



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF- ALFA DÜZEYLERİ**

DR. BARAN OĞUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
MİF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF-ALFA DÜZEYLERİ**

DR. BARAN OĞUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET CEMAL KAYA

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde geçirdiğim asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan; değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Cemal KAYA'ya, değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah ATLI'ya, Prof. Dr. Mahmut BULUT'a, Doç. Dr. Mehmet GÜNEŞ'e ve diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz, tez sürecinde hep yanımda olan asistan arkadaşlarıma, bu süreçte yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarımı teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.

Sonsuz desteği, sabrı ve emeği için Hazni DEMİR'e de ayrıca teşekkür ederim.



ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF-ALFA Düzeyleri

Dr. Baran OĞUR

Amaç: Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), tekrarlayıcı obsesyon ve/veya kompülsiyonların görüldüğü, genellikle süregelen olan ancak kimi zaman alevlenmelerle seyreden, kişilerde işlevselliği ciddi şekilde etkileyen bir bozukluktur. OKB'nin oluş nedenleri günümüzde halen kesinlik kazanmamıştır. Biz bu çalışmamızda OKB etiyojisini nöro-inflamatuvar süreçlerden bakarak anlamaya çalışmak adına hastaların serumlarında MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF-alfa düzeylerini ölçmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ya da klinikte yatarak tedavi gören DSM-5 tanı kriterlerine uygun OKB tanısı konmuş ve ek başka bir hastalığı olmayan 46 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 44 sağlıklı gönüllü araştırmaya dâhil edildi. Hasta ve sağlıklı gönüllü grubundan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumda ELİSA yöntemi ile MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri çalışıldı. Bütün katılımcılara Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu, Sosyodemografik Veri Formu, Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği (YBOCS), Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ve Klinik Global İzlenim - Şiddet (CGI-S) uygulandı.

Bulgular: Çalışmamızda OKB grubunda kontrol grubuna göre MIF düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu ve serum MIF düzeyi ile IL-6, TNF- α ve BDNF ile arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Serum BDNF düzeyi OKB grubunda kontrol grubundan düşük bulunmuştur. YBOCS ile bakılan hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile BDNF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. OKB grubunda IL-6 ve TNF- alfa'nın kontrol grubuna göre düşük seviyede olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki IL-6 ve TNF- alfa düzeyinin hasta grubunda düşük olmasında ilaç kullanımı karıştırıcı faktör olabilir. Çalışmamız OKB hastalarında VEGF düzeyini inceleyen ilk çalışma olup OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre

serum VEGF seviyesinin düşük olduğu ve MIF, BDNF, IL-6 ve TNF- alfa düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu tespit ettik.

Sonuç: Gruplar biyokimyasal parametrelerin düzeyi açısından değerlendirildiğinde hasta grubunun MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF- alfa ortanca değerleri (mean rank) kontrol grubuna kıyasla daha düşük izlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF- alfa değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde bütün biyokimyasal parametreler arasında pozitif korelasyon saptandı.

Anahtar kelimeler: Obsesif kompulsif bozukluk, nöroinflamasyon, sitokinler

ABSTRACT

MIF, BDNF, VEGF, IL-6 AND TNF-alpha Levels In Patients With Obsessive Compulsive Disorders

Dr. Baran OĞUR

Objective: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a disorder in which recurrent obsessions and/or compulsions are seen, usually chronic but sometimes with exacerbations, and seriously affect functionality in individuals. The causes of OCD are still unclear today. In this study, we aimed to measure the levels of MIF, BDNF, VEGF, IL-6 and TNF-alpha in patient serum to understand the etiology of OCD by looking at neuroinflammatory processes.

Methods: The study included 46 patients who were diagnosed with OCD in accordance with DSM-5 diagnostic criteria and had no additional disease, who applied to the Dicle University Faculty of Medicine Psychiatry outpatient clinic or were hospitalized in the clinic, and 44 healthy volunteers matched for age, gender and education level. Blood samples taken from the patient and healthy volunteer groups were centrifuged and serum levels of MIF, BDNF, VEGF, IL-6 and TNF-alpha were studied by ELISA method. Informed Voluntary Consent Form, Sociodemographic Data Form, Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and The Clinical Global Impression Scale - Severity (CGI-S) were administered to all participants.

Results: In our study, MIF levels were found to be significantly lower in the OCD group compared to the control group, and a significant correlation was found between serum MIF level and IL-6, TNF-alpha and BDNF. Serum BDNF level was found to be lower in the OCD group than in the control group. There was no significant relationship between BDNF and disease severity and disease duration as measured by YBOCS. It was shown that IL-6 and TNF-alpha were lower in the OCD group than in the control group. Our study is a study in which OCD patients using drugs were included in the study and it was reported that antidepressant use can reduce IL-6 and TNF-alpha levels in a previous meta-analysis study that examined the effect of drug use on cytokine levels. Our study is the first to examine VEGF levels in OCD

patients, and we found that serum VEGF levels were lower in the OCD group compared to healthy controls, and there was a positive correlation between MIF, BDNF, IL-6 and TNF-alpha levels.

Conclusion: When the groups were evaluated in terms of the level of biochemical parameters, the MIF, BDNF, VEGF, IL-6 and TNF-alpha mean rank values of the patient group were lower than the control group. As a result of the statistical analysis, MIF, BDNF, VEGF, IL-6 and TNF-alpha values were found to be significantly lower in the patient group compared to the control group. In the correlation analysis performed in the patient group, a positive correlation was found between all biochemical parameters.

Key words: Obsessive compulsive disorder, neuroinflammation, cytokines

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 2. Hasta Grubunun Psikiyatrik Özgeçmiş Bilgileri

Tablo 3. Hasta Grubu Tedavi Özellikleri

Tablo 4. Hasta Grubu Ölçek Skorları

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF-ALFA Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 6. Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizi Sonuçları

Tablo 7. Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametreler ile Sosyodemografik Verilerin Korelasyon Analizi

Tablo 8. Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametreler ile İlaç Kullanımı Etkisi

Tablo 9. Hasta Grubunda Biyokimyasal Parametreler ile Ölçek Skorlarının Korelasyon Analizi

SİMGELER VE KISALTMALAR

BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

BDT: Bilişsel ve Davranışçı Terapi

CGI-S: Klinik Global İzlenim Ölçeği - Şiddet

COMT: Katekol-O-Metil-Transferaz

CRH: Kortikotropin Salıcı Hormon

DBS: Derin Beyin Stimülasyonu

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DR: Dopamin Reseptörü

DSM: Mental Bozukluklar Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı

EKT: Elektrokonvulsif Tedavi

HAM-A: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks

ICD-10 : Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı

IL-6: İnterlökin 6

MADRS: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği

MIF: Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NK: Doğal Öldürücü Hücre

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk

OKKB: Obsesif Kompulsif Kişilik Bozukluğu

PANDAS: Streptokok Enfeksiyonlarıyla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

SRI: Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TMU: Transkraniyal Manyetik Uyarım

TNF-ALFA : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TPH: Triptofan Hidroksilaz

TS: Tourette Sendromu

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

YBOCS: Yale Brown Obsesyon Kompülsiyon leęi



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLO LİSTESİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİGİLER	2
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.4.1. Genetik	4
2.1.4.2. Nörokimyasal faktörler	5
2.1.4.3. Beyin görüntüleme çalışmaları	6
2.1.4.4. İmmunolojik sistem	7
2.1.4.5. Nöropsikolojik çalışmalar	7
2.1.4.6. Psikanalitik kuram	8
2.1.4.7. Bilişsel ve davranışçı yaklaşım	9
2.1.5. Klinik Özellikler	11
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Komorbidite	15
2.1.9. Tedavi	17
2.1.9.1. Farmakoterapi	17
2.1.9.2. Psikoterapiler	18
2.1.9.3. İlaç dışındaki biyolojik tedavi yaklaşımları	18
2.2. SİTOKİNLER	19
2.2.1. Makrofaj migrayon inhibitör faktör	20
2.2.2. İnterlökin-6	21
2.2.3. Tümör nekrozis faktör-alfa	22
2.2.4. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör	22

2.2.5. Vasküler endotelyal büyüme faktörü	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Örneklem	25
3.3. Verilerin İstatiksel Analizi	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Çalışmaya Katılan Hasta Grubunun Psikiyatrik Özgeçmiş Bulguları	30
4.2. Çalışmaya Katılan Hasta Grubunun Ölçek Skoru Ortalamaları	31
4.3. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF-alfa Değerlerinin Karşılaştırılması	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) farklı ve tekrarlayıcı obsesyon ve/veya kompülsiyonlarla karakterize olan, hastalar için önemli işlevsellik sorunlarına neden olan bir hastalıktır [1]. OKB'nin sıklığı değişmekle birlikte, genel nüfustaki yaşam boyu yaygınlığının %2-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir [2]. OKB sıklıkla çocukluk çağının sonlarında ve ergenlikte ortaya çıkar ve yaşam boyunca devamlılık gösterebilmektedir [2]. OKB hastalarının yarısından fazlasında belirtiler aniden başlar. Hastaların %50-70'inde belirtiler stres yarATICI bir olaydan sonra ortaya çıkmaktadır. Hastaların belirtilerin ortaya çıkmasıyla tedavi başvurusu arasında 5-10 yıl gecikme olmaktadır. Hastalık çoğu zaman süregündür, çok uzun süre devam eder ve hastaların %5'inde dalgalı seyir gözlenir [2].

OKB'de heterojen bir klinik görünüm vardır [3]. Fenotipik farklılıkların çok fazla olması hastalığın etiolojisinde genetik, çevresel, psikolojik, sosyal ve biyokimyasal faktörlerin yer aldığını düşündürmektedir [4]. OKB etyolojisinde yaygın olarak bazı nörotransmitter sistemlerinde, özellikle de serotonin ve dopamin sistemlerinde meydana gelen değişiklikler üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte, bu varsayılan değişikliklerin bu bozukluğun gelişimini tam olarak açıklayamadığı artık açıktır. Bu nedenle, bağışıklık sistemine olan ilgi artmıştır.

Bazı inflamatuvar etkenlerin beyin sinyalizasyon sistemindeki rolü bilinmektedir. Artan kanıtlar, bu inflamatuvar etkenlerin en önemlileri olan sitokinlerin nörokimyasal ve davranışsal değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir. OKB'deki sitokin anormalliklerini araştıran çalışmalar şimdiye kadar çelişkili sonuçlar vermiştir [5].

OKB'deki immünolojik anormalliklere olan ilgiye rağmen, sadece birkaç çalışma bu hastalıktaki sitokinleri incelemiştir [6-9]. Değişmiş bir sitokin üretimi, enfeksiyöz hastalıkların gelişmesine ve otoimmüitenin ilerlemesine katkıda bulunabilecek immünolojik ve inflamatuvar yanıtlar üzerinde bir dizi zararlı etkiye neden olabilir [10]. TNF- alfa, IL-6 ve IL-1 β OKB'de sitokin kapsamlı çalışmalarda en çok incelenen sitokinlerdir [11].

Biz bu çalışmamızda belli biyokimyasal parametrelerin OKB hastalarındaki düzeylerine bakarak anlamlı bir değişiklik olup olmadığını, bu anlamlı değişikliklerin belli sosyodemografik parametrelerle ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçla

2. GENEL BİGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1. Tanım

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) kişinin benliğine yabancı (ego-distonik) olan obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla karakterize bir bozukluktur [2]. Obsesyon; bireyde anksiyeteye neden olan, kişi tarafından genellikle mantıksız bulunan, kişinin engelleyemediği, tekrarlayıcı olan düşünceler, dürtüler ve imgelerdir. Kompulsiyon ise; kişinin obsesyonlarının neden olduğu anksiyetesini azaltmak amacıyla genellikle işlevsiz olduğunu bilmesine rağmen yaptığı, kendisini yapmaktan alıkoymadığı, tekrarlayıcı davranışlar ve zihinsel eylemlerdir [2]. Kompulsiyonlar önce obsesyonların yarattığı anksiyeteyi azaltmak için yapılır. Daha sonra ise kompulsiyonlar artık denetlenemez hale gelir ve böylece kompulsiyonların kendisi sıkıntı yaratır. Obsesyon ve/veya kompulsiyonlar kronik, bazen epizodik gidişle karakterizedir.

Kişilerin işlevselliğini önemli derecede etkileyen OKB'nin yaygınlığı yaklaşık %2-3 kadardır [2].

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre OKB, işlevselliği azaltan ruhsal ve fiziksel hastalıklar içerisinde ilk 10 sırada yer almaktadır [12].

2.1.2. Tarihçe

Obsesyonların ve kompulsiyonların tarihi insanlık tarihi kadar eskilere dayanır. Eski din kitaplarında obsesyon ve kompulsiyon benzeri davranışlardan bahsedilmiştir [13]. İngiliz şair William Shakespeare'in Macbeth isimli trajedisinde sevgilisiyle birlikte eşini öldüren Lady Macbeth hissettiği suçluluk duygularını sürekli ellerini yıkayarak gidermeye çalışmıştır [14].

Tıbbi literatürde ise ilk kez Jean Etienne Dominique Esquirol tarafından 1838'de tanımlanmıştır. Esquirol monomaniler ve içgörülü delilik olarak adlandırmış ve "*zeka düzeyi normal olan bir kişinin isteği dışında bilincine ulaşan ve emosyonel durumlarla ilgisi olmayan düşünceler*" olarak tanımlamıştır [15]. Obsesyon kelimesi ilk kez 1860 yıllarında Morel tarafından kullanılmıştır [16]. Alman klinisyen Carl Frederich Westphal obsesyonların kişinin

isteği dışında oluşan düşünceler olduğunu söylemiştir. Westphal bu durumu "kendini gerçekleştirememiş delilik" olarak nitelendirmiş ve psikotik düşüncelerden ayrı bir yerde görmüştür [17]. 1900'lü yıllarda Pierre Janet obsesyonları "psikastenî" kavramı içerisinde değerlendirmiştir. Ritüelleşen hareketlerin davranışsal tekniklerle başarıyla tedavi edilebileceğini bildirmiştir. Sigmund Freud, bu bozukluğu psikodinamik açıdan yorumlayarak obsesyonların dürtülerden köken aldığını ileri sürmüştür [14].

Obsesif kompulsif yaşantılar resmi olarak ilk kez DSM-I (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-I)'de tanımlanmıştır, içerik üzerinde çok durulmamıştır [18]. Güncel tanımına en uygunu ise DSM-III'te yapılmıştır. Burada altta yatan başka ruhsal bozukluğun olduğu durumlarda OKB tanısının konulamayacağı belirtilmiştir. DSM-III-R'de bu ölçüt kaldırılmıştır [19]. DSM-IV'te OKB anksiyete bozuklukları içinde sınıflandırılmıştır. Ayrıca % 5 kadar hastada obsesyonların ve/veya kompulsiyonların mantıklı bulunduğu yani ego-distonik olmadığı anlaşıldığından "içgörüsü az olan" şeklinde bir alt tip tanımlanmıştır. Son olarak 2013'te yayınlanan DSM-5'te OKB, "Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar" şeklinde ayrı bir başlık olarak sınıflandırılarak Anksiyete Bozuklukları'ndan ayrılmıştır [18].

2.1.3. Epidemiyoloji

OKB'nin yaygınlığı yaklaşık %2-3 kadardır [2]. 2004'te Konya'da yapılan genel bir toplum taramasında OKB'nin bir yıllık prevalansı %3 olarak bulunmuştur [20].

Hastalığın başlangıç yaşı erken çocukluk döneminden yetişkinlik dönemine kadar değişmektedir. OKB tanılı bireylerin %30-50'sinde semptomlar genellikle 10 yaşından önce ortaya çıkmaktadır [21]. Çocuklukta veya ergenlik döneminde görülen OKB'ye çoğunlukla tik bozuklukları eşlik etmektedir ve erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. Cinsiyet açısından etkilenme yetişkinler arasında pek farklılık göstermemektedir [22].

OKB, en sık rastlanan psikiyatrik bozukluklar arasında dördüncü sırada yer alır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre OKB, işlevselliği azaltan ruhsal ve fiziksel hastalıklar içerisinde ilk 10 sırada yer almaktadır [12].

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, intihar girişiminin OKB tanısı alanlarda sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu bulunmuştur [23]. OKB tanılı hastalarda yapılan başka bir

çalışmada özkıyım girişimi olanlarda Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (YBOCS)'nin toplam puanının özkıyım girişimi olmayanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir [24].

