



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE
ERGENLERDE SERUM MATRİX-METALLOPROTEİNAZ 9 VE TISSUE
İNHİBİTÖR METALLOPROTEİNAZ 1'İN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk DALYAN

Antalya, 2021



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI ÇOCUK VE
ERGENLERDE SERUM MATRİX-METALLOPROTEİNAZ 9 VE
TISSUE İNHİBİTÖR METALLOPROTEİNAZ 1'İN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk DALYAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Özge GİZLİ ÇOBAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ilgi ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Esin ÖZATALAY, Doç. Dr. Serhat NASIROĞLU Dr. Öğretim Üyesi Aslı SÜRER ADANIR, Dr. Öğretim Üyesi Arif ÖNDER ve Dr. Öğretim Üyesi Özge GİZLİ ÇOBAN' a, asistanlığım boyunca hep yanımda ve bir iş arkadaşından daha öte olan Dr. Perihan TURHAN GÜRBÜZ, Dr. Aybike ERDEM, Dr. Berhan AKDAĞ, ve diğer asistan arkadaşlarıma, çalışma sürecinde kan örnekleri alan, her konuda destek olan kardeşim Dr. Ömer YOLCU'ya, tez sürecinde benden yardımlarını hiç esirgemeyen Prof. Dr. Sadıka Halide AKBAŞ, Araştırma Görevlisi Dr. Bilge KARATOY ERDEM ve tüm Biyokimya ekibine, çalışmamıza destek veren Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi benim için her türlü fedakârlığı yapan anneme, babama, kardeşlerime teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kısaltmalar Dizini	vi
Tablo Dizini	vii
Şekil Dizini	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk	2
2.1.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tanımı	2
2.1.2. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tarihçesi	2
2.1.3. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Epidemiyolojisi	3
2.1.4. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Etiyolojisi	4
2.1.4.1. Genetik	5
2.1.4.2. Nöroanatomi	5
2.1.4.3. Nöroimmünoloji	7
2.1.4.4. Nörotransmitterler Sistemi	8
2.1.4.5. Psikolojik Faktörler	9
2.1.4.5.1 Psikanalitik Kuram	9
2.1.4.5.2 Bilişsel Davranışçı Yaklaşım	10
2.1.5. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Klinik Özellikler	11
2.1.6. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Tanı Ölçütleri	12
2.1.7. Komorbidite	15
2.1.8. Tedavi	17
2.2. Matriks Metalloproteinaz Ailesi	19
2.2.1 Matriks Metalloproteinazların Özellikleri	20
2.2.2 Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması	21
2.2.3 Matriks Metalloproteinaz-9 (Jelatinaz-B)	23
2.2.4 Metalloproteinazların Spesifik Doku İnhibitörü (TIMP)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. ÖZET	39
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR	41
10.EKLER	51

KISALTMALAR DİZİNİ

ASK	Anterior Singulat Korteks
BDT	Bilişsel Davranışçı Terapi Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM	(Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
ESM	Ekstrasellüler Matriks
MMP-9	Matriks Metalloproteinaz Protein-9
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (Streptokok Enfeksiyonu İlişkili Otoimmün Pediyatrik Nöropsikiyatik Sendrom)
PANS	Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (Pediyatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom)
OFK	Orbitofrontal Korteks
OKB	Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
SCARED	The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği)
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri)
TIMP-1	Tissue İnhibitör Metalloproteinaz Protein-1

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1.** Metalloproteinaz Enzimlerinin Substrat Özgüllüğüne Göre Sınıflandırılması
- Tablo 2.** Metalloproteinazların Doğal İnhibitörleri
- Tablo 3.** Sosyodemografik Veriler
- Tablo 4.** Ölçeklerin Anlamlılık Düzeylerine Göre Karşılaştırılması
- Tablo 5.** İlaç Kullanan OKB’li Çocuk Ve Ergenlerle İlaç Kullanmayan OKB’li Çocuk ve Ergenlerde MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması
- Tablo 6.** Korelasyonların Karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.2.1. Damar Duvar Yapısı



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) , mantık çerçevesi içerisinde değerlendirilemeyen, belirgin gerginliğe sebep olarak günlük hayatı etkileyen; tekrarlayıcı, zorlayıcı düşünceler, imgeler ve/veya eşlik eden kompulsiyonlar ile tanımlanan psikiyatrik bir bozukluktur(1).OKB'nin etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olup, immun sistem değişikliklerin de hastalığı başlatıcı veya tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Dahası, çocukluk çağı başlangıçlı OKB'nin bazı tipleri olan PANDAS(Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) ve PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome) streptokok veya başka infeksiyonlar tarafından tetiklenmektedir(2). Matrix Metalloproteinazlar(MMP) ekstraselüler matrixte majör modülatör olup, hücre adezyon molekülleri, nörotrofinler ve sitokinleri sağlamaktadırlar. Tissue inhibitör metalloproteinazlar(TIMP) ise MMP etkilerini inhibe etmektedirler. Hasar sonucu MMP-9 ve TIMP-1 arasında dengesizlik oluşması durumunda, çeşitli yapısal ve nörokimyasal değişiklikler oluşabilmektedir. Bu süreçler de artan eksitasyona ve nöronal dolaşımda değişikliklere yol açabilmektedir(3.). Ayrıca nöroenez, nöroplastisite, immun cevap ve nöroinflamasyonda rol oynamaktadır. Erişkin hastalarda serum MMP-9 düzeyi ile ilişkili olarak şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk, demans, Alzheimer gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta çalışmalar yapılmıştır(4). Ayrıca Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğuna sahip çocuk ve ergenlerde serum MMP-9 düzeylerinin yüksek olduğuna dair yapılmış bir çalışma bulunmaktadır(5). Bugüne kadar bildiğimiz kadarıyla OKB hastalarında MMP-9 veya TIMP-1 düzeylerini ölçen çalışma bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda polikliniğimizde OKB tanısı konulmuş hastalarda, serum MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini ve MMP-9/TIMP-1 oranlarını ve bu parametrelerin OKB şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi planlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1 Tanım

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), endişe veya sıkıntıya neden olan istenmeyen intrusiv düşünceler (örn.obsesyonlar) ve ritüelistik davranışlar (örn. kompulsiyonlar) ve sıkıntıyı azaltmak için kaçınma davranışı ile karakterizedir. Takıntılar ve kompulsiyonlar genellikle bir konuya bağlıdır (örneğin, kirlenme ve buna bağlı olarak temizlik, zarar görme ve buna bağlı olarak kontrol etme) ve işlevsel olarak ilişkilidir. Ritüeller ve kaçınma stratejileri, kısa vadede obsesif kaygıyı azaltsa da, korkulan sonuçların onaylanmamasını önleyerek uzun vadede sorunu devam ettirir. Tedavi edilmediği takdirde, OKB önemli bir rahatsızlık haline gelebilir(6). Bütün bu sebepler yüzünden kişinin ailevi, mesleki ve sosyal yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir(7).

2.1.2 Tarihçe

İnsanlık kadar bir geçmişi olan obsesyon ve kompulsiyonların dini kitaplarda dahi davranış örnekleri mevcuttur(8). OKB yüzyıldan daha uzun bir dönemdir bilinen bir bozukluk olmasına rağmen bağımsız bir tanı olarak daha sonra tanı sistemlerinde kabul görmüştür(9). 1838 senesinde Esquirol'un, Mademoiselle F'nin 'kısmi deliliği'ni bir tür 'usa vurma veya dürtü monomanisi' olarak kategorize etmesine dek obsesif kompulsif davranışlar antik çağlardan bu yana çoğunlukla sosyal ve dini çerçevede içerisinde ele alınmaya çalışılmıştır. Esquirol 'uslam veya dürtü monomanisi derken istemsiz, engellenemez ve itkisiz etkinlikten bahsetmiştir(9). Esquirol'den sonra gelen klinisyenler yaptıkları

çalışmalarda OKB'yi "içgörsü olan delilik" şeklinde tanımlamışlardır. 19. yüzyıl sonlarında "delilik" dışında bir hastalık olduğu yönünde uzlaşı sağlanmış ve hastalığın nöral temellerine dair görüşler ilk defa tartışılmaya başlanmıştır(10). 1866 senesinde Morel ilk defa obsesyon kelimesini kullanmıştır(11). 1900'li yıllarda Pierre Janet, obsesyonları, kompulsiyonları ve fobileri "psikasteni" yani ruh zayıflığı başlığı altında toplamış ve sonrasında bu klinik tablo, obsesif kompulsif reaksiyon, obsesif kompulsif nevroz, anankastik nevroz şeklinde isimlendirilmiştir(12,13). Sigmund Freud ise obsesif kompulsif nevrozun fobik nevrozdan farklı bir nevroz türü olduğunu düşünmüş ve obsesyonların saldırgan ve cinsel dürtülerden köken aldığını savunmuştur. Bu dürtülerden kaynaklanan anksiyetenin ise gerileme, yapma-bozma, izolasyon ve karşıt tepki oluşturma gibi benliğin savunma mekanizmaları ile baş edilmeye çalışıldığını vurgulamıştır(14).

Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association, APA) tarafında yayınlanan DSM-I'de Obsesif-Kompulsif Reaksiyon; DSM-II'de Obsesif-Kompulsif Nevroz ve DSM-III'de OKB olarak bahsedilmiştir(15). DSM-IV-TR'de ise OKB, anksiyete bozuklukları başlığı altında yer almış olup(16), 2013 Mayıs ayında yayınlanan güncel sürüm olan DSM-5'te OKB, anksiyete bozuklukları içerisinden çıkarılıp başlı başına ayrı bir konu başlığı olarak "obsesif-kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar" şeklinde tanımlanmıştır(17).

2.1.3. Epidemiyoloji

OKB'nin sıklığı ile ilgili eski çalışmaların klinik verilere göre yapılması nedeniyle bozukluğın oldukça seyrek olduğu düşünölmekteydi. Bu verilere göre OKB görölme sıklığı %0,05 olarak görölmemekteydi(18). Ancak 1980'li yıllarda, toplum tarama verilerine yaygınlık çalışmaları ve sistematik çalışmalar bozukluğın sanılandan 50-100 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. 1984 yılında ABD'de yapılan "Ulusal Alan Tarama Çalışmaları'nda" yaşam boyu sıklığı %1,9-3,3 arasında (ortalama %2,5) bulunmuştur(18). Epidemiyolojik araştırmalar, OKB'nin halk sağlığı üzerinde bir çok olumsuz etkiye sahip, özellikle engelleyici

bir tıbbi bozukluk olabileceğine dair bir çok klinik gözlem ortaya çıkarmıştır(7, 19). Başlangıç yaşı skalası çok geniş olup, çok erken çocukluktan yetişkinliğe kadar uzanabilir. OKB'si olan bireylerin %30-50'si, genellikle 10 yaşından önce çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır(20-22). Dahası, çocukluk çağı başlangıçlı OKB'nin bazı tipleri olan PANDAS ve PANS streptokok veya başka enfeksiyonlar tarafından tetiklenmektedir(2). Bütün bunlar çocukluk başlangıçlı OKB'nin ayrı bir nörogelişimsel form olduğunu düşündürmektedir(20-22). Çocukluk veya ergenlik döneminde OKB'ye çoğu zaman tik bozuklukları eşlik etmekte ve erkek çocuklarında daha sık görüldüğü kaydedilmiştir(9). Yetişkinler arasında erkek ve kadın cinsiyetleri arasında bir fark bulunmamaktadır. Bekar bireyler evlilere göre daha fazla etkilenmektedir fakat bu bulgu olasılıkla OKB tanılı hastaların başkaları ile ilişki sürdürmedeki zorluğunu göstermektedir. OKB tanısı siyah ırkta beyaz ırka göre daha az görülmekle beraber sağlık hizmetine ulaşım farklılığı bu sonuçta etkili olduğu düşünülebilir(23).

OKB ile eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişkiden bahsedilmektedir. Eğitim düzeyi düşük olan kişilerde OKB görülme olasılığı daha fazladır(24,25). Bununla beraber, işsizlik ve düşük sosyoekonomik düzey ile OKB'yle alakasını gösteren çalışmalar mevcuttur(26).

2.1.4. Etiyoloji

Günümüz dünyasında obsesyon ve kompülsiyon olarak betimlenen davranışlara ait kuramlar, yüzyıllar boyunca; 17. ve 18. yüzyıllardaki dini açıklamalardan (örneğin, şeytan veya ruh sahibi olma), 19. yüzyılda kuşku teorilerinden ve 'kuşkulu delilik' kavramlarına, 20. yüzyılın ilk yarısında ise çoklu psikanalitik açıklamalara değin uzanmaktadır(27,28).

Günümüzde OKB etyopatogenezinde nörobiyolojik, genetik, psikolojik ve çevresel etkenlerin olduğu düşünülmektedir(29,30).

2.1.4.1 Genetik

1930'dan bu yana sürekli olarak OKB'nin aileler arasında geçiş gösterdiği bildirilmiştir(31). Son zamanlarda genetik faktörlerin OKB oluşumuna katkısına dair çalışmalar giderek hız kazanmıştır. OKB ile alakalı genetik araştırmalar; aile ve ikiz çalışmalarını, segregasyon çalışmalarını, bağlantı (linkage) ve moleküler genetik çalışmalarını kapsamaktadır. OKB tanısı alan çocukların birinci derece yakınlarında % 20–25 oranında OKB tanısına sahip olduğu ve obsesyonların kompulsiyonlara göre daha fazla geçiş gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur(32). OKB'de yapılan ikiz çalışmalarından sağlanan verilere göre, dizigot ikizlerde, monozigot ikizlere göre konkordans oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir(33). Yapılan alışmalarda OKB'nin genetik geçiş oranının %26-57 arasında olduğu bildirilmiştir(29).

OKB'de en çok çalışılan genler arasında katekol-O-metil-transferaz (COMT), monoamin oksidaz-A (MOA), dopamin taşıyıcısı (DAT), dopamin reseptörleri DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, serotonin taşıyıcısı (SERT) ile 5HT1B ve g-HT2A bulunmaktadır. OKB ekspresyonu için en çok umut vaat edici olanlar glutamat ve serotonin sistemleri ile alakalı olanlarıdır(34). Genom çalışmalarında ise 3q27-28 ve 9p24 kromozom bölgeleriyle bağlantı kurulabilmiştir.1q, 3q, 6q, 7p ve 15q olası diğer lokuslar olduğu düşünölmektedir(35).

2.1.4.2 Nöroanatomi

1990'ların başlarından beri, OKB tanısı almış bireylerin görüntöleme çalışmalarının sayısında bir artış olup, görüntöleme teknolojisindeki gelişmelerle beraber OKB patofizyolojisinin nöral substratlarının anlaşılmasında önemli bir yol katedilmiştir. Son yıllarda yapılan OKB'de fonksiyonel görüntöleme çalışmaları, psikiyatri literatürüne çok değerli katkılar sağlamıştır(36). OKB'nin nörolojik temelini olduğuna dair ilk alışmalar, Constantin Von Economo'nun ciddi influenza enfeksiyonlarından sonra bazal gangliyonlarında yapısal bozukluk oluşan hastaların, postensefalitik Parkinson hastalığı üzerine olan tezinden köken almaktadır. Bu tezde Von Economo, bu tipteki hastalarda motor tikler ve ritüele benzeyen davranışlardan bahsetmiştir. İnsan ve hayvan modelleriyle yapılan

Çalışmalarda, bazal gangliyon hasarı sonucu kompulsiyon benzeri hareketlerin meydana gelmesi; Tourette Sendromu, Sydenham Koresi, Huntington Koresi ve Parkinson Hastalığı gibi striatal tutulum gösterdiği bilinen hastalıklarda OKB benzeri bir tablonun görölmesi, bu bölgeden kaynaklanan bir patolojinin etyolojide rol oynayabileceğini akla getirmiştir(37,38).

Psikobiyolojik korelatörler üzerine yapılan çalışmalarda OKB'nin kortiko-striatal-talamik devredeki anormalliklerle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(39, 40). Yapısal beyin görüntölme çalışmaları, her zaman birbirine uyum göstermemekle beraber, OKB etiyolojisinde özellikle bazal ganglion ile frontal bölge patolojilerinin ön planda olduğunu düşünmeye itmiştir(39). Bununla beraber yapısal beyin görüntölme çalışmalarıyla edinilen en tutarlı sonuç, orbitofrontal korteks (OFK) hacminde küçölme saptanmasıdır(41). Fakat OKB'si olan hem pediatrik hem de erişkin bireylerde yapılan görüntölme çalışmalarında OFK hacminde küçölme olmasına rağmen lateral ve medial OFK'nin anormal şekilde artmış aktivasyonuna rastlanmıştır(42,43). OFK temizliğe veya zarara ilişkin abartılı kaygılar, algılanan tehdide karşı bilinçli dikkat (yani obsesyonlar) ve algılanan tehdidin anksiyetesini gidermeye yönelik kompülsiyonlar ile sonuçlanabilir. Kompülsiyonlardan sonra sağlanan geçici rahatlama, obsesyonlar tekrar ortaya çıktığında güçlü ve tekrarlayıcı davranışlara neden olur(44). Kaudat nükleusun, OKB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir ve çoğu çalışma da hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda bilateral olarak kaudat çekirdekte ki hiperaktivite gösterilmiştir(45-47).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan işlevsel beyin görüntölme çalışmalarında OKB'si olan bireylerde anterior singulat korteksde (ASK) işlevsel aktivite artışının olduğu ortaya konmuştur(48). Orbitofrontal korteks (OFK) ve anterior singulat kortekslerinde (ASK) yer aldığı kortiko-striato-talamo-kortikal devrenin provokasyonu sonrası daha da aktif hale geldiği, ilaç ya da BDT (bilişsel davranışçı terapi) tedavisi ile daha az aktif duruma geldiği belirlenmiştir(49,50).

