected subcutaneously (0.5 mg/kg, twice weekly x 10). Before fifteen minutes ago, MPEP was injected intraperitoneally (1 mg/kg and 5 mg/kg). Citalopram (10 mg/kg) as active comparator and saline were used for control injection. The behaviors of rats were tracked automatically by Ethovision 7.0 system for 55 minutes in the aim of evaluating compulsive control behavior.

RESULTS: MPEP at a dose of 5 mg/kg decreased quinpirol-induced compulsive control behavior but not with 1 mg/kg.

CONCLUSION: The results of this study support previous preclinical evidence related to mGluR antagonistic control on dopaminergic neurotransmission at basal ganglia especially. This class of drug may be a promising agent for treatment of obsessive compulsive disorder in future.

Key Words: Obsessive-compulsive disorder, rats, compulsive control, quinpirol, MPEP

TEŞEKKÜRLER

Bir klinisyen olarak farmakoloji alanında tamamladığım bu tez çalışması sırasında, temel tıp bilimlerinin merak uyandıran, düşündüren ve klinik bilimlerden çok farklı olan bir yanı olduğunu fark ettim. Tez sürecinin klinikte hastalar ile yürüttüğüm günlük uygulamalarda farklı bir bakış açısı edinmeme yol açtığı gibi akademik yaşamda da multidisipliner yaklaşımın ne kadar önemli olduğunu bir kez daha anlamamı sağladığını düşünüyorum.

Lisansüstü eğitimim süresince farmakoloji biliminin kuramsal yönlerini ve laboratuvar uygulamalarındaki temel ilkeleri öğrenmemde yol göstericiliği ve desteği için değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Şule GÖK'e, hoşgörülü ve destekleyici yaklaşımı ile her zaman yanımda hissettiğim Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ'e, gülümleri, sınırsız ve karşılıksız destekleri ile tüm sürecin çok hoş ve neşe içinde geçmesini sağlayan sevgili arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Kamil VURAL ve Yrd. Doç. Dr. Tuğba GÜRPINAR'a, deneylerdeki yükümü paylaşarak yardımcı olan proje arkadaşım Dr. Zeynep ÖZTÜRK'e, herhangi bir konuda gereksinim hissettiğimde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi kardeşlerime,

Geç saatlere kadar süren deneyler nedeni ile evden uzakta kaldığım akşamlarda tükenmez sabrı ve hoşgörüsü ile desteklemekten bir an olsun vazgeçmeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Selin MIZRAK DEMET'e teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mehmet Murat DEMET

Mayıs 2010

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Tüm gruplarda katedilen mesafenin karşılaştırılması	40
Şekil 2.	Tüm gruplarda hızın karşılaştırılması	41
Şekil 3.	Seçilen alana toplam ziyaret sayısının karşılaştırılması (salin-kinpirol)	42
Şekil 4.	Seçilen alanlara dönüş süresinin karşılaştırılması (salin-kinpirol)	43
Şekil 5.	Seçilen alana dönüş öncesi diğer alanları ziyaret sıklığının karşılaştırılması (salin-kinpirol)	43
Şekil 6.	Vertikal dikelme hareket sıklığının karşılaştırılması (salin-kinpirol)	43
Şekil 7.	Tüm gruplarda seçilen alanlara ziyaret sıklığı	44
Şekil 8.	Tüm gruplarda seçilen alanlara toplam ziyaretin karşılaştırılması	45
Şekil 9.	Tüm gruplarda seçilen alana dönüş süresinin karşılaştırılması	46
Şekil 10.	Tüm gruplarda vertikal dikelme hareketi sıklığının karşılaştırılması	46
Şekil 11.	Tüm gruplarda hareket halinde olunan sürenin karşılaştırılması	47

1.GİRİŞ

1.1.OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK

Tüm psikiyatrik bozukluklar içinde en sık görülen dördüncü bozukluk olan Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) yüksek kronikleşme oranı ve yarattığı işlev bozukluğu nedeni ile anksiyete bozuklukları arasında özel bir yere sahiptir. Son yıllarda giderek artan veriler OKB'nin biyolojik temellerine işaret etmektedir. Gerek nörogörüntüleme çalışmaları, gerek nörotransmitter çalışmaları gerekse de nörolojik bozukluklarda bildirilen OKB ya da obsesif kompulsif semptomlardan hareketle OKB'nin biyolojik temellerine ilişkin çeşitli araştırmalar yapılagelmektedir. Son yıllarda OKB'nin kronik bir bozukluk olması, tedavi süresinin ve tedavi edici dozların yüksek olması ve de hastaların işlevselliklerini bozması nedeniyle OKB nörobiyolojisi üzerine araştırmalar hız kazanmıştır. OKB'nin semptom örüntüsü, başlangıç yaşı, tetikleyici faktörler, çeşitli organik hastalıklarla birliktelik, doğum sonrası başlangıç ya da alevlenme gibi çeşitli etmenlerden hareketle OKB alt grupları üzerine odaklanılmıştır. Son dönemde bir grup hastada çocukluk çağında başlayan ve A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası görülen nörolojik bulgularla giden OKB'nin tanımlanması dikkatlerin OKB etyolojisinde bağışıklık sisteminin rolü üzerine çekilmesine yol açmıştır. OKB etyolojisinin aydınlatılmasının hastalığın süregen işleyişini, tedavi maliyeti ve hastaların işlevselliği üzerindeki olumsuz etkenleri de ortadan kaldıracaktır.

1.1.1. Tanım

Anksiyete bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar arasında en sık görülen, en fazla işlev kaybına yol açan ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olan bozukluklardır. Yanlış tanı alma olasılığı yüksek olan ve çoğu kez yeterli tedavi uygulanamayan anksiyete bozuklukları, psikiyatrik bozukluklara ilişkin toplam maliyetin yaklaşık üçte birini karşılamaktadır. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), anksiyete bozuklukları arasında yarattığı işlev kaybı, kronikleşme sıklığı, tedaviye direnç açısından önemli bir yere sahiptir. Etimolojik olarak değerlendirildiğinde obsesyon ve kompulsiyon sözcükleri farklı dillerde farklı kökenlerden türetilmiştir. İngilizce “obsession” kelimesi Oxford İngilizce sözlüğüne göre “herhangi bir kişiyi kuşatan şeytani veya kötü ruhun düşmanca hareketi” şeklinde tanımlanmaktadır (Oxford Sözlüğü). Almanca'da ise “zwang” sözcüğü, “mecbur kılmak, zorlamak” anlamına gelmektedir ve obsesyonlar (zwangsvorstellungen) ve kompulsiyonları (zwangshandlungen)

karşılayacak şekilde kullanılmakta, obsesyon ve kompulsiyonlar arasındaki güncel tanım farkını yansıtmamakta, zorunlu düşünceler ve zorunlu davranışlar arasındaki farkı vurgulamamaktadır. Fransa’da ise söz konusu klinik tablo önceleri “monomani” ve “folie lucide” gibi terimlerle açıklanmaktayken son yüzyılın ortalarına doğru obsesyon terimi kullanılmaya başlanmıştır

Ruhsal bozuklukları ilk tanımlayanlardan birisi olan Westphal’e göre, obsesyonlar kişinin isteği dışında bilince yerleşen, zihinden uzaklaştıramayan normal ruhsal süreci engelleyen ve kişi tarafından anormal ve yabancı olarak görülen fikirlerdir. Schüle ise (Schüle 1886 sayfa 432) obsesyon kavramını genişleterek obsesyonların ortaya çıktığında normal süreci etkileyen ve ortaya çıktıkları anda bilinç içeriğine yabancı olan, ani ve otomatik fikirler olduğunu belirtmiş, obsesyonların neden olduğu anksiyete nedeniyle kompulsiyonların ortaya çıktığını ifade etmiş ve çalma, yangın çıkarma, içki içme kompulsiyonları ve fobik durumlar dahil olmak üzere çeşitli kompulsif davranışlardan söz etmiştir. Schüle gibi Kraepelin de kompulsiyonları obsesyonların bir sonucu olarak görmüş ve obsesyon ve kompulsiyonların bir nevrastenisi semptomu olduğunu ileri sürmüştür. Ziehen’in (1894) obsesyon tanımı ise obsesyonun fikirlerdeki yanlış bağlantı olduğu şeklindedir. Çoğu araştırmacı, obsesyonların zorlayıcılık özelliği ile aynı zamanda mantık dışı değerlendirildiği gerçeği konusunda zorluk yaşamıştır. Bumke (1919), obsesyonların çoğunlukla nedensiz, yanlış ve patolojik olarak görüldüğünü ve irade ile uzaklaştıramadığını belirterek obsesyonlardan kaynaklanan ana kompulsiyon motiflerinden birisi olarak anksiyete korkusundan söz etmiştir. Kurt Schneider (1946) obsesyonlar için kontrolün gerekli olduğunu görmüş ve “obsesyonlar sadece kontrol edilebilir ruhsal yaşam zemininde olasıdır. Bu yüzden, obsesyonlar düşünce, saçma olmayan duygular ve mental ve fiziksel dürtüler temelinde oluşur” demiştir [1].

Günümüzde ise obsesyon, kişinin isteği dışında ısrarlı ve zorlayıcı bir şekilde akla gelen, kişi tarafından saçma ve mantık dışı olarak görülen (ego distonik), anksiyete ortaya çıkartıcı ve yineleyici özellikteki düşünce, dürtü ve imgeler olarak tanımlanmıştır. Kompulsiyonlar ise, kişinin obsesyonlarına yanıt olarak ya da belirli kurallara göre gerçekleştirmek zorunda olduğunu hissettiği yineleyici törensel davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir. Obsesif Kompulsif Bozukluk ise; yineleyici obsesyonların ve/veya kompulsiyonların görüldüğü genellikle süregen, kimi zaman da dönemsel gidiş gösteren, kişinin günlük işlevlerini belirgin olarak etkileyen hastalık olarak tanımlanmaktadır [2].

1.1.2. Tarihçe

Önceleri nadir olduğu düşünölen bu bozukluğa ait tanımlar Mezopotamya’da 4000 yıl öncesine dayanmaktadır. Kutsal kitaplarda İ.Ö. 11. yy.’ın ikinci yarısında İsrail’in ilk kralı Saul’ün sık sık şeytandan gelen zararlı düşöncelere yakalandığı ve damadı tarafından çalınan arp ile yatıştığından bahsedilmektedir. Bir din adamı tarafından yazılmış olan Malleus Maleficarum (Şeytanın Çekici) adlı kitapta bir bohemin herhangi bir kilisenin önünden geçerken ve dua ederken şeytanın etkisiyle sürekli dilini çıkardığından ve kendisini rahibi dinlemeye verdikçe şeytanın daha da etkilediğıinden söz edilmektedir. 17. yy.’da Shakespare Lady Macbeth kimliğinde suçluluk duygusundan doğan obsesyon ve el yıkama kompulsiyonlarının özgün örneğini vermiştir. Bilinen ilk olgu raporu 1660’da “şüpheler” tanımı altında verilmiştir. Bu olgu sunumunda Jeremy Taylor, “dini konularda aşırı şüphecii” olan birini tanımlamaktadır. John Moore’un (1692), dini melankoli kisvesi altındaki tanımında “şüpheden muzdaripler ve bunları söndürmek ve bastırmakla ilgili çabalarına rağmen zihinlerinde başlayan münasebetsiz ve bazen zındık düşöncelerin etkisi altındadırlar” denmektedir. 1837’de Esquirol obsesyon ve kompulsiyonları melankoli belirtisi olarak tanımlamıştır. 17. yy.’dan beri, obsesif kompulsif hastalıklarla ilgili olgu raporları Esquirol’un “monomanie raisante”, Janet’in “folie du doute”, Westphal’in “abortif delilik” ve Fenichel’in “obsesif kompulsif nevroz” başlıkları altında çeşitli kereler ele alınmıştır. Obsesyon terimini ilk kez Morel 1866’da kullanmıştır. Aslında bu sendromun modern tanımını yapan Westphal’dir. Freud obsesyonları ”bastırılmış cinsel suçluluk anılarına” karşı psikolojik savunmanın göstergesi olarak psikoanalitik yaklaşımla yorumlayarak, hastaların yaşadığı intrapsişik karmaşanın önemine dikkat çekmiştir.

Pierre Janet 300 obsesif kompulsif nevroz olgusunun ayrıntılı klinik tanımlamasını yapmış, obsesif kompulsif bozukluğu ana ruhsal bozukluk sınıflarından birisi olarak kabul etmiştir. Janet psikastenik hastalıkların üç klinik aşaması olduğunu belirtmiştir. Bunlar 1) eksiklik duygusu, şüphe ve depersonalizasyon’un bulunduğu psikastenik durum, 2) ya ruhsal maniler, derin düşönceler, motor tikler ve ajitasyonlar ya da emosyonel fobiler ve anksiyete gibi talepkar durumlar altında oluşan zorunlu ajitasyonlar ve 3) hastanın ruhsal yaşamına hükmeden obsesif kompulsif durumdur. Janet hiyerarşik olarak verdiği bu şemada üçüncü şemanın varlığı birinci ve ikinci aşamaların zaten var olduğunu göstermektedir. Janet, ayrıca bireylerin daha sonra obsesif kişilik ve tam bir obsesyonel nevroza dönüşecek olan normal obsesif davranış sergilediğini gösteren obsesif bir devamlılıktan da söz etmiştir anlaşılmaktadır [3-6].

1.1.3. Sınıflandırma

DSM-I ve DSM-II, obsesif kompulsif nevroz terimini kullanmış ve nevrozu net bir şekilde psikozdan ayırmıştır. OKB DSM-III'ten itibaren DSM-III-R, DSM-IV ve DSM-IV-TR'de obsesyonların anksiyete ortaya çıkartıcı, kompulsiyonların anksiyeteyi azaltıcı özellikleri nedeniyle Anksiyete Bozuklukları içinde sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte OKB, otonomik kontrolün az rol alması ve bilişsel ve ilişkili karmaşık davranış semptomatolojisi tarafından daha çok yönetilmesi açısından diğer anksiyete bozukluklarından farklı görünmektedir. DSM-V sınıflandırmasının oluşturulma aşamalarında OKB'nin anksiyete bozuklukları sınıfından çıkarılarak Obsesif-Kompulsif Spektrum Bozuklukları adı ile oluşturulacak yeni bir tanı kategorisinde sınıflandırılması gerektiği şeklinde yorumlar yapılmaktadır [7]. ICD-10'da da OKB anksiyete bozukluklarından ayrı olarak "nörotik, stresle ilgili ve somatoform bozukluklar" sınıfında yer almaktadır. DSM-III, OKB tanı ölçütleri obsesyon ve kompulsiyon varlığı ve bunların belirgin stres ve bozukluk yaratması gerekliliğine ek olarak altta yatan başka bir mental bozukluk olduğu durumlarda (şizofreni, major depresif bozukluk, TS gibi) OKB tanısı konamayacağını savunurken, DSM-III-R, bu dışlama ölçütünü kaldırılmış ve OKB'nin diğer mental bozukluklarda da görülebileceğini kabul etmiştir. DSM-III-R'de obsesyon ve kompulsiyon varlığı ve bunların stres yaratması dışında günde 1 saatten fazla sürüp belirgin şekilde normal rutini, mesleki ve sosyal işlevselliği bozması gerekliliğini belirtilmiştir. DSM-III ve DSM-IV arasındaki OKB'ye ilişkin temel fark kompulsiyonların kavramsallaştırılması ile ilgilidir. DSM-III-R kompulsiyonları davranışlar olarak görürken DSM-IV, kompulsiyonları obsesyonun anksiyete uyandırıcı doğasını azaltmak için tasarlanmış zihinsel eylemler veya davranışlar olarak tanımlamıştır. Ayrıca kişinin obsesyon ve kompulsiyonlarının abartılı ve mantık dışı olduğunu bilmesi gerekliliği de eklenmiştir. ICD-10'da OKB tanısı koyabilmek için en az 2 haftalık süre gerekirken DSM-IV'te böyle bir ölçüt yoktur. DSM-IV'te içgörü koşulu aranmazken ICD-10'a göre obsesyon ve kompulsiyonlardan biri için içgörü olması gerekmektedir. Ayrıca ICD-10'da zevk verici deneyimlerin obsesyon ve kompulsiyon olamayacağı belirtilmiştir [8-15].

1.1.4.Epidemiyoloji

Psikiyatri literatüründe 15. yy.'dan itibaren obsesyon ve kompulsiyonlara ilişkin birçok olgu tanımlanmasına karşın 1980'lerin ortalarına kadar OKB'nin çok nadir olduğu düşünülmüştür. Bu görüş, Rudin (1953)'in genel nüfustaki OKB yaygınlığını 10000'de 5 olarak bildirmesi temeline dayanmaktadır. 1950'ler ve 1960'larda ayaktan ve yatarak tedavi gören hastalar üzerinde yapılan ve psikiyatrik bozuklukların sıklığını araştırmaya yönelik

Çalışmalarda OKB'nin %1-5 gibi çok küçük bir hasta grubunda bulunduğu görülmektedir. Bazı araştırmacılar, hastaların korku ya da utanma nedeniyle tedaviye gelmediğini düşünmüşlerdir. Başka bir araştırmada da OKB tanısı alan hasta oranını %9.2 ve obsesif kompulsif semptomları olanları %17 olarak saptamışlardır. Bu yüksek oran klinisyenlerin hastalığı daha iyi tanıyabilmesi ve tedaviye başvuran hasta sayılarında artış olması ile ilişkili olabilir [16]. 1984 yılında Amerika'da yapılan Ulusal Eştanı alışmasında OKB, fobiler, madde kullanım bozukluğu ve major depresyondan sonra dördüncü sıklıkta görülen psikiyatrik bozukluk olarak bulunmuş ve 6 aylık nokta yaygınlığı %1.6 ve yaşamboyu yaygınlık %2.5 olarak bildirilmiştir [17,18]. Amerika Birleşik Devletlerinde çok sayıda merkez ve çok sayıda hasta üzerinde yürütülen bir epidemiyolojik alan çalışmasında OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %1.9-2.5, yıllık yaygınlığı %1.1-1.8 olarak bulunuş ve yaygınlık oranlarının dikkate değer bir şekilde sürekli olarak gösterdiği saptanmıştır [19]. Kanada'da DIS (Diagnostic Interview Schedule) kullanılarak yapılan bir çalışmada yaşamboyu yaygınlık %2.9, 6 aylık yaygınlık %1.6 olarak bulunmuştur [20]. DSM-IV'e göre yapılan Zürih kohort çalışmasında ise OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %3.5, obsesif kompulsif semptom yaygınlığı ise %8.7 olarak bulunmuştur [21]. Ülkemizde bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. OKB yaygınlığı Ankara Gölbaşı'nda yapılan araştırmada %10.6 (Demiriz 1980), Ankara kent merkezinde yapılan bir araştırmada %10.8 (şaher 1981), gecekondu bölgesinde yapılan bir çalışmada ise %2.5 (şatır 1982) olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda elde edilen yaygınlık değerleri obsesif kompulsif sendrom düzeyinde değerlendirme sonucu belirlenmiştir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırmasında 12 aylık OKB yaygınlığı %2.6, yaşam boyu OKB yaygınlığı %3.7 olarak bulunmuştur [22]. Sivas il merkezinde yaşam boyu OKB yaygınlığı %3.7 [23], Erzurum'da bir yıllık yaygınlık %3 [24], Konya il merkezinde bir yıllık yaygınlık %3 [25] olarak bulunmuştur.