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1.Genetik

OKB'deki ailesel yüklülüğün farkedilmesi ve Tourette Bozukluğu, Kronik Motor Tik gibi genetik yükü fazla olan hastalıklar ile ilişkili olduğunun gösterilmesi genetik etiyoloji yönündeki araştırmaları arttırmıştır. Bu konudaki araştırmalar daha çok aile ve ikiz çalışmalarını kapsamaktadır. Ağır OKB'si olan çocuk ve adölesanların %25-30 kadarında aile öyküsü bulunmaktadır [25]. Ayrıca çocukluk çağı başlangıçlı OKB hastalarının akrabalarında OKB'nin görülme oranı %12-30 arasında değişirken, yetişkin başlangıçlılarda bu oran %5 olarak saptanmıştır [26]. OKB'li hastaların birinci derece akrabalarında %5 oranında OKB, %11 oranında ise obsesif kompulsif kişilik gözlenmektedir [27]. Yapılan ikiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde %75, çift yumurta ikizlerinde %30 eştani oranı bildirilmiştir [28].

Moleküler genetik çalışmalarına bakıldığında ailesel geçiş kalıtsal geçişle uyumlu bulunmuş, sonuçlarda tek bir genden ziyade belli bazı genlerin OKB'nin etiyolojisinde rol aldığı görülmüşle oligogenik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır [29].

Moleküler araştırmalar özellikle serotonin, dopamin ve glutamat nörotransmitter sistemleriyle ilişkili genlere yoğunlaşmıştır. Katekol-O-metil transferaz (COMT) enziminin kodlama bölgesinde görülen polimorfizm, özellikle erkek hastalarda görülen OKB ile ilişkili bulunmuştur. OKB ile COMT lokusunun homozigotluğu arasında bağlantı olabileceği öne sürülmüştür [30]. 5-hidroksitriptamin (5-HT) 1D beta-reseptör geni ve bu genin kodlanma bölgesinde sessiz bir G-C değişikliğiyle meydana gelen varyant dengesizliği ile OKB patogenezi arasında ilişki olabileceği de düşünülmektedir [31]. Dopamin reseptör geni ile yapılan çalışmalarda tip-4 dopamin reseptör geninde (DRD-4) belirgin varyasyonlar saptanmış ve belli 2 alel transmisyonunda azalma olduğu belirtilmiştir [32]. Nesneleri istifleme belirtileri gösteren bir alt grupta yapılan kromozom çalışmaları 4q, 5q ve 17q bölgelerinde anlamlı alel paylaşımları göstermiştir [33].

2.1.4.2.Nörokimyasal faktörler

Serotonerjik Sistem: Orta beyindeki rafe çekirdeklerinden salgılanan serotonin beyinde yaygın olarak bulunur ve beslenme, ağrı, sirkadiyen ritm, dürtüsellik gibi birçok fonksiyon üzerinde etki gösterir. Serotoninin etkinliğinin azalması duygudurum değişimlerine, stres ile baş etme becerilerinin azalmasına, irritabiliteye, saldırgan ve riskli davranışların artmasına yol açabilir [34].

Trisiklik antidepresanlardan klomipraminin güçlü serotonin geri alımını bloke edici etkisi ile OKB'deki belirtileri azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir [35]. Sonraki yıllarda geliştirilen seçici serotonin geri alım inhibisyonu yapan ilaçların yine OKB belirtileri üzerinde etkisinin görülmesi etiyolojide serotonin sisteminin rolü olabileceğini düşündürmüştür [36].

Serebrospinal sıvıda 5-hidroksiindol asetik asit düzeyleri bakılan çalışmalarda, bazılarında düzey kontrollerle aynı, bazılarında ise daha yüksek bulunmuştur [37]. Başka bir çalışmada seçici serotonin reseptör agonisti olan m-klorfenil piperazin verilmesiyle belirtilerin alevlendiği görülmüştür [38]. Ancak OKB tanılı hastalarda %40'tan fazlası selektif serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) çok iyi yanıt vermemektedir. Bu durum serotoninin OKB etiyolojisinde tek başına rol oynamadığını, başka faktörlerin de etiyolojide rolünün olabileceğini düşündürmektedir [39].

Dopaminerjik Sistem: Klinik çalışmalarda SSRI tedavisine eklenen antipsikotiklerin OKB belirtilerinde azalma sağlaması patofizyolojide dopamin sisteminin rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Amfetamin, bromokriptin ve apomorfın gibi dopaminerjik ajanların hayvanlara yüksek doz verilmesi sonucu insanlardaki kompulsif belirtilere benzer şekilde stereotipik hareket benzeri davranışların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca insanlarda amfetamin tipi uyarıcılar OKB'ye benzer şekilde amaçsız, karmaşık ve tekrarlayıcı hareketler ortaya çıkarabilmektedir [40].

OKB belirtilerinin ortaya çıkmasında dopaminin etkisi olabileceği yönündeki düşünceler ilk olarak bazal ganglion patolojileri olanlarda obsesif kompulsif belirtilerin izlenmesi sonucu ortaya çıkmıştır. OKB ile en çok ilişkilendirilen dopaminerjik sistemde bozuklukla giden hastalık Tourette Sendromu (TS)'dur. Bu hastaların %50 kadarında obsesif

belirtiler ve kompulsyonlar bulunur. OKB hastalarıyla yapılan bir çalışmada bu hastalarda da Tourette Sendromu'nda olduğu gibi sağ bazal ganglionda dopaminerjik taşıyıcı yoğunluğunda artma olduğu bildirilmiştir [41].

Sonuç olarak dopamin ve OKB patofizyolojisine dair yapılan çalışmalarda kesin bir sonuç bulunmasa da dopaminerjik iletimin artmasının obsesif-kompulsif belirtilerle ilişkili olabileceği kabul edilmektedir [42].

Glutamaterjik Sistem: OKB tanılı hastalarda yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında hastalığın nörobiyolojisinde kaudat çekirdeğin önemli bir merkez olduğu görülmektedir. Prefrontal korteks kaudat çekirdeğe glutamaterjik nöronlar göndermekte ve bazal ganglionlarda çok sayıda glutamaterjik akson sonlanımı bulunmaktadır. Glutamat, kaudat bölgesindeki serotonin üzerine inhibitör etki göstermektedir. Tedavi öncesi kaudat çekirdekte glutamat konsantrasyon yüksekliği olan çocuklarla yapılan bir çalışmada paroksetin tedavisi sonrasında OKB belirtilerinde ve kaudat bölgesindeki glutamat konsantrasyonunda azalma gözlenmiştir [43].

OKB tanılı hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda glutamat düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma yapılmış ve hasta grupta kontrollere oranla glutamat düzeylerinin yaş, cinsiyet ve hastalık süresinden bağımsız olarak daha yüksek seviyelerde olduğu saptanmıştır [44].

Bunlar ve benzeri çalışmalar OKB'de glutamaterjik işlevlerde bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir.

2.1.4.3.Beyin görüntüleme çalışmaları

Yapılan görüntüleme çalışmaları sonucu obsesif düşüncelerin oluşmasında kaudat nükleusun filtreleme görevinin bozulması sonucunda talamusa ulaşan uyaranlar eksitator uyaranlar olarak orbitofrontal kortekse iletilmekte ve sonuçta anksiyete yaratan düşüncelerin uzaklaştırılmasında bir bariyer meydana geldiği düşünülmektedir [45].

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda ventrikül/beyin hacim oranlarının daha büyük olduğu, kaudat nükleus hacimlerinin daha küçük olduğu bulunmuştur [46].

Manyetik Rezonans Görüntüleme çalışmalarında anterior singulat korteks ve bazal ganglionlarda anormallikler olduğu, orbitofrontal korteks hacminde ise azalma olduğu

saptanmıştır [47]. Başka bir çalışmada sağ kaudat nükleustaki büyüklüğün erken başlangıçla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [48].

Talamus hacmi ile ilgili yapılan bir çalışmada OKB hastalarında talamus hacminin arttığı, paroksetin tedavisiyle talamus hacmi azalırken belirtilerin de iyileştiği gözlenmiştir [49]. Ancak başka bir çalışmada davranışçı tedaviyle düzelen bir hastada talamusun hacminin değişmediği gözlenmiştir [43].

Yakın tarihli bir meta-analizde OKB tanılı hastaların sol anterior singulat korteks ve bilateral orbitofrontal kortekslerinde hacimde azalma, bilateral talamus hacimlerinde ise artma olduğu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılınca hastaların bazal ganglion hacimlerinde belirgin fark olmadığı saptanmıştır [50].

2.1.4.4.İmmunolojik sistem

Streptokok enfeksiyonları sonrasında gelişen otoimmünitenin OKB’de bir diğer etiyolojik etmen olduğuna ilişkin çalışmalar giderek artmaktadır. Akut romatizmal ateşin geç dönem komplikasyonu Sydenham koresi ve PANDAS (Streptokok Enfeksiyonlarıyla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar) ile ilgili araştırmalar bu görüşü desteklemektedir. Sydenham koresinin etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Ancak A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları sonucu ortaya çıktığı ve bazal gangliyonlara karşı antikor oluşan otoimmün bir hastalık olduğu gösterilmiştir [51]. Sydenham koresinin klinik gidişatında hastaların yaklaşık 3/4’ünde obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıkmaktadır [52].

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında gelişen PANDAS hastalarında obsesif-kompulsif belirtiler görülebilmektedir [53]. Ayrıca başka bir çalışmada OKB ve tik bozukluklarının PANDAS vakalarının birinci derece akrabalarında sık görüldüğü bildirilmiştir [54].

2.1.4.5.Nöropsikolojik çalışmalar

OKB’deki nöropsikolojik bulgular, obsesyonları meydana getiren yapısal ve nörokimyasal anormalliklerle ilişkili olarak ortaya çıkmış olabileceği gibi OKB belirtilerine ikincil olarak da gelişmiş olabilir [55]. OKB hastalarıyla yapılan nöropsikolojik çalışmalarda birbirleriyle tutarlı olmasa da genellikle frontal lob işlevlerinde, görsel-mekansal işlevlerde ve hafıza işlevlerinde kötüleşme gösterilmiş. En çok yürütücü işlevlerde ve görsel bellekte işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir [56].

Yürütücü işlev bozukluğu klinik olarak davranışta perseverasyon olarak gözlemlenebilir. OKB hastalarında dorsolateral prefrontal işlevleri değerlendiren Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ile yapılan çeşitli çalışmalarda hasta grubun performansı kontrollerden genellikle düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar hasta grubun bilişsel esnekliğinin daha düşük olduğu ve soyutlama yeteneğinin daha zayıf olduğu şeklinde yorumlanmıştır [57].

OKB’de yetersiz inhibisyon ile ilgili olan belirtiler sık şekilde gözlenir. Yanıt inhibisyonunu değerlendirmede ise bas/basma görevleri çeşitli çalışmalarda incelenmiş ve OKB hastaları kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiştir [58].

OKB hastalarında görsel-mekansal işlevleri değerlendirme amacıyla yapılan Küp Desenleri Testi’nde hasta grubun kontrollere oranla daha düşük performans gösterdiği bildirilmiştir [59].

2.1.4.6.Psikanalitik kuram

Takıntılı nevroz ödipal istekler sonucunda ortaya çıkar. OKB’nin, bireyin ödipal dönem çatışmalarıyla baş edememesi sonucu daha önceki bir psiko-seksüel gelişim dönemine yani anal sadistik döneme gerilemesi sonucu ortaya çıktığı kabul edilir [60]. Anal döneme gerileme bu döneme fiksasyon olması ile ilişkilidir. Çocuğun anal dönemde, özellikle de tuvalet eğitiminde sorunlar yaşaması anal döneme fiksasyonu kolaylaştıran bir etmendir.

Anal-sadistik döneme gerileme ödipal çatışmaları çözümlemeye yetmez ve ayrıca anal sadistik dürtülerin kendisi de kişiye rahatsızlık vermeye başlar ve hasta sürekli olarak bu dürtülere karşı savaşmak zorunda kalır. Hastalığın bulgularını anal-sadistik eğilimler veya kişinin bunlara karşı savunmaları oluşturur. Obsesyon ve kompulsiyonların bir kısmı bilinçdışı dürtülerdir, bir kısmı süperegonun dürtülere karşı savaşımıdır, bir kısmı da bu iki bölge arasındaki çatışma sonucu ortaya çıkan bulgulardır [61].

Takıntılı nevrozu olan hastanın dürtüsel örgütlenmesi 2-4 yaşları arasındaki anal sadistik dönemdeki çocuğunkine benzer. Bu dönemin çocuğunda dışkısını tutma veya bırakma davranışları gelişir. Çocuğun dışkısını tutabilmesi ve annenin istediği zamanda ve yerde yapması ilgi görür ve ödüllendirilir. Böylece çocuk toplumsal iyi-kötü-doğru-yanlış kavramları ile tanışır. Çocuk dışkıyı tutabilme veya bırakma yetisini çevre ile etkileşiminde kullanmaya başlar. Örneğin anneye kızınca dışkısını tutma veya uygun olmayan bir yerde bırakma gibi. Bu tuvalet eğitimi dönemindeki çatışmalar ile anal karakter özellikleri oluşur. Freud düzenlilik,

inatçılık ve tutumluluğu başlıca anal karakter özellikleri olarak tanımlamıştır ve bu anal karakter özelliklerinin takıntılı nevrozda belirginleştiğini öne sürmüştür [62].

Anal kişilikte anal erotik ve saldırgan dürtüler bu kişilik yapılanmasının temel savunma düzenekleri olan bastırma, karşıt tepki kurma ve yalıtma ile bilinçdışında tutulmaya çalışılır [63]. Takıntılı nevrozda bu savunma düzeneklerine ayrıca yer değiştirme ve yapma-bozma düzenekleri eklenir ve hastalığın belirtileri oluşur. Karşıt tepki oluşturma düzeneğinde kişi içindeki bilinçdışı dürtüyü baskı altında tutmak için tam karşıtı tepkiler gösterir. Kişide çok güçlü şekilde bulunan kin ve nefret kendini aşırı derecede kibarlık olarak, pislilik ve kirlilik eğilimleri kendini aşırı titizlik olarak gösterebilir.

Yalıtma savunma düzeneğinde yaşantının duygusal yanı ayrıştırılır ve tamamen bilinçdışında tutulur veya ilgisiz gibi görünen başka bir yaşantıya aktarılır. Kişi yaşadığı acı bir olayı hiçbir duygusal yükü olmadan anımsayıp anlatabilir. Yapma-bozma savunma düzeneği ise kişinin düşüncesinde veya gerçekte yaptığı veya yapmayı düşlediği olumsuz davranışı yansızlaştırmak amacıyla ortaya çıkardığı davranışlardır. OKB’de sıklıkla ortaya çıkan tekrarlamalar yapma-bozma düzeneğidir. Örneğin el yıkama kompulsiyonunda ruhsal kirlilik duygusu bedensel kirlilik duygusuyla yer değiştirir ve eller sürekli olarak yıkanarak kirlenme duygusu yansızlaştırılmaya çalışılır.

Anal sadistik dönemde cinsel dürtü nesnesine karşı ambivalans adı verilen hem sevginin hem de nefretin birlikte varolduğu bir durum söz konusudur.

Takıntılı nevrozda ayrıca büyüsel düşünce de hakimdir. Bu dönem özelliklerini gösteren kişiler düşündükleri şeyin eyleme dönüşebileceğine inanırlar ve korkuya kapılırlar. Kişi düşüncesindeki bir istek veya duygunun büyüsel bir etkiyle karşısındaki kişiyi etkileyeceğine inanır. Bu inanç hastalarda saldırgan düşüncelere sahip olma korkusunu meydana getirir [22].

Freud, takıntılı nevrozda süperegonun da gerilemeye uğradığını katı, acımasız bir yapıya dönüştüğünü belirtir [64].

2.1.4.7. Bilişsel ve davranışçı yaklaşım

Bilişsel davranışçı kuram obsesif düşüncelerin hasta olmayan bireylerde de bulunabilen zorlayıcı düşüncelerden köken aldığını savunur. "Abartılmış Sorumluluk Modeli" olarak adlandırılan modele göre OKB’si olan kişi farklı olarak bu düşüncelerin kendisine veya çevresine zarar verebileceğini düşünerek zararı önlemek amacıyla aşırı bir sorumluluk

hissederek aşırı bir davranışa veya aşırı bir zihinsel kontrol çabasına girer. Bu aşırı kontrol çabası kişinin anksiyetesini artırır, aşırı sorumluluk hissi ve zararın önlenmesi için gösterilen çaba anksiyeteyi artırır ve anksiyeteyi azaltmak amacıyla kompulsif davranışlar ortaya çıkar [65].