2.1.4.3 Nöroimmünoloji

Son yıllarda, immün sistemi ile sinir sistemi arasındaki ilişkiye gösterilen ilgi ve ayrılan zaman, tıpta en güncel araştırma konularından biri olmuş ve OKB de bu çalışmaların odak noktası haline gelmiştir ve bu sayede immün sistemin OKB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündüren çalışmalar yapılmıştır(51). OKB ile ilişkili olduğu düşünülen durumlardan biri de çocuklarda görülen PANDAS'dır. PANDAS, OKB etyolojisinde immün sistemin etkisinin araştırılmasına neden olmuştur(52).

PANDAS, A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonundan hemen sonra kore, kalp iltihabı ya da eklem iltihabı olmadan, çeşitli akut nöropsikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği akut başlangıçlı obsesyonlar, kompülsiyonlar ve/veya tiklerle giden otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmıştır(53). PANDAS'ı öneren otörler PANDAS kriterlerini tam karşılamayan olgularda ve ergenlik dönemindeki olguların da ayırtedilebilmesi için PANS'ı önermişlerdir(54).

Gene çocukluk çağında başlayan OKB ile romatizmal ateşin nörolojik bulgusu olan Sydenham Koresi (SK) arasındaki ilişki, bu iki hastalık arasında ortak bir etyopatogenez olabileceğini düşündürmüştür(55).

A grubu Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonlarından sonra hastalarda % 10-30 oranında SK gelişmekte ve bu hastaların bir bölümünde OKB semptomları gözükmemektedir. Hem OKB, hem de SK'de beynin birbirine yakın bölgelerinde bozukluk olduğuna dair bulgular olsa dahi bu iki hastalık arasındaki ilişki net olarak tespit edilememiştir(56).

2.1.4.4 Nörotransmitter Sistemleri

1975 yılında OKB hastalarında klomipraminin yararlı olduğu gözlenince yeni bir nörobiyolojik araştırma çağı ortaya çıkmıştır(57).

Diğer trisiklik antidepresanlara (TAD) göre, klomipramin daha güçlü bir serotonin geri alım inhibitörüdür (SSRI) (57). Fluvoksamin gibi selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) kullanıma girmesiyle, bu ilaçların OKB'de etkili olduğuna dair birçok klinik gözlem ve çalışma yapılmıştır(58). Fakat tüm bunlara rağmen OKB tanısı almış hastalarda Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI) etkinliği serotonin hipotezine önemli bir hız sağlasa da, OKB etyolojisinde altta yatan birincil nedenin serotonin açığı olduğuna dair çok az kanıt vardır(59). Sonuç olarak serotonin hipotezi oldukça kompleks bir hastalık olan OKB'yi açıklamakta yetersiz kalmıştır. Sorun sadece serotonin sisteminden kaynaklı olsaydı tüm hastaların klomipramin ya da SSRI'ne cevap vermeleri beklenirdi. Fakat OKB'de kısmi yanıt yaygındır ve hastaların %40'ından fazlası SSRI'ne cevap vermemektedir(60). Hastaların farklı SSRI'ne değişen oranda yanıt vermelerinin sebebinin ilaçların serotonerjik olmayan özelliklerinin de etkili olabileceği fikrini vermektedir. Anti-obsesyonel etki serotonin ve diğer nörotransmitter sistemleri arasındaki dengenin değişmesi, bozulması ve/veya reseptör işlev değişikliğiyle ilgili olabileceğini akla getirmektedir(61).

Yukarıda da belirtildiği gibi OKB tanılı hastalarda sıklıkla tek başına serotonin geri alım inhibitörlerine kısmi cevap alınması, BOS metabolitleri ve farmakolojik çalışmaların sonuçlarından tutarsız sonuçlar elde edilmesi başka nörokimyasal sistemlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür(62).

Bazal gangliyonaya ait patolojilerde obsesif kompulsif semptomların artması, dopaminin de OKB etyolojisinde rol oynadığını akla getirmiştir. Klinik öncesi çalışmalarda da dopamin agonistlerinin stereotipik hareketlere sebep olduğu ve insanlarda OKB'ye bağlı tikleri arttırdığı gözlenmiş olup, aksine dopamin antagonistlerinin OKB ile ilişkili bozukluklardan Tourette Sendromunun tedavisinde kullanılması ve tedaviye dirençli OKB tanılı hastalarda fayda sağlaması üzerine dopamin D2 reseptör blokajının terapötik bir fayda sağlayabileceğini desteklemiştir(63).

Plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği tam olarak kanıtlanamamışsa da riluzol, memantin, N-asetilsistein ve D-sikloserin gibi glutamaterjik sisteme etki eden ajanların tedavide etkili olduğunu gösteren vaka bildirimlerinin olması nedeniyle etyolojide glutamatın rolünün olduğu kanısını desteklemektedir(64). OKB tedavisinde henüz glutamaterjik bir ajan kullanılmamasına rağmen, birçok ajan umut verici sonuçlarla randomize kontrollü çalışmalarda araştırılmaya devam etmektedir(65).

2.1.4.5 Psikolojik Faktörler

2.1.4.5.1 Psikanalitik Kuram

Yirminci yüzyılın başlarında, OKB hakkında ilk bilimsel hipotezleri özellikle “Kurt Adam Vakası” ile ortaya atan kişi psikanalizin kurucusu kabul edilen Sigmund Freud olmuştur. Obsesyonel nörozu tanımlarken; anal döneme saplanma ve gerileme olması, yapma-bozma, yalıtma, yer değiştirme gibi savunma mekanizmalarının olması ve ego ile süper ego arasındaki sado-mazoşistik ilişki sebebiyle olan bir bozukluk olduğunu iddia etmiştir(66). Sigmund Freud’a göre; obsesyonel nörozun, histeri gibi ödipal arzular sonucu ortaya çıktığı, obsesif kompulsif hastanın ödipal dönem çatışmalarıyla başa çıkamadığı, endişe hissettiği ve anal sadistik döneme gerilediği kabul edilmektedir(66).

Anal dönem problemleri, özellikle tuvalet eğitimi esnasında yaşanan zorlanmalar anal sadistik döneme saplanmayı kolaylaştırır. Tuvalet eğitimi, çevrenin dikkate alınması ile çocuğun doyumunu ertelemeyi veya ondan vazgeçmesinin beklendiği ilk durumdur. Tuvalet eğitimi esnasındaki yaşanan zorlantıların anal karakter özelliklerinin oluşmasında güçlü bir etki yaptığı varsayılmaktadır(66). Anal dönemin en önemli özelliklerinden biri de, cinsel ve agresif yatırımların eşit oranda bir arada bulunmasıdır. Bu nedenle her eylemde

birbirinin tam tersi duyguların (sevgi ve nefret gibi) bulunması anal dönemin beklenen özelliklerindendir(67).

2.1.4.5.2 Bilişsel Davranışçı Yaklaşım

OKB'deki davranış paterni, Mowrer'in iki aşamalı korku teorisini baz alarak, bireylerin öncelikle bu duygular ile tarafsız bir uyaran arasındaki ilişkilerden endişe veya hoşnutsuzluk hissettikleri belirtilmiştir(68). Koşullandırma ile tarafsız uyaran, bireyin kaçınma ve kaçış tepkilerini oluşturmak için devam ettiği koşullu bir kaygı uyarana dönüşür. Bu yanıtlar, kaygıyı azaltmadaki etkileriyle, zamanla güçlendirilir ve sürdürülür(69). Bununla birlikte, davranışsal yaklaşım OKB'nin bütün yönlerini, özellikle de obsesyonların doğasını tam olarak açıklamak için yetersizdir ve bu kavramsal yetersizlik, 1970'lerin başlarında yeni-davranışçılıktan uzak genel hareketiyle birlikte, OKB için yeni bir açıklama ortaya çıkmasını sağlamıştır(70).

Bilişsel OKB teorisinin oluşmasında en önemli nokta, obsesyonların günlük olaylarla ilgili abartılmış kaygılar ve bu günlük olayların olağan dışı yüksek negatif sonuçları olabileceği beklentisinden oluşması teorisiydi(71). Bu modellerin daha da gelişmesi, obsesyonların, bireyde intruziv (girici) bir düşünce ile başladığı, ancak rahatsızlık veya kaygıya yol açacak şekilde bir inanç sistemi ile etkileştiği teorisini ortaya çıkarmıştır. Bu kaygı daha sonra bir sorumluluk duygusu ve kendini suçlama ile kendini göstermiştir(72).

Davranışsal açıklamalarda olduğu gibi bilişsel açıklamalarda OKB'yi tam olarak açıklayamadı(70).