1.1.5. Etiyoloji

1.1.5.1. Psikososyal yaklaşım

1.1.5.1.a. Psikoanalitik Yaklaşım:

Psikoanalitik kurama göre, anksiyetenin kökeni ödipal dönemdeki iğdsel dürtülerin kabarması ile ilişkilidir. Obsesif kompulsif nevrozlarda, drtdeki bu artışa, gelişimin daha erken bir aşaması olan anal döneme gerileme ile karşı konur. Böylece ego, regresyon aracılığı ile ödipal dönemle ilgili dürtülerden çok anal dönemle ilgili dürtülere karşı savunmaya başlar. Obsesif kompulsif durumda, çocukluk döneminde ait olan ve artan dürtüyle ilişkili bilindişi fantaziler öncelikli olarak ödipal dönemi içerir fakat predipal etkenlerden de

etkilenir. Ego eşlik eden fantazilerle birlikte bu dürtü artışını algılar ve bir tehdit sezinleyerek anksiyete sinyali verir. Tehlike durumu, ego tarafından gelişimsel bir tehlike hiyerarşisi içinde adlandırılır. Bunlar arasında obje kaybı, sevgi kaybı, kastrasyon anksiyetesi ve süperego korkusu vardır. Obsesif kompulsif nevrozda, birincil tehlike kastrasyon anksiyetesidir. Diğer önemli bir tehlike de süperego anksiyetesidir. Anksiyete sinyali ile birlikte ego artan dürtü ile başa çıkabilmek için bilinçdışı savunmalara başvurur. Libidinal ve/veya agresif dürtüler ego ile çatışmaya başlar. Süperego, egonun artan dürtüyü algılaması ve karşı koymasını sağlamada oldukça yararlıdır ama gerçek karmaşa ego ve id arasında yaşanmaktadır. Obsesif kompulsif kişide, süperego cezalandırıcı, sert, sadistik ve biraz arkaiktir, dürtü artışına karşı çok toleranslı değildir. Tipik ego savunmaları arasında yer değiştirme, karşıt tepki kurma, yapıp bozma, yalıtma ve düşünselleştirme vardır. Bu savunmalar artan anksiyeteyi gidermeyi hedeflemektedir [12,26,27].

1.1.5.1.b. Bilişsel Yaklaşım:

Obsesyonel sorunların bilişsel yaklaşım ile açıklanması, zorlayıcı düşünceler, imgeler, kuşku ve dürtülerin olumsuz yorumlanması ve bunların rahatsızlık vermesi ile çeşitli davranışlarla etkisizleştirilmeye çalışılması görüşüne dayanmaktadır.

İlk olarak Salkovskis, Rachman ve arkadaşlarının 1978 yılında geliştirdikleri hipotezde normal zorlayıcı düşünceler ve obsesyonel düşüncelerin ayırt edilemez olduğunun ve genel nüfusta bu normal düşüncelerin %90 oranında bulunduğu gösterilmesi ve Beck'in kuramındaki olumsuz uyarıcı ve durumlar karşısında anksiyete yanıtı oluşturan duygusal yanıtlar 1985 yılında obsesyonların bilişsel kuramının geliştirilmesine öncülük yapmıştır [28]. Ayrıntılı bilişsel OKB analizinde Salkovskis abartılı sorumluluğu 1) OKB'deki rahatsızlık hissi, zorlanma ve dengeleyici davranışların kaynağı olan obsesyonel sorunların temel özelliği olduğu bildirilen zorlayıcı düşüncelere değer biçilmesi 2) ısrarlı rahatsızlık hissi ile dengeleyici davranışların bulunmasının normal zorlantıları obsesyonel bozukluktan ayırt edilmesi, 3) dengeleme sürecinin zorlayıcı düşüncelerin kişi tarafından kendilerini ve başkalarını zarardan korumak için sorumlu hissetmelerinin göstergesi olarak yorumlamaları sonucunda meydana gelmesi olarak değerlendirmiştir [29].

1.1.5.1.c. Öğrenme Kuramı:

Pavlov ve Masserman bazı dış uyarıcılarla oluşan tepkilere kişinin odaklanması ve bunların yinelenmelerinin, obsesyonel bir yapı oluşturabileceğini ileri sürmüştür. Mowrer'in korkunun kazanılması ve sürdürülmesini açıklayan iki evre kuramı fobik bozukluklara olduğu gibi OKB'ye de uygulanabilmektedir. Bu kurama göre, ilk evrede nötral nesne ya da

düşüncelerin anksiyete yaratma yeteneğine sahip uyaranlarla koşullanmasıyla obsesyonlar (koşullu uyaran) ortaya çıkmaktadır. Belirtilerin gelişiminin tamamlandığı ikinci evrede ise anksiyete yaratan obsesyonel düşünceler, anksiyeteyi ortadan kaldırmak üzere kaçınma yanıtlarını (kompulsif eylem) harekete geçirmekte, anksiyetenin azaltılması bu yanıtları pekiştirmektedir. Bu kuram obsesyonları anksiyete uyaran koşullu yanıtlar, kompulsiyonları ise anksiyeteyi gidermek üzere öğrenilmiş ve anksiyetenin azaltılması ile pekiştirilmiş eylemler olarak ele almaktadır [30,31].

1.1.5.1.d. Varoluşçu Yaklaşım:

Varoluşçulara göre, obsesif kişi kendine rağmen düşünmek ve hissetmek, kendisini korkutmak ve sürekli majik bir korkuya boyun eğmek zorundadır (örneğin; “kendimi kendime karşı davranmaya zorlamalıyım, eğer bunu yapmazsam şunu ya da şu faydalı şeyi başarmadan önce şu kadar saçma şey yapmak zorundayım” gibi) [31].

1.1.5.2. Biyolojik Yaklaşım:

1.1.5.2.a. Genetik Çalışmalar:

Aile çalışmaları gözden geçirildiğinde özellikle erken başlangıçlı ve tik bozukluğunun eşlik ettiği OKB olgularında genetik geçişi destekleyen sonuçlar elde edildiği [32]; buna karşın ailesel geçişi göstermeyen çalışma sonuçlarının da bildirildiği görülmektedir. Nestadt ve arkadaşlarının yayımladıkları bir aile çalışmasında OKB olgularının birinci derece akrabalarında OKB tanısı kontrol grubuna göre yaklaşık beş kat daha fazla bulunmuştur (%11.7-%2.7). Yazarlar obsesyonların kompulsiyonlara göre daha yüksek ailesel geçiş gösterdiğini; ayrıca erken başlangıçlı OKB alt grubunda ailesel geçiş özelliğinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [33].

İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde OKB için eş hastalanma (konkordans) oranı dizigot ikizlere göre oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda da monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre eşhastalanma oranı yüksek bulunmakla birlikte genetik özelliklerin yatkınlaştırıcı bir rol oynadığı görüşü belirtilmiştir.

Otozomal bir major genin OKB geçişinde rolü olup olmadığını belirleyen segregasyon çalışmalarında OKB ve TS arasında bir ilişki olduğu, TS’li çocukların birinci derece akrabalarında OKB ve OKB’li hastaların birinci derece akrabalarında TS’nin genel nüfustan daha fazla olduğu gösterilmiştir. OKB olgularının kalıtım şeklinin daha çok non-mendelyan olduğu düşünülmektedir. Segregasyon çalışmalarının sonuçlarına göre OKB’de kadınlarda

daha güçlü ve muhtemelen dominant olan bir major gen bölgesinin olabileceği düşünülmektedir.

OKB olgularında yayımlanmış olan bir bağlantı (linkage) çalışmasında kromozom 9p24 üzerinde bir bağlantı işareti saptanmış [34], 2004 yılında yapılan bir başka çalışmada da bu çalışmanın sonuçlarını destekler nitelikte bulgular belirlenmiştir [35].

Moleküler genetik çalışmalarda OKB etyolojisinde rolü olan nörotransmitterler ve metabolizmaları için gerekli enzimlerin genetik çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan bir tanesi olan serotonin taşıyıcı geninde bir polimorfizm bulgusu saptanmış ancak bu sonuç tekrarlanmamıştır. Serotonin geri alım engelleyicilerinin aktive ettiği 5HT2A genindeki polimorfizmin mükemmelliyetçilik ve obsesyonelite gibi davranış özelliklerine katkıda bulunabileceği düşünülmüş ancak bu bulgu sonraki çalışmalarda tekrarlanmamıştır. Erken başlangıçlı OKB’de aday gen olarak gösterilen 5HT2B gen polimorfizmini araştıran çalışmalarda da 5HT2A’dekine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yineleyici tipteki davranışlarla ilişkili olabileceği düşünülen 5HT1Db terminal otoresptörü ile ilgili genetik çalışmalarda da OKB gelişme riski ve bulguları kötüleştirme etkisi olabileceği düşünülmüş ama sonuçlar tekrarlanmamıştır. Dopamin üzerine yapılan çalışmalarda dopamin taşıyıcı, D2, D3 ve D4 reseptör genleri ile OKB arasında ilişki bulunduğu ve özellikle dopamin taşıyıcı geni ve D4 gen polimorfizmlerinin erken başlangıçta önemli rolleri olabileceği gösterilmiştir. COMT ve MAO-A genleri ile yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Son dönemlerde yapılmakta olan çalışmalarda, μ opioid reseptörleri, glikoprotein geni, glutamat ve BDNF geni ile OKB arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır [36].

1.1.5.2.b. Nörobiyolojik Çalışmalar

1.1.5.2.b.i. Serotonin Varsayımı

OKB’de serotonin işlev bozukluğu olduğu düşünülmesi bir trisiklik antidepresan olan klomipraminin OKB semptomlarında düzelme yaptığı görüldüğü üzerine başlamıştır. Serotonerjik etkisi düşük olan ilaçlarla yapılan farmakolojik çalışmalarda benzer etkiler elde edilememiştir. Antiobsesyonel etkisi olan serotonin geri alım engelleyicilerinin gelişmesi ile de bu varsayım desteklenmiştir. BOS çalışmalarında serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyinde ve trombosit serotonin düzeylerinde ilaç tedavisiyle birlikte azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak tedavi almayan OKB hastalarında bu bulgular gösterilememiştir. Trombosit serotonin alımı ve trombositlere [3H] imipramin ve [3H] paroksetin bağlanması santral serotonerjik aktiviteyi göstermektedir. Yapılan çalışmalarda OKB hastalarında bu aktivite yerlerinde 5-HT geri alım alanlarının yoğunluğunda azalma

olduğu gösterilmiştir. İlaç almayan OKB hastalarında 5-HT yıkımını gösteren 5-HIAA düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Klomipramin tedavisinden sonra semptomları düzelen hastalarda serotonin agonisti olan m-CPP (metilklorofenilpiperazin) verilmesi ile obsesif-kompulsif semptomlarda alevlenme olduğu görülmüştür. m-CPP'nin etkisinin, 5-HT1 kullanımı ve 5-HT2 antagonisti olan metergolin ile bloke olduğunun saptanması ile dikkatler bu reseptörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan bazı çalışmaların sonuçlarında 5-HT1B/1D reseptörlerinin OKB patofizyolojisinde olası rollerinin olduğu belirlenmiştir (38,39). 5-HT1D otoresptörünün yüksek doz ve uzun süre serotonin geri alım engelleyicisi verilmesi ile duyarsızlaştığı ve OKB etiyolojisinde önemli role sahip olduğu prelinik, klinik, genetik, farmakolojik ve görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir (40). 5-HT2 reseptörlerinin ikincil mesajcılarla da ilişkisi bulunmaktadır. Fosfatidilinozitol döngüsünün öncülü olan inozitol, 5-HT2 için ikincil mesajcı sistemdir. Tüm bu bulgularla serotoninin OKB patofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir [37,38].

1.1.5.2.b.ii. Dopamin varsayımı

Dopamin sisteminin stereotipik davranışlar üzerine etkisi hayvan modellerinde ve dopaminerjik ve serotoninerjik sistem arasındaki önemli etkileşimlerin prelinik çalışmalar ile gösterilmesi sonucu, bu sistemin OKB etyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında amfetamin, bromokriptin, apomorfın ve L-dopa gibi çeşitli dopaminerjik ajanların yüksek doz verilmesi ile OKB hastalarındaki kompulsif davranışlara benzer şekilde stereotipik davranışlar olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda da amfetamin gibi ajanların verilmesi ile tekrarlayıcı ve karmaşık davranışlara neden olduğu görülmüştür. Kokain de TS gibi kronik tik bozukluğu olan kişilerde kompulsif semptomları kötüleştirmektedir. OKB semptomlarına aracılık etmede dopaminin rolüne ait en güçlü kanıt bazal ganlionda dopamin işlev bozukluğu ile ilişkili birkaç nörolojik bozukluk ve OKB semptomları arasındaki ilişkiden gelmektedir. Hem şizofreni hem de OKB'si olan hastalarda yalnızca şizofrenisi olanlara kıyasla negatif semptomlar daha az, parkinsoniyan semptomlar daha çok görülme eğilimindedir. Bu konuda en ilgi çekici bağlantı ise TS ve obsesif-kompulsif semptomlar arasında olmaktadır. TS'luların %45-90'ında obsesyon ve kompulsiyonlar görülmektedir. Yapılan aile çalışmalarında da TS'luların birinci derece akrabalarında OKB tanısı oldukça yüksek bir oranda saptanmıştır. Belki de bazal ganglion işlev bozukluğunun davranışsal örüntüsü olarak bedende tikler, aklın tikleri olarak da OKB ortaya çıkmaktadır. Dopaminin OKB etyolojisinde rol oynadığını destekleyen bir başka bulgu ise SSRI tedavisine

dirençli OKB olgularında güçlendirme amacıyla verilen nöroleptik tedavinin OKB semptomlarını azalttığıının gösterilmesidir [37,38].

1.1.5.2.b.iii. Serotonin-Dopamin Varsayımı

OKB'nin bazı formlarında serotonin ve dopaminin semptomların patofizyolojisinde birlikte rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak esas anormalliğin serotonin işlevi mi, dopamin işlevi mi yoksa serotonin-dopamin dengesinde mi olduğu açık değildir. Yapılan pek çok prelinik çalışma ile serotonerjik ve dopaminerjik nöronlar arsında anatomik ve işlevsel önemli etkileşimlerin bulunması bu hipotezi desteklemektedir. Bazal gangliionda dopamin ve serotonin nöronları arasındaki işlevsel bağlantıların bir sonucu olarak dopaminerjik işlevlerde artma nedeniyle dopamin nöronları üzerine serotoninin tonik inhibitör etkisinde azalma OKB semptomlarına yol açabilmektedir. TS öyküsü olan bir OKB hastalarının semptomlarının patofizyolojisinde bu iki nörotransmitter arasındaki dengenin bozulmasıyla bu bozukluğun bir alt grubunu temsil edebilirler [38,37].

1.1.5.2.b. iv. Glutamaterjik sisteme ilişkin kanıtlar

Obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) glutamaterjik nörotransmisyonun arttığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Bir transjenik fare modelinde dopamin 1 reseptörlerini eksprese eden limbik kortikal hücrelerde kolera toksini ile OKB'li hastaların beyin görüntüleme çalışmalarında saptanan limbik kortikal alan hiperaktivasyonuna benzer şekilde bir ateşlenme artışı oluşturulması yolu ile farede OKB ve Tourette sendromundakine benzer yineleyici hareketlerin ortaya çıkması amaçlanmaktadır [39]. Böyle bir modelde non-kompetitif NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 adlı maddenin presinaptik glutamat salınımını artırarak bu tür yineleyici hareketleri artırması OKB'de glutamaterjik sistemin rolüne ilişkin kanıt olarak değerlendirilmiştir [40]. Beyinde ve diğer dokularda küçük moleküllerin ölçülmesi yolu ile sonuç veren manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile OKB'li hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda nöron canlılığı ile ilişkili bir belirleyici olarak kabul edilen N-asetilaspartatın striatum ve anterior singulatta azaldığının [41-43], kaudat çekirdekte glutamat düzeylerinde artışın gösterilmesi [44-46] görüntüleme yöntemlerinden elde edilen diğer kanıtlardır. 21 OKB'li hasta ile 18 kontrol deneğinin BOS glutamat düzeyleri açısından karşılaştırıldığı bir başka araştırma ise OKB'li hastalarda BOS glutamat düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması OKB'de glutamaterjik aktivite artışına en doğrudan kanıtı oluşturmuştur [47]. OKB genetik yüklülüğü yüksek olan bir psikiyatrik bozukluktur. Asosiasyon çalışmalarında NMDA glutamat reseptörünün GRIN2B alt ünitesi ile pozitif,

GRIK2 kainat reseptör geni ile negatif birliktelik bulunması OKB’de glutamaterjik sistemin rolüne ilişkin ilk genetik sonuçları sağlamıştır [48,49]. Ancak son dönemde en kuvvetli kanıt nöronal glutamat transporter kodlayan geni bulunduran 9p24 kromozom bölgesine ilişkin olarak bulunmuştur. OKB tanılı 157 hasta ve birinci derece akrabaları üzerinde (toplam 476 denek) yürütülmüş genetik araştırmada SCL1A1 geninin üzerindeki iki varyant (rs301434 ve rs301435) özellikle erkeklerde OKB’ye yatkınlık ile ilişkili bulunmuş, sonuçların OKB’deki glutamaterjik nörotransmisyon değişikliklerine ilişkin görüşleri desteklediği öne sürülmüştür [50]. Daha sonra aynı gen için yapılan daha yeni tarihli bir çalışmada da SCL1A1 glutamat transporter geni ile OKB arasında ilişki bulunduğ u bildirilmiştir [51].

Şizofreni etiyopatogenezinde dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerin etkileşimini araştırmak üzere yapılan bir hayvan çalışmasında D-amfetamine bağlı olarak gelişen lokomotor aktivite artışının düşük dozda MPEP (2.5 mg/kg) uygulaması ile etkilenmediği ancak MPEP dozu 5 mg/kg uygulandığında söz konusu lokomotor aktivitenin belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir. Yazarlar bu etkinin MPEP ile ortaya çıkan blokaj etkisinin ya mezolimbik dopaminerjik nöronların inhibisyonu ya da dopaminerjik stabilizasyon yolu ile gerçekleşebileceği sonucuna varmışlardır [52]. Dopaminerjik sistem ile glutamaterjik sistem özellikle de metabotropik glutamaterjik nörotransmisyonun etkileşimini araştıran bir PET çalışmada da özellikle sağ striatumda dopamin transporter azalması ile MPEP uptake artışı arasında korelasyon saptanmış, sonucun metabotropik glutamat nörotransmisyonun bazal gangliyonlarda hareketi kontrol etmek üzere dopaminerjik sistem ile etkileşim halinde olduğunu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Son dönemde yapılan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada Grup I mGlu5 reseptör antagonisti olan 2-metil-6-(feniletinil) pridin (MPEP) sıçanlarda metamfetamin uygulamasından 5 dakika önce verildiğinde metamfetaminin dopaminerjik etkisini %50’den daha fazla azalttığı bildirilmiştir [53]. Obsesif kompulsif bozuklukta yukarıda belirtilen prelinik kanıtlar yanında çeşitli ilaçların obsesif kompulsif bozukluk olgularında etkili olduğ una ilişkin klinik kanıtlar da bulunmaktadır. Presinaptik glutamat inhibitörü riluzol [54, 55], GABA-A aktivitesini artırıcı özelliği ile birlikte hem voltaj kapılı sodyum kanallarını bloklayarak glutamat salınımı azaltıcı hem de AMPA/kainat reseptörleri aracılığı ile glutamat etkisini doğrudan inhibe edici etkiye sahip olan topiramet [56, 57], dolaylı olarak ekstrasellüler alanda glutamat düzeyinin artmasına ve böylece glutamaterjik sinir terminalleri üzerindeki inhibitör özellikli metabotropik reseptörlerin uyarılması sonucu glutamatın sinaptik salınımında azalmaya neden olan N-asetilsistein [58, 59], Ortamdaki glisin düzeyleri üzerinden dolaylı olarak NMDA reseptör işlevlerini %40-50

kadar azaltılabileceđi dűşűnűlen D-sikloserin [60-64] son dűnemde obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde olası yararlı etkileri ađısından umut vadeden ilađlardır.

1.5.5.3. Nűroanatomik Yaklařım ve Beyin Gűrűntűleme alıřmaları:

Obsesif kompulsif bozukluđa iliřkin űzgűl nűronal yolakların ilk kez gűsterilmesi striatal lezyonlarla ensefalit sonrası parkinsonyan belirtiler ve obsesif kompulsif semptomlar arasındaki iliřkinin gűsterilmesi ile ortaya çıkmıřtır [65]. TS, Huntington hastalıđı, Parkinson hastalıđı ve Sydenham koresi gibi striatumu ilgilendiren çeřitli nűrolojik bozukluklarda obsesif kompulsif belirtiler bulunduđu gűsterilmiřtir. OKB hastalarında yapılan nűropsikiyatrik (nűrolojik silik belirtiler, evoked potansiyelleri, intrakortikal inhibisyon gibi) ve nűropsikolojik (yűnetici iřlevler, gűrsel bellek iřlevi gibi) alıřmalarda da anormallikler olduđu gűsterilmiřtir. Bu anormalliklerin kortiko-striato-talamik-kortikal iřlev bozukluđu ve inhibisyonda bozulma ile uyumlu olduđu ve bazı çalıřmalarda da OKB'ye űzgűl olduđu bildirilmiřtir. Beyin gűrűntűleme yűntemlerindeki ilerlemeler OKB için nűroanatomik verileri oluřtırmakta oldukça ikna edici olmaktadır. Yapısal gűrűntűleme çalıřmalarının bazılarında kortiko-striatal-talamik-kortikal dűngűde gri cevher yođunluđuunda artma ya da hacimde azalma gibi anormallikler gűsterilmiřtir. Iřlevsel gűrűntűleme çalıřmaları da bu alandaki bulguları destekler niteliktedir [66].