Rachman'ın ortaya koyduğu "Anlamlı Yanlış Yorumlanması Kuramı"na göre zorlayıcı düşünceler OKB'li bireylerde yanlış yorumlanır. Cinsellik, saldırganlık içeriklerine sahip düşüncelere veya imgelere sahip olan bireyler kendilerini günahkar, tehlikeli olarak tanımlar. Bu youmlama biçimi belirtileri şiddetlendirir [66].

Rachman ayrıca "düşünce-eylem kaynaşması" kavramını tanımlamıştır ve OKB'li bireylerde obsesif düşüncelerin eylemle eşleştirilmiş olduğunu öne sürmüştür. Yani düşünce-eylem kaynaşması olan kişi zorlayıcı düşünceleri yapmamış olsa da bunu düşünmüş olmanın eyleme dökmekle eşdeğer olduğunu düşünmekte ve bu da kişideki sorumluluk hissini arttırmaktadır.

OKB'nin bilişsel olarak açıklamak üzere oluşturulan bir diğer model "Bilişsel Kontrol Modeli"dir. Bu modele göre OKB'li hastalar zorlayıcı düşünceleri, imgeleri ortadan kaldırmak amacıyla çeşitli çabalar ortaya koyarlar ancak bu çaba zorlayıcı düşünce ve imgeleri daha da artırır [67].

Mowrer ise OKB'yi açıklamak amacıyla iki aşamalı kuramını öne sürmüştür. Bu kuram obsesyonların anksiyete doğuran koşullu yanıtlar ile ortaya çıktığını, kompulsyonların ise bu anksiyeteyi gidermek amacıyla öğrenildiğini ve anksiyeteyi azaltmalarıyla pekiştirildiğini öne sürmüştür. Kişi obsesyonel düşüncesiyle birlikte ortaya çıkan anksiyetesinin belli bir eylemi gerçekleştirdiği zaman azaldığını fark etmesi üzerine kompulsyonlar gelişir [68].

Obsesif Kompulsif Bilişler Çalışma Grubu sonuç olarak OKB'nin bilişsel temelini ortaya koymaya yönelik yapılan bilimsel araştırmalar sonucu OKB için altı hatalı değerlendirme ve inanç alanı ortaya koyulmuştur [69].

- 1) **Abartılı sorumluluk algısı:** Kişi dış olaylar ve zorlayıcı düşünceleri için aşırı bir sorumluluk hisseder ve olumsuz sonuçları engelleyebileceğine inanır.
- 2) **Düşüncenin önemsenmesi:** OKB'li kişi bir düşüncenin var olmasının o düşüncenin önemli olduğunu gösterdiği inancına sahiptir ve bir şeyi düşünmenin eyleme dökmekle aynı şey olduğuna inanır.
- 3) **Düşüncenin kontrolü:** OKB'li kişi istenmeyen düşüncelerin kontrol edilmesi gerektiğine ve kontrol edilebileceğine inanır.

- 4) **Abartılı tehdit algısı:** OKB'li kişi zararın ortaya çıkma olasılığını abartılı şekilde algılar.
- 5) **Belirsizliğe tahammülsüzlük:** Kişi sonucu tahmin edilemeyen durumlarla baş etme becerisi olmadığını ve her durumun kesinlik içermesi gerektiğine inanır.
- 6) **Mükemmelliyetçilik:** Kişi bir şeyi mükemmel şekilde gerçekleştirmenin gerekli olduğuna ve en küçük hatanın bile ciddi sonuçlar doğurabileceğine inanır.

2.1.5. Klinik Özellikler

OKB tanılı hastaların genel görünümüne bakıldığında aşırı düzen, titizlik ve aşırı kontrollü olma çabası dikkati çeker. Bazen ellerinde aşırı yıkamaya bağlı kontakt dermatit gelişebilir. Bu kişiler konuşurken sözcüklerine çok dikkat ederler ve ayrıntıcıdırlar. Bu kişiler obsesyon ve kompulsiyonlarını anlatırken bunların kendilerine çok büyük bir bunalı verdiğinden bahsederler ancak yaşamlarındaki travmatik olayları anlatırlarken anlatılanlar duygudan yalıtılmıştır. Bu kişilerin genellikle obsesyonları nedeniyle dikkatleri dağınıktır ve düşük performans gösterirler [70].

OKB tanılıların %75'inde obsesyonlar ve kompulsiyonlar birlikte bulunmaktadır. Hatta bazı araştırmacılar eğer hastalar zihinsel kompulsiyonlar açısından dikkatlice değerlendirilecek olursa bu oranın %100'e ulaşacağını ifade etmektedirler [22].

Obsesyon türlerine bakılacak olursa %45 oranla en sık görülen kirlenme ve bulaşma obsesyonlarıdır [22]. Bu hastalar genellikle kendilerine kir, idrar, feçes vb bulaşacağı kaygısını taşırlar. OKB hastaları küçük bir temasla bile bulaş olabileceğine inandıklarından eşyalara ve diğer insanlara temas etmekten kaçınma davranışları gösterebilirler. Kaçınma davranışlarıyla birlikte, kirlenme ve bulaş obsesyonları sonucu ortaya çıkan anksiyeteyi azaltmak amacıyla temizlik kompulsiyonları da sık olarak gelişmektedir. Temizlik kompulsiyonlarından en sık görüleni tekrarlayan el yıkama davranışdır. Bunun dışında çok sık görülen diğer temizlik kompulsiyonları banyoda uzun süreler kalma ve eşyaları tekrar tekrar temizleme davranışlarıdır [71].

Kuşku obsesyonları olarak nitelendirilen kişinin eylemi yapmış olduğu mu yoksa eylemi yapmayı düşündüğü mü ayrımını yapamaması durumu %42 oranla ikinci en sık görülen obsesyon türüdür. Ve genellikle bu kişiler musluğu, elektriği, kapı-pencereyi kapatıp kapatmadıklarından emin olamadıklarından ve eğer kapatmamışlarsa bunların bir felakete yol

açabileceğini düşündüklerinden anksiyeteleri artar ve bu anksiyeteyi ortadan kaldırmak için sık sık bu nesneleri kontrol ederler ve sonucunda kontrol etme kompulsiyonları ortaya çıkar [71].

OKB hastalarındaki diğer bir sık görülen durum ise tekrarlayan, girici obsesif düşüncelerdir. Bu düşüncelerin içeriğine bakılacak olursa genellikle dini, saldırgan veya cinsel eylemlerle ilgilidir [72]. Dini obsesyonları olanlar kutsal değerlere hakaret ettiği düşüncelerine kapılabilir. Saldırganlık obsesyonları olanlar başkalarına ya da kendilerine zarar vereceği düşüncelerine kapılabilirler. Cinsel obsesyonları olanlar utanç verici düşüncelerinden dolayı yoğun bir anksiyete duyarlar. Bu kişiler genellikle obsesyonel düşüncelerinden dolayı suçluluk ve yoğun kaygı duyarlar [71].

Sıralama, düzen-simetri ve sayma diğer bir obsesyon-kompulsiyon grubudur. Bu kişiler istedikleri düzeni sağlayamazlarsa rahatsızlık hissederler. Somatik obsesyonlar ise kişinin kanser, AIDS gibi ciddi bir hastalığa yakalanmış olabileceğinin veya yakalanabilecek olmasıyla ilgili düşüncelerdir. Bu hastalar anksiyetelerini azaltmak için tekrarlayan kontrol etme davranışlarında ve güven arama çabalarında bulunurlar [71].

DSM-5'ten önce OKB sınıfında değerlendirilen biriktirme-istifleme obsesyon ve kompulsiyonları artık "OKB ve İlişkili Bozukluklar" olarak sınıflandırılmaktadır. Bu kişilerde manevi değeri veya herhangi bir işlevi olmayan bazı eşyaların biriktirilmesi, bu eşyaların elden çıkarmakla ilgili yoğun kaygı yaşanması durumu söz konusudur. Bu kişilerde OKB'ye göre içgörü düzeyi daha düşük, tedavi yanıtı daha kötü ve başlangıç yaşı daha geçtir [73].

2.1.6. Tanı

Bir kişiye OKB tanısı koyulurken DSM-5 ve Hastalıkların veya Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) gibi klavuzların tanı kriterlerinden faydalanılır.

DSM-5'e göre şu şekildedir [74]:

- A. Takıntıların (obsesyonların), zorlantıların (kompulsiyonların) ya da her ikisinin birlikte varlığı: Takıntılar (obsesyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:
 - 1. Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, itkiler ya da imgeler.

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

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

1. Kişinin, takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme, denetleyip durma) ya da zihinsel eylemler (örn. dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).
2. Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan kaygı ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler yüksüzleştireceği ya da korunulacağı tasarlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.

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

- B. Takıntılar ve zorlantılar kişinin zamanını alır (örn. günde 1 saatten çok zamanını alır) ya da klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.
- C. Takıntı-zorlantı belirtileri, bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.
- D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örn. yaygın kaygı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı kuruntular; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı uğraşma; biriktiricilik bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarını elden çıkartmakta ya da onlarla ilişkisini kesmekte güçlük çekme; trikotillomanide (saç yolma bozukluğu) olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; basmakalıp davranış bozukluğunda olduğu gibi basmakalıp davranışlar; yeme bozukluğunda olduğu gibi törensel yeme davranışı; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarında olduğu gibi maddeleri ya da kumar oynamayı düşünüp durma; hastalık kaygısı bozukluğunda olduğu gibi bir hastalığı olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarında olduğu gibi cinsel itkiler ya da düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranış bozukluklarında olduğu gibi dürtüler; yeğin depresyon bozukluğunda olduğu gibi

suçlulukla ilgili düşünsel uğraşlar; şizofreni açılımı kapsamında ve psikoza giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanrısız uğraşlar ya da otizm açılımı kapsamında olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri).

Varsa belirtiniz:

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

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

İç görüşü yok/sanrısız inanışlar: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

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

ICD-10'a göre ise şu şekildedir:

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

- A. Bunlar kişinin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanırlar.
- B. Bu düşünceler veya hareketlerden en az birine karşı kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ve hareketler bulunabilir.
- C. Bu hareketi yerine getirme düşüncesi haz verici olmamalıdır (yalnızca gerginlik ya da bunaltının giderilmesi söz konusudur).
- D. Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

2.1.7. Komorbidite

OKB ile ilgili yapılan çalışmalar OKB'li kişilerde %55-92 oranında ek tanı görüldüğünü belirtmektedir [75]. Tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan OKB'lilerde yine eş tanı oranı yüksek bulunmuştur [76]. Birçok çalışmada ek tanı olgularda işlevselliğin daha kötü, yaşam kalitesinin daha düşük, OKB belirtilerinin daha şiddetli, intihar davranışının daha fazla, tedavi arama davranışının daha fazla ve tedavi yanıtının daha düşük olduğu bulunmuştur [77].

Majör depresif bozukluk OKB hastalarında %21-78 oranlarında ek tanı olarak bulunur. Majör depresif bozukluk ek tanısı olanlarda hastalık şiddeti daha fazla, intihar girişimi daha sık, hastalık süresi daha uzun, yaygın anksiyete bozukluğu ek tanısı daha fazla, saldırganlık içerikli obsesyonlar daha fazla, tedavi yanıtı daha kötü ve işlevsellik kaybı daha fazla olarak bulunmuştur.

Daha önce anksiyete bozuklukları ile aynı sınıfta yer alan OKB, DSM-5 ile birlikte vücut dismorfik bozukluğu, trikotillomani, biriktiricilik bozukluğu ve deri yolma bozukluğunun da yer aldığı "OKB ve ilişkili bozukluklar" ismiyle ayrı bir sınıf olarak değerlendirilmeye başlanmıştır [74]. OKB'nin vücut dismorfik bozukluğu ile birlikteliği %3-37, trikotillomani ile birlikteliği %4,6-6,9, biriktiricilik bozukluğu ile birlikteliği %8,7-33 ve deri yolma bozukluğu ile birlikteliği %15,9-%17,7 oranlarındadır.

Panik bozukluğu %1.4-23.7 oranlarında, travma sonrası stres bozukluğu %4.7-19.2 oranlarında, ayrılma kaygısı bozukluğu %17- 27.6 ve toplumsal kaygı bozukluğu %14-43,5 oranlarında OKB hastalarında ek tanı olarak bulunur.

OKB hastalarında bipolar bozukluk 1 ek tanısı %4,2, bipolar bozukluk 2 ek tanısı ise %4,9 oranlarındadır [78]. Bipolar bozukluk tanısı olanlarda ise OKB %13 oranıyla ek tanı olarak bulunmuştur [79].

Obsesif kompulsif belirtiler şizofreninin prodromal döneminde görülebilmekte ve bir süre sadece bu belirtiler ile hastalık devam ederek sonrasında psikotik belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Şizofreni tanılılarda obsesif kompulsif belirtiler sıklığı %4-12 oranında, OKB sıklığı ise %7,8 oranında görülmektedir. OKB hastalarında ise psikotik belirtiler bulunma sıklığı %14, şizofreni ek tanı sıklığı ise %4-12 oranlarındadır. Bu iki hastalık ek tanı olarak birlikte bulunuyorsa yineleyici davranışların psikotik bir düşünceye bağlı meydana gelmediği obsesyona karşılık meydana geldiği iyi belirlenmelidir [80].

Madde kullanım bozukluğu %13,5-30 oranlarında, alkol kullanım bozukluğu ise %14-24 oranlarında OKB’de ek tanı olarak bulunmaktadır.

Yeme bozuklukları ve OKB birlikteliği; iki hastalıkta da mükemmeliyetçilik, titizlik, yemek yeme alışkanlığındaki obsesyonlar ve aşırı yeme ya da kısıtlama davranışındaki kompulsiyonlar gibi birçok benzer özellik olması nedeniyle sıktır. Anoreksiya nervoza %10-40, bulimiya nervoza ise %40 oranlarında OKB ile birliktelik gösterir. Primer tanısı OKB olanlarda ise %13-42 oranında yeme bozukluğu ektanısı bulunur [81].

OKB’nin tik bozukluklarıyla yakın ilişkisi bulunmaktadır. OKB’de TS ek tanısı %5-10 oranında, TS’da ise OKB ektanısı %30-40 oranındadır [82].

OKB’lilerde kişilik bozuklukları ek tanı oranlarına bakıldığında %40-60 olduğu ve C kümesinde bulunan çekingen, bağımlı ve obsesif kompulsif kişilik bozukluklarının diğer sınıflara göre daha sık oranda birliktelik gösterdiği bildirilmektedir [83]. Geçmişte OKB ile birlikte obsesif kompulsif kişilik bozukluğunun (OKKB) en sık görüldüğü ve hatta OKB’nin bu kişilik bozukluğu üzerine gelişmiş olduğu düşünülmüş. Ancak günümüzdeki çalışmalar bağımlı ve histriyonik kişilik bozukluğunun OKB ile en sık birliktelik gösteren kişilik bozuklukları olduğunu göstermektedir [84].

2.1.8.Ayırıcı tanı

Anksiyetenin obsesyondan ayrımı bazen zor olabilmektedir. Yaygın anksiyete bozukluğunda tekrarlayıcı düşünceler ve kaçınma davranışları OKB’deki gibi görülebilmekte. Ancak yaygın anksiyete bozukluğundaki düşünceler daha gerçek kaygılarla ilişkilidir ve yaygın anksiyete bozukluğunda bu düşüncelerin meydana getirdiği kaygıyı azaltmak için geliştirilmiş davranışlar yani kompulsiyonlar bulunmaz [74].

Özgül fobi ile ayırımına bakacak olursak bu hastalıkta anksiyete ve kaçınma davranışı belirli bir durum veya nesneye özgüdür ve belli ritüeller bulunmaz.

OKB ile sosyal fobi belirsizliğe tahammül edememe, olumsuz değerlendirilmeye karşı kaygı, mükemmeliyetçilik, davranışsal inhibisyon gibi ortak özellikler gösterdiğinden iki hastalığın sıklığı fazladır ve bazen ayırıcı tanı güç olabilmektedir [85]. Ancak sosyal fobide kaygı sosyal etkileşim durumlarında belirgin hale gelir.

OKB’de sıklıkla obsesyonlara bağı gelişen panik ataklar görülebilir ancak panik bozuklukta beklenmeyen, tekrarlayıcı panik ataklar görülür [86].