OKB de bilişsel-davranışçı kuram, anlaşılacağı gibi, OKB'nin davranışsal ve bilişsel kuramlarının bir araya gelmesidir(70). Bu kurama göre, zorlayıcı düşünceler ile obsesyonlar arasındaki fark, bu düşüncelerin kontrol edilebilirlik derecesi ile ilgili değil, obsesif hastaların bu zorlayıcı düşünceleri, zarar ve zararın engellenmesinde işe yarayabileceklerinin bir kanıtı olarak algılamalarından kaynaklanmaktadır. Bunları göz önüne alarak zorlayıcı düşünceler, imgeler,

dürtüler ve şüpheler normal zihinsel süreçler olmakla beraber, kişiler kendi zihinsel etkinliklerini kişisel sorumluluklarının bir parçası olarak yanlış anlamlandırdıklarında, OKB'nin hakim özelliği olan sıkıntı ve yansızlaştırma örüntüleri geliştirmek durumunda kalırlar(73).

2.1.5 OKB'nin Klinik Özellikleri

OKB, bulgular yönünden zengin bir hastalıktır. Bu durum, OKB'nin heterojen bir yapısı olduğunu düşündürür. OKB tanısı almış hastaların büyük bölümünde (%75) obsesyon ve kompulsiyonlar birlikte görülmektedir. Bununla birlikte tek başına obsesyon (%9-29) ya da tek başına kompulsiyonlarla (%11-31) olan gözlemler de mevcuttur(20, 65). Hastaların büyük bir bölümünde obsesyon (%33-60) ve kompulsiyon (%38-48) aynı anda görülmektedir(75).

OKB'den muzdarip hastalar aşırı düzenli, titiz ve kontrollü davranışlarıyla dikkat çekerler. Düzgün bir konuşma şekline sahiptirler ve konuşurken çok dikkat ederler. Sözcükleri düzgün bir şekilde kullanırlar. Önemsiz sayılabilecek bir eksiklik bırakmamaya özen gösterirler ve bu yüzden ayrıntıcıdırlar. İlişkilerinde rahatsız edecek derecede kuralcı ve saygılıdırlar(76).

Araştırmaların neredeyse tamamında bulaşma-temizlik grubu olan obsesyon ve kompulsiyonların en sık görülen grup olduğu tespit belirlenmiştir(77). Bulaşından en çok çekinilen maddeler arasında mikrop, kir, idrar, dışkı, meni, ter ve bunlara benzeyen maddeler bulunmaktadır. Bulaşma obsesyonunun neden olduğu bunaltı, yıkama kompulsiyonu ile azaltılmaya çalışılır(13).

İkinci sıklıkta görülen obsesyon türü şüphe obsesyonudur ve genel olarak kontrol etme kompulsiyonlarıyla birlikte dir. Bu tür obsesyonlarda, yapılanlardan veya ihmalden, kişinin kendisinin ya da başkalarının zarar görmesi bunaltısı ön plandadır. Obsesyonlar genellikle kapıyı açık unutma, elektrik, ütü gibi şeyleri açık bırakma gibi tehlikeli durumlarla ilgilidir. Tüm bunlara suçluluk duygusu eşlik eder(78,79). Şüphe obsesyonlarını sıklıkla simetri, bedensel, saldırganlık, cinsel, dinsel obsesyonlar görülmektedir(78).

Çalışmalarda, cinsel, dini ve saldırganlık obsesyonlarının aynı yapıda olduğu görülmüştür(80). Çalışmalarda bu bulgular, ‘‘otojen veya tiksindirici ‘‘ olarak tanımlanırken; kirlenme, şüphe, simetri, biriktirme obsesyonları ise reaktif (tepkisel) obsesyonlar olarak tanımlanır(81,82).

2.1.6 OKB’nin Tanı Ölçütleri

DSM-5’te OKB şu şekilde tanımlanmıştır(17).

A) Obsesyonların, kompulsiyonların veya her ikisinin birlikteliği:

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

(1). Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi algılanan, çoğu kişide belirgin bir kaygı veya sıkıntıya neden olan, sürekli ve yineleyici düşünceler, zorlantı veya düşlemler.

(2). Kişi bu düşüncelere, zorlantı/düşlemlere aldırış etmemeye veya bunları baskılamaya çalışır veya bunları başka bir düşünce veya eylemle dengeleme (herhangi bir kompulsiyon uygulayarak) girişimlerinde bulunur.

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

(1).Kişinin obsesyonuna tepki olarak veya katı bir şekilde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği tekrarlayan davranışlar (örneğin; kontrol etme, düzene koyma,el yıkama) veya zihinsel eylemler (örneğin; sayı sayma, dua etme bazı kelimeleri sessizce söyleme)

(2). Davranışlar ve zihinsel eylemler, yaşanan kaygı veya sıkıntıdan korunma, bunları azaltma, korkulan bir hadise veya durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar veya zihinsel eylemler, nötralize edeceği ya da sakınılacağı planlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilintili değildir veya açık bir biçimde aşırıdır.

Not: Küçük çocuklar bu davranışlarının veya zihinsel eylemlerinin amaçlarını söyleyemeyebilir.

B. Obsesyonlar veya kompulsiyonlar kişinin zamanını alır (örneğin günde bir saatten fazla) veya klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya işle ilgili, toplumsal veya diğer önemli işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye sebebiyet verir.

B. Obsesif kompulsif belirtiler, bir maddenin (kötüye kullanımı olabilen bir madde, ilaç) veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

C. Bu bozukluk, bir başka ruhsal bozukluğun semptomlarıyla daha iyi açıklanamaz (örn. yaygın anksiyete bozukluğundaki gibi yoğun endişeler; beden dismorfik bozukluğundaki gibi dış görünüşle meşgul olma; istifleme bozukluğundaki gibi sahip olduklarını elden çıkarmakta veya ilişkisini kesmekte zorlanma; trikotillomanideki (saç yolma bozukluğu) gibi saç yolma; deri yolma bozukluğundaki gibi deri yolma, basmakalıp davranış bozukluğundaki gibi basmakalıp davranışlar; yeme bozukluğundaki gibi törensel yeme davranışı; madde ilişkili ve bağımlılık bozukluklarındaki gibi sürekli maddeleri veya kumar oynamayı düşünme; hastalık kaygısı bozukluğundaki gibi hastalığı olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarındaki gibi cinsel dürtüler veya düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarındaki gibi dürtüler; majör depresyon bozukluklarındaki gibi suçluluk ilişkili ruminatif düşünceler, şizofreni spektrumu ve psikozla seyreden diğer bozukluklardaki gibi düşünce sokulması veya sanrılar uğraşlar veya otizm spektrumu bozukluklarındaki gibi tekrarlayan davranışlar).

Varsa belirtiniz:

İçgörü iyi veya oldukça iyi: Kişi, obsesif kompulsif bozukluk inanışlarının kesinlikle veya muhtemelen gerçek olmadığını veya gerçek olabileceğinin/olmayabileceğinin farkındadır.

İçgörü kötü: Kişi, obsesif kompulsif bozukluk inanışlarının muhtemelen gerçek olduğunu düşünür.

İçgörü yok/sanrısız inanışlar: Kişi, obsesif kompulsif bozukluk inanışlarının gerçek olduğuna tamamen inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

Tik ile ilişkili: Kişinin o esnada veya geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü mevcuttur

ICD-10 OKB'yi şu şekilde tanımlamıştır(83).

Kesin tanı konulabilmesi için, obsesif belirtiler veya kompulsif hareketler, en az iki hafta (ardışık iki hafta) süreyle çoğu günler olmalı, sıkıntı verici ve gündelik etkinlikleri önler nitelikte olmalıdır. Obsesif belirtiler aşağıdaki niteliklere sahip olmalıdır:

A. Bunlar kişinin kendi düşünceleri veya dürtüleri olarak algılanırlar.

B.Bu düşünceler ya da hareketlerden en az birine karşı kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ve hareketler olabilir.

C.Bu hareketi gerçekleştirme düşüncesi haz vermemelidir (yalnızca gerginlik veya bunaltının giderilmesi söz konusudur).

D.Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsız edici biçimde tekrarlayıcı olmalıdır.

ICD-10' da OKB ile ilgili alt başlıklar aşağıdaki gibidir:

F42.0 Obsesyonel düşünceler veya kurların (ruminasyonların) baskın olduğu tip

F42.1 Kompulsif davranışların (obsesyonel törenlerin) baskın olduğu tip

F42.2 Obsesyonel düşüncelerin ve davranışların beraber bulunduğu karışık tip

F42.8 Diğer obsesif kompulsif bozukluklar

F42.9 Obsesif kompulsif bozukluk, tanımlanmamış.