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) alıřmalarında ventrikűl-beyin oranı arasında bir farklılık saptanmamasına karřın kaudat çekirdek volűmű kűűk olarak bulunmuřtur. Manyetik Rezonans Gűrűntűleme (MRG) alıřmalarında sađ kaudat bařının hacminde artıř ve kaudatlar arasındaki normal asimetrinin kaybolması sık tekrarlanan bir bulgudur. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) alıřmalarında nűronal kayıp ve hasarın bir gűstergesi olan N-asetil aspartat (NAA) dűzeylerinin sađ striatum ve anterior singulat kortekste azaldıđı saptanmıřtır [67]. SPECT (tek foton yayılım bilgisayarlı tomografi) alıřmalarında bazal gangliyon perfűzyonunda azalma bulguları saptanmıřtır [68, 69]. Alptekin ve arkadaşlarının 9 OKB hastasında yaptıkları bir çalıřmada sađ talamus, sol fronto-temporal korteks ve bilateral orbitofrontal kortekste kontrollere gűre hipoperfűzyon olduđu ancak hipoperfűzyon ile hastalık řiddeti arasında bir iliřki olmadıđı gűsterilmiřtir [70]. PET (proton yayılım tomografi) alıřmalarında orbitofrontal korteks, anterior singulat, kaudat çekirdek ve talamusta metabolizmada artma olduđu saptanmıřtır. Antiobsesyonel tedavi sonuçlarını karřılařtıran çalıřmalarda sađ anterior orbitofrontal korteksin ve sađ kaudatın metabolizmalarının tedavi ile azaldıđı gűsterilmiřtir [67]. Yapılan bir meta-analiz

alışmasında hem PET hem de SPECT bulgularının ortak sonucu olarak sağ kaudat başının sol kaudat başından daha belirgin aktivite gösterdiği ve sol orbital girusta aktivitede farklılık olduğu saptanmıştır [71]. Tüm bu bulgular nöroanatomik değişikliklerin OKB etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

1.5.5.4. Nöroendokrin ve Nöropeptid alışmaları

OKB etiyopatogenezinde bu alanlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmesine karşın bir takım anormal bulgular saptanmıştır. Hipotalamo-pituiter-adrenal eksene (HPA) ilişkin çalışmalarda OKB hastalarına deksametazon verilmesinden sonra %37-41’inde kortizol salınımının inhibisyonunda yetersizlik, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon düzeylerinde anormallik saptanmıştır [72]. Hollander ve arkadaşları da bir serotonin agonisti olan mCPP verilen OKB hastalarında benzer bulgular elde etmişlerdir [73]. Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada CRH verilmesinden sonra ACTH yanıtlarında anlamlı oranda krleşme yanıtı elde edilmiştir [74]. CRH’nın obsesif kompulsif semptomlar üzerine herhangi bir davranışsal etkisi gösterilememiş olmasına karşın bir çalışmada BOS CRH düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Aynı alışmada OKB semptomlarının şiddeti ile CRH düzeyleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Major depresyonlu OKB hastaları ile salt OKB hastalarının BOS CRH düzeyleri benzer olarak saptanmıştır. Diğer anksiyete bozuklukları ile karşılaştırmalı çalışmalarda BOS CRH düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [75]. OKB hastalarına dopamin agonisti olan apomorfın ve salın verilmesinden sonra sağlıklı kontrollerden daha yüksek oranda kortizol düzeyleri olduğu grlmştir [76]. Bir olguda kortizon tedavisinden sonra OKB semptomlarında alevlenme olduğu da gösterilmiştir [77]. 8 OKB hastası ve sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada aksiller vücut ısısı, plazma kortizol ve plazma melatoninin sirkadyen ritmi değerlendirilmiş ve hasta grupta vücut ısısısında hafif bir farklılık dışında anlamlı bir değişikliklik elde edilememiştir [78]. Oral klomipramin tedavisine yanıt vermeyen OKB hastalarında İV klomipramin tedavisine geçilmesinden sonra ölçülen prolaktin (PRL), kortizol, büyüme hormonu (GH) düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada kortizol ve PRL düzeylerinde düşme klinik yanıtla, GH düzeylerindeki yükselme olumlu klinik yanıtla ve PRL yanıtı da yanıt vermeme ile ilişkili olarak saptanmıştır [79]. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon verilen OKB hastalarında GH yanıtlarında bir krleşme olduğu saptanmıştır [80]. Yapılan alışmalarda OKB hastalarında mCPP’ye PRL yanıtlarında krleşme bulguları elde edilmiştir [81]. Fluvoksamin tedavisi öncesi ve sonrası bir serotonin salgılatıcı ajan olan d-fenfluramin verilmesi ile yapılan bir çalışmada tedavi ncesi PRL düzeyleri düşük saptanmış

ve tedavi sonrasında PRL yanıtlarının normale döndüğü gösterilmiştir [82]. OKB’de hipotalamo-hipofizer-tiroid eksen anormallikleri de bildirilmiştir. Sonuçlar birbirleriyle tutarlı olmamakla birlikte 16 çocuk ve ergen OKB hastasında yapılan bir çalışmada klomipramin tedavisi öncesinde TSH, T3 ve T4 düzeylerinde artma olduğu ve tedavi ile TSH ve T3 düzeylerinde anlamlı azalma bulguları ile TSH ve T4 düzeylerinin semptomların azalması ile ilişkili olduğu saptanmıştır [83]. Ayrıca bellekle ilişkili olan arjinin vazopressin ve oksitosin nöropeptidlerinin bazı OKB formlarında BOS ve plazmada yükseklik gösterdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Somatostatin OKB hastalarında BOS ve plazmada yüksek oranda saptanmış ve hayvan modellerinde serebral somatostatin verilmesinden sonra kompulsiyonlara benzer şekilde tekrarlayıcı davranışlara yol açtığı görülmüştür. Opioidlerden Dinorfin A2’nın bazal gangliyonlarda bulunduğu ve obsesif kompulsif semptomlara yol açtığı, dinorfin öncülü prodinorfin antikorlarının da OKB hastalarında yüksek düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir. Opioid reseptör antagonisti uygulanan hastalarda obsesif kompulsif semptomlarda bir alevlenme olduğu olgu çalışmaları ile gösterilmiştir [84]. Bir anksiyolitik nöropeptid olan Nöropeptid Y düzeyleri OKB hastalarının beyin omurilik sıvısında normal olarak saptanmıştır [85]. Kilo düzenlenmesini sağlayan ve yağ hücrelerinden elde edilen leptin düzeyleri yapılan bir çalışmada OKB ve eş zamanlı major depresyonu olan ve salt OKB grubu arasında bir değişiklik olmadığı saptanmış ancak OKB ve eş zamanlı major depresyon grubu ve depresyon grubunda kontrollerden daha düşük düzeyde olduğu saptanmıştır [86]. Tüm bu bulgular nöroendokrin-nöropeptid-nörotransmitter etkileşimlerinin karşılıklı olarak OKB etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

1.5.5.5. İmmun Sistem

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları sonrasında çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların görülmesi ilgilerin bu enfeksiyon ile ilişkili durumlara kaymasına yol açmıştır. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu konak immün sistemine girerek anormal yanıtlara neden olabilmekte, bu anormal immün yanıtlar da SSS’nin sağlam dokularını hedef alarak inflamatuvar bir süreç başlatarak nöropsikiyatrik bir duruma yol açabilmektedir [87]. Gözlemler sonucunda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu ile tetiklenen ve otoimmün bir hastalık olan akut romatizmal ateşin geç komplikasyonu Sydenham koresinde sıklıkla %70’den fazla obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı görülmüştür [88, 89]. Erişkinlerde yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermekle birlikte immünolojik süreçlerin rolü olduğunu göstermektedir. OKB tanılı hastaların serumlarında somatostatin-28, somatostatin-14’ün C parçası ve prodinorfine karşı gelişmiş antikorların da bulunduğu

gösterilmiştir [90]. İlk kez obsesyon ve kompulsyonların von Economo ensefaliti olan kişilerde görülmesi üzerine dikkatler viral enfeksiyonların da etyolojide rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarının BOS'unda çok yüksek oranlarda bulunduğu ve kronik bir enfeksiyona maruziyeti gösteren IgG titrelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [91]. Sitokin çalışmalarında tekrarlayan bir bulgu olarak TNF- α düzeylerinde azalma saptanmıştır [92-94]. T Lenfosit alt grupları (CD4⁺ ve CD8⁺) ile yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir [95]. OKB ve major depresyonlu hastaların immunolojik parametrelerini karşılaştıran bir çalışmada erkek OKB hastaları ve major depresif bozukluğu olan kadın hastalarda NK hücre düzeylerinde yükselme saptanmış ve 12 haftalık SSRI (serotonin geri alım inhibitörü) tedavisinden sonra tekrar değerlendirilmiş ve OKB hastalarında semptomların düzelmesiyle bile NK hücre sayısı düzelme olmadığı görülmüştür [96].

1.1.6. Demografik Özellikler

Cinsiyet: Epidemiyolojik çalışmalar OKB oranının kadınlarda erkeklerden çok az farkla daha fazla olduğunu göstermekle birlikte [4, 21, 25] kadın erkek oranı hemen hemen eşit görülmektedir. Almanya haricinde, kadınların erkeklere göre yaşam boyu OKB yaygınlığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Almanya'da kadın-erkek oranı 0.8 iken diğer ülkelerde oranların 1.2 ile 3.8 arasında olduğu görülmüştür. Klinik ve epidemiyolojik örneklemeler arasındaki bu kadın-erkek oranı arasındaki farklılığın, çare arama davranışları, OKB'den kaynaklanan davranışların aile bireyleri tarafından kabullenilmesi, uyum sağlama ve mesleki beklentilere bağlı olduğu öne sürülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda puberteden sonra kadınlarda OKB sıklığının belirgin şekilde arttığı göze çarpmaktadır [19]. Çocukluk çağı başlangıçlı OKB'nin daha çok erkeklerde görüldüğü bilinmektedir. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün 6-18 yaş arası OKB'li çocuk ve ergenlerde yaptığı araştırmada erkek OKB'lilerin oranı %67 olarak bulunmuştur [16]. Temizleme semptomları ve agresif obsesyonlar kadınlarda daha yaygınken obsesif yavaşlık, simetri ve titizlik, sayma davranışı, dokunma ritüelleri ve cinsel içerikli semptomların erkeklerde daha yaygın olduğu bildirilmiştir [97].

Medeni Durum: OKB'li hastalar arasında evlenmemiş ve boşanmış olanlar sık bulunmaktadır. Evli olanlarda da marital sorunlar ve boşanmalar sık olarak görülmektedir. Ancak medeni durum hastalığın klinik gidişinde belirleyici bir etken olmadığı izlem

alışmalarında görülmüştür [16]. Çilli ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları bir alan çalışmasında boşananlar ve ayrı yaşayanlarda OKB daha yüksek oranda saptanmıştır [25].

İrk ve Etnik yapı: 1994 yılında yapılan ECA çalışmasında ve yapılan diğerk çalışmalarda, gelişen ve gelişmekte olan ülkelerde OKB yaygınlığı eşit olarak bulunmasına rağmen ekonomik ve kültürel faktörlerin etkisi konusunda bilgiler çok azdır. Amerika, Hindistan, İngiltere, Danimarka, Japonya ve İsrail’de OKB’li insanların obsesyon içeriklerinin farklı coğrafik yerleşimlerde benzer olabildiğı görülmüştür. Bu altı ülkede kültürel zemine bağılı olarak en çok kirlenme ve bulaş obsesyonları ardından saldırganlık, zarar verme, somatik, dini ve cinsel obsesyonlar görülmektedir. Kültürel, dini ve tarihsel zemin özgül içeriğı etkileyebilirken bulaş gibi çekirdek temalar aynı kalmaktadır [4]. Kültürel zelliklerin değerlendirildiğı bir gözden geçirme çalışmasında Kuzey ve Latin Amerika, Avrupa, Afrika ve Asya kıtalarında yapılmış çalışmalar değerlendirilmiş ve kadınlarda daha sık, göreceli erken başlangıç yaşı, karışık obsesyon ve kompulsiyonların daha çok bulunmasının evrensel olduğı görülmüştür. Sadece Brezilya ve Orta Doğu’da saldırganlık ve dini obsesyonların daha fazla bulunduğı gösterilmiş ama kültürel değişimlerin OKB’nin çekirdek özelliklerinden bağımsız bir faktör olduğı sonucuna varılmıştır [98]. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların yetersiz olduğı ve mevcut çalışmalarda da azınlıkların daha az oranları göze çarpmaktadır.

Sosyoekonomik durum ve eğitim: Klinik çalışmalardan elde edilen genel izlenim OKB hastalarının orta veya daha st sosyoekonomik statüye ve ortalamanın üzerinde hatta “istisnai” zekaya sahip olduğıdur. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda, OKB’li deneklerin daha yüksek sosyal sınıf, eğitim düzeyi veya mesleki statüye sahip olduklarına ilişkin bir bulgu saptanmamıştır. ECA çalışmasında, diğerk sosyodemografik etkenler açısından kontrol edildiğinde, OKB ve OKB olmayan denekler arasında iş durumu, gelir düzeyi veya meslek statüsü açısından çok az bir fark olduğı ancak OKB yaygınlığının eğitim düzeyi düşük olan ve önceki beş yılda en azından altı ay işsiz olan deneklerde daha yüksek olduğı belirlenmiştir. OKB hastalarında zekanın daha yüksek olduğına ilişkin izlenim, tedavi alma veya tedaviye seçilmeden kaynaklanan bir yanlılığa bağılı olabilir [99].

Başlangıç Yaşı: Başlangıç yaşı, erkeklerde 6-15, kadınlarda 20-29’dur [2]. ECA çalışmasında her iki cinsiyette de bozukluğın sıklıkla 10-19 yaşı ve 20-29 yaşı grubunda başladığı saptanmıştır. Bazı yazarlar OKB olgularının %65’inde hastalığın 25 yaşı öncesinde

başladığını bildirmişlerdir. Erkek cinsiyetin daha erken başlangıç yaşı, daha sinsi başlangıç ve daha kronik bir seyir ile anlamlı bir öngördürücü olduğu belirlenmiştir. OKB'li erkeklerde perinatal travma açısından yüksek risk olduğu saptanmıştır. Ayrıca OKB'li erkeklerde silik nörolojik bulguların ve tiklerin yüksek oranda bulunduğu ileri sürülmekte, silik nörolojik bulgular ile tikler ventriküler hacmin artışıyla ve serotonin geri alım engelleyicilerine yanıtın kötüleşmesiyle ilişkilendirilmektedir [3,100]. Birinci derece akrabalarında OKB olanların %82'sinde OKB'nin 18 yaşından önce başladığı ve erken başlangıç ile ailesel geçiş arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir [101].

1.1.7. Klinik Özellikler

DSM-IV'e göre OKB tanı ölçütleri tablo 1.1de verilmiştir.

Tablo 7.1. DSM-IV Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri

A. Obsesyon ve kompulsiyonlar vardır:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3) ve (4) ile tanımlanır:

- (1) Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.
- (2) Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.
- (3) Kişi, bu düşünceleri, dürtüleri ya da düşlemlerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışır.
- (4) Kişi, obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir)

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

- (1) Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallara göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yinleyici davranışlar (örn. el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örn. dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).
- (2) Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı düzeydedir.

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonların aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder. **Not:** Bu çocuklar için geçerli değildir.

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

D. Başka bir Eksen 1 bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği sınırlı değildir (örn. bir Yeme Bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; Trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; Vücut Dismorfik Bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir Madde Kullanım Bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerine düşünüp durma; Hipokondriazisin olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; bir Parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fantaziler üzerinde düşünüp durma ya da Major Depresif Bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geniş getirircesine düşünme.)

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

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü az olan: O sıradaki epizodda çoğu zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmiyorsa [102].

En sık görülen obsesyonlar sıklık sırasına göre bulaş, kuşku, somatik ve simetri obsesyonları, en sık görülen kompulsiyonlar ise kontrol etme, temizlik, sayma, soru sorma, simetri ve doğrulama kompulsiyonlarıdır. Çocuklarda temizlik kompulsiyonları ve törensel tekrarlama en sık görülen kompulsif davranışlardır.

1.1.8. Gidiş ve Prognoz

Obsesif kompulsif bozukluk, semptomları gittikçe kötüleşen ve dalgalı seyir gösteren kronik bir hastalıktır [2]. Remisyon çok nadirdir. Goodwin ve arkadaşlarının yaptıkları bir izlem çalışmasında OKB hastalarının çoğunluğunda klinik tablonun aralıksız olarak ve aynı şiddette sürdüğü, %5-10 gibi bir kısmının da gittikçe kötüleştiği bildirilmiştir [103]. 10 yıllık bir izlem çalışmasında çalışmaya alınan olguların %27.4'ünün epizodik, %72.6'sının ise kronik seyir gösterdiği bildirilmiştir [104]. Ravizza ve arkadaşlarının tedavi almayan OKB hastaları ile yaptıkları 1 yıllık bir izlem çalışmasında hastaların %45.5'inin epizodik , %54.5'inin ise kronik seyrettiğini bildirmişler, kronik gidişin erken başlangıç yaşı, uzun süreli

hastalık, erkek cinsiyet, ağır kompulsiyonlar ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [105]. 40 yıldan uzun süren hastalık öyküsü ve tedavi almayan hastalarda erken başlangıç yaşının kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diğer belirleyici faktörler ise düşük sosyal işlevsellik ve bekar ya da boşanmış olma, düşük içgörü ve psikotik özellikler olarak belirlenmiştir [106-108].

OKB semptomlarının başlangıç şekli ani ya da sinsi olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada geç başlangıç yaşının, ani başlangıç, mesleki zorlanma ve doğum gibi yaşam olaylarının tetikleyici faktörler olduğu belirtilmiştir [109]. Hamilelik, çocuk doğurma, cinsel travma ve yakın bir arkadaşın ölümünün de başlatıcı faktörler arasında yer aldığı bildirilmiştir. Doğumun önemli bir faktör olduğu, OKB'nin postpartum depresyon riskini artırdığı gösterilmiştir [110-112]. Postpartum başlangıçlı OKB'nin etyolojisinde hamilelik döneminde hızlı değişen östrojen ve progesteron düzeylerinin serotonin işlevleri üzerine etkili olması [113] ve hamilelik döneminde artan oksitosin düzeylerinin [114] de tetikleyici olabileceğini bildirmişlerdir. Semptomların premenstruel dönem ve menopozda başladığı ya da bu dönemlerde alevlendiği de bildirilmiştir [112].

1.2. OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK İÇİN HAYVAN MODELLERİ

Hayvan modelleri bir başka türde meydana gelen fenomenleri araştırmak amacı ile bir tür üzerinde geliştirilen deneysel düzeneklerdir [115]. Obsesif kompulsif bozukluk için oluşturulmuş hayvan modelleri genetik, farmakolojik ve davranışsal olarak üç başlıkta incelenebilir: Genetik modeller genetiği değiştirilmiş farelerde gözlenen davranışlar ile obsesif kompulsif bozukluk hastalarında görülen davranışların benzerliği esasına dayanmaktadır. Farmakolojik modeller deney hayvanlarında çeşitli farmakolojik ajanlara bağlı olarak gelişen ve obsesif kompulsif bozukluk hastalarındaki yineleme, karasızlık ve kompulsif kontrol davranışlarına benzeyen davranış değişikliklerinin gözlenmesine, davranışsal modeller ise yineleyici veya stereotipik davranışların, tımar, temizlenme gibi motor davranışların ve polidipsi ve yiyecek kısıtlamaya bağlı hiperaktivite gibi davranışsal manipülasyonların değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır.