Depresyon ile ayırıcı tanısında düşünce özellikleri önemlidir. Depresyondaki ruminatif düşünceler çoğunlukla duygudurumla uyumludur, OKB’deki kadar kişiye sıkıntı vermez ve girici özellikte değildir.

Beden algısı bozukluğunda obsesif belirtiler tamamen kişinin fiziksel görünümü ile ilgili olup düşünceler daha çok aşırı değer verilmiş düşünce şeklindedir. Trikotillomanide daha çok saç yolma şeklinde kompulsiyonlar bulunur. Biriktirme bozukluğunda ise kişiler belli nesneleri elden çıkartmakta zorlanırlar ve onları aşırı biriktirme davranışı gösterirler.

Şizofreni ile ayırıcı tanısında obsesif kompulsif belirtilerin niteliği önemlidir. Şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtiler çoğunlukla acayıptır ve stereotipi şeklindedir. Ayrıca şizofreni hastaları çoğunlukla obsesyonlarından ve kompulsiyonlarından belirgin sıkıntı duymazlar ve obsesif kompulsif belirtilerini kontrol altına almak için çaba harcamazlar [2].

OKB hastalarındaki somatik obsesyonlar ile hipokondriyazisin ayrımı güç olabilir. OKB’de çoğunlukla somatik obsesyonlara ek olarak başka obsesyonlar ve kompulsiyonlar bulunur [86].

OKB ile OKKB ayırımında; OKKB’de düzenlilik, denetimlilik, mükemmeliyetçilik temaları etrafında süreklilik gösteren yoğun düşünceler mevcuttur ve genç erişkinlik döneminde başlar.

2.1.9.Tedavi

Yapılan çalışmalar ile OKB etiyojisinde biyolojik etkenlerin büyük rol oynadığının gösterilmesiyle birlikte tedavide psikanalitik tedavinin kullanımı azalmış, farmakolojik ve davranışçı tedavilerin kullanımı daha yaygın hale gelmiştir [22]. Tedaviye dirençli OKB hastalarında Elektrokonvulsif tedavi (EKT) ve nörocerrahi alternatif tedavilerdendir.

2.1.9.1.Farmakoterapi

Klomipramin ve SSRI’lar OKB tedavisinde ilk sırada tercih edilen ilaçlardır. Çalışmalarda klomipramin daha etkili bulunmuş ancak yan etkilerinden dolayı tolere

edilebilirliği düşük olduğundan ilk aşamada SSRI'lar ikinci sırada klomipramin tercih edilmektedir [87].

SSRI kullanımında etki ortaya çıkana kadar doz kademeli olarak arttırılır, depresyon ve anksiyete bozukluklarında kullanılandan daha yüksek dozlara çıkılması gerekebilir [88]. En az 12 hafta ve en yüksek dozda kullanımına rağmen fayda görölmemişse tedaviye yanıtız olarak değerdendirilebilir. Takipte belirtilerin tekrarlamasını önlemek için tedaviye ortalama 2 yıl devam edilmesi önerilmektedir [89].

Birinci basamak tedaviye yanıt olmadığını söyleyebilmek için, 3 farklı seratonin geri alım inhibitörü (SRI) 'nın yeterli dozda ve yeterli sürede kullanılması ve bu ilaçlardan birinin klomipramin olması gerekmektedir [90].

OKB tedavisinin 2. Basamağında seratonerjik sistemi farklı şekilde etkileyen tedaviler kullanılarak güçlendirme yapmak amaçlanmaktadır [89]. Güçlendirmede ilk tercih edilen ilaç grubu atipik antipsikotiklerdir ve yapılan çalışmalarda özellikle risperidon ve aripiprazolden iyi yanıtlar alınmıştır [91].

2.1.9.2.Psikoterapiler

OKB'deki belirtilerin Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) ile belirgin düzeyde azaldığı birçok klinik çalışmayla gösterilmiştir [92]. Bu hasta grubunda BDT kişide anksiyete uyandıran durumlara kişiyi kademeli olarak alıştırmayı, kişinin anksiyete uyandıran durumlara geliştirdiği tepkileri engellemeyi ve kişideki obsesif düşüncelere müdahaleyi içerir [93]. Çalışmalar OKB hastalarında BDT'nin SSRI'lar kadar etkili olduğunu, relapslarda ise daha etkili olduğunu bulmuştur [93].

Psikodinamik psikoterapinin OKB tedavisindeki etkinliği çok kısıtlıdır ancak hastadan alınan psikososyal öykü ve yapılan formölasyon hastanın çok daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir [94].

2.1.9.3. İlaç dışındaki biyolojik tedavi yaklaşımları

EKT'nin herhangi bir anti-obsesyonel özelliği yoktur ancak OKB hastalarında eşlik eden ağır depresyonu olanlarda, intihar riski olanlarda kullanılabilmektedir [89].

OKB hastalarının tedavisinde Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMU)'ın kullanıldığı çalışmalar çelişkilidir. Bu çalışmalarda genellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) uygulama alanı olarak seçilmiştir [95].

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)'nda beyindeki belli bölgelere uyarıcı elektrotlar stereotaktik yöntemle yerleştirilir ve genellikle göğüse yerleştirilen akım üreticileri ile uyarı sağlanır. Sağlanan bu uyarı ile belli beyin bölgesindeki depolarizasyon ve böylece nötral transmisyon engellenir. Bu yöntem son yıllarda OKB'de kullanılmaya başlanmıştır [96].

OKB tedavisinde kullanılan psikocerrahi yönteminde genellikle orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks ve kaudat nükleus hedef alınır. Bu kararın alınabilmesinde hastalık şiddeti, süregenliği, tedaviye yanıtı ve hastadaki işlevsellik kaybı ölçütleri önemlidir [97].

2.2. Sitokinler

Önceleri beynin immun olarak tamamen korunmuş olduğu düşünülüyordu. Ancak şimdi böyle olmadığı ve beynin, periferik immun sistemle ilişki içinde bir immun sisteme sahip olduğu bilinmektedir [98]. Sistemik enfeksiyonlarda Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nin de etkilenmesi, nöro-psikiyatrik hastalıkların bazılarında otoimmun-inflamatuar hastalık görülme sıklığının artması, kanser ve otoimmun hastalıklar gibi sitokin tedavisi gerektiren tıbbi durumların yüksek psikiyatrik komorbiditeye sahip olması MSS'nin inflamatuvar yanıtlardan etkilendiğini ve inflamatuvar yanıtın psikiyatrik hastalıklarda rolü olabileceğini düşündürmüştür [99].

Sitokinler genellikle bağışıklık hücreleri arasındaki kimyasal haberciler olarak bilinen immun sistem hücreleri tarafından üretilen ve bu hücreler arasındaki haberleşmeyi sağlayan immun sistem modülatörleridir [100]. Sitokinler inflamatuvar yanıtı arttıranlar yani pro-inflamatuar sitokinler ve inflamatuvar yanıtı azaltanlar/dengeleyenler yani anti-inflamatuar sitokinler olarak ayrılır [101]. Proinflamatuvar sitokinler doku hasarına, patojene veya psikososyal streslere yanıt olarak salgılanırlar, beyin ve immun sistem arasındaki iletişimi sağlarlar. Proinflamatuvar sitokinlerin artışı anti-inflamatuar sitokinlerle dengelenir [5].

Sitokinler ayrıca çeşitli beyin işlevleriyle ilişkilidirler ve nörotransmitter metabolizmasında, nöro-endokrin sistemde ve nöroeneziste de etkinlik göstermektedirler [102]. Erişkin yaşta ortaya çıkan sistemik inflamasyonun risk faktörleri arasında erken yaş

stresli yaşam olaylarının ve çocuklukta kötü muamelenin etken olduğu, ayrıca bu etkenlerin erişkin yaşta akut strese karşı artmış enflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur [103]. Proinflamatuvar sitokinler; immun hücrelerdeki serotonin üretiminde kullanılan triptofanı metabolize eden indoleamin 2,3-dioksijenaz enzimini indüklerler ve böylece triptofan azalır, serotonin üretimi azalır. Bu durum inflamatuvar yanıtın duygudurum bozukluklarında etken olabileceğini düşündürmektedir [104].

2.2.1. Makrofaj migrasyon inhibitör faktör

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF); makrofajların migrasyonunu düzenleyen, pro-inflamatuvar, hormonal ve enzimatik özellikleri olan bir proteindir [105]. MIF; enflamatuvar uyaranlara yanıt olarak, aktive T lenfositlerden ve makrofajlardan salınır, bu hücrelerin aktivitesini artırarak pro-enflamatuvar moleküllerin üretimine katkıda bulunur [106]. Diğer sitokinlerin aksine glukokortikoidler tarafından baskılanmaz ve onların immunsupresif etkilerini düzenler. Devamlı olarak üretilmekte olan MIF, ön hipofiz hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde depolanmakta, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) uyarısı ile salınmaktadır [107]. Enfeksiyon veya stres durumlarında salınarak glukokortikoidlerin anti-enflamatuvar etkilerini baskılanmasını ve pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesini sağlar [108]. MIF'in etki mekanizmasının nasıl olduğu henüz bilinmemektedir.

Çalışmalar MIF'in sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, multipl skleroz gibi otoimmun hastalıklarda patojenik rolü olduğunu göstermiştir [109]. Ayrıca klinik çalışmalar sepsiste, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, akut pankreatitte, diyabetes mellitus tip2'de, multipl sklerozda ve Guillain Barre sendromunda MIF düzeylerinin plazma ve serumda arttığını göstermiştir [110].

MIF daha önce psikiyatrik hastalıklardan depresyon ve şizofrenide çalışılmıştır. Depresyon ile ilgili yapılan klinik çalışmalar, depresyon tanılı hastalarda taban çizgisine göre önemli ölçüde yükselmiş MIF konsantrasyonu olduğunu göstermiştir [111]. Başka çalışmalarda, depresyon hastalarında antidepresanların [112] ve EKT'nin [113] kan MIF düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bir başka ilginç nokta da tıpkı CRP gibi, MIF ekspresyon seviyesinin de antidepresan etkinliğinin bir göstergesi olarak kullanılabilmesidir. MIF, antidepresan tedaviye yanıt vermeyen kişilerde en yüksek başlangıç mRNA düzeyine sahiptir [112]. Ayrıca MIF seviyesi, klinik ortamlarda tanısal tahmin için de kullanılabilir. Dolaşımdaki

MIF seviyesinin izlenmesinin, erken dönemde önleme stratejisi olarak inme sonrası depresyon açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemede etkili olduğu kanıtlanmıştır [114].

Serum MIF seviyesi ve MIF genotipleri, şizofrenide potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir [115]. Şizofreni hastaları ve sağlıklı denekler arasında serumda ve ölüm sonrası prefrontal kortekste MIF protein seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ölüm sonrası prefrontal korteks MIF seviyeleri iki grup arasında farklılık göstermemiş. Ancak, şizofreni hastalarında serum MIF düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve antipsikotik ilaç dozu ile pozitif korelasyon göstermiştir [116]. Başka bir çalışmada ilk atak şizofreni hastalarında serum MIF seviyesinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) skoru ile belirlenen hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir [117].

Literatürde OKB ile MIF ilişkisinin bakıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.2.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6) hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan; nötrofillerin aktivasyonunun artışı, diğer bazı sitokinlerle birlikte vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyelerini arttırarak anjiogenezisin artışı, akut faz proteinlerinin sentezinin sağlanmasında rol oynayan bir sitokindir [118]. Özellikle romatoid artrit başta olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta ön plana çıkan, inflamatuvar hastalıkların sistemik bulgularındaki etkisinde başrol konumunda olan bir sitokindir [119]. MSS'deki mikroortama bağlı olarak IL-6 hem nörotoksik [120] hem de nöroprotektif etki gösterebilir [121].

Depresyon tanılı hastalarda sitokin düzeylerinin ölçüldüğü yakın tarihli bir meta-analizde IL-6'nın serum düzeyleri depresyon hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur [103]. Ayrıca depresyon tanılı hastalarda SSRI tedavisi sonrası depresyon belirtilerinin şiddetinde azalmayla birlikte IL-6 düzeylerinin de azaldığı görülmüştür ve bunların birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür [122].

Şizofreni hastalarında inflamatuvar sitokin değişikliklerini inceleyen yakın tarihli bir meta-analiz, hastalarda IL-6 seviyelerinde önemli artışlar bulmuştur ve bu durum başka birçok çalışma tarafından da bu şekilde sonuçlanmıştır [123].

OKB hastalarında plazma sitokin düzeylerini ölçen çalışmaların meta-analizi sonucu, kontrollere kıyasla OKB hastalarında IL-6'nın plazma seviyelerinde önemli bir fark gösterilmemiştir [124].

2.2.3. Tümör nekrozis faktör-alfa

Makrofajlar ve lenfositler tarafından üretilen tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa)'nın pro-enflamatuar, proliferatif, morfojenetik değişiklik, apoptoz gibi önemli birçok fizyolojik işlevi bulunmaktadır [125]. TNF-alfa otoimmün hastalıkların patogeneğinde kritik bir role sahiptir. TNF-alfa ve bu ailede yer alan çeşitli tipleri artritlerdeki, psöriazisteki, Chron hastalığındaki, üveitteki, multipl sklerozdaki ve sistemik lupus eritematozisdeki gibi otoimmün hastalıklardaki patolojik süreçlerde rol aldığı gösterilmiştir [125]. TNF-alfanın aktivite düzeyi bağışıklık sisteminin fizyolojisinde önemlidir. Bu düzeyin bozulması farklı şekillerde kendini gösteren çeşitli patolojilerin oluşmasına sebep olabilir [126].

Son meta-analizler depresif hastaların, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında TNF-alfa konsantrasyonlarının çok yüksek olduğunu göstermiştir [127]. Ayrıca depresyon hastalarında yapılan genetik bir çalışma pro-inflamatuar sitokinler arasında yalnızca TNF-alfanın depresyon ile genetik olarak ilişkili olduğunu bulmuştur [128]. Hayvan çalışmalarında, TNF-alfa uygulanmasının hayvanlarda depresif semptomlara neden olduğu görülmüştür [129]. Ek olarak, farmakolojik inhibitörleri tarafından TNF-alfanın bloke edilmesinin, hastaların depresif semptomlarını tersine çevirebildiği de gösterilmiştir [130].

Şizofrenide sitokin düzeylerini inceleyen bir meta-analizde sitokin değişikliklerinin klinik duruma göre değişebileceğinin düşünülmesiyle birlikte TNF-alfa düzeylerinin akut alevlenmelerde ve antipsikotik tedavi sonrası arttığı bulunmuş ve özellikli bir belirteç olmadığı düşünülmüştür [131].

OKB hastalarında plazma sitokin düzeylerini ölçen çalışmaların meta-analizi sonucu, kontrollere kıyasla OKB hastalarında TNF-alfanın plazma seviyelerinde önemli bir fark gösterilmemiştir [124].

2.2.4. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF); nörotransmitterlerin modülasyonunu düzenleyen, nöronların büyümesinde ve hayatta kalmasında etkili olan, nöroplastisiteyi

sağlayan bir nörotrofindir. Beyinde glia ve mikrogliyalarda, ayrıca glutamaterjik nöronlarda sentezlenir [132]. Erişkin dönemde de hipokampusteki nöroenezisi sağlar. Hem pre-sinaptik nörotransmitter salınımını düzenleyerek hem de post-sinaptik transmitter duyarlılığını arttırarak plastisiteyi arttırır [133].

Psikiyatrik hastalıklarda BDNF en çok depresyon ile ilişkili olarak çalışılmıştır. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada dentat girusta azaltılan BDNF düzeyleriyle ilişkili olarak nöroenezisin bozulduğu, depresif davranışların arttığı gözlemlenmiştir [134]. Başka bir çalışmada kronik stres maruziyetiyle inflamatuvar sitokinlerin arttığı, sonucunda BDNF'nin azaldığı ve beyinde çeşitli bölgelerde atrofiyle sonuçlandığı görülmüştür [135]. Post-mortem, kontrol grubuna kıyasla depresyon hastalarının hipokampal ve prefrontal korteks BDNF düzeylerine bakılan bir çalışmada yine hasta grubunda BDNF düzeyi düşük bulunmuştur [136].