2.1.7 Komorbidite

Yapılan çalışmalara göre OKB’li bireylerin %55-92’sinde eşlik eden ektanılar bulunmaktadır(84-88). Tedavi yanıtını ve hastalığın gidişatını etkileyebileceğinden komorbid durumların olması önemlidir. En sık rastlanan komorbid psikiyatrik hastalıklar anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları, madde kullanım bozukluklarıdır(89). Tik bozuklukları ve diğer OKB ilişkili bozukluklar da sık eşlik eden komorbid hastalıklardır. OKB, çoğu (% 79,6) komorbid anksiyete bozukluklarından daha geç bir yaşta başlaken, komorbid bir duygudurum bozukluğundan önce veya sonra başlayabileceği gibi, duygudurum bozukluğuyla aynı zamanda da başlayabilir. Buna karşılık, eşlik eden dürtü kontrol bozuklukları (% 92,8) ve madde kullanım bozukluklarının (% 58,9) birçoğu OKB'den daha erken yaşta başlar(89). Tüm bunlara ek olarak, bazı çalışmalar ve bulgular OKB tanısı almış bireylerin genel tıbbi bozukluk komorbiditesinin arttığını göstermektedir(90).

OKB hastalarında eş tanı majör depresif bozukluğun %21-78 arasında bulunduğu ve daha şiddetli, daha ileri yaş da, daha fazla hastalık süresiyle, daha sık yaygın anksiyete bozukluğu ve özgül fobi ektanıları, daha sık kafein kötüye kullanımı, daha sık saldırganlık temalı obsesyonlar, daha sık suisidal girişim, daha fazla hastane yatış ve süresiyle, daha kötü tedavi yanıtı ve daha fazla işlev kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(91).

OKB’nin bipolar bozuklukla da birlikteliği görülmekte olup, bipolar bozuklukla komorbiditesinin yaşam boyu sıklığı epidemiyolojik araştırmalarda % 7-21, klinik çalışmalarda ise % 10-35 arasında olduğu saptanmıştır(92). Epizodik gidiş gösteren OKB olgularına bipolar bozukluğun daha fazla eşlik ettiği bildirilmiştir(93). Bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda ömür boyu OKB prevalansının genel topluma oranla 4,4 kat fazla olduğu rapor edilmiştir(94).

2013’te yayınlanmış olan DSM-5’e göre OKB anksiyete bozukluklarından ayrılmış ve önceki araştırma sonuçlarına göre OKB ile ilişkili olduğu düşünülen

istifleme bozukluğu, beden dismorfik bozukluğu, patolojik deri yolma bozukluğu ve trikotillomani ile gruplandırılmıştır(17). OKB’de istifleme bozukluğu %8,7-33, patolojik deri yolma bozukluğu %15,9-17,7 ve trikotillomani %4,6-6,9 oranında görülmektedir(91).

OKB’de sosyal anksiyete bozukluğu sık görülmekle birlikte epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda komorbidite %14-43,5 olarak saptanmıştır. Her iki bozuklukta anksiyete duyarlılığı, strese karşı intolerans ve davranışsal inhibisyon gibi mizaç özellikleri ile belirsizliğe tahammül edememe, olumsuz değerlendirilme korkusu, mükemmeliyetçilik, tikslenme hassasiyeti ve patolojik endişe gibi bilişsel duyarlılıklar ortak görünmektedir(95). OKB’yle beraber panik bozukluğu ve/veya agorafobi yaygınlığı %1.4-23.7, travma sonrası stres bozukluğu %4,7-19,2 ve se p e r a s y o n anksiyetesi %17-27,6 sıklığında olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(91).

OKB tanısı almış hastalarda bazen psikotik belirtiler görülebildiği gibi şizofreni seyrinde de farklı dönemlerde obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarla OKB ile şizofrenin %12,2, şizofreniform bozukluk ile %1.3 oranında komorbid seyrettiği belirlenmiştir(18).

OKB tanısı almış hastalarda hayat boyu alkol kullanım bozukluğu %14-24, madde kullanım bozukluğu ise %13,5-30 düzeylerinde seyrederken, madde kullanım bozukluğu için tedavi görenlerde OKB yaygınlığı %6-12 olarak bildirilmiştir. OKB’nin seyri sırasında görülen madde kullanım bozukluğunun, özellikle erkek cinsiyette diğer psikiyatrik bozuklukların seyrinde görülene göre daha sık olduğu saptanmıştır(91).

OKB’nin anoreksiya nervroza ile %10-40 oranında, bulimiya nervozayla ise %40’ı aşan oranlarda beraber görüldüğü, tanısı OKB olan hastalarda ise yeme bozukluğu ektanisi alma oranının %13-42 aralığında olduğu tespit edilmiştir. OKB ve yeme bozukluklarının çok sık olarak beraber bulunmasında kimi özelliklerin benzer olmasının etkili olabileceği düşünülmektedir: yeme bozukluklarındaki yeme şekline ilişkin obsesyonlar ile aşırı yeme ve kısıtlama davranışına ilişkin kompulsyonlar gibi benzerlikler; titizlik, katılık ve mükemmeliyetçilik gibi mizaç özellikleri; eş nörobiyolojik bozukluklar; başlangıç yaşı, yaygınlık, hastalığın gidişi, eşlik eden rahatsızlıkların dağılımı ve genetik

yüklülükteki epidemiyolojik özellikler; serotonerjik sistemdeki ortak nörobiyolojik özellikler ve hem farmakolojik hem de psikoterapötik tedavideki benzerlikler(96-98).

. OKB, Tourette sendromu, Sydenham'ın koresi, Huntington hastalığı gibi bazal ganglion disfonksiyonu veya hasarı olan hastalarda sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir. Birçok çalışma da Parkinson hastalığında da yüksek obsesif kompulsif bulgu ve OKB prevalansı bulunmuş, ancak bazı çalışmalarda da tam tersi bulunmamıştır(99).

Bundan önce obsesif kompulsif kişilik bozukluğunun (OKKB) OKB ile birlikte çok sık görüldüğü, hatta OKB'nin obsesif kompulsif kişilik bozukluğu üzerine geliştiği düşünülse de günümüzdeki çalışmalar sayesinde bunun tam olarak böyle olmadığı anlaşılmıştır. OKKB'nin OKB'de %6 oranında görüldüğü, şizotipa, çekingen ve paranoid kişilik bozukluklarının da benzer oranlarda bulunduğu, histriyonik ve bağımlı kişilik bozukluklarının ise daha sık görüldüğü bildirilmiştir(100,101).

Bazı çalışmalar beyin-bağırsak ekseninin OKB ile ilişkili olabileceğini düşündürse dahi OKB ve irritabl bağırsak sendromu (İBS) arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalar yeterli değildir(102).

2.1.8 Tedavi

Büyük oranda psikanalitik kuramın gözden düşmesi, biyolojik etkenlerin OKB'de büyük oranda rol oynadığına dair kanıtların artmasıyla olmuştur. Bundan da ötesi OKB belirtileri psikanalize ve dinamik psikoterapilere dirençli olduğu fark edildiğinden, farmakolojik tedavi ve davranışçı terapiler daha da sık kullanılır hale gelmiştir(23). Dirençli hastalar için elektrokonvulsif tedavi (EKT) ve nörocerrahi uygulanabilecek alternatif tedaviler arasında bulunmaktadır(103).

Güncel çalışmalar OKB tedavisinin ilk basamağında SSRI ve BDT bulunduğunu belirtmişlerdir. Tedaviye SSRI veya BDT ile mi yoksa beraber mi başlanacağına, hastanın semptomlarının şiddetine ve türüne, eşlik eden psikiyatrik

ya da tıbbi bir durumun olup olmadığına, varsa bunların tedavilerine, hastanın geçmiş tedavi öyküsüne, bugünkü ilaç kullanımına ve hastanın tercihi değerlendirilerek ve önemserek karar verilmesi önerilmektedir(104).

Mevcut bütün SSRI'lerin OKB tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir(105). SSRI ile tedavide, depresyon tedavisinde kullanılan dozlardan daha yüksek dozlar kullanmak gerektiğinden, yan etkilerle karşılaşma olasılığı da artar. Yan etkileri gözlemlemek ve kontrol altında tutmak hedefi ile tedaviye düşük doz başlayıp, hastanın tolere edebildiği en yüksek doza kadar çıkılır. Tedavi bırakıldığında belirtiler tekrar edebileceğinden uzun süreli tedavi ve buna ek ilaç dışı destek de لازم olmaktadır(106,107).

Tedavi kılavuzlarında, kullanılan SSRI'lerin etkinliğini belirlemek için optimal sürenin 8-12 hafta olduğunu belirtmektedir(108). Tüm bunlarla birlikte, son zamanlarda yapılan iki meta analiz çalışmasında, SSRI'lerle tedavinin ilk 2 haftasında OKB semptomlarında belirgin bir iyileşme olduğunu ve en büyük kazanımın tedavinin başlangıcında meydana geldiği gözlenmiştir(109,110). Benzer şekilde, yapılan bir çalışmada (fluoksetin ile), OKB şiddetinde erkenden azalmanın (4 hafta gibi), 12. haftada tedavi yanıtının en iyi yordayıcısı olduğu bildirilmiştir(111,112). Farmakoterapide önerilen idame süresi, remisyon sonrası en az 12-24 aydır, ancak OKB' de ilaç bırakıldıktan sonra relaps riskinin yüksek olması nedeniyle birçok hastada daha uzun tedavi süreleri gerekebilir(107,113).