1.2.1 Genetik Modeller

1.2.1.1. Komorbid Tourette Sendromu ve Obsesif Kompulsif Bozukluk için Transjenik Fare Modeli

Bu modelde kortikal-limbik alanlarda bulunan ve D1 reseptör eksprese eden nöronlardaki sinir güçlendirici protein, kolera toksin A1 alt birimini eksprese eden transjenik bir fare kullanılmaktadır. D1CT-7 adı verilen bu farenin kokainin sistematik verilmesi ve limbik nöbet davranışları ile ilişkisiz olarak yineleyici davranışlar sergilemesi, tımar sırasında kardeşlerini agresif olmayan tonda ancak tekrar tekrar ısırması ve bazal düzeyde anksiyete sergilediklerinin gösterilmesi modelde kullanılması yolunu açmıştır. Bu farelerde ayrıca bebeklik başlangıçlı tikler olması, tiklerin obsesif kompulsif bozukluk ve Tourette sendromlu olgularda kullanılan klonidine yanıt vermemesi söz konusu D1CT-7 farelerinin obsesif kompulsif ve ilişkili kompulsif davranışlarda transjenik bir model olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür [116].

1.2.1.2. Obsesif Kompulsif Spektrum Bozukluğu – Trikotillomaninin Bir Modeli Olarak Hoxb8 Mutantları

Hoxb8 Antp homeobox ailesine üye bir gen olup homeobox DNA bağlayan bir nükleer proteini kodlamaktadır. Kromozom 17 üzerinde bulunan homeobox B gen kümesine dahildir. Kodlanmış protein gelişim sürecinde işlevi olan özgül transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Bu genin ekspresyonunda meydana gelen artış kolorektal kanser ile ilişkilendirilmiştir. Bu geni çıkarılmış farelerin insanlardaki trikotillomani davranışına benzer şekilde patolojik tımar davranışları göstermeleri model olarak düşünülmesine yol açmıştır [117].

1.2.1.3. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Kompulsif Davranış Modeli olarak 5-HT2C Reseptörleri Çıkarılmış Fareler

5-HT2C reseptörleri çıkarılmış fareler ilk olarak hayvan modellerinde bu reseptör alt tiplerinin beslenme davranışları üzerindeki işlevsel rollerinin belirlenmesi amacı ile kullanılmışlardır. Deney hayvanlarının yenilemeyen objeleri çiğneme davranışları sergilemeleri bu hayvanların kompulsif davranışlar açısından da değerlendirilmesine yol açmış, çiğneme davranışları dışında yavaşlama, burunlarını platform üzerindeki deliklere yineleyici şekilde sokup çıkarma davranışı gibi davranışların da gözlenmesi kompulsif davranışın kanıtı olarak kabul edilmiştir [118].

1.2.1.4. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Tourette Sendromunun Bir Modeli Olarak Dopamin Taşıyıcısı Çıkarılmış Fareler

Aslında dikkat eksiliği hiperaktivite bozukluğu için model oluşturma çalışmaları sırasında geliştirilen dopamin taşıyıcısı çıkarılmış bu fare modelinin obsesif kompulsif bozukluk ve Tourette sendromu için düşünülmesinin nedeni tımar davranışlarının gözlenmesidir [119]. Dopamin taşıyıcısı çıkarılmış fareler ile obsesif kompulsif bozukluk ve Tourette sendromu arasında belirlenen (1) obsesif kompulsif bozukluk ve Tourette sendromlu hastalarda benzer stereotipik davranışların gözlenmesi, (2) hepsi de tımar davranışlarına benzetilebilecek temizlenme, güvenlik davranışı ve bulaş takıntıları olması, (3) ortak şekilde bazal gangliyonların tutulması gibi benzerlikler modelin obsesif kompulsif bozukluk ve Tourette Sendromunda model olarak düşünülmesine yol açmıştır [120].

1.2.2. Farmakolojik Modeller

1.2.2.1. Spontan Alternasyonun Farmakolojik Etkiye Bağlı Olarak Azaltılması

Spontan alternasyon sıçanın doğal yeni yerleri araştırma eğilimidir. Obsesif kompulsif bozukluktaki "kararsızlık" durumuna benzetilerek oluşturulmuştur. Bu modelde gıda kısıtlaması yapılan sıçanlar, içine çukulatalı sütle karıştırılmış yem konmuş olan biri beyaz bir de siyah iki amaç kutusu yerleştirilmiş T-labirent içine konur. Her sıçan bir günde yedi kez deneye alınır ve başlama kutusuna konulduğu sırada amaç kutularından birini seçmelerine izin verilir. Kritik ölçüm alternasyon meydana gelinceye kadar ortalama seçim sayısıdır. 1 puan mükemmel alternasyonu 7 puan ise perseverasyonu temsil eder. Serotonerjik ajanlar ile bu alternasyonda meydana gelen azalma serotonin geri alım inhibitörleri ile önlenmektedir [121]. Modelin yüzey ve yapısal geçerliliği zayıf olmasına ve kompulsif davranışların nörobiyolojik düzeneklerinin anlaşılmasına katkıda bulunmamasına karşın antikompulsif ajanlar için ucuz ve kolay bir tarama testi olabileceği düşünülmektedir [116].

1.2.2.2. Kinpirole Bağlı Kompulsif Kontrol Modeli

Bu modelde beş hafta boyunca haftada iki kez 0.5 mg/kg D2/D3 agonisti kinpirol ile tedavi edilen sıçanların bu uygulama ardından üzerinde dört küçük obje bulunan geniş bir açık alan platformuna alınmakta ve 55 dakika süre ile video kaydı yapılmaktadır. Kinpirole bağlı olarak gelişen her bir alandaki duruş sayısı, belirli bir alana iki başarılı ziyaret arasında geçen ortalama süre, belirli bir alanda kalma süresi, belirli bir alana dönüşler arasında ziyaret ettiği diğer alanların sayısı ve belirli bir alanı ziyaret sırasında sıçanın sergilediği hareketler salin grubu sıçanları ile karşılaştırıldığında, kinpirol ile tedavi edilen sıçanların tipik olarak iki alanı

daha fazla ziyaret ettikleri, bu seçtikleri alanlara daha kısa sürede geri döndükleri, bu iki alan arasındaki lanlard adaha kısa süre kaldıkları belirlenmiştir. Ayrıca kinpirol verilen sıçanların seçtikleri bu alanlarda karakteristik olarak törensel motor hareketler sergiledikleri de belirlenmiştir. Modelin serotonin geri alım inhibitörlerine daha az yanıt veren bir alt grup için yararlı olabileceği düşünülmektedir [122].

1.2.3. Davranışsal Modeller

1.2.3.1. Trikotillomani ve Obsesif Kompulsif Spektrum Bozukluklarında Kompulsif Saç Koparma Davranışı için Bir Fare Modeli Olarak Kürk Bakımı

Önceden doğal bir fare davranışı olarak kabul edilen kürk bakımının Garner ve arkadaşları tarafından anormal bir davranış olduğu ileri sürülmesi, bu bakım faaliyeti ile insanlardaki kompulsif saç koparma yani trikotillomani arasındaki fenomenolojik, demografik ve etiyolojik benzerlikler bu davranışların model olarak kullanılmasını düşündürmüştür. Trikotillomanidekine benzer şekilde “berber” fareler kafatası, göz ve gential bölgelerden saç koparırlar. Bakım işi dışı farelerin yaptığı bir davranış olma eğilimi taşır. Ergenlik döneminde başlar ve grup farelerinden çok emziren farelerde olma eğilimindedir [123].

1.2.3.2. Farelerde Bilye Gömme Modeli

Kemirgenler zararlı ya da zararsız bir takım objeleri gömmek üzere üstlerine yattıkları kafes malzemelerini kullanırlar. Gömülen objenin inhibisyonu önceleri anksiyolitik aktivitenin tranması için kullanılırken bilye gömme davranışının dikkatli şekilde analizi modelin bir anksiyete modeli olmadığı, daha çok kompulsif davranışlara ilişkin olduğu sonucunu doğurmuştur. Bilye davranışının tekrarlayan serotonin geri alım inhibitörü uygulamasına yanıt vermesi model lehine bir sonuç olarak değerlendirilirken yanıtın diyazepamaya karşı da alınması modelin yordayıcı geçerliliğini zayıflatmaktadır [116].

1.2.3.3. Sinyal Azaltma Modeli

Sinyal azaltma modeli kurama dayalı olarak en iyi açıklanan modeldir. Kompulsif davranışların olağan amaca yönelik tepkilerin performansı ile ilişkili geri bildirim düzeneklerinde bir kayıptan kaynaklandığı varsayımına dayanmaktadır. Modelde amaca yönelik davranış gıda için pedala basma davranışdır. Sıçanlar önce gıda alabilmek için pedala basmayı öğrenmeleri konusunda eğitilirler. Gıdanın verilmesi bir uyaran verilmesi ile eşlenir. Bu şekilde uyaran pedala basma tepkisinin gıda almada etkili olduğunu gösteren sinyalleme için bir geri bildirim işareti olarak işlev görür. Sonra uyaranın sinyalleme özelliği gıda

verilmeden verilen tekrarlayıcı uyaranlar ile azalır. Sonuçta sinyal azalmasının pedala basma tepkisi üzerindeki etkisi sönme koşulları altında değerlendirilir (örneğin pedala basma gıda verilmeksizin uyaran verilmesi ile sonuçlanır). Sinyal azalmasına bağlı “aşırı pedal basma davranışı” obsesif kompulsif bozukluktaki kompulsif davranışlara benzetilmektedir. Paroksetin ve fluvoksamin aşırı pedal basma davranışlarını azaltırken desipramin, diyazepam ve haloperidolün buna yol açmaması modelin yordayıcı geçerliliğini destekleyen bulgular olarak kabul edilmektedir [116].

1.1. GLUTAMATERJİK SİSTEM

1.3.1. Temel Özellikler ve Reseptör Yapıları

Glutamat santral sinir sisteminin temel eksitator nörotransmitteridir. Memelilerin santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bu nörotransmitterin sinaptik nöroplastisite, öğrenme, bellek ve hızlı veya gecikmiş nöron ölümü gibi normal ve anormal birçok beyin işlevinde rol oynadığı düşünülmektedir [124]. Aslında bir aminoasit olan glutamat sinaptik uçlardan salındıktan sonra postsinaptik iyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR) üzerindeki etkisi ile hızlı eksitator sinaptik transmisyonu düzenler. Glutamat ayrıca metabotropik reseptörler (mGluR) aracılığı ile nöronal aktiviteyi postsinaptik düzeyde ayarlama ve nörotransmitter salınımını kontrol altında tutma aktivitesine sahiptir. iGluR’ler ligand-kapılı iyon kanalı yapısında olup üç farklı tipte bulunmaktadır: N-metil-D-aspartat (NMDA), kainat ve α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit (AMPA). NMDA reseptörleri ligand kapılı ve voltaj bağımlı olup kanalın açılması için üç aşamalı bir sürecin tamamlanması gerekmektedir: Glutamatın bağlanması, koagonist glisin bağlanması ve membran depolarizasyonu. NMDA reseptörü iki NR1 glisin bağlayan altbirim ve iki bölgesel özgül NR2A veya NR2B glutamat bağlayan altbirim olmak üzere dört altbirim içeren heterotetramer yapısındadır. Aktivasyon ile birlikte, reseptör santral kanal deliğini kapatan bir Mg^{++} iyonu salgılar. Bu süreç bir katyon akışına yol açar. Katyonlar çoğunlukla Na^+ ve K^+ ve az sayıda da Ca^{++} ’dur. AMPA ve kainat reseptörleri de ligand kapılı iyon kanallarıdır. AMPA reseptörleri üzerinde bulundurduğu dört glutamat bağlanma alanından en az ikisi glutamat ile bağlandığında açılır. Açılması ile birlikte AMPA reseptörü Na^+ ve K^+ ve az sayıda reseptörde de Ca^{++} ’a geçirgen duruma gelir. Kainat reseptörleri yapısal olarak AMPA reseptörlerine benzerler ancak farklı işlevsel alt birimleri vardır ve AMPA reseptörlerine göre çok kısa süre açık kalırlar. Kainat reseptörlerinin pre ve postsinaptik düzenleyici olarak rol oynadığı düşünülmektedir [125]. mGluR’ler ise G-protein eşlemeli reseptör yapısında olup 3 ayrı gruba ayrılan, farklı moleküler ve farmakolojik özelliğe sahip 8 reseptörden oluşmaktadır. Grup I

mGluR'ler (mGluR1 ve mGluR5) fosfolipaz C'ye pozitif olarak eşlenirken; Grup II mGluR'ler (mGluR2 ve mGluR3) ve Grup III mGluR'ler (mGluR4, mGluR6, mGluR7 ve mGluR8) adenil siklaza negatif olarak eşlenir [126].

1.3.2. Glutamaterjik Sistemin Stres Tepkisi ve Anksiyete Sürecinde Diğer Nörotransmitter sistemleri ile İlişkisi

1.3.2.1. Glutamat ve GABA

Santral sinir sisteminde eksitator ve inhibitör sistemler arasında üst düzeyde bir denge durumu bulunmakta, nörotransmitter sistemlerinin salınımı, işlevselliği ve inaktivasyonuna ilişkin homeostatik mekanizmalar bu dengede anahtar rol oynamaktadırlar. Eksitator ve inhibitör sistemlerin en yaygın temsilcileri glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerdir. Glutamat ile GABA arasındaki etkileşimde ilk ilişki en temel noktada yani söz konusu nörotransmitterlerin sentezi sırasında gerçekleşmektedir. Temel aminoasit olan glutaminden fosfat ile aktive olan glutaminaz (PAG) aracılığı ile önce glutamat, glutamattan da glutamat dekarboksilaz enzimi ile GABA sentezlenir. Glutamat ve GABA taşıyıcıları santral sinir sisteminde birçok bölgede birlikte yerleşim gösterirler. Presinaptik heterotransporter denen yani bir başka nöron dizgesi üzerinde presinaptik olarak bulunan yapılar farklı nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımında etkin rol oynarlar. Bu anlamda GABA korteks, hipokampus, serebellum ve spinal kortta bulunan glutamat nöronları üzerinde taşıyıcı olarak bulunurken, glutamat taşıyıcıları da retina, korteks, hipokampus, serebellum ve spinal kortta GABA nöron dizgeleri üzerinde yerleşmişlerdir. Bu karşılıklı presinaptik heterojen yerleşimin anlamı birinin diğer nörotransmitterin salınımına aktif etkide bulunmasıdır. Bütün bu işlevlerin reseptörlerden bağımsız olarak meydana gelmesi karşılıklı etkileşimin bir başka boyutunu göstermektedir [127]. GABA ve glutamat reseptörlerinin sinir uçlarında birlikte yerleşimi birbirlerine karşı olan antagonistik etkileri aracılığı ile bir çeşit geri besleme mekanizması ile birbirlerinin kontrol etmelerini sağlar, dengenin aşırı eksitasyon ya da aşırı inhibisyon yönüne kaymasını engeller [128]. Örneğin, GABA salınımı presinaptik kainat reseptörleri [129], Grup II metabotropik glutamat reseptörleri [130] ve Grup III metabotropik glutamat reseptörleri tarafından [131] düzenlenmektedir. Öte yandan glutamaterjik sistemin GABA üzerindeki etkisine ilişkin bulunan yeni kanıtlar bu iki sistem arasındaki kapsamlı ve anlaşılması güç ilişki konusunda bir adım daha atılmasını sağlamıştır. GABA nöronları üzerinde bulunan presinaptik kainat reseptörlerinin ortamdaki glutamat tarafından uyarılması ile inhibitör postsinaptik akımlar için kolaylaştırıcı bir etki meydana geldiği [132], bu etkinin ya ortamdaki GABA'nın artışı ile ya da önce glisin artması ardından da glisin artışının yol

açtığı ve GABA_B otoresptörlerinin aracılık ettiği bir negatif geri besleme mekanizması ile meydana geldiği düşünülmektedir [133]. Olfaktor bulbusta mitral ve granüler hücrelerdeki dendro-dendritik sinapslarda, glutamatın nöronlar arasındaki dendritler üzerinde bulunan NMDA reseptörleri üzerine etki ederek mitral hücrelerdeki GABA salınımını doğrudan tetiklemesi NMDA reseptörlerinin GABA-glutamat etkileşimindeki rolüne ilişkin bir kanıt oluşturmaktadır [134]. Glutamat-GABA ilişkisinde işlevi olan bir başka iyonotropik glutamat reseptörü ise AMPA reseptörleridir. Retina dokusundaki A17 hücrelerinde glutamata bağlı GABA aktivasyonu yani slef-inhibisyon süreci de AMPA reseptörleri aracılığı ile gerçekleşen bir başka GABA-glutamat etkileşim sürecidir [135]. Metabotropik glutamat reseptörlerinin de GABA-glutamat etkileşiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Presinaptik yerleşimli metabotropik glutamat reseptörlerinin GABAerjik nörotransmisyonu azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [136-138]. GABA-glutamat sistemleri arasındaki etkileşime ilişkin bu kısa özet, karşılıklı ilişkilerin çok karmaşık ve anlaşılması zor olduğunu göstermektedir. Santral sinir sistemindeki eksitatör-inhibitör dengenin ana unsurları olan bu iki nörotransmitter sistemi anksiyete bozukluklarının tedavisinde geliştirilecek yeni ilaçlar için odak noktası oluşturmaktadır.

1.3.2.2. Glutamat, kortikotropin releasing faktör ve norepinefrin

Stres etmenleri ile karşılaşıldığında hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen (HPA) aktivasyonu yanında lokus seruleustan norepinefrin salınımının da meydana geldiği bilinmektedir. Bu iki sistemin aktivasyonu stres tepkisi olarak endokrin ve bilişsel yanıtların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Lokus seruleusun strese ilişkin olarak aktivasyonunda kortikotropin releasing faktörün (CRF) olası düzenleyici olarak işlev gördüğü düşünülmektedir [139]. CRF ve glutamat lokus seruleustaki akson terminallerinde birlikte bulunduğu, presinaptik veya postsinaptik etkiler aracılığı ile bu bölgedeki glutamat salınımı üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir [140]. Lokus seruleus çeşitli durumlar ve çevresel koşullarda farklı davranışsal tepkiler gösterilmesine temel oluşturacak şekilde tonik ve fazik şeklinde tanımlanan iki tip aktivasyon gösterir. Tonik deşarj aşırı uyarılma tepkileri ile paralellik gösteren, aktif uyanıklık tablosu ile uyumlu aktivasyonlardır. Fazik deşarjlar ise çeşitli şekillerde gelen duyuşsal uyarılar ile aktive olurlar. Bu tip deşarj kısa eksitatör transmisyon ile belirli bir durumdur. Lokus seruleusun duyuşsal tepkilerinde eksitatör aminoasit nörotransmisyonu sonucu şiddetli ancak kısa bir aktivasyon meydana gelir. Stres faktörleri karşısında ortaya çıkan bu iki tip lokus seruleus aktivasyonu farklı sinyal işleme ve davranış tepkilerini de beraberinde getirir. Bu aktivasyon özellikleri bir yandan lokus

seruleusun çevredeki duyuşal bilgiyi işlemek için gereken en uygun uyarılma düzeyini sağlarken öte yandan stres durumlarında olduğu gibi tonik aktivitenin artması, fazık aktivitenin azalması ile birlikte dikkat odağının çevredeki farklı uyarıların taranmasına ve mücadele gerektiren bir çevresel koşulda daha uyumsal bir tepkinin gösterilmesine yol açar [139]. Glutamat ile CRF arasındaki etkileşim paraventriküler çekirdek düzeyinde de gerçekleşmektedir. Sıçanlarda paraventriküler çekirdek içine mikroyenjeksiyon ile glutamat enjeksiyonunun kortikotropin releasing faktör salgılayan nöronlarda yaklaşık %25’lik bir artışa yol açtığı ve bu sürece elektrokortikogarm kayıtlarında uyarılmanın eşlik ettiği bildirilmiştir [141]. Öte yandan stres maruziyeti öncesinde NMDA reseptör antagonisti dizosilpinin verilmesinin immobilizasyon stresine verilen ACTH sekresyonu yanıtını azalttığı da bildirilmiştir [142]. Sonuç olarak glutamat ve CRF sistemleri karşılıklı olarak birbirlerinin ekspresyonunun düzenlemektedir [143].