BDNF'nin MSS gelişimindeki ve fizyolojisindeki rolü göz önüne alındığında, şizofreninin nöro gelişimsel olarak geliştiği hipotezi doğrultusunda geniş çapta araştırılmıştır. Ayrıca BDNF, tümü şizofreni ile yakından ilişkili olan dopaminerjik, serotonerjik ve GABAerjik sistemlerin modülasyonunda yer almaktadır. Bu bağlamda, kritik gelişim dönemlerinde bozulan BDNF sinyali, bu sistemlerin normal gelişimini bozabilir, fizyolojik düzensizliğe ve şizofreniye yol açabilir [137]. Birçok hipoteze dayalı çalışma, insanlarda ve farelerde BDNF'nin şizofreni ile ilgili fenotiplerle ilişkisini vurgulamıştır ancak şizofreni ve BDNF ilişkisi ile ilgili yapılan bir yakın tarihli bir meta-analiz şizofreniye özgü BDNF'nin nedensel rolüne dair kanıtların eksik olduğunu ifade etmektedir [138].

BDNF ile OKB arasındaki ilişkiyi değerlendiren 2003 tarihli bir çalışmada, BDNF geni ile OKB arasındaki ilişki araştırılmış ve proBDNF protein dizilişinin etkilendiği val66met poliformizminin OKB ile ilişkili olduğu bulunmuştur [139]. BDNF ve OKB ilişkisi ile ilgili yapılan başka bir çalışma met yada val alelinin varlığının hastalık başlangıç yaşıyla, hastalık şiddetiyle, obsesyonların tipiyle ve obsesyonların cinsiyete göre farklılaşmasıyla ilişki gösterdiğini belirtmiş ve en az bir met66 aleli taşıyanların val66val genotipi taşıyan kadınlara oranla hastalık skorunun daha yüksek olduğunu belirtmiştir [140]. Ayrıca met66 aleli taşıyan erkeklerde OKB başlangıç yaşı daha erken bulunmuşken kadınlarda bu tip bir ilişki bulunmamıştır [140].

2.2.5. Vasküler endotelial büyüme faktörü

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) damarların endotel hücrelerinde bulunur ve anjiogeneze, vasküler geçirgenlikte, endotel proliferasyonda etkili olan bir proteindir [141]. Endotel hücrelerinde, makrofajlarda, plateletlerde, kardiyak miyositlerde, korneada, osteoblastlarda, kanser hücrelerinde, astrositlerde ve nöron kök hücrelerinde sentezlenir. Hem fizyolojik hem de patolojik anjiogeneze rol alır. Bazı çalışmalar santral ve periferik sinir sisteminde nöro-protektif ve nörotrofik etkilerinin olduğunu göstermektedir ve bu durum nöronal büyüme faktörü olabileceğini düşündürmekte [142]. Hipoksi, VEGF'in salınımını uyaran en önemli faktördür.

Çalışmalar VEGF'in hipokampüste protein sentezini uyarak bellek ve öğrenme üzerine etkili olduğunu göstermektedir [143, 144]. Norepinefrin, VEGF sentezini arttırabilmektedir [145]. Serotonin ise bazı çalışmalarda VEGF seviyesini azalttığı, bazılarında 5-HT1A ve 5-HT2 aracılığıyla arttırdığı gözlemlenmiştir [145, 146] Kolinergik ve dopaminerjik uyarıların da VEGF seviyesini değiştirdiği görülmüş [147, 148]. Glutamat ise hipokampustaki nöronlarda VEGF'i arttırmaktadır [142].

Genetik çalışmalar VEGF ile ilişkili polimorfizmlerin, depresyon ve şizofreni ile ilişkili olduğunu göstermiştir [149, 150]. Sağlıklı kontroller ile depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında VEGF düzeylerini karşılaştıran yakın tarihli bir meta-analizde bipolar bozukluk manik dönemin, bipolar bozukluk depresif döneme kıyasla daha yüksek kan VEGF seviyeleri gösterdiği bulunmuş. Bu meta-analizde önceki meta-analizlerle tutarsız olarak depresyonda VEGF düzeylerinin değişmemiş olduğunu bulmuştur. Ancak ilaçla tedavi edilen depresyon hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek VEGF düzeyleri saptanmış. Şizofreni hastalarında ise önceki meta-analizlerle tutarlı olarak kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık görülmemiş [151].

VEGF'in OKB ile veya anksiyete bozuklukları ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışmamızın örneklemini Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran veya klinikte yatışı olan OKB tanılı hastalardan oluşturulup tüm katılımcılar psikiyatrist tarafından değerlendirildi. Çalışmamızın hasta grubu DSM-5'e göre OKB tanısı konmuş araştırmaya gönüllü 46 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubuna ise herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan çalışma kriterlerine uygun sağlıklı gönüllülerden 44 kişi dâhil edildi. Kontrol grubu, hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip kişilerden oluşturularak hastaların yaş, cinsiyet gibi faktörlerinin biyokimyasal parametrelerin düzeylerini etkilemesini önlemeyi amaçladık.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10/12/2020 tarih ve 10 protokol numarası ile onay alındı. Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.21.007 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Araştırmaya dahil edilme ölçütleri:

1. 18-65 yaş aralığında olması
2. DSM-5 kriterlerine göre OKB tanısı almış olması
3. Okuduğunu anlayacak düzeyde okuma yazma bilmesi
4. Aktif psikotik bozukluk öyküsü olmaması
5. Kişilik ya da mental durumu etkileyecek organik ya da sistemik bir rahatsızlığı olmaması
6. Alkol madde ilaç bağımlılığının olmaması
7. Gönüllü olmak

Araştırmaya dahil edilmeme ölçütleri:

1. Gebeler ve zeka geriliği olanlar
2. Ağır kafa travması öyküsü olanlar

3. Demansı ve kognitif fonksiyonlarda bozulma yapabileceği bilinen herhangi bir hastalığı olanlar
4. 18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük hastalar
5. Nörolojik ek hastalığı bulunan hastalar (Demans, Geçirilmiş İskemik Olay, Parkinson, SVO...)
6. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, morbid obezite ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar
7. Son 6 ay içerisinde EKT tedavisi uygulanan hastalar

3.2.İşlem

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı polikliniğine başvuran veya klinikte yatan hastalardan DSM-5 ölçütlerine göre OKB tanısı olanlar dâhil edilme ve dâhil edilmeme kriterleri gözetilerek çalışmaya alındı. Herhangi bir psikiyatrik tanı tedavi öyküsü olmayan, halen fiziksel ruhsal şikayeti olmayan kişiler dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak alındı.

Hasta grubunun psikiyatrik muayeneleri yapılarak; Onam Formu, Sosyodemografik Veri Formu, Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOCS), Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS), Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) ve Klinik Global İzleme Ölçeği-Şiddet (CGI-S) uygulandı.

Araştırmaya katılan dâhil edilme kriterlerini karşılayan tüm bireylerden kan örnekleri antekubital venden 12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Alınan kanlar düz biyokimya tüplerine aktarılarak santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar MIF, VEGF, BDNF, IL-6 ve TNF-alfa çalışılmak üzere -80C’de saklandı. Kan örnekleri, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda çalışan hemşireler tarafından alınmış olup, işlem esnasında katılımcılarda veya kan alan hemşirelerde sağlığı tehdit edecek bir komplikasyon oluşmamıştır. Katılımcılar ve hasta yakınları araştırma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Tüm katılımcılardan etik kurul şartlarına uygun olacak şekilde hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu aracılığıyla yazılı onamları alınmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu: Bu form hastanın sosyodemografik verilerini; hastaların yaşını, cinsiyetini, medeni durumunu, eğitim ve çalışma durumunu, intihar girişimi ve hastaneye yatış öyküsünü, alkol-madde kullanımını, ilaç uyumunu, hastalığın başlangıç yaşını, hastalık süresini, daha önce kullandığı tedavileri, en çok fayda gördüğü tedavileri, aile

öyküsünü içerir. Bu veriler hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından yararlanılarak temin edilmiştir.

Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği: OKB’de belirti şiddetinin ölçümü için 1980’lerin sonlarında geliştirilmiştir. Yarı yapılandırılmış bir görüşmeye dayanır. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır. Fakat toplam puanın belirlenmesi için yalnızca ilk 10 madde kullanılır. İlk 5 madde obsesyonlarla ilgilidir. Geriye kalan 5 madde kompulsiyonlar hakkında paralel sorular sorar. OKB şiddetinin değerlendirilmesinde standart bir araç olmuştur. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları 2 ayrı grup tarafından yapılmıştır [151].

Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS): Hastada depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçer. Toplam 10 maddeden oluşmaktadır. Her maddeden alınan puan 0-6 arasında belirlenir. Değerlendirme, öncelikle belirtilere ilişkin açık uçlu sorulardan başlayıp, daha ayrıntılı olanlara doğru ilerleyen, şiddetin kesin bir şekilde derecelendirilmesini sağlayan soruların sorulduğu klinik görüşmeye dayanır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Majör depresif bozuluk için kesme noktaları 9-29 arası hafif, 30-36 arası orta ve 36’nın üstü belirgin şiddetteki depresyon olarak hesaplanmıştır [152].

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A): Kişideki anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla görüşmeci tarafından değerlendirilen bir ölçektir. Hem ruhsal, hem bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 soru içermektedir. Beşli Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her maddenin puanı 0-4 arasında, ölçeğin toplam puanı ise 0-56 arasında değişmektedir. Yarı yapılandırılmış bir görüşmeye dayanır [153].

Klinik Global İzlenim Ölçeği -Şiddet (CGI-S): Hastalığın şiddeti, hastanın tedaviye ne ölçüde cevap verdiği ve tedaviye uyumunu değerlendiren bir ölçektir. Herhangi bir hastalığın şiddeti ile hastalık belirtilerindeki düzelmeyi genel olarak değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Ölçeği kullanan klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimlerinin ışığında, hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmenin derecesini, 1’den 7’ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde değerlendirilmiştir.

3.3.Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmamızda veri tabanının oluşturulmasında ve uygun istatistiksel analizlerin yapılmasında Statistical Package for Social Sciences for Windows 24.0 (SPSS, Inc.;Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), mean (ortalama), standart sapma (SS), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilirken çeşitli grafiksel testlerden ve analitik testlerden Kolmogrov-Simirnov testinden faydalanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki örneklem grubunun karşılaştırılmasında iki örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen bağımsız iki örneklem grubunun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney-u testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin ikiden fazla grupta karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi, normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin ikiden fazla grupta karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde ise Spearman's Rho testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 46 OKB tanılı hasta ve 44 gönüllü sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve sağlıklı grubun sosyodemografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, doğum yeri, medeni durum ve sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İş durumu, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve psikiyatrik tedavi geçmişi açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,017$; $p=0,000$; $p=0,000$). Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda alkol ve madde kullanımı olmadığı için karşılaştırılmadı.

Tablo 1:Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=46) ort± ss	Kontrol (n=44) ort± ss	T	P
Yaş	32,3478±10,66295	32,8409±7,90920	-0,248	,805
Sigara kullanımı (paket/yıl)	2,5652±5,54438	2,4318±5,42345	0,115	,908
	Hasta (n=46)	Kontrol (n=44)	χ^2	P
Cinsiyet				
Kadın	28 (60,9%)	23 (52,3%)		
Erkek	18 (39,1%)	21 (47,7%)	,401	,527
Öğrenim Düzeyi				
Okur yazar değil	9 (19,6%)	1 (2,3%)		
İlkokul	5 (10,9%)	5 (11,4%)		
Ortaokul	3 (6,5%)	6 (13,6%)		
Lise	10 (60,9%)	11 (25,0%)	7,773	,100
Üniversite	19 (41,3%)	21 (47,7%)		
Doğum Yeri				
Kent	32 (69,6%)	23 (52,3%)		
Kırsal	14 (30,4%)	21 (47,7%)	2,921	,087
İş Durumu				
Çalışıyor	11 (23,9%)	24 (54,5%)		
Çalışmıyor	26 (56,5%)	16 (36,4%)	8,206	,017
Öğrenci	9 (19,6%)	4 (9,1%)		
Medeni Hal				
Evli	20 (43,5%)	23 (52,3%)		
Bekar	26 (56,5%)	21 (47,7%)	1,903	,386
Psikiyatrik tedavi öyküsü				
Var	39 (84,8%)	0		
Yok	7 (15,2%)	44 (100%)	67,698	,000
Ailede psikiyatrik öykü				
Var	24 (52,2%)	0		
Yok	22 (47,8%)	44 (100%)	32,471	,000

4.1.Çalışmaya Katılan Hasta Grubunun Psikiyatrik Özgeçmiş Bulguları

Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunun psikiyatrik özgeçmişi bulunmamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun psikiyatrik özgeçmişlerine ait bulgular tablo 2 de gösterildi. Hastaların psikiyatrik nedenle hastaneye yatış sayısı ortalaması $0,2826 \pm 1,11903$ olup, ortalama toplam hastalık süresi ise $7,9130 \pm 1,01858$ yıl olarak bulundu. Hasta grubunda 7 (15,2%) kişide intihar girişim öyküsü olduğu, intihar girişimi olan grupta girişim sayısı ortalamasının $1,92 \pm 0,269$ olduğu görüldü. 39 hastanın (%84,8) çalışmaya katıldığı sırada tedavi aldığı, 7 hastanın (%15,2) ise çalışma sırasında tedavi almadığı tespit edildi.

Tablo 2:Hasta grubunun psikiyatrik özgeçmiş bilgileri

	Hasta (n=46)
	ort± ss
Yatış sayısı	0,2826±1,11903
Hastalık süresi (yıl)	7,9130±1,01858
	Hasta (n=46)
İntihar girişimi	
Var	7 (15,2%)
Yok	39 (84,8%)
Tedavi	
Var	39 (84,8%)
Yok	7 (15,2%)

Hasta grubunda 16 kişinin (%34,7) tek çeşit ilaç kullandığı, 13 kişinin (%28,8) antidepresan ve antipsikotik kullandığı, 4 kişinin (%8,6) antidepresan ve benzodiazepin kullandığı, 2 kişinin (%4,3) antipsikotik ve benzodiazepin kullandığı, 4 kişinin (%8,6) ise her üç ilaç grubunu kombinasyon şeklinde kullandığı görüldü. Antidepresan, antipsikotik ve benzodiazepin ilaç dağılımları tablo 3'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3:Hasta grubu tedavi özellikleri

	Hasta (n=46) %
Antidepresan Kullanımı	
Sertralin	10 % 21,7
Fluoksetin	8 %17,4
Fluvoksamin	1 %2,2
Paroksetin	2 %4,3
Klomipramin	15 %32,6
Mirtazapin	1 %2,2
Vortioksetin	1 %2,2
Yok	8 %1,4
Antipsikotik kullanımı	
Risperidon	9 %19,6
Aripiprazol	6 %13,0
Amisülpirid	1 %2,2
Olanzapin	2 %4,3
Yok	28 %60,9
Benzodiazepin kullanımı	
Klonazepam	7 %15,2
Alprazolam	3 %6,5
Yok	36 %78,3
Kombinasyon ilaç kullanımı	
Antidepresan+antipsikotik	13 %28,8
Antidepresan+benzodiazepin	4 %8,6
Antipsikotik+benzodiazepin	2 %4,3
Antidepresan+antipsikotik+benzodiazepin	4 %8,6
Sadece antidepresan	16 %34,7
İlaç kullanmayan	7 %15,2

4.2.Çalışmaya Katılan Hasta Grubunun Ölçek Skoru Ortalamaları

Hasta grubuna uygulanan YBOCS ölçeği ortalama puanı $24,1087 \pm 4,47824$, MADRAS ölçeği ortalama puanı $12,2609 \pm 7,60536$, HAM-A ölçeği ortalama puanı $10,6957 \pm 7,28124$ ve CGI ölçeği ortalama puanı $4,1304 \pm 1,02434$ olduğu tespit edildi (tablo 4). MADRAS ölçeği derecelendirildiğinde 17 kişinin (% 21,7) kesim puanının altında değeri olduğu, 28 kişinin (% 60,9) hafif şiddette, 1 kişinin (% 2,2) orta şiddette depresif belirtileri olduğu, belirgin şiddetli depresif belirtisi olan katılımcı olmadığı görüldü.