Son yıllarda birçok çalışmada, OKB tedavisinde BDT'nin etkin olduğu gösterilmiştir(111). Bilişsel terapide OKB tanısı almış hastalara sıklıkla eşlik eden aşırı sorumluluk, belirsizliğe karşı intolerans, düşüncelerine aşırı değer verme, düşünceleri kontrol altında tutma ve mükemmeliyetçilik gibi alanlara müdahale edilir. Davranışçı terapide ise kişide bunalıya sebep olan durumlar için tepki önleme ve maruz bırakma yöntemleri kullanılır(114).

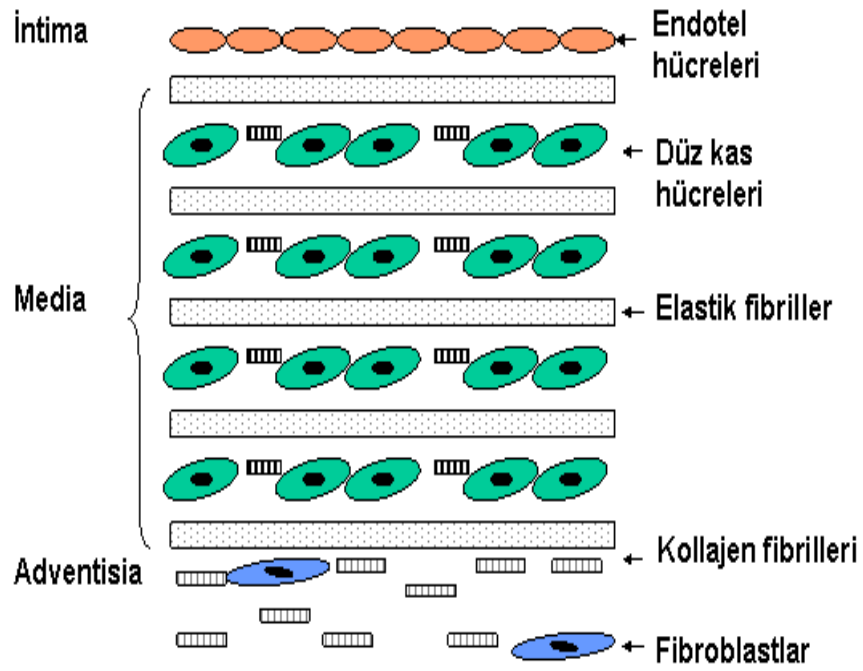
Tedaviye dirençli olan olgularda ise antipsikotikler, lityum, L-triptofan, NAC, karbamazepin, klonazepam, agomelatin, intravenöz klomipramin tedaviyi güçlendirme amacıyla kullanılan ajanlardır. Nadir olmakla beraber farmakoterapi ve BDT'ye yanıt alınamayan olgularda elektrokonvulsif tedavi, derin beyin stimülasyonu ve psiko-cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. OKB tedavisinde çok nadir kullanılan cerrahi yöntemler; bazal ganglion ile frontal korteks

arasındaki bağlantıların kesilmesi amacıyla anterior kapsülektomi, anterior singulotomi, limbik lökotomi, subkaudatraktomi yöntemleridir(104,115).

2.2 Matriks Metalloproteinaz Ailesi

Ekstraselüler matriks (ESM), hücreler arasında bulunan interaktif ve hareketli bir yapıdır. Dokulardaki hücrelerin bir arada bulunmasına katkı sağlar ve bununla birlikte hücre büyümesinde ve farklılaşmasında görev alan birçok hormon için depolama görevi yapar. ESM nin bu yapısı, hücrelerin bazı kendi has fonksiyonlarını yerine getirebilmek için kendilerini yönlendirecek hücre içi sinyallerle doğrudan veya dolaylı yoldan etkileşimini sağlar. Matriks ve hücreler arasındaki bu etkileşimler organizma fizyolojisinin normal olarak sürdürülebilmesini sağlamada önemli rol oynar(116,117).

Vasküler ESM molekülleri damar duvarındaki intimal endotel hücreleri, adventisyel fibroblastlar ve medyal düz kas hücreleri aracılığıyla sentezlenirler (şekil 2.2.1). 3 temel proteini yapılarında bulundurlar. Bunlar kollajen fibrilleri, proteoglikanlar, ve çoklu yapıştırıcı matriks glikoproteinleridir. Kollajen fibrilleri çözünür yapıda olmadığı için hücre esneklik ve güç kazanmış olur. Viskoz yapıda olan proteoglikanlar hücrelerde yastık gibi görev yapar. Çoklu yapıştırıcı matriks glikoproteinleri ise çözünür yapıdadır ve proteoglikanlar-kollajenin hücre yüzeyine bağlanmasına katkı sağlarlar(116).



Şekil 2.2.1: Damar duvarının yapısı(149)

ESM bileşenlerinin hidrolizine neden olan proteolitik enzimler (ekstrasellüler proteazlar), hücre-matriks etkileşmesini düzenler. Bu proteolitik enzimler ESM'nin bir arada olmasını sağlayarak matriks moleküllerinin oluşturduğu sinyallerin kontrolü, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozisinde de önemli bir görev üstlenmektedir. Bu enzim sistemleri içinde MMP'ler önemli gruptur(118,119).

2.2.1 Matriks Metalloproteinazların Özellikleri

Matriks metalloproteinazlar (MMP) aşağıdaki özelliklere sahiptirler(120):

a) Ekstrasellüler matriksin bir ve/veya daha fazla bileşeninin yıkım sağlayan proteinazlardır.

b)Çinko (Zn) içermesi nedeniyle şelatlayıcı ajanlarla inaktif olma ihtimalleri vardır.

c)Salgılandıklarında latent formda olup proteolitik etki göstermeleri için aktifleştirilmeleri gerekmektedir.

d)Kendilerine özgü doku inhibitörleri ile (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMP) inhibe edilirler

Çeşitli MMP'lerin yapısında aminoasit benzerlikleri olduğundan moleküler klonlama yöntemleriyle ortaya çıkarılmıştır.

2.2.2 Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması

Öncelikle matriks metalloproteinaz ailesinin 7 üyesi tanımlanmış fakat yeni metalloproteinazların keşfedilmesi ile bu sayı daha da artmıştır. Farklı araştırmacılar tarafından metalloproteinazların keşfedilmesi oldukça karmaşık olarak adlandırmalarına neden olmuş ve herbirinin birden fazla isimle adlandırılmasına neden olmuştur. Bu sebepten Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği özgün enzim numaraları ve kolay isimler vermeyi önermiştir(121).

MMP'ler substrat özgüllüklerine göre sınıflandırılır(Tablo 2.1) (120).

Kollajenazlar: MMP-1 (interstisyel kollajenaz), MMP-8 (notrofil kollajenaz), MMP-13 (kollajenaz 3), MMP-18 (kollajenaz 4)

Jelatinazlar: MMP-2, MMP-9

Stromelisinler: MMP-3, MMP-10,

MMP-11 **Matrilisinler:** MMP-7,

MMP-26

Membran tip metalloproteinaz 1-6 (MT-MMP) : MMP-14, MMP-15,

MMP-16, MMP - 17, MMP -24, MMP-25

Diğer MMP'ler: MMP-12 (makrofaj metalloelastaz),
MMP-19, MMP-20 (enamelysin), MMP-23 (CA-MMP), MMP-27,
MMP-28 (epilysin), MMP-21

Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
Kollajenazlar	İnterstisyel kollajenaz	MMP-1	Kollajen Tip 1, 2, 3, 7 ve 10, jelatin, PG
	Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Kollajen Tip 1, 2, 3, PG
	Kollajenaz 3	MMP-13	Kollajen Tip 1, 2, 3
	Kollajenaz-4	MMP-18	Kollajen I
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, kollajen IV, V, VII; X, XI, elastin
	Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, kollajen IV, V, XIV, elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin 1	MMP-3	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 2	MMP-10	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, IX ve X
	Stromelisin 3	MMP-11	PG, laminin, elastin, entaktin, tenaskin, versikan, kollajen III, IV, IX, X
Membran tipi MMP'ler (MT-MMP'ler)	MT1-MMP	MMP-14	Kollajen I, II, III, FN, laminin, VN
	MT2-MMP	MMP-15	Agrekan, FN, laminin, tenaskin
	MT3-MMP	MMP-16	Kollajen III, FN, jelatin
	MT4-MMP	MMP-17	Jelatin
	MT5-MMP	MMP-24	PG
	MT6-MMP	MMP-25	Kollajen IV, fibrin, FN, jelatin
Diğerleri	Matrilisin 1	MMP-7	Serin proteaz inhibitörleri
	Metaloelastaz	MMP-12	Kollajen I, IV, elastin, FN, jelatin, laminin, VN
	RASI-1	MMP-19	Kollajen IV, entaktin, FN, jelatin, laminin, tenaskin
	Enamelisin	MMP-20	Agrekan, amelogenin
	X-MMP	MMP-21	Tanımlanmamıştır
	CA-MMP	MMP-23	Tanımlanmamıştır
	Matrilisin 2	MMP-26	Kollajen IV, FN, jelatin, VN
	CMMP (Horoz)	MMP-27	Tanımlanmamıştır
	Epilisin	MMP-28	Tanımlanmamıştır

PG: Proteoglikan, FN: Fibronektin, VN: Vitronektin.