1.3.2.3. Glutamat ve serotonin

Serotonin hormon sekresyonu, uyku-uyanıklık döngüsü, motor kontrol, immun sistem işlevleri, nosisepsiyon, gıda alımı, enerji dengesi gibi temel fizyolojik işlevler yanında kognisyon, emosyonel düzenleme, sinaptik plastisite ve nöroenezis gibi beyin işlevlerinde de rol oynamaktadır. Çok sayıda reseptörü ile beyinde yaygın şekilde bulunması yanında, 5-HT reseptörleri birçok beyin bölgesinde doğrudan serotonerjik girdi almayan nöronlar üzerinde de bulunmaktadır. 5-HT nöronlarının postsinaptik nöronlar ile tipik sinaptik bağlantılar kurmaması ve buna bağlı olarak meydana gelen yanlış eşleme santral sinir sistemindeki 5-HT’nin klasik bir nörotransmitterden çok bir nöromodulator olduğu şeklinde görüşlerin ortaya atılmasına yol açmıştır. Bu modulator işlevi bağlamında, serotonin glutamat ve GABA sistemleri üzerinde de düzenleyici işleve sahiptir. Presinaptik düzeyde, glutamat salınımı 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} ve 5-HT₆ reseptörleri aracılığı ile azalırken, GABA salınımı da benzer şekilde 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörleri aracılığı ile inhibe olabilir. Aksine her iki nörotransmitterin salınımı 5-HT₃ reseptörleri aracılığı ile uyarılır. 5-HT₂ reseptörlerinin uyarılması ise GABA salınımını uyarır, glutamat salınımını ise farklı beyin bölgelerinde artırır ya da azaltır [144]. Bu düzenleyici etkiler uzun süreden beri anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan serotonin geri alım inhibitörlerinin bilinen ve/veya sanılan etki mekanizmalarının yeniden değerlendirilmesi ve yorumlanması gerekliliğini göstermektedir.

1.3.2.4. Glutamat ve dopamin

Yaklaşık 20 yıldan bu yana dopamin ve glutamat işlevleri arasında karşılıklı iletişim olduğuna ilişkin çeşitli yayınlar yapılagelmiştir. Bu konudaki ilk yayınlarda iki nörotransmitter sistemi arasında özellikle bazal gangliyonlarda bir etkileşim olduğu üzerinde durulmuştur [145-147]. Glutamat reseptör agonistlerinin nigrostriatal dopamin nöronlarının ateşlenme hızını artırdığının [148, 149] ve sıçanlarda kaudat/putamen ve nukleus akkumbenste dopamin salınımı uyardığının [150-151] gösterilmesi ilk yayınları destekler nitelikte bilgiler sağlamıştır. Dopamin ve glutamat arasındaki etkileşimin özellikle şizofreni ve mani gibi psikotik ve major affetif bozukluklardaki rolüne ilişkin varsayımlar üzerinde durulurken [152-154]; son dönemde özellikle anksiyete ve strese tepki oluşumunda rol oynayan amigdala, hipokampus, prefrontal korteks ve hipokampusta glutamat ve dopamin ilişkisine yönelik yeni araştırma sonuçları elde edilmiştir. Amigdalanın bazolateral kompleksinde dopamin reseptörlerinin aktivasyonunun emosyonel süreçler için kritik öneme sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [155-157]. Bazolateral kompleksin lateral çekirdeği içinde, bu çekirdek içindeki nöronların yaklaşık %80'ini oluşturan glutamaterjik nöronlar ile GABAerjik nöronlar bulunmaktadır. Duyusal afferentlerin uyarılması ile birlikte glutamat salınımı gerçekleşir ve ardından NMDA ve AMPA reseptörlerinin aktivasyonu meydana gelir. Özellikle postsinaptik NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun korku koşullanmasının oluşmasında ve diğer assosiyatif öğrenme süreçlerinde önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [158-160]. Çok yeni tarihli bir çalışmada, ilk kez lateral amigdalada D₁ ve D₄ reseptörlerinin aktivasyonu aracılığı ile NMDA reseptör aktivitesinin azaldığı gösterilmiş, amigdalanın hem ventral tegmental alandan gelen dopaminerjik girdiler hem de korteks ve talamustan çıkan glutamaterjik yayılımların geçtiği merkez olması nedeni ile bu bölgedeki dopamin/NMDA etkileşimlerinin yeni tedavi düzenlemeleri için potansiyel olabileceği ileri sürülmüştür [161].

1.4. 2-METİL-6-(FENİLETİNİL) PİRİDİN (MPEP) İLE GERÇEKLEŞTİRİLMİŞ ANKSİYETE ALANINDAKİ PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

MPEP ilk özgül mGlu5 reseptör antagonistlerinden biridir. mGlu5 reseptörlerini kompetitif olmayan bir şekilde glutamat ile uyarılan fosfoinozidid hidrolisinin etkisini yeni bir allosterik bağlanma alanına bağlanarak inhibe eder. Türlerine göre reseptör meşguliyeti değişmesine karşın 10 mg/gün dozda MPEP sıçan beyinde iki saat süre ile %75'in üzerinde meşguliyet sağlarken fare beyinde bu oranda meşguliyet ancak 15 dakika kadar sürmektedir.

MPEP şimdiye dek nöroproteksiyon, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, epilepsi, Frajil X sendromu, alışkanlık, anksiyete, ağrı, öğrenme ve bellek, lateral genikulat çekirdek “relay cell iletişimi”, talamik duyuşal işleme, sinyal ayırt etme, gibi alanlarda mGlu5 reseptörlerin rolüne ilişkin olarak yapılan araştırmalarda kullanılmıştır [162]. Preklinik çalışmalar mGlu 5 reseptör antagonistlerinin benzodiyazepinler hariç bugüne kadar keşfedilmiş en güçlü anksiyolitik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir [163]. MPEP’in anksiyolitik benzeri etkisi sosyal eksplorasyon testi, strese bağılı hipertermi, bilye gömme testi, artı labirent testi gibi koşulsuz tepki testleri, sıçanlarda Vogel testi, farelerde 4-plate testi gibi koşullu tepki testleri, korkuya bağılı irkilme testi gibi korku modeli, koşullu ultrasonik vokalizasyon modeli ve Geller-Seifter testi ile yapılmış hayvan modellerinde bir çok kez gösterilmiştir. Bu çalışmalarda MPEP dozu 0.1 mg/kg-30 mg/kg arasında dozlarda kullanılmıştır. Genel olarak MPEP’in anksiyolitik benzeri etkisinin glutamaterjik nörotransmisyonunda azalma yapmasına bağlanmaktadır [164].

Son dönemde OKB’li hastalar üzerinde yapılan manyetik rezonans spektroskopik çalışmalarında kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerde glutamat nörotransmisyonunda disregulasyon saptanması [44, 46], OKB’li hastaların BOS glutamat düzeylerinde artışın gösterilmesi [47], OKB’de kortikal eksitabilitede artışın gösterilmesi [165] ve amiotrofik lateral sklerozda kullanılan riluzol gibi antiglutamaterjik bir ilacın tedaviye dirençli OKB hastalarında güçlendirme amacı ile kullanıldığında etkin bulunması glutamaterjik sistem aktivitesini azaltan bileşiklerin OKB tedavisinde yeni bir sınıf olarak tedaviye girebileceğini desteklemektedir [55]. Bazal gangliyonlardaki dopaminerjik nörotransmisyonun glutamaterjik sistem ile kontrol edilebileceğine ilişkin preklinik kanıtlar OKB etiyolojisinde serotonin ötesinde dopamin ve glutamat etkisini de gündeme getirmiş ve tedavi alanı için yeni bir yol açmıştır.

Bu araştırmada bir mGluR5 antagonisti olan MPEP’in bir OKB hayvan modeli olan D2/D3 dopamin agonisti olan kinpirol ile oluşturulmuş kompulsif kontrol davranışları üzerindeki etkililiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışmada 200-250 g ağırlığında Wistar tipi erişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 40x27x15 cm kafeslerde, kafes başına dört adet olacak şekilde barındırılmış ve 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık döngüsünün sağlandığı 23-24 °C sıcaklıktaki ortamda yeme içme açısından serbest bırakılmışlardır. Tüm hayvanların laboratuvar ortamına getirilmeleri ardından bir hafta süre ile her gün iki dakika kadar elle tutularak alışma süreci yaşamaları sağlanmıştır. Tüm testler aydınlık dönemde gerçekleştirilmiş ve deney hayvanı kullanımı konusunda etik kurallara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Her hayvan haftada iki kez ve toplam on enjeksiyondan oluşan her bir deney uygulaması için bir kez kullanılmıştır.

2.2. Deneysel işlemler

2.2.1. Açık alan testi

Açık alan testi duvarsız, 160 x 160 x 60 cm boyutlarında pleksiglas malzemeden yapılmış olan bir platform üzerinde uygulanmıştır. Bu platform floresan tavan lambası ile aydınlatılmış bir odada ve odanın duvarlarından en az 70 cm uzaklıkta bir pozisyonda yerleştirilmiştir. Platform yüzeyi kayıt işleminde kullanılacak yazılım üzerinde bilgi işlem ortamında dörtgen şeklinde 25 adet bölgeye bölünmüştür. Sıçanın açık alan platformu üzerindeki pozisyonu dörtgen alan sınırlarına göre değerlendirilmiş, yazılımın programlaması sıçanın gövdesinin orta noktası herhangi bir bölgeye girmiş ise ise sıçanın **özel bir bölgede** olduğuna karar verilecek şekilde yapılmıştır. Platformun çeşitli kısımlarına dört küçük pleksiglas kutu, tüm çalışma boyunca aynı bölgelerde sabit duracak şekilde ve ikisi köşelere, ikisi de merkeze yakın bölgelere gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Kutulardan üç tanesi şeffaf plastik küp (8 x 8 x 8 cm) şeklinde tasarlanmış ve transparan bir bant ile açık alan platformunun yüzeyine tutturulmuştur. Küplerden biri siyah bant ile kaplanmıştır. Bu üç küpün tamamı bir yüz hayvanın başını ve ön patilerini kutunun içine sokmasına izin verecek biçimde yapılmıştır. Dördüncü kutu ise üst kısmı açık dörtgen prizma şeklinde camdan yapılmış bir kutu şeklindedir (10.5 x 8.5 x 7 cm) ve açık olan üst kısım telden ağ ile kapatılmıştır. Her bir hayvan açık alan platformuna aynı noktadan konmuş, 55 dakika gözlem ve kayıt sonrası platformdan alınarak kafesine yerleştirilmiştir. Platformun üzeri her deney sonrasında su ile temizlenmiş ve bir sonraki deneye hazır hale getirilmiştir. Açık alan platformu üzerindeki sıçan ya hareket eder ya da sabit durur. **Hareketin olmadığı dönemler “durma” ya da “ziyaret” olarak adlandırılır.** İleriye doğru atılan adım bir yakınlaştırma

adımı ile eşlendirilirse bu bir **durma** olarak değerlendirilmiştir. Bir yakınlaştırma adımı ileri hareket sırasında ön ya da arka ayakların karşılık gelen ekstremitenin yanına getirilmesidir. Durma sırasında sıçan ya dikelme hareketi ya geniş lateral hareketler, tımar davranışları ya da çömelme davranışı yapar. Bu nedenle durmalar sırasındaki hareketler ile lokomotor hareketler ayrı ayrı puanlandırılmıştır.

Deneylerin video kaydı horizontal ve vertikal kamera sistemi yapılmış, analizi için ise EthoVision® XT Version 7 yazılım programı (Noldus Information Technology, Inc) kullanılmıştır.

2.2.2. Kinpirol ile oluşturulan kompulsif kontrol modeli

Dopamin OKB etiolojisinde önemli rol oynayan bir nöromediyatördür. D2/D3 dopamin agonisti olan kinpirol ile kronik tedavi sıçanlarda lokomotor duyarlılıkta artışa ve insanlarda görülene benzer kompulsif kontrol davranışlarına yol açar. Bu model ilk kez Szechtman ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır [122].

Bu araştırmada kinpirol hidroklorid (0.5 mg/mL, salin içinde) sıçanlara haftada iki kez 0.5 mg/kg dozda subkutan (enseden) uygulanmıştır. Locomotor duyarlılaştırmanın ortaya çıkması için kinpirol toplam 10 kez uygulanmıştır. Kinpirolün 1., 5. ve 10. enjeksiyonlarında açık alan testi gerçekleştirilmiştir. 0.5 mg/kg dozun seçilme nedeni kinpirolün davranışsal etkilerinin ortaya çıktığı 0.25-2.5 mg/kg doz aralığını temsil edecek doz olarak kabul edilmesidir. Toplam 10 enjeksiyon yapılma nedeni ise 8-10 ilaç uygulaması şeklindeki kronik uygulamada lokomotor etkilerin en üst düzeye çıkması ve yaklaşık 2 mg/kg dozda maksimum etkiye ulaşmasıdır [166-169]. Bu araştırmacılar önerdikleri bu modelde kompulsif kontrol davranışı için beş başarı ölçütü belirlemişlerdir

Ziyaretler (durmalar) sırasındaki davranışlar: Özel alanlardaki durmalar sırasında sıçanın gerçekleştirdiği hareket dizisi aşağıdaki başlıklara göre değerlendirilmiştir.

1. Vertikal hareketler: Bir vertikal hareket hayvanın başının veya gövdesinin vertikal düzlemdeki pozisyonundaki değişiklik olarak tanımlanır. Bu tür hareketler dikelme hareketi ve hayvanın başını açık alanın kenarı üzerinde aşağı doğru eğmesidir. Hem vertikal hareketlerin sayısı hem de her bir vertikal hareket sırasında gövdenin horizontal düzlemde aldığı yön sayısı sayılmıştır.

2. Lateral hareketler: Bir lateral hareket horizontal düzlemde gövdenin duruşunda meydana gelen değişikliktir. Bu ya saat yönünde ya da saat yönünün tersine olabilir. Lateral

hareketlerin sayısı, dönüş yönü, gövdenin hareket sonunda horizontal yönde ulaştığı açı puanlanmıştır. Vertikal ve lateral hareketlerin puanlanmasında, hareketlerin süresi ve şiddeti göz önüne alınmamış, yalnızca hareketlerin başlangıcı sayılacak, 22.5° ‘den daha küçük açılı lateral hareketler ile çok küçük vertikal hareketler ihmal edilmiştir.

3. Bir kutu ile temasın sıklığı: Eğer sıçan başını pleksiglas küp içine soktuysa, objeyi kokladıysa, ön patilerini küp içine yerleştirdiyse ya da kutunun üstüne tırmandıysa bu kutuyla bir temas olarak kabul edilmiştir.

4. Hayvanın kaldığı yer ile ulaştığı yerlerin yönleri açısından dağılımı

5. Tımar ve çömelme davranışlarının sıklığı

Bu modelin yorumlanmasında belirtilen 1., 2. ve 3. maddeler Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeğindeki kontrol edilen yer ile ilgili zihinsel meşguliyeti ve kontrol edilen yer/kutuyu terk etmeye isteksizlik/direnme tutumunu temsil eder. 4. maddedeki yorum OKB performansının törensel bir durum olduğu kavramını temsil eder. 5. madde ise OKB değerlendirme ölçeklerinde geçmeyen bir madde olup, OKB’deki törensel davranışlar ile çevresel uyaranlar arasındaki eşleşme özelliğini temsil edebilir.

Motor aktivite

Deney sırasında ayrıca motor aktivite olarak her bir hayvanın ilerleme hızı, vücut ilerlemesi olmaksızın devinimler ve vücut ilerlemesine neden olacak şekilde devinimler kayıt altına alınmıştır.

2.3. Deney Grupları

Deney grupları her bir grupta 8 hayvan olacak şekilde planlanmıştır.

Salin grubu (n=8): Bu gruptaki tüm sıçanlara beş hafta boyunca haftada iki kez (Pazartesi-Perşembe ya da Salı-Cuma günleri) olmak üzere toplam 10 kez subkutan 0.25 cc. Salin uygulaması yapılmıştır.

Kinpirol + Salin grubu (n=8): Bu gruptaki tüm sıçanlara beş hafta boyunca haftada iki kez (Pazartesi-Perşembe ya da Salı-Cuma günleri) olmak üzere toplam 10 kez subkutan 0.5 mg/kg kinpirol uygulaması yapılmıştır.

Kinpirol + MPEP 1 mg/kg grubu (n=8): Bu gruptaki tüm sıçanlara beş hafta boyunca haftada iki kez (Pazartesi-Perşembe ya da Salı-Cuma günleri) olmak üzere toplam 10 kez subkutan 0.5 mg/kg kinpirol uygulaması yapılmıştır. Her bir kinpirol uygulamasından 15 dakika önce 1 mg/kg MPEP i.p. olarak uygulanmıştır. Sıçan beyinde, MPEP uygulamasının 2 saat süre ile %75'lik bir reseptör meşguliyeti sağladığı, doz 10 mg/kg'a yükseltildiğinde reseptör meşguliyetinin %100'e ulaştığı bildirilmiştir [170].

Kinpirol + MPEP 5mg/kg grubu (n=8): Bu gruptaki tüm sıçanlara beş hafta boyunca haftada iki kez (Pazartesi-Perşembe ya da Salı-Cuma günleri) olmak üzere toplam 10 kez subkutan 0.5 mg/kg kinpirol uygulaması yapılmıştır. Her bir kinpirol uygulamasından 15 dakika önce 5 mg/kg MPEP i.p. olarak uygulanmıştır.

Kinpirol + sitalopram (10 mg/kg) grubu (n=8): Bu gruptaki tüm sıçanlara beş hafta boyunca haftada iki kez (Pazartesi-Perşembe ya da Salı-Cuma günleri) olmak üzere toplam 10 kez subkutan 0.5 mg/kg kinpirol uygulaması yapılmıştır. Her bir kinpirol uygulamasından 15 dakika önce 10 mg/gün sitalopram i.p. olarak uygulanmıştır. Sitalopram dozu sıçanlardaki 10 mg/kg sitalopram dozunun insanlarda 49 mg/gün sitalopram dozuna eşdeğer olduğunu gösteren ve sıçanlarda yapılan anksiyete modellerine ilişkin çalışmalara göre belirlenmiştir [171, 172].

2.4. İlaçlar

Kinpirol (Sigma), MPEP (Sigma) ve sitalopram (Santacruz) salin içinde çözdürülmüştür. Kinpirol ve sitalopram subkutan olarak MPEP ise intraperitoneal olarak 1 ml/kg hacim içinde uygulanmıştır.

2.5. İstatistik uygulama

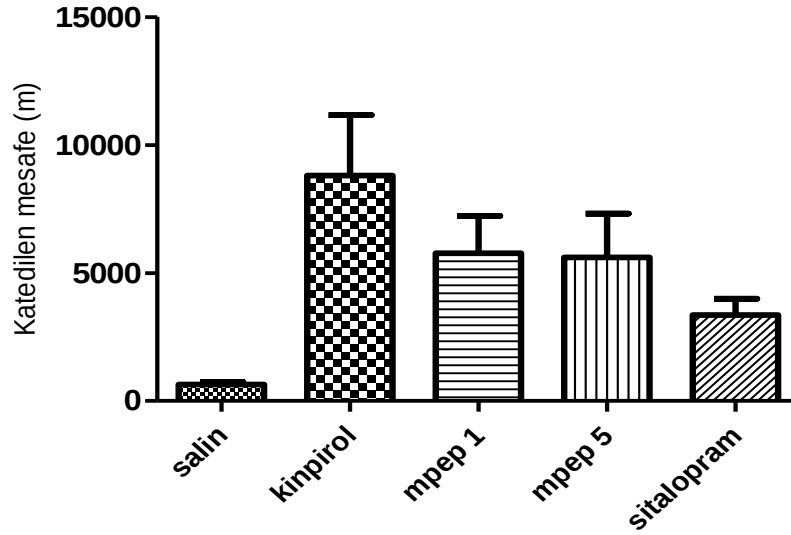
EthoVision® XT yazılımı 7 versiyonu ile bilgisayar ortamına dijital veri olarak aktarılan kayıt verileri SPSS for Windows 13.0 istatistik programında analiz edilmiştir. Temel istatistik olarak yüzde ve ortalama; kategorik ve sürekli değişkenler için ikili ve çoklu grup karşılaştırmalarına uygun non-parametrik istatistik yöntemleri uygulanmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Kinpirol Modeline İlişkin Bulgular

3.1.1. Temel Lokomotor Özelliklere İlişkin Bulgular

Sıçanlar açık alanda aldıkları mesafe açısından değerlendirildiğinde kinpirol ile duyarlılaştırılmış sıçanların kontrol (salin) sıçanlara göre anlamlı derecede daha fazla yol aldıkları saptandı (Kinpirol grubu: 8810 ± 2361 , salin grubu: 639 ± 101 , $p < 0.005$). Benzer şekilde kinpirol uygulanan sıçanların hareket hızı salin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu [Kinpirol grubu: 143 ± 39 , salin grubu: 13 ± 2.3 , $p < 0.05$] (Şekil 1 ve 2).