Tablo 4:Hasta grubu ölçek skorları

	Hasta (n=46)
	ort± ss
YBOCS	24,1087±,4,47824
MADRS	12,2609±7,60536
HAM-A	10,6957±7,28124
CGI	4,1304 ±1,02434

YBOCS: Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği, **MADRS:** Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Ölçeği, **CGI:** Klinik Global İzleme Ölçeği

4.3.Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF-alfa Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF-alfa sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir. Yapılan normal dağılım testlerinde ölçülen biyokimyasal parametreler normal dağılıma uymadığından (Kolmogorov-Smirnow testi sonuçları $p<0.05$ olduğundan) ikili karşılaştırmalar için non-parametrik Man-Whitney U testi yapıldı. Hasta grubunun MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF- alfa ortanca değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük izlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF- alfa değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. (U=633,500 $p=0,002$; U=633,500 $p=0,003$; U=603,500 $p=0,001$; U=766,500 $p=0,048$; U= 531,000 $p=0,001$)

Tablo 5:Hasta ve kontrol gruplarının MIF, BDNF, VEGF, IL-6 VE TNF- α sonuçlarının karşılaştırılması

	N	Median	Mean Rank	U değeri	P
MIF (ng/ml)					
Hasta	46	1,0165	37,27	633,500	,002
Kontrol	44	2,3794	54,10		
BDNF (ng/ml)					
Hasta	46	,9627	37,54	633,500	,003
Kontrol	44	2,5158	53,82		
VEGF (ng/L)					
Hasta	46	487,9177	36,62	603,500	,001
Kontrol	44	1889,1844	54,78		
IL-6 (ng/L)					
Hasta	46	20,9804	40,16	766,500	,048
Kontrol	44	45,8491	51,08		
TNF-α (ng/L)					
Hasta	46	108,9229	35,04	531,000	,000
Kontrol	44	295,9252	56,43		

MIF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **VEGF:** Vasküler Endotelial Faktör, **IL-6:** interlökin-6, **TNF- α :** Tumor Nekrozis Faktör –alfa

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde bütün biyokimyasal parametreler arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin birbirleri olan korelasyon analizi Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

	MİF	BDNF	VEGF	IL-6
BDNF				
r_o	,922**			
P	,000			
VEGF				
r_o	,896**	,879**		
P	,000	,000		
IL-6				
r_o	,884**	,896**	,894**	
P	,000	,000	,000	
TNF-α				
r_o	,905**	,896**	,971**	,895**
P	,000	,000	,000	,000

MİF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **VEGF:** Vasküler Endotelial Faktör, **IL-6:** interlökin-6, **TNF- α :** Tumor Nekrozis Faktör –alfa, **r_o :** Spearman Korelasyon Sayısı, ** $p<0.01$

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, intihar öyküsü, yatış sayısı ve sigara kullanımı ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik veriler arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7:Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik verilerin korelasyon analizi

	Yaş	Cinsiyet	hastalık süresi	intihar öyküsü	yatış sayısı	sigara kullanımı paket/yıl
MİF						
r ₀	,013	-,094	-,022	,021	,030	-,276
P	,931	,535	,882	,892	,841	,064
BDNF						
r ₀	,060	-,169	-,024	,030	,078	-,245
P	,690	,260	,875	,845	,606	,101
VEGF						
r ₀	-,034	-,035	-,041	,125	,111	-,201
P	,822	,816	,789	,406	,462	,180
IL-6						
r ₀	,060	-,089	-,017	-,032	,149	-,149
P	,691	,557	,913	,833	,323	,322
TNF-α						
r ₀	-,055	-,022	-,039	,121	,107	-,164
P	,717	,886	,798	,424	,479	,277

MİF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **VEGF:** Vasküler Endotelyal Faktör, **IL-6:** interlökin-6, **TNF- α:** Tumor Nekrozis Faktör –alfa, **r₀** :Spearman Korelasyon Sayısı

Hasta grubunda MIF, BDNF, VEGF, TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin hastaların ilaç kullanımı değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis test sonucunda ilaç gruplarının sıralamalar ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05; tablo8).

Tablo 8:Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ilaç kullanımı etkisi

	Gruplar	Mean rank	x²	sd	P
BDNF	<i>İlaç yok</i>	28,00	1,693	5	0,890
	<i>Antidepresan+antipsikotik</i>	23,69			
	<i>Antidepresan+benzodiazepin</i>	18,50			
	<i>Antipsikotik+benzodiazepin</i>	18,50			
	<i>Antidepresan+antipsikotik+benzodiazepin</i>	21,75			
	<i>Sadece antidepresan</i>	23,69			
VEGF	<i>İlaç yok</i>	27,43	2,818	5	0,728
	<i>Antidepresan+antipsikotik</i>	25,62			
	<i>Antidepresan+benzodiazepin</i>	20,25			
	<i>Antipsikotik+benzodiazepin</i>	12,00			
	<i>Antidepresan+antipsikotik+benzodiazepin</i>	24,38			
	<i>Sadece antidepresan</i>	22,09			
IL-6	<i>İlaç yok</i>	27,71	2,527	5	0,772
	<i>Antidepresan+antipsikotik</i>	25,88			
	<i>Antidepresan+benzodiazepin</i>	17,75			
	<i>Antipsikotik+benzodiazepin</i>	17,25			
	<i>Antidepresan+antipsikotik+benzodiazepin</i>	20,50			
	<i>Sadece antidepresan</i>	22,69			
TNF-α	<i>İlaç yok</i>	25,57	3,100	5	0,685
	<i>Antidepresan+antipsikotik</i>	26,58			
	<i>Antidepresan+benzodiazepin</i>	19,75			
	<i>Antipsikotik+benzodiazepin</i>	11,25			
	<i>Antidepresan+antipsikotik+benzodiazepin</i>	25,50			
	<i>Sadece antidepresan</i>	22,06			
MIF	<i>İlaç yok</i>	28,00	3,586	5	0,610
	<i>Antidepresan+antipsikotik</i>	26,15			
	<i>Antidepresan+benzodiazepin</i>	14,25			
	<i>Antipsikotik+benzodiazepin</i>	18,50			
	<i>Antidepresan+antipsikotik+benzodiazepin</i>	23,25			
	<i>Sadece antidepresan</i>	22,38			

MIF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **VEGF:** Vasküler Endotelyal Faktör, **IL-6:** interlökin-6, **TNF- α :** Tumor Nekrosiz Faktör –alfa

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde biyokimyasal parametreler ile hastalara uygulanan YBOCS, HAM-A, CGI ve MADRS ölçek skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda yapılan biyokimyasal parametreler ile ölçek skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 9:Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ölçek skorlarının korelasyon analizi

	MİF	BDNF	VEGF	IL-6	TNF-α
YBOCS					
r _o	,154	,221	,187	,051	,242
P	,308	,140	,212	,736	,105
HAM-A					
r _o	-,131	-,088	-,163	-,174	-,120
P	,384	,561	,280	,248	,428
CGI					
r _o	-,104	-,033	-,046	-,118	,000
P	,490	,827	,762	,435	,999
MADRS					
r _o	-,013	,069	-,051	-,053	-,033
P	,929	,646	,737	,726	,830

MİF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, **BDNF:** Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, **VEGF:** Vasküler Endotelyal Faktör, **IL-6:** interlökin-6, **TNF- α :** Tumor Nekrosiz Faktör –alfa, **YBOCS:** Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği, **MADRS:** Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Ölçeği, **CGI:** Klinik Global İzleme Ölçeği, **r_o :**Spearman Korelasyon Sayısı

5. TARTIŞMA

OKB çok yönlü bir etiyolojiye sahip olup kesin nedeni bilinmemektedir ve bu konuda farklı çalışmalar devam etmektedir. Biz de çalışmamızda OKB etiyolojisini nöro-inflamatuar süreçlerden bakarak anlamaya çalıştık. Çalışmamızda OKB tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF- alfa düzeylerini karşılaştırdık ve hasta grubunda bu parametrelerin hepsinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu aynı zamanda bu parametrelerin birbirleri ile pozitif korelasyona sahip olduğu ve YBOCS, HAM-A, CGI ve MADRS ölçek skorları ile aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadığını gözlemledik.

MIF'in korteks, hipotalamus, hipokampus, serebellum ve pons nöronlarında salgılanması dışında özellikle stres yanıt yolunun kritik bir bileşeni olan hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın ilgili bölgelerinde yüksek olduğu bildirilmiştir [154, 155]. Literatürde OKB hastalarında serum MIF düzeyi ile ilgili yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Depresif bozukluk ile ilgili yapılan çalışmalarda MIF'in vücut dokuları dışında merkezi sinir sisteminde de strese yanıt olarak hiptalamo-hipofizer-adrenal aks üzerinden salındığı, proinflamatuar IL-6 ve 'TNF-alfa' nın üretimini tetiklediği ve inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek depresyonu indüklediği gösterilmiştir [154, 156]. Aynı zamanda yine depresif bozuklukta MIF düzeyinin yükseldiği ve antidepresan tedavi ile gerilediği bildirilmiştir [112, 157]. Yine ilk atak şizofreni hastaları ile yapılan çalışmada serum MIF seviyesinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve PANSS skoru ile belirlenen hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir [117]. Ayrıca MIF ile indüklenen triptofan hidroksilaz 2 (TPH2) ve BDNF gen ifadelerinin upregülasyonu ile nörojenezi artırıp antidepresan etkisi ve nöroprotektif etkisi olduğu bulunmuştur [158, 159].

Bizim çalışmamız OKB hastalarında MIF düzeyini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda OKB grubunda kontrol grubuna göre MIF düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu ve serum MIF düzeyi ile IL-6, TNF-alfa ve BDNF ile arasında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Hasta grubunda MIF düzeyindeki bu azalmanın hastaların medikal tedavi kullanımının inflamatuvar süreci dengelediği için mi yoksa yukarıda bahsettiğimiz gibi MIF'in hem inflamatuvar süreci tetiklediği hem de nöroptorektif etki gibi iki zıt etkisinin olmasından mı kaynaklandığı net değildir ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yine yapılan bazı çalışmalarda OKB'li hastalarda normal kontrollere göre hipokampal hacmin bilateral olarak azaldığı gösterilmiştir [160]. Çalışmamızda MIF ve BDNF arasında pozitif korelasyon olup MIF'in BDNF üzerinden merkezi sinir sisteminde nöroplastisiteyi nasıl etkilediği ve OKB etiyolojisine ışık tutmak adına inflamatuvar parametrelerle nörogörüntüleme çalışmaları birlikte yapılabilir. Ayrıca çalışmamızda yaş, sigara kullanımı ve hastalık süresi ile MIF düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olup stres yanıt tepkisi ile salınımı artan MIF düzeyinin hastalarda kanların farklı saatlerde çalışılmış olması kısıtlılık olabilir.

BDNF bir nörotrofik faktör olup nöronal proliferasyon, rejenerasyon, dendritik budama, beyin gelişimi evresinde çok önemliyken yetişkin beyinde nöro-plastisitenin korunmasında görevlidir [161].

BDNF'nin SSRI'ların antidepresan etkisi ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma ve SSRI'ların insanlarda periferik BDNF düzeylerini artırdığını göstermiştir [162, 163]. OKB tedavisinde sıklıkla kullandığımız SSRI'ların BDNF üzerine olan etkisi nedeni ile BDNF; OKB'de de araştırılmaya başlanmıştır [164].

Maina ve ark. 24 ilaç kullanmamış OKB hastası ve 24 kontrol ile yaptıkları çalışmada BDNF düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğunu göstermiştir [165]. Yine Manarte ve ark.'nın 31 OKB ve 32 kontrol ile yaptıkları çalışmada, OKB hastalarını zayıf ve iyi iç görüye sahip olanlar şeklinde ayırıp kontrol grubu ile birlikte üç grup karşılaştırılması yapılmıştır. Zayıf iç görüşü olanlarda BDNF düzeyinin en az olduğu ve bunun tedavi direncini artırabileceği şeklinde sunmuşlardır [166]. Wang ve ark. daha önce ilaç kullanmamış 22 OKB hastası, 52 ilaçla tedavi edilmiş OKB hastası ve 63 sağlıklı kontrolde BDNF plazma düzeylerini incelemişlerdir ve yaşam boyu depresyon öyküsü olan tüm gruplardaki bireyleri çalışma dışı bırakmışlardır. Daha önce ilaç kullanmamış OKB hastalarında (1.97 ± 1.80 ng/ml, $p=0.00$) ve ilaçla tedavi edilmiş OKB hastalarında (1.98 ± 1.54 ng/ml, $p=0.00$) BDNF plazma seviyeleri normal kontrollere göre daha düşük (4.09 ± 2.00 ng/ml) olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da serum BDNF düzeyi OKB grubunda kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Yine YBOCS ile bakılan hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile BDNF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda OKB grubunda hastaların farklı gruptan ilaç kullanımları olması, MIF düzeyinin düşük olması gibi faktörlerin net olarak BDNF üzerine etkisi öngörülememektedir. Aynı zamanda OKB grubunda ailede psikiyatrik hastalık öyküsü

kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olup sonraki çalışmalarda BDNF'nin fenotipik incelenmesi ve tedavi yanıtı üzerine etkisini araştırmak daha anlamlı olabilir.

TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler merkezi sinir sisteminde de üretildiğinden ve nöroprotektif etkileri olduğundan dolayı psikiyatrik hastalıklarda etkisi merak edilmiştir [167, 168]. IL-6'nın dopamin ve muhtemelen diğer katekolaminleri de salgılamak için nöronları in vitro uyurabildiği [169] yine hayvan deneylerinde periferik uygulanması noradrenalinini etkilemeden hipokampus ve frontal kortekste dopaminerjik ve serotonerjik dönüşümü arttırdığı gösterilmiştir [170]. TNF-alfa'nın da yine nörotransmitter dengesini etkilediği rahatsızlığın akut aşamasında TNF-alfa'nın salınımının katekolaminerjik sistem üzerinde uyarıcı bir etkisi olmasına rağmen kronik salınımın katekolamin salınımını inaktive etmekte daha etkili olduğu görülmektedir [171].

Monteleone ve ark.'nın 14 ilaç kullanmayan OKB ve 14 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada IL1-beta ve IL-6 arasında anlamlı fark olmamasına rağmen TNF-alfa seviyesinin hasta grubunda azaldığı gösterilmiştir [172]. Deny ve ark. OKB'li 50 ilaç kullanmayan hasta ve 25 kontrolde tam kan kültüründe ex vivo üretimi ile bakılan TNF-alfa, IL-4, IL-6, IL-10 ve IFN- γ ve natural killer (NK) hücre aktivitesinde OKB hastalarında kontrollere kıyasla TNF-alfa ve NK aktivitesinde anlamlı bir azalma olduğu diğer değişkenlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmediği bildirilmiştir [173]. Carpenter ve ark.'nın 26 ilaçsız OKB ve trkiotillomani hastası ile 26 sağlıklı kontrolle beyin omurilik sıvısında yaptıkları IL-6 seviyesi karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir [174]. Sonkurt ve ark. 19 reaktif OKB, 14 endojen OKB ve 17 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada gruplar arası oksidatif stres paramaterleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen hasta gruplarında kontrol grubuna göre IL-6 ve IL-10 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır [175].

Bizim çalışmamızda da OKB grubunda IL-6 ve TNF-alfa'nın kontrol grubuna göre düşük seviyede olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamız diğer çalışmalara göre hasta sayısının fazla olması diğer çalışmalara üstünlüğümüzdür.

Yetişkin OKB hastalarla yapılan çalışmalarda ilaç kullanımı genellikle hariç bırakılma kriteri olarak alınmıştır. Bizim çalışmamız ilaç kullanan OKB hastalarının çalışmaya dahil edildiği ilk çalışmadır ve daha önce depresif bozuklukla yapılan ve ilaç kullanımının sitokin

düzeylelerine etkisini inceleyen meta-analiz çalışmasında antidepresan kullanımının IL-6 ve TNF-alfa düzeylerini azaltabileceği bildirilmiştir [176].

Literatürde OKB hastalarında IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinin etkisi hakkında farklı sonuçların olması farklı metotlarla farklı yerlerden çalışılmış olmasından kaynaklanıyor olabileceği gibi bizim çalışmamızdaki IL-6 ve TNF-alfa düzeyinin hasta grubunda düşük olmasında ilaç kullanımı etkisi karıştırıcı faktör olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda ki hasta grubunda IL-6 ve TNF-alfa düzeylerindeki azalmanın farklı hastalık süresine sahip hastalar ile çalışıldığı için hastalığın akut ve kronik döneminde sitokin salınımındaki farklıktan da kaynaklanmış olabilir. Sonraki çalışmalarda benzer hastalık süresine sahip ilaç kullanan ve kullanmayan OKB hastalarında IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinin nasıl etkilendiği yönünde araştırmak faydalı olabilir.