Tablo 1: MMP enzimlerinin substrat özgüllüğüne göre sınıflandırılması(150)

2.2.3 Matriks Metalloproteinaz-9 (Jelatinaz B):

Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) monositler, lenfositler, polimorfonükleer lökositler, akciğer alveoler makrofajları ve keratinositler tarafından salgılanır. Makrofaj ve lökositler bu enzimi hareketleri esnasında vücuttaki farklı doku kompartmanlarının içine girebilmek amacıyla kullanırlar. Jelatinaz B (MMP-9), jelatin ve Tip IV kollajen için substrata özgüdür. Latent formda iken 92 kDa, aktif formda ise 84 kDa ağırlığında olup, elastin, Tip I, III, V kollajen, ve fibronektin diğer substratlarıdır. Katalitik bölgede üç kez tekrarlayan fibronektin benzeri bölgeler içerirler. Bu bölge özellikle Tip IV kollajen, jelatin ve elastin yıkımında rol almaktadır (122,123)

MMP-9 sinaptik plastisite, beyinin gelişmesi, bellek, öğrenme (özellikle long term potansiyalizasyon) gibi önemli işlevlerde rol üstlenirken, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, duygudurum bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, epilepsi, beyin hasarı, nörodejenaratif hastalıklar gibi bir çok patolojiyle de alakası olduğu öne sürülmüştür(137-139).

2.2.4 Metalloproteinazların Spesifik Doku İnhibitörleri (TIMP)

Antikollajenaz aktivitesi olan serum C-reaktif protein ile genel proteinaz inhibitörü olarak bilinen α 2-makroglobulin MMP'leri inhibe edebilen bazı ajanlardır. Bunların yanında bir takım spesifik MMPs doku inhibitörleri (TIMPs) de tanımlanmıştır. MMP aktivasyonunun düzenlenmesinde TIMPs in vivo şartlarda önemli rol oynar. TIMPs aktivitesi için bütünlüğünün bozulmamış olması şarttır(121). TIMP-1 ve TIMP-2 olarak 2 adet TIMP tanımlanmıştır (tablo 2.3)

TIMP	MA Aktif form(kDa)	Fonksiyonu
TIMP 1	28	Pro MMP 9 ve çeşitli aktive MMP leri inhibe eder
TIMP 2	21	Aktive MMP 2 yi inhibe eder

Tablo 2: Metalloproteinazların doğal inhibitörleri(150)

TIMP-1: X kromozomu üzerinde tanımlanmış olup 20kDa ağırlığında ve yapısında 6 adet disülfid bağı olan bir proteindir. Aktifleşmesi için glikozilasyona uğraması gerekmektedir. Aktif formu ise 28 kDa ağırlığında bir siyaloglikoproteindir. Başlıca makrofajlar olmak üzere pekçok hücrede üretilip ve salgılanabilirler, trombositlerde kalıntı halinde bulunur. Amnion sıvısı, sinovyal sıvı gibi vücut sıvılarıyla beraber bazı dokularda da bulunmaktadır. TIMP-1 özellikli olarak metalloproteinazlara karşı aktive olurken, diğer metalloendopeptidazlar üzerine herhangi bir aktivasyon göstermez. TIMP-1, MMP'in aktif formuna bire bir oranında yüksek afinite ile nonkovalent bağlarla, geri dönüşsüz bir şekilde bağlanır. Bu oranda herhangi bir farklılık olursa sonuç MMP aktivitesi lehine dönmektedir. Ayrıca TIMP-1 gelatinaz B' nin inaktif formuna bağlanabilir ve MMP-9 ile ilişkili olarak salgılanır(150).

Birçok nöropsikiyatrik patolojide MMP-9, TIMP-1 serum düzeylerinin ve MMP-9/TIMP-1 oranlarının değiştiği bulunmuştur(137-139). Literatüre baktığımızda OKB ve serum MMP-9, TIMP-1 düzeylerini ve MMP-9/TIMP-1 oranı ilişkisini değerlendirilen hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda OKB tanısı almış çocuk ve ergenlerde, serum MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini ve MMP-9/TIMP-1 oranlarını ve bu parametrelerin OKB'nin şiddetiyle ilişkisini değerlendirmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tipi ve Özellikleri

OKB'ye sahip çocuk ve ergen hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örnekleriyle MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini karşılaştırmayı amaçlayan bu çalışma deneysel çalışma özelliklerini taşımaktadır. Bu çalışma için 29.04.2020 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2012-KAEK-20 numaralı protokol ile onay alındı. Ayrıca çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü 5569 numaralı tez projesi olarak desteklenmiştir.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar ve kontrol grubuna K-SADS uygulanıp, hasta grubuna OKB tanısı konulurken diğer hastalıklar dışlanmış olup, kontrol grubunda ise bütün hastalıklar dışlanmıştır. 29 hasta grubu, 29 kontrol grubu cinsiyet ve yaş parametreleri açısından eşleştirilmiştir.

Polikliniğe gelen hastaların ve kontrol grubunun velilerine onam formu ve sosyodemografik veri formu, hasta grubuna stroop testi, çocuk depresyon ölçeği, Maudsley obsesif-kompulsif soru listesi ölçeği, Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği ve çocukluk çağı kaygı bozuklukları öz bildirim ölçeği çocuk formu (SCARED), kontrol grubuna ise çocuk depresyon ölçeği ve çocukluk çağı kaygı bozuklukları öz bildirim ölçeği çocuk formu (SCARED) verilmiştir.

Gelen hasta ve kontrol gruplarından kan alınıp, biyokimya tüpüne konulup 20 dakika bekletilmiştir. Sonrasında biyokimya laboratuvarına götürülüp 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj edilen örnekler eppendorf tüplerine konulup, çalışılana kadar -80 C de bekletilmiştir.

3.2 Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

- ☐ 8-18 yaş aralığında olmak
- ☐ DSM-5 kriterlerine göre OKB tanısı almak, K-SADS la hasta grubunda diğer hastalıklar ve kontrol grubunda psikiyatrik patolojisi olmayanlar
- ☐ Okuduğunu anlayacak düzeyde okuma-yazma bilmek
- ☐ Velilerin onamını almak, çocuk ve ergenlerin gönüllü olması

3.3 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

- ☐ Bilişsel Gelişim Geriliği olanlar
- ☐ Aktif psikotik bozukluk öyküsü olanlar
- ☐ Kişilik ya da mental durumu etkileyecek organik ya da sistemik bir rahatsızlığı olanlar
- ☐ Alkol-madde kullanım bozukluğu olanlar
- ☐ Ağır kafa travması öyküsü olanlar

3.4 Veri Toplama Araçları

3.3.1 Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Hasta ve kontrol gruplarının ailesini bilgilendirmek ve rızalarını almak amacıyla oluşturulmuş form.

3.3.1 Sosyodemografi Veri Formu

Bu form hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerini; gruplardaki çocuk ve ergenlerin yaşını, cinsiyetini, anne ve babalarının eğitim durumlarını, anne-babanın evlilik durumları, ailede ruhsal hastalığın olup olmadığı, düzenli ilaç kullanımı olup olmadığı hakkında bilgileri içerir.

3.3.2 Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği (YBOKÖ)

Goodman ve arkadaşları tarafından geliştirilerek, obsesif kompülsif bulguların çeşitlerini ve şiddetini, kişide oluşturduğu rahatsızlık düzeyini, kişinin hastalığa dair içgörü düzeyini ve hastalığın seyrini değerlendiren 19 maddelik sorulardan oluşan bir ölçektir. Ayrıca bulgu dağılımını değerlendirmeye yönelik belirti kontrol listesi de ölçeğin yanında yer almaktadır. (126). Her sorunun puanı 0 - 4 arasında olup, toplam puan yalnızca ilk 10 madde kullanılarak hesaplanmaktadır. Ölçek görüşmeci tarafından uygulanır. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Karamustafalıoğlu ve ark. ve Tek ve ark. tarafından yapılmıştır(124,125).