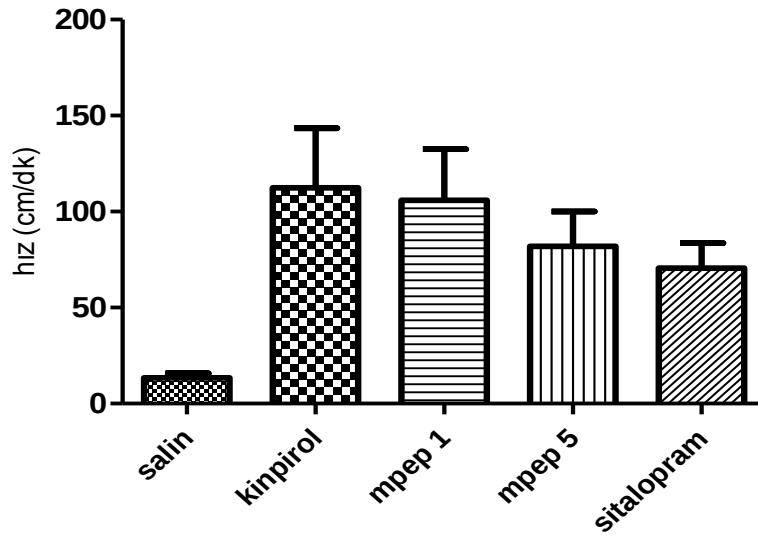


Şekil 1: Tüm gruplarda katedilen mesafenin karşılaştırılması

Karşılaştırmalar açık alanın tümü itibarıyla ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. ($n=5-8$) $p < 0.01$ (salin-kinpirol, salin-mpep 1, salin-mpep 5)

3.1.2.Kompulsif kontrol davranışına ilişkin bulgular

Szechtman ve arkadaşları tarafından yayımlanan ve kinpirole bağlı olarak gelişen kompulsif kontrol davranışlarının obsesif kompulsif bozukluk modeli olarak önerildiği makalede, aşağıdaki davranış özellikleri obsesif kompulsif bozuklukta görülen davranış şekillerine benzetilmiştir: (1) Sıçanlar açık alanda çok daha sıklık ile dönecekleri bir ya da iki



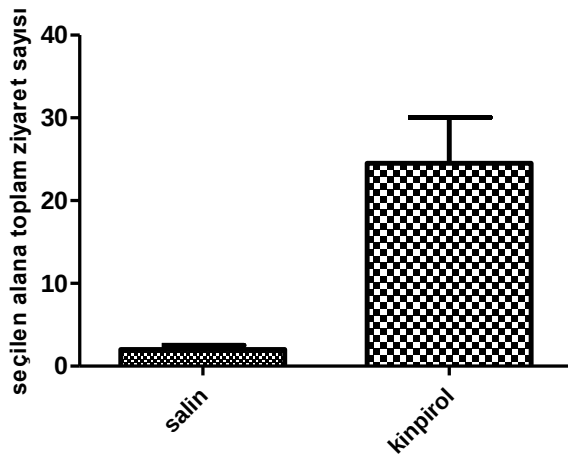
Şekil 2: Tüm gruplarda hızın karşılaştırılması

Karşılaştırmalar açık alanın tümü itibarıyla ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. (n=5-9) $p<0.01$ (salin-kinpirol, salin-mpep 1, salin-mpep 5)

yer/obje seçerler; (2) Seçilen bu yer/objelere dönüş için geçen süre diğer yer/nesnelerden belirgin şekilde daha kısadır; (3) seçilen bu yer/objelere dönüşler sırasında çok daha az yer ziyaret ederler; (4) seçilen bu yer/objelerde diğer yer/objelerde olduğundan farklı davranış özellikleri sergilerler; (5) Yer/nesnelerin çevre özellikleri değiştiği zaman aktivite de değişir. İlk üç davranış obsesif kompulsif bozukluk hastalarında görülen kontrol edilen yer/obje ile zihinsel uğraş ve bu alanın terk edilmesindeki isteksizliğe benzetilmektedir. Dördüncü özellik ise kompulsif kontrol davranışının uzaysal devinimini göstermektedir. Beşinci özellik ise obsesif kompulsif bozuklukta törensel davranışlar ile çevresel uyaranlar arasındaki eşleşmeyi yansıtmaktadır [122]. Bu çalışmada yukarıdaki özellikler açısından elde edilen

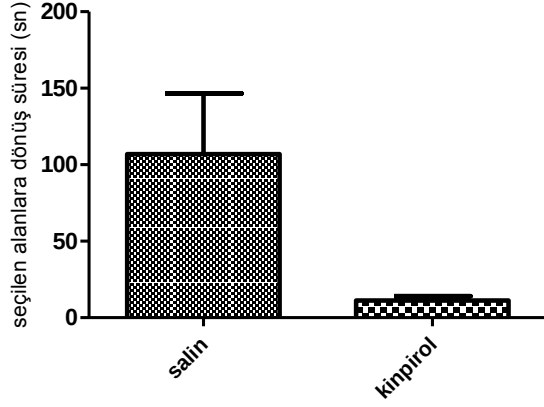
bulgular aşağıda yer almaktadır. Çalışmamızda beşinci özellik ile ilgili çevresel değişkenlere ilişkin bir değerlendirme yer almamıştır.

Çalışmamızda Szechtman ve arkadaşları tarafından daha önceden belirlenene benzer şekilde, kinpirol grubu sıçanlar 25 parçaya bölünmüş açık alanda ziyaret için bir ya da iki alanı tercih etmişlerdir [122]. Bunlardan A5 ve A14 alanları en sık ziyaret edilen alanlar olup, her ikisinde de kutu (obje) bulunmaktadır. Kinpirol ile oluşturulan kompulsif kontrol davranışlarına ilişkin daha sonra Eilam ve Golani tarafından yapılan çalışmada, araştırmacılar sıçanların tercih ettiği alanlardan toplam kalma süresinin en yüksek olduğu alanı “sıçanın birincil tercih alanı” olarak tanımlamışlardır [177]. Çalışmamızda da tüm gruplardaki sıçanların her biri için en fazla süre ile kaldıkları alan o sıçanın birincil tercih alanı olarak belirlenmiş, tüm değerlendirme ve analizler bu seçilmiş alana göre yapılmıştır (Şekil 7). Salin grubu sıçanların birincil tercih alanında pleksiglas kutu bulunma oranı % 44 (9 hayvanın 4’ünde) iken kinpirol grubunda bu oran % 100 bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuçlar kinpirol ile duyarlılaştırmanın objeli alan seçiminde rol oynadığını göstermektedir. Sıçanlar birincil tercih alanlarına ziyaret sıklığı açısından değerlendirildiğinde, kinpirol grubundaki sıçanların bu alanı ziyaretleri kontrol (salin) grubuna göre çok daha yüksek bulunmuştur (Kinpirol grubu: 24.5 ± 5.5 , salin grubu: 2 ± 0.5 ; $p<0.01$) (Şekil 3). Seçilen alana dönüş sürelerinin ortalamasına bakıldığında ise bu süre salin grubunda 107 ± 39.8 sn iken, kinpirol grubunda 11.3 ± 2.7 olarak belirlenmiştir (Şekil 4). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Birincil tercih alanına dönüşten önce ziyaret edilen yer sayısı kinpirol grubunda anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur [Salin grubu: 1.4 ± 0.2 ; kinpirol grubu: 5.9 ± 1.5 , $p<0.05$], (Şekil 5).



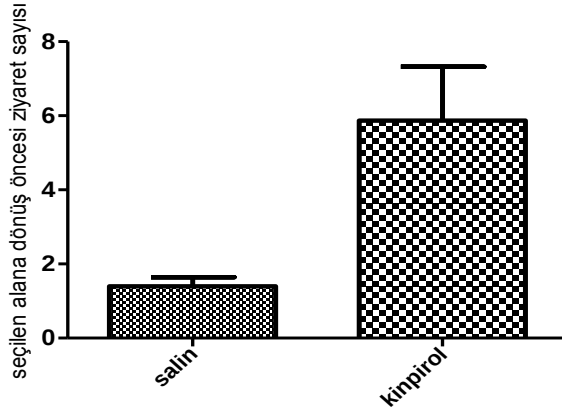
Şekil 3: Seçilen alana toplam ziyaret sayısının karşılaştırılması (salin-kinpirol)

Karşılaştırmalar seçilen alanlarda ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. ($n=6-9$) $p<0.01$ (salin-kinpirol)



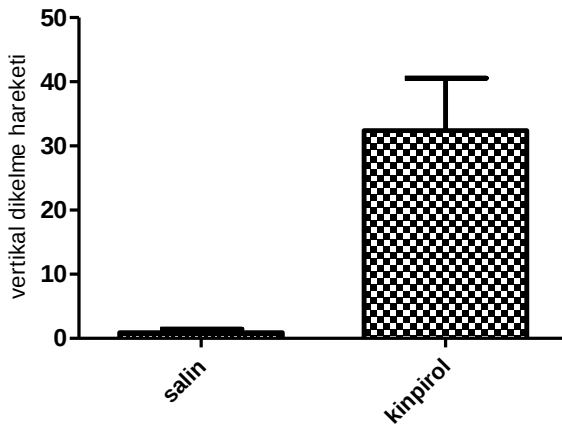
Şekil 4: Seçilen alanlara dönüş süresinin karşılaştırılması (salin-kinpirol)

Karşılaştırmalar seçilen alanlarda ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. (n=5-7) $p<0.05$, salin-kinpirol,



Şekil 5: Seçilen alana dönüş öncesi diğer alanları ziyaret sıklığının karşılaştırılması (salin-kinpirol)

Karşılaştırmalar seçilen alanlarda ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. (n=5-5) $p<0.05$, salin-kinpirol,



Şekil 6: Vertikal dikelme hareket sıklığının karşılaştırılması (salin-kinpirol)

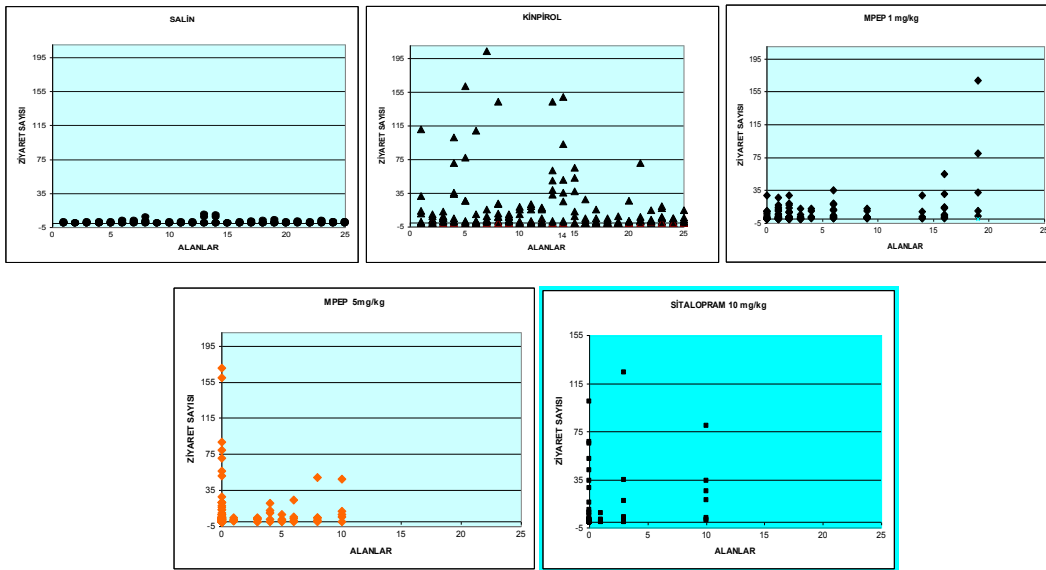
Karşılaştırmalar seçilen alanlarda ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. (n=8-9) $p<0.01$, salin-kinpirol,

Sıçanların birincil tercih alanlarında gösterdikleri motor davranışsal özellikler değerlendirildiğinde, kinpirol uygulanan sıçanların salin grubuna göre daha fazla sıklık ile vertikal dikelme hareketi gerçekleştirdiler (Salin grubunda $0,9 \pm 0,5$, kinpirol grubunda $32,4 \pm 8,2$, $p < 0,05$), (Şekil 6).

3.2. MPEP'in Etkisi

3.2.1. Temel Lokomotor Özelliklere İlişkin Karşılaştırmalar

MPEP 1 ve 5 mg/kg dozda uygulanan sıçanlar alanda katedilen mesafe ve ortalama hız yönünden değerlendirildiğinde salin grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu halde kinpirol grubu ile anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$). Gruplar hayvanın ağırlık merkezinin uzaysal olarak yer değiştirmesi anlamına gelen “movement” açısından karşılaştırıldığında kinpirol ve MPEP gruplarındaki sıçanların hareketli oldukları süre ortalaması salin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken kinpirol ile MPEP ve sitalopram grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bu bize MPEP'in kinpirolin oluşturduğu kompulsif kontrol davranışları üzerindeki iyileştirici etkisinin lokomotor aktivasyonu artırıcı etkisinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (Şekil 11).

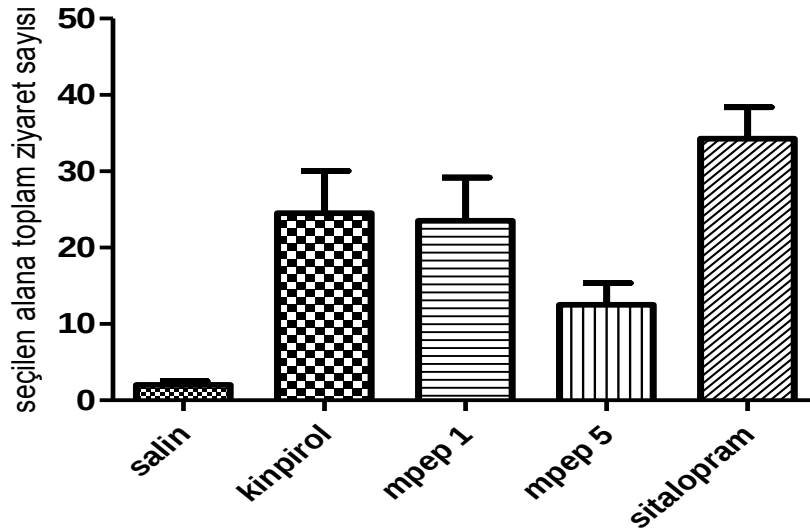


Şekil 7: Tüm gruplarda seçilen alanlara ziyaret sıklığı

3.2.2. MPEP'in Kompulsif Kontrol Davranışları Üzerine Etkisi

3.2.2. MPEP'in Kompulsif Kontrol Davranışları Üzerine Etkisi

Birincil tercih alanlarına ziyaret sıklığı 1 mg/kg dozda MPEP uygulanan grupta salin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşın, MPEP 5 mg/kg dozda uygulandığında ise kontrol grubu arasındaki fark anlamlılık düzeyine erişmemiştir. ($p < 0.01$). Bu sonuç daha yüksek dozda MPEP uygulamasının kinpirole bağlı olarak gelişmesi beklenen kompulsif kontrol davranışlarını azalttığını göstermektedir. Seçilen alanlara ziyaret sayısı açısından kinpirol öncesinde sitalopram uygulaması kinpirole bağlı gelişmesi beklenen seçilen alana daha fazla ziyaret sayısı üzerinde herhangi bir etkide bulunmamıştır ($p > 0.05$), (Şekil 8).

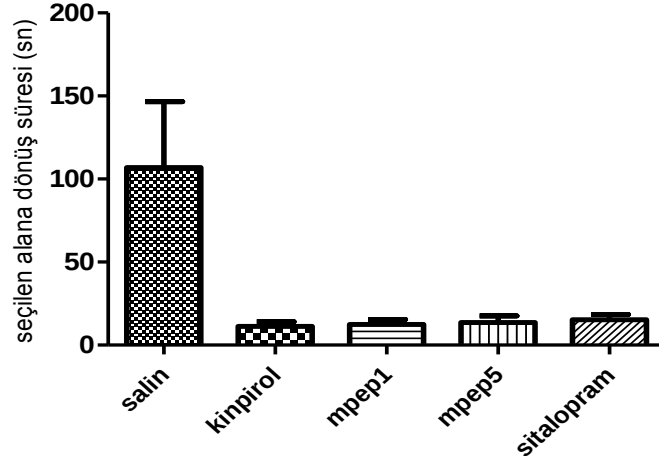


Şekil 8: Tüm gruplarda seçilen alanlara toplam ziyaretin karşılaştırılması

Karşılaştırmalar açık alanın tümü itibarıyla ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. ($n=7-9$)
 $p < 0.05$ (salin-kinpirol, salin-mpep 1, salin-sitalopram)

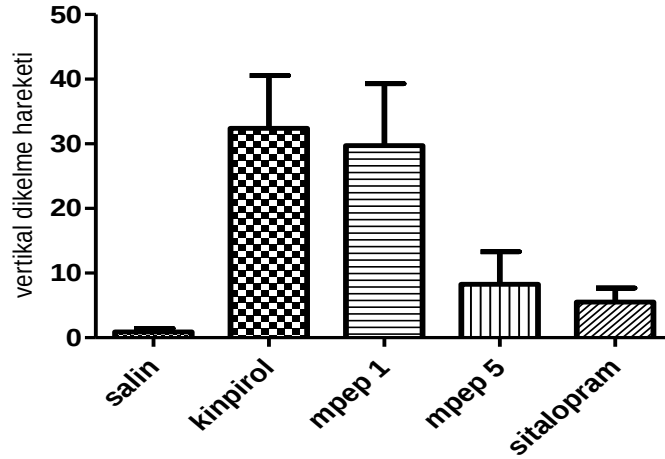
Buna karşılık söz konusu modelin ikinci temel koşulu olan birincil alana ortalama dönüş süreleri açısından bakıldığında MPEP ile tedavi edilen gruplar ile kinpirolden önce MPEP uygulamasının anlamlı bir fark yaratmadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde sitalopram uygulamasının da birincil alana ortalama dönüş süresi üzerinde herhangi bir etki yapmamıştır (Şekil 9). Motor törensel davranışlar kapsamında dikelme hareketi açısından karşılaştırma yapıldığında, daha önce söz edildiği gibi kinpirol grubundaki sıçanlar anlamlı düzeyde daha

fazla sayıda vertikal dikelme hareketi yapmışlardır. Buna karşılık vertikal hareketler MPEP ile 5 mg/kg dozda tedavi edilen sıçanlarda anlamlı derecede azalırken ($p<0.01$), bu azalma 1 mg/kg doz ile tedavide anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Karşılaştırma ilacı olarak kullanılan sitalopram uygulaması da MPEP 5 mg/kg uygulamasına benzer şekilde kinpirole bağlı olarak gelişecek vertikal dikelme hareketinin azalmasına yol açmıştır (Şekil 10).