Damarların endotel hücrelerinde bulunan VEGF, anjiogeneizde, vasküler geçirgenlikte ve endotel proliferasyonda etkileri olan bir proteindir [141]. Bunun yanında VEGF beyinde hipokampus gibi belli alanlarda in vitro veya in vivo olarak nörogenezi uyardığı ve salınımının pro-inflamatuar sitokinlerle düzenlendiği bilinmektedir [177-179]. OKB hastalarında VEGF düzeyinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Elfling ve ark. 155 depresif bozukluk hastası ve 280 kontrol ile yaptıkları çalışmada ortalama serum VEGF seviyesini hasta grubu ve kontroller için sırasıyla 402 pg/ml ve 318 pg/ml olarak ölçmüşler ve serum VEGF seviyesinin hasta grubunda kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirilmişlerdir [180]. Yine Lee ve ark.'nın 35 depresif bozukluk ve 35 bipolar bozukluk ve 60 kontrol ile yaptıkları çalışmada plazma VEGF seviyeleri depresif bozukluk grubunda $163,28 \pm 135,33$ pg / ml , bipolar bozukluk grubunda $199,82 \pm 182,59$ pg / ml ve sağlıklı kontrollerde $110,05 \pm 109,57$ pg / ml olduğu ve hem depresif bozukluk grubunda hem bipolar bozukluk grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür [181].

VEGF değerleri otizm ve şizofrenide de çalışılmış olup Emanuele ve ark.'nın şiddetli otizmlili hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük serum VEGF seviyeleri olduğunu ve Fulzele ve ark.'nın şizofreni hastaları ile yaptıkları çalışmada prefrontal korteksde daha düşük VEGF mRNA seviyeleri olduğunu bulmuşlardır [182, 183].

Çalışmamız OKB hastalarında VEGF düzeyini inceleyen ilk çalışma olup OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre serum VEGF seviyesinin düşük olduğu ve MIF, BDNF, IL-

6 ve TNF-alfa düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu tespit etmiştik. Yapılan bazı çalışmalarda MIF artışı ile VEGF düzeyinin arttığı ve tümör büyümesi ve hipoksi gibi durumlarda anjiogenezi etkilediği belirtilmiştir [184, 185]. Yine IL-6'nın VEGF ekspresyonunun indüklenmesi yoluyla anjiyogenezi artırdığı bildirilmiştir [186].

Bizim çalışmamızda OKB grubunda VEGF'teki azalmanın MIF ve IL-6'nın düşük olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca OKB hastalarında yapılan nöropsikolojik çalışmalarda yürütücü işlevlerde ve görsel bellekte işlev bozukluğu olduğu bilinmekle beraber bizim hastalarımızda MIF, IL-6, ve VEGF'teki bu azalmanın beynin kanlanması nasıl etkilediği ve bunun yansımasının nöropsikolojik testlerle desteklenmemiş olması kısıtlılık olabilir [56].

Isung ve ark.'nın depresyon hastalarında intihar girişimleri ve tamamlanmış intihar ile ilgili olarak serum VEGF düzeylerini inceledikleri çalışmada VEGF düzeylerinin intihar için anlamlı bir yordayıcı olduğunu belirtmişlerdir [187]. Çalışmamızda kontrol grubunda intihar öyküsü olamamakla beraber hasta grubumuzda 7 kişide (n:46) intihar girişimi olup bunun hasta grubunda VEGF'teki azalmadan mı kaynaklandığını net söyleyebilmek için ileriki çalışmalarda denek sayısı artırılarak çalışılması önerilir.

Çalışmamızda genel olarak kısıtlılıklara bakıldığında ilaç kullanımı ile kan parametreleri arasında korelasyon olmadığı görülmüş olup farklı kategoriden kombine ilaç kullanımları olduğu ve bu gruplarda hasta sayısı az olduğu için hangi kategoriden ilacın MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF-alfa seviyesi üzerinde doğrudan etkisini yorumlamak zordur. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, eğitim düzeyi açısından benzer seçilmiş olması çalışmanın güçlü yönlerinden olup, farklı hastalık süresine sahip hastaların dahil edilmiş olması, gün içinde farklı zamanlarda kanların alınmış olması ve beden kitle indeksi bakılmamış olması kısıtlılıklarımızdır ve sonraki çalışmalarda bunlara dikkat edilmesi önerilir.

6. SONUÇ

Gruplar biyokimyasal parametrelerin düzeyi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel analiz sonucunda MIF, BDNF, VEGF, IL-6 ve TNF-alfa değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde bütün biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile aralarında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Hasta grubunda bu parametrelerin hepsinin YBOCS, HAM-A, CGI-S ve MADRS ölçek skorları ile aralarında anlamlı bir korelasyon saptanmadığını gözlemledik.



7. KAYNAKLAR

1. Bokor, G. and P.D. Anderson, *Obsessive-compulsive disorder*. Journal of pharmacy practice, 2014. **27**(2): p. 116-130.
2. Tekin, G., *Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında seçici serotonin gerilim önleyicileri ile tedavinin oksidatif stres üzerine etkisi*. 2020.
3. Leckman, J.F., M.H. Bloch, and R.A. King, *Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective*. Dialogues in clinical neuroscience, 2009. **11**(1): p. 21.
4. Grisham, J., et al., *Risk factors prospectively associated with adult obsessive-compulsive symptom dimensions and obsessive-compulsive disorder*. Psychological medicine, 2011. **41**(12): p. 2495-2506.
5. Kronfol, Z. and D.G. Remick, *Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(5): p. 683-694.
6. Maes, M., H.Y. Meltzer, and E. Bosmans, *Psychoimmune investigation in obsessive-compulsive disorder: assays of plasma transferrin, IL-2 and IL-6 receptor, and IL-1 β and IL-6 concentrations*. Neuropsychobiology, 1994. **30**(2-3): p. 57-60.
7. Weizman, R., et al., *Cytokine production in obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 1996. **40**(9): p. 908-912.
8. Brambilla, F., et al., *Plasma interleukin-1 β and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders*. Biological psychiatry, 1997. **42**(11): p. 976-981.
9. Konuk, N., et al., *Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder*. Mediators of inflammation, 2007. **2007**.
10. Fluitman, S.B., et al., *Disgust affects TNF- α , IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2010. **35**(6): p. 906-911.
11. Marazziti, D., et al., *The cytokine profile of OCD: pathophysiological insights*. Int J Interferon Cytokine Mediat Res, 2015. **7**: p. 35-42.
12. Organization, W.H., *The world health report: 1999: making a difference*. 1999: World Health Organization.
13. Freud, S., *Collected papers*.(5 vols.). 1959.
14. Ozturk, M. and U.A.R. Sagligi, *Bozukluklari*. On ucuncu basim, Ankara: Nobel Tip Kitapevleri, 2015: p. 297-326.
15. BLACK, J.L. *Obsessive compulsive disorder: a clinical update*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1992. Elsevier.
16. Jakes, I., *Theoretical approaches to obsessive-compulsive disorder*. Vol. 14. 2006: Cambridge University Press.
17. Insel, T.R., *Phenomenology of obsessive compulsive disorder*. The Journal of clinical psychiatry, 1990.
18. American Psychiatric Association, D. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 2013, Washington, DC: American psychiatric association.
19. Mayes, R. and A.V. Horwitz, *DSM-III and the revolution in the classification of mental illness*. Journal of the History of the Behavioral Sciences, 2005. **41**(3): p. 249-267.
20. CilliÇilli, A.S., et al., *Twelve-month prevalence of obsessive-compulsive disorder in Konya, Turkey*. Comprehensive psychiatry, 2004. **45**(5): p. 367-374.

21. Zohar, A.H., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents*. Child and Adolescent Psychiatric Clinics, 1999. **8**(3): p. 445-460.
22. Freedman, A.M., H.I. Kaplan, and B.J. Sadock, *Comprehensive textbook of psychiatry*, in *Comprehensive textbook of psychiatry*. 1975. p. [1350]-[1350].
23. de la Cruz, L.F., et al., *Suicide in obsessive-compulsive disorder: a population-based study of 36 788 Swedish patients*. Molecular psychiatry, 2017. **22**(11): p. 1626-1632.
24. Demirkol, M.E., et al., *Psychache and Suicidal History in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2019. **15**: p. 3531.
25. Swedo, S.E., et al., *Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: clinical phenomenology of 70 consecutive cases*. Archives of General Psychiatry, 1989. **46**(4): p. 335-341.
26. Nestadt, G., et al., *A family study of obsessive-compulsive disorder*. Archives of general psychiatry, 2000. **57**(4): p. 358-363.
27. Rasmussen, S.A. and M.T. Tsuang, *Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder*. The American journal of psychiatry, 1986.
28. Karşlıoğlu, E.H. and N. Yüksel, *Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi*. Klinik Psikiyatri, 2007. **10**(3): p. 3-13.
29. Pauls, D.L. *The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence*. in *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2008. Wiley Online Library.
30. Schindler, K.M., et al., *Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder*. American journal of medical genetics, 2000. **96**(6): p. 721-724.
31. Mundo, E., et al., *5HT1D β Receptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study*. Molecular Psychiatry, 2002. **7**(7): p. 805-809.
32. Millet, B., et al., *Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder*. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2003. **116**(1): p. 55-59.
33. Leckman, J.F., et al., *Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome*. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2003. **116**(1): p. 60-68.
34. Baumgarten, H. and Z. Grozdanovic, *Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder*. The British Journal of Psychiatry, 1998. **173**(S35): p. 13-20.
35. Leonard, H.L., et al., *Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: a double-blind crossover comparison*. Archives of General Psychiatry, 1989. **46**(12): p. 1088-1092.
36. López-Ibor, J.J., *The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour*. The British Journal of Psychiatry, 1988. **153**(S3): p. 26-39.
37. Insel, T.R., et al., *Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection?* Biological psychiatry, 1985. **20**(11): p. 1174-1188.
38. Apa, F., *Obsesif kompulsif bozukluk hastaları ve birinci derece akrabalarında'tam olarak doğru olduğunu hissedememe deneyimleri', mükemmeliyetçilik ve bunların nörokognitif işlevlerle ilişkisi*. 2020.
39. Hollander, E., et al., *Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder*. Psychiatric Clinics of North America, 2000. **23**(3): p. 643-656.
40. DOĞAN, O., *Dirençli obsesif kompulsif bozukluk ve tedavi seçenekleri*. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2010. **11**(3): p. 269-278.

41. Kim, C.-H., et al., *Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123 I] IPT SPET in obsessive-compulsive disorder*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2003. **30**(12): p. 1637-1643.
42. Işıklı, S. and A. Gönül, *Obsesif Kompulsif Bozukluğun Nörobiyolojisi*. Türkiye Klinikleri, 2012. **5**(3): p. 24-32.
43. Rosenberg, D.R., et al., *Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2000. **39**(9): p. 1096-1103.
44. Chakrabarty, K., et al., *Glutamatergic dysfunction in OCD*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(9): p. 1735-1740.
45. Baxter, L., *Functional imaging evidence for striatal involvement in the mediation of ritualistic behaviors in humans and animals*. Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum CINP, bi-annual meeting, Washington, DC. Neuropsychopharmacology, 1994. **10**: p. 259S.
46. Luxenberg, J.S., et al., *Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography*. The American journal of psychiatry, 1988.
47. Choi, J.-S., et al., *Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder*. Journal of Psychiatric Research, 2004. **38**(2): p. 193-199.
48. Calabrese, G., et al., *Caudate nucleus abnormalities in obsessive-compulsive disorder: measurements of MRI signal intensity*. Psychiatry Research: Neuroimaging, 1993. **50**(2): p. 89-92.
49. Gilbert, A.R., et al., *Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine*. Archives of general psychiatry, 2000. **57**(5): p. 449-456.
50. Rotge, J.-Y., et al., *Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 2009. **65**(1): p. 75-83.
51. Husby, G.v., et al., *Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever*. The Journal of experimental medicine, 1976. **144**(4): p. 1094-1110.
52. Swedo, S.E., et al., *Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance*. Pediatrics, 1993. **91**(4): p. 706-713.
53. Swedo, S.E., et al., *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. American Journal of Psychiatry, 1998. **155**(2): p. 264-271.
54. Lougee, L., et al., *Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2000. **39**(9): p. 1120-1126.
55. Chamberlain, S.R., et al., *The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2005. **29**(3): p. 399-419.
56. Trivedi, J., et al., *Neurocognitive dysfunction in patients with obsessive compulsive disorder*. African Journal of Psychiatry, 2008. **11**(3): p. 204-209.
57. Lucey, J., et al., *Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD)*. British Journal of Medical Psychology, 1997. **70**(4): p. 403-411.

58. Aycicegi, A., et al., *Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance*. European psychiatry, 2003. **18**(5): p. 241-248.
59. Christensen, K.J., et al., *Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 1992. **31**(1): p. 4-18.
60. Freud, S., *Saplanlı nevrozuna yatkınlık (Nevroz Seçimi Sorununa Bir Katkı)*. Psikopatoloji Üzerine,(Çev. S Budak) Ankara, 1997: p. 125-143.
61. Topçuoğlu, V., *Obsesif kompulsif bozuklukta psikanalitik görüşler*. Klinik psikiyatri, 2003. **6**(1): p. 46-50.
62. Freud, S. and S. Budak, *Cinsellik üzerine: cinsellik teorisi üzerine üç deneme; fetişizm, bekaret tabusu, kadın cinselliği ve diğer çalışmalar*. 1997: Öteki Yayınevi.
63. Freud, S., *Ketlemeler, semptomlar ve kaygı*. Psikopatoloji Üzerine,(Çev. S Budak) Ankara, 1997: p. 229-329.
64. Freud, S., *Ego ve İd. Metapsikoloji. Haz İlkesinin Ötesinde, Ego ve İd ve Başka Yapılar,(Çözümlemeler ve Notlarla Çev. A Yardımlı) İstanbul, 2000*. İdea Yayınevi, 1923: p. 247-293.
65. Salkovskis, P.M., *Cognitive-behavioural factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems*. Behaviour research and therapy, 1989. **27**(6): p. 677-682.
66. Rachman, S., *A cognitive theory of obsessions*, in *Behavior and cognitive therapy today*. 1998, Elsevier. p. 209-222.
67. Clark, D.A., *Cognitive-behavioral therapy for OCD*. 2004: Guilford Press.
68. Franklin, M.E. and E.B. Foa, *Obsessive-compulsive disorder*. 2008.
69. Group, O.C.C.W., *Psychometric validation of the obsessive belief questionnaire and interpretation of intrusions inventory—Part 2: Factor analyses and testing of a brief version*. Behaviour Research and Therapy, 2005. **43**(11): p. 1527-1542.
70. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
71. Bozukluğu, Ş.S.D.E.H., C. Güleç, and E. Köroğlu, *Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı*.(Ed. Köroğlu E, Güleç C). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007: p. 822-837.
72. Rasmussen, S.A. and J.L. Eisen, *Epidemiology of obsessive compulsive disorder*. The Journal of Clinical Psychiatry, 1990.
73. Beşiroğlu, L., *Obsesif kompulsif bozuklukta fenomenoloji: tedavi yanıtı için önemli mi*. Psikiyatride Güncel, 2014. **4**(3): p. 221-229.
74. PORGALI ZAYMAN, E., *DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2016. **41**(2): p. 360-362.
75. Pigott, T.A., et al., *Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions*. The Journal of clinical psychiatry, 1994. **55**: p. 15-27; discussion 28.
76. Adam, Y., et al., *Obsessive-compulsive disorder in the community: 12-month prevalence, comorbidity and impairment*. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 2012. **47**(3): p. 339-349.
77. Keeley, M.L., et al., *Clinical predictors of response to cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder*. Clinical psychology review, 2008. **28**(1): p. 118-130.
78. Hofmeijer-Sevink, M.K., et al., *Clinical relevance of comorbidity in obsessive compulsive disorder: the Netherlands OCD Association study*. Journal of affective disorders, 2013. **150**(3): p. 847-854.
79. Vázquez, G.H., R.J. Baldessarini, and L. Tondo, *Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview*. Depression and anxiety, 2014. **31**(3): p. 196-206.