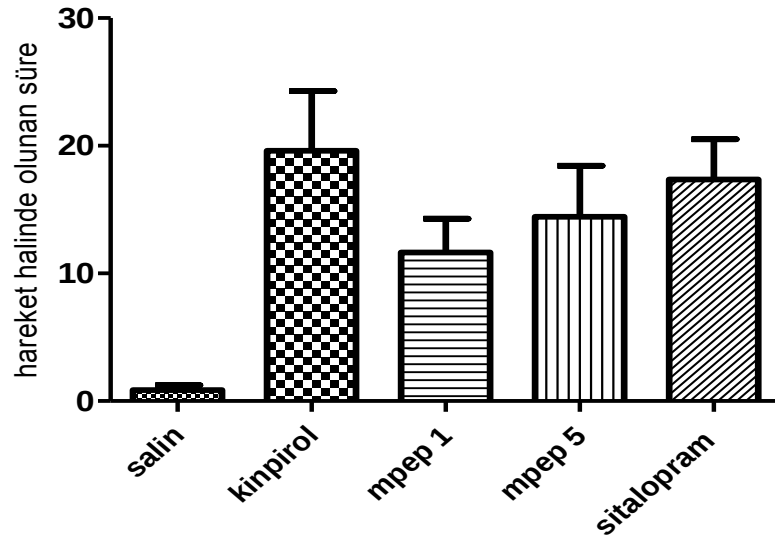
Şekil 9: Tüm gruplarda seçilen alana dönüş süresinin karşılaştırılması

Karşılaştırmalar açık alanın tümü itibariyle ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. ($n=5-7$) $p<0.05$ (salin-kinpirol, salin-mpep 1, salin-mpep 5, salin-sitalopram)



Şekil 10: Tüm gruplarda vertikal dikelme hareketi sıklığının karşılaştırılması

Karşılaştırmalar açık alanın tümü itibariyle ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. ($n=6-9$) $p<0.05$ (salin-kinpirol, salin-mpep 1)



Şekil 11: Tüm gruplarda hareket halinde olunan sürenin karşılaştırılması

Karşılaştırmalar açık alanın tümü itibarıyla ve 10.enjeksiyon ardından yapılan kayıtlardan elde edilen verilere göre ortalama değerler üzerinden yapılmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM şeklindedir. (n=5-9)
 $p < 0.01$ (salin-kinpirol, salin-mpep 5, salin-sitalopram)

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada sıçanlarda obsesif kompulsif bozukluk için geliştirilmiş olan kinpirole bağlı kompulsif kontrol davranışları modeli çalışma yönteminin temelini oluşturmuştur. Temel çalışma amacı söz konusu model ile oluşturulan kompulsif kontrol davranışlarının Grup I metabotropik glutamat antagonisti MPEP'in kinpirole bağlı kompulsif kontrol davranışı üzerine etkisinin araştırılması olarak planlanmıştır. Temel lokomotor aktivite özelliklerine bakıldığında kinpirol uygulanan sıçanların lokomotor aktivitelerinin belirgin biçimde arttığı anlaşılmaktadır. Bu sonuç kinpirolün kullanıldığı önceki araştırma sonuçları ile uyumludur [122, 174, 175]. Benzer şekilde kinpirol uygulanan sıçanların hareket hızları da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Dopaminerjik etkili maddelerin lokomotor aktivasyonu artırması beklenen bir durumdur [52]. Çalışmamızda yine daha öndeki kinpirole bağlı kompulsif kontrol modeli çalışmalarına benzer şekilde kinpirol uygulanan sıçanlar kontrollerden farklı olarak bir ya da iki alanı tercih etmişler ve tüm kayıt boyunca bu alanlara açık alandaki diğer alanlardan daha sık geri dönmüşlerdir [122, 173]. Bu özellik kinpirole bağlı kompulsif kontrol modelinin temel özelliklerinden ilkidir. Modelin geliştiricileri tarafından ileri sürülen ve aynı yazar grubunun yürüttükleri tüm çalışmalarda tekrarlanan bir diğer karakteristik özellik ise sıçanların tercih ettikleri bu alan/alanlara diğer alanlara göre daha kısa sürelerde geri geliyor olmalarıdır [122, 173]. Bizim çalışmamızda da kinpirol uygulanan hayvanlara salin grubuna göre çok daha kısa sürede tercih ettikleri alana dönmüşlerdir. Ancak modelin orijinal sunumunda ve sonraki benzer çalışmalarda kinpirol grubu hayvanların salin grubuna göre tercih ettikleri alanı terk ettikten sonra aynı alana yeniden dönene kadar belirgin olarak daha az sayıda alan ziyaret ettikleri bildirilmiştir.[122, 173,174]. Bizim çalışmamızda ise salin grubu sıçanlarda kayıt boyunca katedilen mesafe ve ortalama hareket hızı, ayrıca tercih edilen alana dönüşler arasındaki ziyaret ortalaması da kinpirol grubundan daha az sayıda gerçekleşmiştir. Hem salin grubu hem de kinpirol grubu sıçanlarının deneyin gerçekleştirildiği alanı öğrenme düzeyleri 1., 5. ve 10. kayıt itibari ile benzer olduğuna için salin grubu sıçanlardaki katedilen mesafe, hareket hızı ve tercih edilen alana iki dönüş arasındaki ziyaret sayısı azlığı salin grubundaki yavaşlıktan çok kinpirolün hızlandırıcı etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bir başka olası araştırmada modelin uygulandığı tüm araştırmalarda bu araştırmada kullanılan Wistar tipi sıçanların aksine Long-Evans tipi sıçan kullanılmış olması olabilir. Nitekim Long-Evans ve Wistar tipi sıçanları spontan ve koşullu davranışsal tepkiler açısından karşılaştıran bir makalede Long-Evans tipi sıçanların hem aydınlık hem de karanlık periyotta daha aktif oldukları ve daha iyi

araştırmacı performans sergiledikleri bildirilmiştir [176]. Modelde kullanılan açık alanda bulunan sanal olarak tasarlanmış 25 alanın dördünde yöntemde de söz edildiği gibi ikisi köşe alanlarda, ikisi de ortadaki alanlara yerleştirilmiş üç adet şeffaf ve bir adet de siyah kapalı olan ancak her birinin bir kenarında sıçanın burnunu sokabileceği pleksiglas kutucuklar bulunmaktadır. Kinpirol grubu hayvanlarda pleksiglas kutucuk bulunan bir alanı birincil tercih alanı olarak seçme oranı salin grubu hayvanlara göre belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde ister en sık ziyaret edilen iki alanın tercih edilen alan olarak temel alındığı modelin orijinal çalışmasında da en çok tercih edilen iki alan kutucuk içeren alanlar olarak belirlenmiştir [122]. Kutucuk bulunması seçimi belirleyen bir etmen olabilir. Kompulsif kontrol davranışının bir diğer özelliği sıçanların seçtikleri alanda - bu alanlar kinpirol grubunun tamamında kutucuk içeren alanlardır- lateral ve vertikal hareketleri daha sık gerçekleştirmeleridir. Modeldeki bu törensel davranışlar insanlarda obsesif kompulsif bozukluk seyrinde günlük olağan davranışları yaparken dahi başvurulmuş törensel hareketlere benzetilmektedir [174]. Bu çalışmada kinpirol grubu hayvanların vertikal dikeme hareketleri salin grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık bulunmuştur. Özetle, tercih edilen alana iki başarılı ziyaret arasında ziyaret edilen yer sayısındaki, kullanılan sıçan tipi farklılıklarından kaynaklanabileceğini düşündüğümüz bulgu dışında obsesif kompulsif bozukluk için geliştirilen kinpirole bağlı kompulsif kontrol modelinin çalıştığı görülmektedir.

Bu çalışmanın temel amaç yukarıda sözü edilen model üzerinden mGlu5 reseptör antagonisti MPEP'in kompulsif kontrol davranışları üzerindeki etkisinin belirlenmesi olarak planlanmış, aktif karşılaştırma ilacı olarak da sitalopram kullanılmıştır. MPEP'in temel lokomotor özelliklere etkisine bakıldığında, katedilen mesafe ve ortalama hız açısından salinden anlamlı düzeyde farklı kinpirolden ise farksız olduğu görülmektedir. Bu sonuç MPEP'in kompulsif kontrol davranışları üzerindeki olumlu etkilerini açıklarken söz konusu etkinin MPEP'in ister 1 mg/kg ister 5 mg/kg dozda olsun katedilen mesafe ve hızı düşürmesi olası bir sedatif etkiden bağımsız olduğu yorumunun yapılabilecek olması yönünden değerlidir. Benzer şekilde hayvanın kütle olarak yer değiştirmesi yani "movement" hareketi açısından da MPEP etkisinin kinpirolden farklı olmaması, sıçanlar üzerinde herhangi bir yavaşlatıcı etkiye sahip olmadığı düşüncesini desteklemektedir. Katedilen mesafe ve ortalama hız açısından sitalopramın salin grubuna yakın ve sedasyon ile açıklanabilecek bir lokomotor yavaşlamaya yol açtığı belirlenmiştir. Tercih edilen alana ziyaret açısından karşılaşma yapıldığında 1 mg/kg MPEP uygulamasının kinpirolün neden olduğu ziyaret artışını geriye döndürmeye yetmediği ancak 5 mg/kg MPEP'in ise ortalama ziyaret sıklığını salin düzeyinde

azalttığı görülmektedir. Sitalopramın ise seçilen alanlara kinpirole bağlı olarak meydana gelmesi beklenen artmış ziyaret sıklığını azaltmak yerine artırdığı ya da en azından azaltmadığı/engellemediği görülmektedir. Kameda ve arkadaşları 2000 yılında yayımladıkları ve sitalopramın sıçan striatumunda dopamin D2 reseptör ekspresyonu üzerindeki etkilerine baktıkları çalışmalarında tekrarlayan sitalopram uygulamalarının sıçan striatumunda D2 reseptör sayısında artışa, D2 reseptör mRNA düzeyinde artışa ve D2 reseptör gen transkripsiyonunda hızlanmaya yol açtığını göstermişlerdir (178). Serotonin reseptörlerinin çeşitli alttiplerinden 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT3 ve 5-HT4 reseptörleri dopamin salınımını kolaylaştırırken

5-HT2C reseptörleri serotoninin dopamin salınımı üzerindeki inhibitör etkilerini düzenlemektedir (179). Sitalopramın 5-HT2C antagonistik etkisi daha önce radyoligand bağlanma ve fosfoinozotid assay çalışmasında gösterilmiştir (180). Dolayısı ile bu çalışmada gerçekte bir serotonin geri alım inhibitörü olan ve klinikte sık kullanılan sitalopramın önceden uygulama yolu ile kinpirole bağlı kompulsif kontrol davranışlarını engelleyememe ya da azaltamamasını açıklamaktadır. Benzer şekilde tercih edilen alanlardaki vertikal hareket sıklığı da 1 mg/kg MPEP dozlarından etkilenmezken 5 mg/kg MPEP uygulaması ile salin düzeyinde kalmaktadır. Yani daha yüksek dozlarda MPEP'in kinpirolün kompulsif kontrol davranışları oluşturmamasını antagonize ettiği, bu olumlu etkinin de MPEP'in olası sedatif etkilerinin yol açtığı yavaşlamadan bağımsız olduğu söylenebilir.

Modelin öngördüğü törensel hareketler her ne kadar obsesif kompulsif bozukluk seyrinde kimi zaman görülen insan davranışlarına benzetilse de ikisi arasında temel bir fark bulunmaktadır. Obsesif kompulsif bozuklukta kompulsif eylem ve zihinsel eylemlerin obsesyonların neden olduğu zorlanma ve anksiyeteyi gidermeye yönelik olarak başvuru yöntemleri olduğu bilinmektedir. Bu modelin temelini oluşturan ve kinpirole bağlı olarak ortaya çıkan tekrarlayıcı hareketlerin ise açıkça amaçsız olduğu modeli yaratan ekibin de içinde bulunduğu bir yazar rubu tarafından yayımlanan bir araştırmada belirtilmiştir [174]. Ancak yazarlar her bir alan ziyaretinin tekrarlayıcı bir davranışsal birim olduğunu, kısa zaman dilimleri içinde stereotipik olarak yapılan tekrarlamaların sonuçta törensel motor hareketleri meydana getirdiğini ileri sürmüşlerdir. Bu hareket setleri insanlardaki hemen her gün uygulanan el yıkama, diş fırçalama, yemek yeme, ağız temizleme veya kapıyı açma gibi sabit form ve şiddette uygulanan ve adeta sonsuz bir törensel davranış seti gibi duran insan davranışlarına benzetilmektedir [174].

Çalışmada uygulanan yöntem ve uygulanan maddenin bir takım avantajları bulunmaktadır: (1) Obsesif kompulsif bozukluk etiyolojisinde dopaminerjik nörotransmisyonun arttığına ilişkin hem prelinik hem de klinik düzeyde bir çok kanıt bulunması modelin kinpirol gibi bir dopamin agonisti üzerinden gerçekleştirilmesini değerli kılmaktadır. (2) Glutamaterjik sistem doğrudan ve dolaylı olarak etki gösteren ilaçların obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde ilk sıra tedaviler arasına girmemiş olsalar da kullanılmaya başlanmış olması çalışmada etkisi araştırılan ilaç olarak MPEP'in seçilmesinin önemini göstermektedir. (3) Obsesif kompulsif bozukluk etiyolojisinde bazal gangliyon aktivasyon değişikliklerinin görüntüleme yöntemleri ile saptanması ve söz konusu bu bölgede dopaminerjik nörotransmisyonun glutamaterjik sistem ile kontrolünün sağlandığına ilişkin prelinik bulgular kinpirol ve MPEP eşleşmesinin özellikle olumlu olduğunu göstermektedir. Bütün bu avantajlar ile birlikte bu çalışmadan elde edilen ve nGluR5 antagonisti MPEP'in kinpirole bağlı kompulsif kontrol davranışlarını nispeten yüksek dozda da olsa azaltıcı etkisi obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde gelecek için umud vaadeen bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Spitzer M, Sigmund D. The phenomenology of Obsessive Compulsive Disorder. *Int Rev Psychiatry* 1997;9:7-13
2. Amerikan Psikiyatri Birliği. Anksiyete Bozuklukları. Koroğu E çev ed. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, dördüncü baskı (DSM-IV). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1994: 555-565
3. Kolada JL, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;376:24-35
4. Sasson Y, Zohar J, Chopra M, Lusting M, Lancu I, Hendler T. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a world view. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 12: 7-10
5. Adile Ç. Obsesif Kompulsif Bozukluk. Verimli A. Ed. *Affektif Spektrum Bozuklukları*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 2004:38-46
6. Ünal M, Aslan H. Obsesif Kompulsif Bozukluk. Anksiyete Monogramlar Serisi 3. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995: 103-114
7. Hollander E, Zohar J. Beyond. Refractory obsessions and anxiety states: Toward remission. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 14):3-5
8. Pine DS. Anxiety Disorders: Clinical Features. In Sadock BJ, Sadock VA eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1768-1780
9. Torgersen S. Anxiety neuroses and DSM-III. *Acta Psychiatr Scand* 1986;328 (Suppl): 54-56
10. Holmberg G. Anxiety disorders: classification and diagnosis. *Acta Psychiatr Scand* 1987;335 (Suppl): 7-13
11. Turner SM, McCann BS, Beidel DC et al. DSM-III clasification of the anxiety disorders: a psychometric study. *J Abnorm Psychol*. 1986;95(2):168-172
12. Goldstein WN. Obsessive-compulsive behavior, DSM-III, and a psychodynamic clasification of psychopathology. *Am J Psychother* 1985;39(3):346-359
13. Foa EB, Kozak MJ. Diagnostic criteria for obsessive-compulsive disorder. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42:679-684
14. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması, 1992 Çev. ed.: MO Öztürk, B Uluğ: Çev. F Çuhadaroğu, I Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993

15. I şık E. Obsesif Kompulsif Bozukluk. Işık E ed.; Nevrozlar (içinde) Ankara: Baskı Kent Matbaa 1996: 205-238
16. Rasmussen S, Eisen J. Phenomenology of OCD. In: Stein DJ, Hollander E eds; Textbook of Anxiety Disorder 2002:173-191
17. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, et al: Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982. Arch Gen Psychiatry 1984;41:949-958
18. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. Arch Gen Psychiatry 1984;41:958-967
19. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al: The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. J Clin Psychiatry 1994;55(suppl):5-10
20. Kolada JL, Bland RC, Newman SC. Obsessive –Compulsive Disorder. Acta Psychiatr Scand 1994;376(suppl):24-35
21. Angst J, Gamma A, Endrass J, Goodwin R, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: prevalence, comorbidity, and course. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004;254:156-164)
22. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili- Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları. N Erol, C Kılıç, M Ulusoy ve arkadaşları (Hazırlayanlar). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 1998
23. Özmen E. Anksiyete Bozuklukları Epidemiyolojisi. Doğan O ed; Psikiyatrik Epidemiyoloji (içinde). İzmir: Psikiyatri Yayınları 2002:49-58
24. Kırkpınar İ, Özer H, Coşkun İ ve arkadaşları. Erzurum'daki üniversite öğrencilerinde CIDI DSM-III-R ruhsal bozuklukların yaşam boyu ve 12 aylık yaygınlığı. 3P Dergisi 1997;5:253-65
25. Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey. Compr Psychiatry 2004;45(5):367-374,
26. Öztürk O. Psikanaliz ve Psikoterapi. Ankara:Bilimsel Tıp, 1998:123-133, Gabbard GO. Anxiety disorders:Psychodynamic aspects. In Saddock BJ, Sadock VA eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins 2000:1471-1472
27. Fenichel O. Nevrozların Psikanalitik Teorisi. Selçuk Tuncer çev. İzmir:EÜ Matbaası, 1974:216-284

28. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Therapy* 1999;37 (suppl 1): 29-52
29. Salkovskis P, Shafran R, Rachman S, Freeston MH. Multiple pathways to inflated responsibility beliefs in obsessional problems: possible origins and implications for therapy and research. *Behav Res Therapy* 1999;37:1055-1072.
30. Tükel R. Obsesif Kompulsif Bozukluk. Tükel R. Ed; *Anksiyete Bozuklukları*. Ankara: Çizgi Tıp Yayın Evi; 2000:81-101
31. Işık E. Ed; *Nevrozlar* Ankara: Baskı Kent Matbaa1996: 205-238
32. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48:154-163
33. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Blenvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:358-363
34. Hanna GL, Veenstra-VanderWelle J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GJ et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 2002;114:541-552
35. Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Blenvenu OJ, Wang Y, Liang KY, Valle D, Hoehn-Saric R, Riddle M, Nestadt G. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2004;75:508-513
36. Demet MM. Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2005;15:45-52
37. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2000;47:296-304
38. Micallef J, Blin O. Neurobiology and clinical pharmacology of obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(4):191-207
39. Nordstrom EJ, Burton FH. A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychol* 2002;7:617-625.
40. McGrath MJ, Campbell KM, Parks CR, Burton FH. Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behavior in transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 2000;877:23-30.
41. Ebert D, Speck O, König A, Berger M, Hennig J, Hohagen F. ¹H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychol Res* 1997; 74:173-176.

42. Bartha R, Stein MB, Williamson PC, Drost DJ, Neufeld RW, Carr TJ ve ark. A short echo ^1H -spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1998; 155:15840-15891.
43. Fitzgerald KD, Moore GJ, Paulson LA, Stewart CM, Rosenberg DR. Proton spectroscopic imaging of thalamus in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychol* 2000; 47:168-170.
44. Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C, Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychol* 1998; 37:663-667.
45. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychol* 2000; 39:1096-1103.
46. Bolton J, Moore GJ, MacMillan S, Stewart CM, Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychol* 2001; 40:903-906.
47. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1735-1740.
48. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology* 2004; 174:530-538.
49. Delorme R, Krebs MO, Chabane N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC ve ark. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport* 2004; 15:699-702.
50. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:769-776.
51. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C ve ark. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B:1027-1033.
52. Pietraszek M, Rogoz Z, Wolfart S, Ossowska K. Opposite influence of MPEP, an mGluR5 antagonist, on the locomotor hyperactivity induced by PCP and amphetamine. *Journal of Physiology and Pharmacology*,

2004;55(3):587-593.

53. Tokunaga M, Seneca N, Shin RM, Obayashi S, Okauchi T, Nagai Y et al. Neuroimaging and physiological evidence for involvement of glutamatergic transmission in regulation of the striatal dopaminergic system. *J Neurosci*, 2009;29(6):1887-1896.
54. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasylink S, Mathalon DH, Valentine G ve ark. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58:424-428.
55. Pittenger C, Kelmendi B, Wasylink S, Bloch MH, Coric V. Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A series of 13 cases, with long term follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:363-367.
56. Biton V, Edwards KR, Montouris GD, Sackellares JC, Harden CL, Kamin M. Topiramate TPS-TR study group: Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001; 35:173–179.
57. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M. Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive–compulsive disorder: a retrospective, open-label case series. *Depress Anxiety* 2006; 23:1–5.
58. Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seaman JK. Cystine/glutamate exchange regulates metabolic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci* 2005; 25:6389–6393.
59. Fontenelle LF, Mendlowicz MV. The Wernicke–Kleist–Leonhard “short-circuiting”: A lost link between attention deficit hyperactivity disorder, Tourette syndrome, and obsessive–compulsive disorder? *Med Hypothesis* 2008; 17 (Baskı aşamasında).
60. Emmett MR, Mick SJ, Cler JA, Rao TS, Iyengar S, Wood PL. Actions of D-cycloserine at the N-methyl-D-aspartate-associated glycine receptor site in vivo. *Neuropharmacology* 1991; 30:1167–1171.
61. Hood WF, Compton RP, Monahan JB. D-cycloserine: A ligand for the N-methyl-D-aspartate coupled glycine receptor has partial agonist characteristics. *Neurosci Lett* 1989; 98:91–95.
62. Watson GB, Bolanowski MA, Baganoff MP, Deppeler CL, Lanthorn TH. D-cycloserine acts as a partial agonist at the glycine modulatory site of the NMDA receptor expressed in *Xenopus oocytes*. *Brain Res* 1990; 510:158 –160.
63. Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration of intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci* 2002; 22:2343-2351.

64. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Adson D, Kotlyar M ve ark. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 835-838.
65. Cheyette SR, Cummings JL. Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1995;7:125-135.
66. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397-405
67. Topçuoğlu V, Aksoy A, Cömert B. Obsesif kompulsif bozuklukta beyin görüntüleme çalışmaları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;13:151-160.
68. Adams BI, Wamake LB, McEwan AJB. Single photon emission computerized tomography in obsessive compulsive disorder: a preliminary study. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18:109-112,
69. Edmonstone Y, Austin MP, Prentice N, Dougall N, Freeman CP, Ebmeier KP, Goodwin GM. Uptake of 99m-Tc-exametazimo shown by single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:298-303
70. Alptekin K, Değirmenci B, Kivırcık B, Durak H, Yemez B, Derebek E, Tunca Z. Tc-99m-HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Res* 2001;107:51-56
71. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2004;132:69-79
72. Insel TR, Zohar J. *Psychopharmacology Approaches to Obsessive-Compulsive Disorder. Third Generation of Progress.* New York:Raven Press ,1987
73. Hollander E, DeCaria C, Gully R, Nitsescu A, Suckow RF, Gorman JM, Klein DF, Liebowitz MR. Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1991;36(1):1-17
74. Bailly D, Servant D, Dewailly D, Beuscart R, Racadot A, Fossati P, Parquet PJ. Corticotropin releasing factor stimulation test in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1994;35:143-146
75. McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK, Price LH. Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:1-24
76. Brambilla F, Perna G, Bussi R, Bellodi L. Dopamine function in obsessive-compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:301-310

77. Grabe HJ, Freyberger HJ, Maier W. Obsessive-compulsive symptom exacerbation following cortisone treatment. *Neuropsychobiology* 1998;37:91-92
78. Millet B, Touitou Y, Poirier MF, Bourdel MC, Hantouche E, Bogdan A, Olié JP. Plasma melatonin and cortisol in patients with obsessive-compulsive disorder: relationship with axillary temperature, physical activity and clinical symptoms. *Biol Psychiatry* 1998;44:874-881
79. Mathew SJ, Coplan JD, Perko KA, Goetz RR, de la Neuz M, Hollander E, Liebowitz MR, Fallon BA. Neuroendocrine predictors of response to intravenous clomipramine therapy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety* 2001;14:199-208
80. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Arancio C, Bertani A. Growth hormone response to growth-hormone-releasing hormone stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1998;81:293-299
81. Khanna S, John JP, Reddy PL. Neuroendocrine and behavioral responses to mCPP in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:209-223
82. Monteleone P, Catapano F, Bortolotti F, Maj M. Plasma prolactin response to d-fenfluramine in obsessive-compulsive patients before and after fluvoxamine treatment. *Biol Psychiatry* 1997;42:175-180
83. McCracken JT, Hanna GL. Elevated thyroid indices in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: effects of clomipramine treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(4):581-588
84. McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK, Price LH. Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:1-24
85. Altemus M, Jacobson KR, Debellis M, Kling M, Pigot T, Murphy DL, Gold PW. Normal CSF oxytocin and NPY levels in OCD. *Biol Psychiatry* 1999;45:931-933
86. Atmaca M, Tezcan E, Kuloğlu M, Üstündağ B. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:189-193.
87. Snider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003;16:359-365
88. Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DMT, da Paz JA, Marques-Dias MJ, Kiss MH. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescent with rheumatic fever with and without chorea: A prospective 6-month study. *Am J Psychiatry* 1998;155:1122-1224
89. Gırmzal A, Topçuoğlu V, Yazgan MY. Akut romatizmal ateş, sydenham koresi ve psikopatoloji. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(2):137-141

90. Roy BF, Benkelfat C, Hill JL, Pierce PF, Dauphin MM, Kelly TM, Sunderland T, Weinberger DR, Breslin N. Serum antibody for somatostatin-14 and prodinorpfen 209-240 in patients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, Alzheimer's disease, multiple sklerosis and advanced HIV infection. *Biol Psychiatry* 1994;35:3335-3344
91. Khanna S, Ravi V, Shenoy PK, Chandramuki A, Channabasavana SM. Cerebrospinal fluid viral antibodies in obsessive-compulsive disorder in an Indian population. *Biol Psychiatry* 1997; 41:883-890
92. Weizman R, Laor N, Barber Y, Hermesh H, Notti I, Djaldetti M, Bessler H. Cytokine production in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40(9):908-12
93. Brambilla F, Perna G, Bellodi L, Arancio C, Bertani A, Perini G, Carraro C, Gava F. Plasma interleukin-1 β and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders. *Biol Psychiatry* 1997;42:976-981
94. Monteleone P, Catapano F, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Decreased blood levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 1998;37:182-185
95. Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H. Decreased TNF- α and NK activity in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:945-952
96. Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Circulating lymphocyte subsets in obsessive-compulsive disorder, major depression and normal controls. *Journal of Affective Disorders* 1999;52:1-10
97. Tükel R, Polat A, Genç A, Bozkurt O, Atlı H. Gender-related differences among Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2004;45(5):362-366
98. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *Journal of Psychiatry Research* 2004;38:403-411
99. Samuels J, Nestadt G. Epidemiology and genetics obsessive-compulsive disorder. *Int Rev Psychiatry* 1997;9:51-73
100. Lochner C, Stein DJ. Gender in obsessive-compulsive disorder and obsessive compulsive spectrum disorders. *Arch Women Health* 2001; 4:19-26
101. Rauch SL, Cora-Locatelli S, Greenberg BD. Pathogenesis of OCD. In: Stein DJ, Hollander E. Eds; *Textbook of Anxiety Disorder First Edition*: Washington: American Psychiatric Publishing 2002:191-205

102. Amerikan Psikiyatri Birliği. Anksiyete Bozuklukları. Köroğlu E çev ed. DSM-IV TR Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı (içinde) Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2000: 198-200
103. Goodwin DW, Guze SB, Robins E. Follow-up studies in obsesional neurosis. Arch Gen Psychiatry 1969; 20:182-187
104. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, Lensi P, Ravagli S, Marenmani I, Cassano GB. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998;248:240-244
105. Ravizza L, Maina G, Bogetto F. Episodik and chronic obsessive-compulsive disorder. Depress and Anxiety 1977;6:154-158
106. Skoog G, Skoog I. A 40-year-follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:121-127
107. Steketee G, Eisen J, Dyck I, Warshaw M, Rasmussen S. Predictors of course in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 1999;89:229-238
108. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry 1993;54(10):373-379
109. Millet B, Kochman F, Gallardee T, Krebs MO, Demonfaucon F, Barrot I, Borduel MC, Olie JP, Loo H, Hantouche EG. Phenomenological and comorbid features associated in obsessive-compulsive disorder: influence of age and onset. J Affect Disord 2004;79(1-3):241-246
110. Neziroğlu F, Anemone R, Yaryura-Tobias JA. Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. Am J Psychiatry 1992;149(7):947-950
111. Williams KE, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstruum. J Clin Psychiatry 1997; 58(7):330-334
112. Lochner C, Hemming SMJ, Kinnear CJ, Moolman-Smook JC, Corfield VA, Knowles JA, Niehaus DJH, Stein DJ. Gender in obsessive-compulsive diorder: clinical and genetic findings. European Neuropsychopharmacology 2004;14:105-113
113. Rauch S, Jenicke M. Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder. Psychosomatics 1993; 34; 20-32
114. Leckman J, Goodman W, North W, Chappell P, Price L, Pauls D, Anderson G, Riddle M, McDougle C, Barr L, Cohen D. The rol of central oxytocine in obsessive-compulsive disorder and related normal behavior. Psychoneuroendocrinology 1994;19:723-749
115. McKinney WT Jr Models of mental disorders: a new comparative psychiatry, Plenum Medical Bokk Co, New York (1988).

116. (Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: A critics review. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(3):374-88).
117. Greer JM, Capecchi MR. Hoxb8 is required for normal grooming behavior in mice. *Neuron*, 2002;33(1):23-34.
118. Chou-Green JM, Holscher TD, Dalman MF, Akana SF. Compulsive behavior in the 5-HT_{2C} receptor knockout Mouse. *Physiol Behav*, 2003;78(4-5):641-9.
119. Zhuang X, Oosting SR, Jones SR, Gainetdinov RR, Miller GW, Caron MG et al. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001;98(4):1982-7.
120. Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR, Zhuang X. Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *BMC Biol* 2004;3(4):1-16).
121. Yadin E, Friedmsn E, Bridger WH. Spontaneous alternation behavior: an animal model for obsessive-compulsive disorder? *Pharmacol Biochem Behav*, 1991;40(2):311-5).
122. Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci*, 1998;112(6):1475-85).
123. Garner JP, Dufour B, Gregg LE, Weisker SM, Mench JA. Social and husbandry factors affecting the prevalence and severity of barbering (whisker trimming) by laboratory mice. *Appl Anim Behav Sci*, 2004;89:263-82).
124. Szabo ST, Gould TD, Manji HK. Neurotransmitters, receptors, signal transduction, and second messengers in psychiatric disorders. Chapter 1 (In: *Textbook of Psychopharmacology*, eds: Schatzberg AF, Nemeroff CB), The American Psychiatric Publishing, Third Edition, Arlington, VA, 2004.
125. Amiel JM, Mathew SJ. Glutamate and anxiety disorders. *Curr Psychiatr Rep* 2007; 9:278-283.
126. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37:205-237.
127. Bonanno G, Raiteri L, Paluzzi S, Zappettini S, Uasi C, Raiteri M. Co-existence of GBA and Glu transporter in the central nervous system. *Curr Top Med Chem* 2006; 6:979-988.
128. Somogyi J. Functional significance of co-localization of GABA and Glu in nerve terminals: a hypothesis. *Curr Top Med Chem* 2006; 6:969-973.

129. Kullmann DM. Presynaptic kainate receptors in the hippocampus: slowly emerging from obscurity. *Neuron* 2001; 32:561-564.
130. Poncer JC, McKinney RA, Gahwiler BH, Thompson SM. Differential control of GABA release at synapses from distinct interneurons in rat hippocampus. *J Physiol* 2000; 528:123-130.
131. Semyanov A, Kullmann DM. Modulation of GABAergic signaling among interneurons by metabotropic glutamate receptors. *Neuron* 2000; 25:663-672.
132. Jiang L, Xu J, Nedergaard M, Kang J. A kainate receptor increases the efficacy of GABAergic synapses. *Neuron* 2001; 30:503-513.
133. Kerchner GA, Wang GD, Qiu CS, Huettner JE, Zhuo M. Direct presynaptic regulation of GABA/glycine release by kainate receptors in the dorsal horn: an ionotropic mechanism. *Neuron* 2001; 32:477-488.
134. Isaacson JS, Strowbridge BW. Olfactory reciprocal synapses: dendritic signaling in the CNS. *Neuron* 1998; 20:749-761.
135. Chavez AE, Singer JH, Diamond JS. Fast neurotransmitter release triggered by Ca influx through AMPA-type glutamate receptors. *Nature* 2006; 443:705-708.
136. Mitchell SJ, Silver RA. Glutamate spillover suppresses inhibition by activating presynaptic mGluRs. *Nature* 2000; 404:498-502.
137. Chu Z, Moenter SM. Endogenous activation of metabotropic glutamate receptors modulates GABAergic transmission to gonadotropin-releasing hormone neurons and alters their firing rate: a possible local feedback circuit. *J Neurosci* 2005; 25:5740-5749.
138. van den Pol AN, Gao XB, Patrylo PR, Ghosh PK, Obrietan K. Glutamate inhibits GABA excitatory activity in developing neurons. *J Neurosci* 1998; 18:10749-10761.
139. Valentino RJ, Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol* 2008; 583:194-203.
140. Valentino RJ, Rudoy C, Saunders A, Liu XB, Van Bockstaele EJ. Corticotropin-releasing factor is preferentially colocalized with excitatory rather than inhibitory amino acids in axon terminals in the peri-locus coeruleus region. *Neuroscience* 2001; 106:375-384.
141. Kita I, Seki Y, Nakatani Y, Fumoto M, Oguri M, Sato-Suzuki I ve ark. Corticotropin-releasing factor neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus are involved in arousal/yawning response of rats. *Behav Brain Res* 2006; 169:48-56.
142. Brann DW, Mahesh VB. Excitatory amino acids: evidence for a role in the control of reproduction and anterior pituitary hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18:678-700.

143. Nair J, Ajit SS. The role of the glutamatergic system in posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2008; 13(7):585-591.
144. Ciranna L. Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implication in physiological functions and in pathology. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4:101-114.
145. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1990; 13:272-276.
146. Di Chiara G, Morelli M, Consolo S. Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci* 1994; 17:228-233.
147. Cepeda C, Levine MS. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev Neurosci* 1998; 20:1-18.
148. Wang T, French ED. Electrophysiological evidence for the existence of NMDA and non-NMDA receptors on rat ventral tegmental dopamine neurons. *Synapse* 1993; 13:270-277.
149. Christoffersen CL, Meltzer LT. Evidence for *N*-methyl-D-aspartate and AMPA subtypes of the glutamate receptor on substantia nigra dopamine neurons: possible preferential role for *N*-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 1995; 67:373-381.
150. Barbeito L, Cheramy A, Godeheu G, Desce JM, Glowinski J. Glutamate receptors of a quisqualate-kainate subtype are involved in the presynaptic regulation of dopamine release in the cat caudate nucleus in vivo. *Eur J Neurosci* 1990; 2:304-311.
151. Krebs MO, Desce JM, Kemel ML, Gauchy C, Godeheu G, Cheramy A ve ark. Glutamatergic control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic *N*-methyl-D-aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals. *J Neurochem* 1991; 56:81-85.
152. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1474-1486.
153. Grace AA. Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm* 1993; 91:111-134.
154. Tamminga CA. Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 1998; 12:21-36.
155. Hurd YL, McGregor A, Ponten M. In vivo amygdala dopamine levels modulate cocaine self-administration behaviour in the rat: D₁ dopamine receptor involvement. *Eur J Neurosci* 1997; 9:2541-2548.

156. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:155-184.
157. McGaugh JL. Memory-a century of consolidation. *Science* 2000; 287:248-251.
158. Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn Mem* 2001; 8: 229-242.
159. Walker DL, Davis M. The role of amygdala glutamate receptors in fear learning, fear-potentiated startle, and extinction. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 379-392.
160. Zinebi F, Xie J, Liu J, Russell RT, Gallagher JP, McKernan MG ve ark. NMDA currents and receptor protein are downregulated in the amygdala during maintenance of fear memory. *J Neurosci* 2003; 23:10283-10291.
161. Martina M, Bergeron R. D₁ and D₄ dopaminergic receptor interplay mediates coincident G-protein-independent and dependent regulation of glutamate NMDA receptor in the lateral amygdala. *J Neurochem* 2008; 23 (Epub ahead of print).
162. Lea PM 4th, Faden AI, Metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists MPEP and MTEP. *CNS Drug Rev*, 2006;12(2):149-66.
163. Spooren W, Gasparini F. mGlu5 receptor antagonists: a novel class of anxiolytics? *Drug News Perspect*, 2004;17(4):251-7.
164. Palucha A, Pilc A. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 115:116–147.
165. Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, Wasserman EM. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*, 2000; 54(1):142-7.
166. Eilam D, Szechtman H. Biphasic effects of D2 agonist quinpirole on locomotion and movements. *Eur J Pharmacol*, 161;151-7.
167. Szechtman H, Talangbayan H, Canaran G, Dai H, Eilam D. Dynamics of behavioral sensitization induced by the dopamine agonist quinpirole and a proposed central energy control mechanism. *Psychopharmacology*, 1994;115:95-104.
168. Szechtman H, Dai H, Mustafa S, einat H, Sullivan RM. Effects of dose and interdose interval on locomotor sensitization to the dopamine agonist quinpirole. *Pharmacol Biochem Behav*, 1994;48:921-8.
169. Szumliski KK, Allan M, Talangbayan H, Tracey A, Szechtman H. Locomotion sensitization to quinpirole: environment-modulated increase in efficacy and context-dependent increase in potency. *Psychopharmacology*, 1997;134:193-200.

170. Anderson JJ, Bradbury MJ, Giracello DR, et al. In vivo receptor occupancy of mGlu5 receptor antagonists using the novel radioligand [³H]3-methoxy-5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-3) Eur J Pharmacol, 2003; 473:35-40.
171. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L ve ark. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinic practice. Am J Psychiatry, 2006;163:28-40.
172. Hashimoto S, Inoue T, Muraki I, Koyama T. Effects of acute citalopram on the expression of conditione dfreezing in naive versus chronic citalopram-treated rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009;33:113-7.
173. Szechtman H, Eckert MJ, Tse WS, Boersma JT, Bonura CA, McClelland JZ et al. Compulsive checking behavior of quinpirole-sensitized rats as an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD): form and control. BMC Neuroscience, 2001; www.biomedcentral.com/1471-2202/2/4.
174. Ben-Pazi A, Szechtman H. The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole. Behav Neuroscience, 2001;115(6):1301-1317.
175. Dvorkin A, Culver KE, Waxman D, Szechtman H, Kolb B. Effects of hypophysectomy on compulsive checking and cortical dendrites in an animal model of obsessive-compulsive disorder. Behav Pharmacol, 2008;19:271-83.
176. Ambrogio Lorenzini C, Bucherelli C, Giachetti A, Tassoni G. Spontaneous and conditioned behavior of Wistar and Long Evans rats. Arch Ital Biol, 1987; 125(2): 155-70.
177. Eilam D, Golani. Home base behavior of rats (*Rattus norvegicus*) exploring a novel enviroment. Behav Brain Res, 1989; 34:199-211.
178. Kameda K, Kusumi I, Suzuki K, Miura J, Sasaki Y, Koyama T. Effects of citalopram on dopamin D2 receptor expression in the rat striatum. J Mol Neurosci, 2000;14(1-2):77-86.
179. Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. Pharmacology and Therapeutics, 2007; 113:296-320.
180. Palvimaki EP, Roth BL, Majasua H, Laakso A, Kuoppamaki M, Syvalahti E ve ark. Psychopharmacology, 1996;126(3):234-40.

Doç. Dr. Mehmet Murat DEMET
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı
MANİSA

1963 yılı Konya doğumludur. İlk ve orta öğrenimini İzmir’de tamamlaması ardından 1986 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. 1987-1991 yılları arasında İzmir Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 1987-2000 yılları arasında Sağlık Bakanlığı’na bağlı çeşitli hastanelerde Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak çalışmıştır. 2000 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’nda Yardımcı Doçent olarak göreve başlamış, 2004 yılında Psikiyatri doçenti unvanını kazanmıştır. Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği programı mezunudur. Halen Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Farmakoloji Lisansüstü programına devam etmektedir. Psikiyatri Anabilim Dalı bünyesinde Anksiyete Bozuklukları Birimi ve Adli Psikiyatri Sorumluluğu görevini sürdürmekte ve Üniversite Hastanesi Epilepsi ve Uyku Hastalıkları Biriminde yarı zamanlı olarak görev yapmaktadır. Anksiyete Bozuklukları alanında yayımlanmış makaleleri ve kitap bölümleri bulunmakta olup iki uzmanlık tezi yönetimi yapmıştır. 2007 yılından itibaren Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Toplantılar Düzenleme Kurulu Sözel ve Poster Bildiri Alt Kurulu Başkanlığı ve Türkiye Psikiyatri Derneği Manisa Şubesi Başkanlığı görevlerini sürdürmektedir.

He was born in 1963 at Konya. He graduated at Dokuz Eylül University Medicine School and completed his psychiatric education in İzmir State Hospital at Psychiatry Clinic between 1987-1991. Until 2000, he worked in as psychiatry specialist at several general hospitals. In 2000, he started to work as assistant professor in Celal Bayar University Medicine School at psychiatry department. He is working as associate professor in same institution until 2004. He completed the program of Health Administration in 1999 and completed education of sleep disorder in 2009. Currently, he is attending master program on Basic Pharmacology. He is director of Division of Anxiety Disorder and Forensic Psychiatry. He is partly working at Sleep Center of Celal Bayar University Hospital. He has several articles and chapters about anxiety disorders. He is member of Psychiatric Association of Turkey and Turkish association of Sleep Medicine, and Turkish Association of Biological Psychiatry.