80. Attademo, L., et al., *Schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: from comorbidity to schizo-obsessive disorder*. Rivista di psichiatria, 2012. **47**(2): p. 106-115.
81. Halmi, K.A., et al., *The relation among perfectionism, obsessive-compulsive personality disorder and obsessive-compulsive disorder in individuals with eating disorders*. International Journal of Eating Disorders, 2005. **38**(4): p. 371-374.
82. Leckman, J.F., et al., " *Just right*" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. The American journal of psychiatry, 1994.
83. Uğuz, F., R. AŞKIN, and A.S. Çilli, *Obsesif kompulsif bozukluğun eksen I ve eksen bozuklukları ile birlikteliği*. Türkiye'de Psikiyatri Derg., 2006. **8**(1): p. 1-5.
84. Baer, L., et al., *Standardized assessment of personality disorders in obsessive-compulsive disorder*. Archives of General Psychiatry, 1990. **47**(9): p. 826-830.
85. Rudy, B.M., et al., *Differentiating among singular and comorbid obsessive-compulsive disorder and social phobia symptomology*. Cognitive behaviour therapy, 2014. **43**(2): p. 111-121.
86. Aouizerate, B., et al., *Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology*. Progress in neurobiology, 2004. **72**(3): p. 195-221.
87. Kaplan, A. and E. Hollander, *A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder*. Psychiatric Services, 2003. **54**(8): p. 1111-1118.
88. Tamam, L., M. Saygili, and M. Ünal, *Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda di er anksiyete bozukluklarının komorbiditesi*. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2003. **4**: p. 69-80.
89. Karamustafalıoğlu, O., *Temel ve klinik psikiyatri*. Güneş Tıp Kitapevleri, 2018.
90. Rasmussen, S., J. Eisen, and M. Pato, *Current issues in the pharmacologic management of obsessive compulsive disorder*. The Journal of clinical psychiatry, 1993. **54**: p. 4-9.
91. Bloch, M., et al., *A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder*. Molecular psychiatry, 2006. **11**(7): p. 622-632.
92. Franklin, M.E. and E.B. Foa, *Cognitive behavioral treatments for obsessive compulsive disorder. A guide to treatments that work*, 2002. **2**: p. 367-386.
93. Lack, C.W., *Obsessive-compulsive disorder: evidence-based treatments and future directions for research*. World journal of psychiatry, 2012. **2**(6): p. 86.
94. Chlebowsky, S. and R.J. Gregory, *Is a psychodynamic perspective relevant to the clinical management of obsessive-compulsive disorder?* American journal of psychotherapy, 2009. **63**(3): p. 245-256.
95. Trevizol, A.P., et al., *Transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: an updated systematic review and meta-analysis*. The journal of ECT, 2016. **32**(4): p. 262-266.
96. Greenberg, B.D. and A.R. Rezai, *Mechanisms and the current state of deep brain stimulation in neuropsychiatry*. CNS spectrums, 2003. **8**(7): p. 522-526.
97. Hollander, E., et al., *Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment*. Journal of Clinical Psychiatry, 2002. **63**: p. 20-29.
98. Ransohoff, R.M. and M.A. Brown, *Innate immunity in the central nervous system*. The Journal of clinical investigation, 2012. **122**(4): p. 1164-1171.
99. Eaton, W.W., et al., *Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis*. Bipolar disorders, 2010. **12**(6): p. 638-646.
100. Doksat, M.K., *Evrimsel perspektiften depresyon ve sitokinler*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 2003. **13**: p. 97-108.
101. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system*. 2019: Elsevier Health Sciences.

102. Haroon, E., C.L. Raison, and A.H. Miller, *Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior*. Neuropsychopharmacology, 2012. **37**(1): p. 137-162.
103. Carpenter, L.L., et al., *Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults*. Neuropsychopharmacology, 2010. **35**(13): p. 2617-2623.
104. Çiçek, İ.E., *İnterferon tedavisi sonucu gelişen depresyon ile oksidatif stres ve nörotrofik faktörlerin ilişkisi*. 2010.
105. Baugh, J. and S. Donnelly, *Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation*. The Journal of endocrinology, 2003. **179**(1): p. 15-23.
106. Sampey, A.V., et al., *Regulation of synoviocyte phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2001. **44**(6): p. 1273-1280.
107. Denking, C.M., et al., *Macrophage migration inhibitory factor and its role in autoimmune diseases*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2004. **52**(6): p. 389-400.
108. Kang, I. and R. Bucala, *The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine*. Nature reviews Rheumatology, 2019. **15**(7): p. 427-437.
109. YILMAZ, R. and N. Cakan, *Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör*. Chronicles of Precision Medical Researchers, 2020. **1**(2): p. 45-51.
110. Cvetkovic, I. and S. Stosic-Grujicic, *Neutralization of macrophage migration inhibitory factor—novel approach for the treatment of immunoinflammatory disorders*. International immunopharmacology, 2006. **6**(10): p. 1527-1534.
111. Musil, R., et al., *Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression—no influence of celecoxib treatment*. Journal of affective disorders, 2011. **134**(1-3): p. 217-225.
112. Cattaneo, A., et al., *Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline ‘predictors’ and longitudinal ‘targets’*. Neuropsychopharmacology, 2013. **38**(3): p. 377-385.
113. Kranaster, L., et al., *Antidepressant efficacy of electroconvulsive therapy is associated with a reduction of the innate cellular immune activity in the cerebrospinal fluid in patients with depression*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2018. **19**(5): p. 379-389.
114. Xu, T., et al., *Elevated plasma macrophage migration inhibitor factor as a risk factor for the development of post-stroke depression in ischemic stroke*. Journal of neuroimmunology, 2018. **320**: p. 58-63.
115. Chan, M.K., et al., *Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset*. Translational psychiatry, 2015. **5**(7): p. e601-e601.
116. Okazaki, S., et al., *Increased serum levels and promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2018. **83**: p. 33-41.
117. Ling, Y., et al., *The association of serum levels of MIF and EGF and cognitive function in first-episode schizophrenic patients*. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2018. **27**(9): p. 793-797.
118. Opal, S.M. and V.A. DePalo, *Anti-inflammatory cytokines*. Chest, 2000. **117**(4): p. 1162-1172.
119. Madhok, R., et al., *Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity*. Annals of the rheumatic diseases, 1993. **52**(3): p. 232-234.

120. Krady, J.K., et al., *Ciliary neurotrophic factor and interleukin-6 differentially activate microglia*. Journal of neuroscience research, 2008. **86**(7): p. 1538-1547.
121. Eskes, C., et al., *Microglial reaction induced by noncytotoxic methylmercury treatment leads to neuroprotection via interactions with astrocytes and IL-6 release*. Glia, 2002. **37**(1): p. 43-52.
122. Robson, M.J., M.A. Quinlan, and R.D. Blakely, *Immune system activation and depression: roles of serotonin in the central nervous system and periphery*. ACS chemical neuroscience, 2017. **8**(5): p. 932-942.
123. Potvin, S., et al., *Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review*. Biological psychiatry, 2008. **63**(8): p. 801-808.
124. Gray, S.M. and M.H. Bloch, *Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder*. Current psychiatry reports, 2012. **14**(3): p. 220-228.
125. Aggarwal, B.B., S.C. Gupta, and J.H. Kim, *Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **119**(3): p. 651-665.
126. Kollias, G. and D. Kontoyiannis, *Role of TNF/TNFR in autoimmunity: specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments*. Cytokine & growth factor reviews, 2002. **13**(4-5): p. 315-321.
127. Dowlati, Y., et al., *A meta-analysis of cytokines in major depression*. Biological psychiatry, 2010. **67**(5): p. 446-457.
128. Boomsma, D.I., et al., *Genome-wide association of major depression: description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects*. European Journal of Human Genetics, 2008. **16**(3): p. 335-342.
129. Kaster, M.P., et al., *Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice*. Neuropharmacology, 2012. **62**(1): p. 419-426.
130. Ertenli, I., et al., *Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level*. Rheumatology international, 2012. **32**(2): p. 323-330.
131. Miller, B.J., et al., *Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects*. Biological psychiatry, 2011. **70**(7): p. 663-671.
132. Edelmann, E., V. Leßmann, and T. Brigadski, *Pre-and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity*. Neuropharmacology, 2014. **76**: p. 610-627.
133. Colucci-D'Amato, L., L. Speranza, and F. Volpicelli, *Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer*. International journal of molecular sciences, 2020. **21**(20): p. 7777.
134. Taliaz, D., et al., *Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis*. Molecular psychiatry, 2010. **15**(1): p. 80-92.
135. Kubera, M., et al., *In animal models, psychosocial stress-induced (neuro) inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. **35**(3): p. 744-759.
136. Ray, M.T., et al., *Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders*. Journal of psychiatry & neuroscience: JPN, 2011. **36**(3): p. 195.
137. Buckley, P.F., et al., *Neurotrophins and schizophrenia*. Schizophrenia research, 2007. **94**(1-3): p. 1-11.
138. Di Carlo, P., G. Punzi, and G. Ursini, *BDNF and Schizophrenia*. Psychiatric genetics, 2019. **29**(5): p. 200.

139. Hall, D., et al., *Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **73**(2): p. 370-376.
140. Hemmings, S.M., et al., *Investigating the role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val66met variant in obsessive-compulsive disorder (OCD)*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008. **9**(2): p. 126-134.
141. Dvorak, H., et al., *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis*. Vascular Growth Factors and Angiogenesis, 1999: p. 97-132.
142. Nowacka, M.M. and E. Obuchowicz, *Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action*. Neuropeptides, 2012. **46**(1): p. 1-10.
143. Lee, E.-G. and H. Son, *Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors*. BMB reports, 2009. **42**(5): p. 239-244.
144. Kim, B.W., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling regulates hippocampal neurons by elevation of intracellular calcium and activation of calcium/calmodulin protein kinase II and mammalian target of rapamycin*. Cellular signalling, 2008. **20**(4): p. 714-725.
145. Fredriksson, J.M., et al., *Norepinephrine induces vascular endothelial growth factor gene expression in brown adipocytes through a β -adrenoreceptor/cAMP/protein kinase A pathway involving Src but independently of Erk1/2*. Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(18): p. 13802-13811.
146. Greene, J., et al., *Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(11): p. 2459-2468.
147. Gómez, R., et al., *Evidences for the existence of a low dopaminergic tone in polycystic ovarian syndrome: implications for OHSS development and treatment*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(8): p. 2484-2492.
148. Inanaga, K., et al., *Acetylcholinesterase inhibitors attenuate atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice*. Atherosclerosis, 2010. **213**(1): p. 52-58.
149. Xie, T., et al., *VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression*. Translational psychiatry, 2017. **7**(3): p. e1055-e1055.
150. Lizano, P., et al., *VEGFA GENE variation influences hallucinations and frontotemporal morphology in psychotic disorders: a B-SNIP study*. Translational psychiatry, 2018. **8**(1): p. 1-9.
151. Pu, J., et al., *Vascular endothelial growth factor in major depressive disorder, schizophrenia, and bipolar disorder: A network meta-analysis*. Psychiatry Research, 2020. **292**: p. 113319.
152. Torun, F., et al., *Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenirliği*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 2002. **10**: p. 319-330.
153. Yazıcı, M., et al., *Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması*. Türk Psikiyatri Dergisi, 1998. **9**: p. 114-117.
154. Edwards, K.M., et al., *Elevated macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with depressive symptoms, blunted cortisol reactivity to acute stress, and lowered morning cortisol*. Brain, behavior, and immunity, 2010. **24**(7): p. 1202-1208.
155. Bacher, M., et al., *MIF expression in the rat brain: implications for neuronal function*. Molecular medicine, 1998. **4**(4): p. 217-230.

156. Chen, X., et al., *Multifaceted interconnections between macrophage migration inhibitory factor and psychiatric disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2022. **112**: p. 110422.
157. Musil, R., et al., *Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression—no influence of celecoxib treatment*. Journal of affective disorders, 2011. **134**(1-3): p. 217-225.
158. Jung, C., et al., *Determining the Optimal Administration Conditions under Which MIF Exerts Neuroprotective Effects by Inducing BDNF Expression and Inhibiting Apoptosis in an In Vitro Stroke Model*. Brain sciences, 2021. **11**(2): p. 280.
159. Moon, H.Y., et al., *Macrophage migration inhibitory factor mediates the antidepressant actions of voluntary exercise*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012. **109**(32): p. 13094-13099.
160. Hong, S.B., et al., *Hippocampal shape deformity analysis in obsessive-compulsive disorder*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2007. **257**(4): p. 185-190.
161. Huang, E.J. and L.F. Reichardt, *Neurotrophins: roles in neuronal development and function*. Annual review of neuroscience, 2001. **24**(1): p. 677-736.
162. Matrisciano, F., et al., *Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine*. Journal of psychiatric research, 2009. **43**(3): p. 247-254.
163. Piccinni, A., et al., *Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments*. Journal of affective disorders, 2008. **105**(1-3): p. 279-283.
164. Wang, Y., et al., *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients*. Journal of Affective Disorders, 2011. **133**(1): p. 305-310.
165. Maina, G., et al., *Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study*. Journal of affective disorders, 2010. **122**(1-2): p. 174-178.
166. Manarte, L., et al., *Plasma BDNF and insight in OCD: a promising path for future research*. Acta Neuropsychiatrica, 2021. **33**(5): p. 277-279.
167. Brough, D., P.J. Tyrrell, and S.M. Allan, *Regulation of interleukin-1 in acute brain injury*. Trends in pharmacological sciences, 2011. **32**(10): p. 617-622.
168. Konuk, N., et al., *Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder*. Mediators of inflammation, 2007. **2007**.
169. Hama, T., et al., *Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures*. Neuroscience, 1991. **40**(2): p. 445-452.
170. Zalcman, S., et al., *Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1,-2 and-6*. Brain research, 1994. **643**(1-2): p. 40-49.
171. Soliven, B. and J. Albert, *Tumor necrosis factor modulates the inactivation of catecholamine secretion in cultured sympathetic neurons*. Journal of neurochemistry, 1992. **58**(3): p. 1073-1079.
172. Monteleone, P., et al., *Decreased blood levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with obsessive-compulsive disorder*. Neuropsychobiology, 1998. **37**(4): p. 182-185.
173. Denys, D., et al., *Decreased TNF- α and NK activity in obsessive-compulsive disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(7): p. 945-952.
174. Carpenter, L.L., et al., *Cerebrospinal fluid interleukin-6 in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania*. Psychiatry research, 2002. **112**(3): p. 257-262.

175. Sonkurt, M.D., et al., *Are there differences in oxidative stress and inflammatory processes between the autogenous and reactive subtypes of obsessive-compulsive disorder? A controlled cross-sectional study*. Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999): p. S1516-44462021005020203.
176. Hannestad, J., N. DellaGioia, and M. Bloch, *The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(12): p. 2452-2459.
177. Schmidt, H.D., R.C. Shelton, and R.S. Duman, *Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology*. Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(12): p. 2375-2394.
178. Cao, L., et al., *VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory*. Nature genetics, 2004. **36**(8): p. 827-835.
179. Jin, K., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002. **99**(18): p. 11946-11950.
180. Elfving, B., et al., *Depression and BMI influences the serum vascular endothelial growth factor level*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2014. **17**(9): p. 1409-1417.
181. Lee, B.-H. and Y.-K. Kim, *Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders*. Journal of affective disorders, 2012. **136**(1-2): p. 181-184.
182. Emanuele, E., et al., *Serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptors in patients with severe autism*. Clinical biochemistry, 2010. **43**(3): p. 317-319.
183. Fulzele, S. and A. Pillai, *Decreased VEGF mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia subjects*. Schizophrenia research, 2009. **115**(2-3): p. 372-373.
184. Bacher, M., et al., *Up-regulation of macrophage migration inhibitory factor gene and protein expression in glial tumor cells during hypoxic and hypoglycemic stress indicates a critical role for angiogenesis in glioblastoma multiforme*. The American journal of pathology, 2003. **162**(1): p. 11-17.
185. Ren, Y., et al., *Upregulation of macrophage migration inhibitory factor contributes to induced N-Myc expression by the activation of ERK signaling pathway and increased expression of interleukin-8 and VEGF in neuroblastoma*. Oncogene, 2004. **23**(23): p. 4146-4154.
186. Cohen, T., et al., *Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (*)*. Journal of Biological Chemistry, 1996. **271**(2): p. 736-741.
187. Isung, J., et al., *Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2012. **13**(6): p. 468-473.
188. Erol, N., C. Kılıç, and M. Ulusoy, *Türkiye Ruh Sağlığı Profili. 1. baskı*. Ankara. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 1997.
189. Mohammadi, M.R., et al., *Prevalence of obsessive-compulsive disorder in Iran*. BMC psychiatry, 2004. **4**(1): p. 1-8.
190. Karno, M., et al., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities*. Archives of general psychiatry, 1988. **45**(12): p. 1094-1099.