3.3.3 Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi

OKB'yi derecelendirmek üzere Hodgson ve Rachman tarafından geliştirilmiş ölçeğin aslı 30 maddeden oluşmaktadır(127). Ölçeğin Türkçe formunun uyarlaması Erol ve Savaş tarafından yapılmıştır(128). Ölçekte, temizlik, kontrol etme, kuşku ve yavaşlık olmak üzere dört bölüm bulunmaktadır. Ölçeğin Türkçe formuna yedi madde daha eklenmiş ve ruminasyon alt bölümü olarak yeni bir alt bölüm tanımlanmıştır. Ölçekten alınabilecek en yüksek skor 37 puandır. Ölçeğin Türkçe formunun güvenilirlik çalışmasında, Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı tüm ölçek için .86, alt ölçekler için ise .61-.65 arasında bulunmuştur. Ölçekten alınan puanların artması semptomların şiddetinin de arttığı anlamına gelmektedir.

3.4.5 Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği (The Screen for Child AnxietyRelated Emotional Disorders SCARED)

Birmaher B ve ark. tarafından 1997 yılında oluşturulan SCARED çocuğun anksiyetesini değerlendiren 41 maddeden oluşmaktadır(129). 2003 yılında Çakmakçı FK. tarafından ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. (130). Her madde, belirtinin şiddetine göre değerlendirilir ve 0-2 arasında puan alır. Toplam puan ve beş ayrı alan puanı elde edilir.

Toplam puan eşik değeri 25 olarak önerilmekte ve bu durumun bir anksiyete bozukluğunu gösterebileceği düşünülmektedir. Her bir alan farklı bir anksiyete bozukluğuna işaret eder. Her biri ayrı hesaplanan beş alan puanının kendi eşik değeri vardır ve hesaplanması sırasıyla şöyledir:

Panik bozukluk ve somatik belirtiler için: 1, 6, 9, 12, 15, 18, 19, 22, 24, 27, 30, 34 ve 38. maddenin toplam puanı 7 ve üzeri;

Yaygın anksiyete bozukluğu için: 5, 7, 14, 21, 23, 28, 33, 35 ve 37. maddenin toplam puanı 9 ve üzeri;

Ayrılık anksiyetesi bozukluğu için: 4, 8, 13, 16, 20, 25, 29 ve 31. maddenin toplam puanı 5 ve üzeri;

Sosyal anksiyete bozukluğu için: 3, 10, 26, 32, 39, 40 ve 41. maddenin toplam puanı 8 ve üzeri;

Okul fobisi için ise: 2, 11, 17 ve 36. maddenin toplam puanı 3 ve üzeridir.

3.4.6 Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (KOVACS Depresyon Envanteri)

6-17 yaş çocuklarına uygulanabilen, bir kendini değerlendirme ölçeği olan bu ölçek, çocuğa okunarak veya çocuk tarafından okunarak, son iki hafta için kendisine en uygun cümleyi seçme suretiyle doldurulur. Ölçek 27 maddeden oluşmakta olup, her madde için üç seçenek yer alır.

Her madde, belirtinin şiddetine göre 0-2 puan arasında bir puan alır. Maksimum 54 puandır. Alınan puan ne kadar yüksekse, depresyonun şiddeti o kadar yüksek demektir. Kesim puanı 19 olarak belirlenmiştir(131). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Öy B tarafından yapılmış ve patoloji için kesin puanı 19 puan olarak belirlenmiştir.(132).

3.4.7 Stroop Testi

1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir. Bu test bağlamında kelimenin yazımında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı olmadığında Stroop etkisi olarak adlandırılan bu durum testin temelini oluşturmaktadır. Stroop bozucu etki olarak bilinen bu durum renk adlarını söylemenin renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun süreli olmasından ileri gelmektedir.

Kişinin rengi söylemeye odaklandığı durumlarda, eş zamanlı olarak renk ismini okuma eğiliminden dolayı Stroop etkisinin ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Okuma eğilimine rağmen renk söyleyebilme, davranışı kaydırma kabiliyeti, esneklik ve dikkat gerektirmektedir(133).

Stroop testinin farklı renkte basılmış renk isimlerinin okunması esasına dayanan farklı çeşitleri bulunmaktadır(134,135). Bilnot bataryası dahilinde Stroop testinin Türkçe formu 5 madde 10 sıradan oluşan Stroop testinin orijinali ile 4 madde 6 sıradan oluşan Victoria formunun birleşiminden oluşmaktadır. Temel Bilimler Araştırma Grubunun (TBAG) desteklerinden dolayı Stroop Testi TBAG formu adı verilmiştir. Stroop TBAG’da Victoria formunda kullanılan renkler kullanılarak mavi, sarı, yeşil ve kırmızı renkler ve isimleri kullanılmıştır(136)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

. İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS(Statistical Package for social Sciences) for Windows 20.0” programıyla değerlendirildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunda parametrik değerlerin karşılaştırmasında Student’s t testi, nonparametrik değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubundaki devamlı verilerin birbiri ile ilişkisini değerlendirmek Spearman bağıntı analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik veriler:

Bu çalışmaya katılan olguların demografik bilgileri Tablo 4.1’de sunulmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Yine hasta grubu ile kontrol grubu arasında anne - baba eğitim durumu, anne – baba birlikteliği, yaşadıkları yerler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. %48,3 (n=14)’ü ilköğretim, %31 (n=9)’i lise,%20,7 (n=6)’si üniversite mezunuyken, kontrol grubunda yer alan annelerin eğitim durumu ise %31 (n=9)’i ilköğretim,%31 (n=9)’i lise, %37,9 (n=11)’u üniversite mezunuydu. Hasta grubunda yer alan babaların eğitim durumu %34,5 (n=10)’i ilköğretim,%37,9 (n=11)’u lise, %27,6 (n=8)’sı üniversite mezunuyken; kontrol grubunda yer alan babaların %27,6 (n=8)’sı ilköğretim, %27,6 (n=8)’sı lise, %44,38 (n=13)’i üniversite mezunuydu. Hasta grubunda yer alan anne-babaların %93,1 (n=27)’i birlikte, %6,9 (n=2)’u ayrıyken, kontrol grubundaki anne-babaların %82,8 (n=24)’i birlikte ,%17,2 (n=5)’si ayrıydı. Hasta grubunda yer alanların %75,9 (n=22)’u kentsel bölgede, %24,1 (n=7)’i kırsal bölgede yaşarken; kontrol grubunda yer alanların %93,1 (n=27)’i kentsel bölgede , % 6,9 (n=2)’u kırsal bölgede yaşamaktadır.

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında ailede ruhsal hastalığa sahip olma açısından, ailede ruhsal hastalık hasta grubunda daha fazla görülmüştür($p<0,05$).

Tablo 3:Sosyodemografik Özellikler

	Hasta(n:29)	Kontrol(n:29)	P değeri
Yaş	14.44±2.39	14.44±2.41	1,00*
Cinsiyet			
Kız	19(%65.5)	20(%69.0)	0.780*
Erkek	10(%34.5)	9(%31.0)	
Anne eğitimi			
İlköğretim	14(%48.3)	9(%31.0)	0.278*
Lise	9(%31.0)	9(%31.0)	
Üniversite	6(%20.7)	11(%37.9)	
Baba eğitimi			
İlköğretim	10(%34.5)	8(%27.6)	0.389*
Lise	11(%37.9)	8(%27.6)	
Üniversite	8(%27.6)	13(%44.38)	
Yaşadığı yer			
Kentsel	22(%75.9)	27(%93.1)	0.070*
Kırsal	7(%24.1)	2(%6.9)	
Anne-baba birlikteliği			
Beraber	27(%93.1)	24(%82.8)	0.227*
Ayrı	2(%6.9)	5(%17.2)	
Ailede Ruhsal Hastalık			
Var	10(%34.5)	1(%3.4)	0.003*
Yok	19(%65.5)	28(%86.6)	

*Student's t testi

Tablo 4:Ölçeklerin Anlamlılık Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

	Hasta(n:29)	Kontrol(n:29)	p değeri
Depresyon ölçeği	17,20±8,13	11,55±5,69	0,003*
MMP9	636,39±265,44	599,13±106,35	0,234*
TIMP1	196,53±90,23	192,25±110,47	0,451*
MMP9/TIMP1	3,35±0,803	3,62±1,098	0,122*
SCARED TOPLAM	39,31±15,88	19,65±13,68	<0,001*

**Mann-Whitney U testi*

Grupların depresyon düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubunu depresyon ölçek puanları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Grupların anksiyete düzeylerini karşılaştırıldığında; hasta grubunun anksiyete ölçek puanları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Grupların MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranları karşılaştırıldığında; hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 5:İlaç Kullanan OKB'li Çocuk Ve Ergenlerle İlaç Kullanmayan OKB'li Çocuk ve Ergenlerde MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	İlaç Kullanan OKB hastası (n:20)	İlk tanı İlaçsız Takip Edilen OKB Hastası (n:9)	p değeri
MMP-9	621,89±264,97	668,62±279,59	0,671*
TIMP-1	192,94±95,14	204,50±83,02	0,572*
MMP-9/TIMP-1	3,37±0,86	3,23±0,53	0,850*

**Mann-Whitney U testi*

Hasta grubunda 20 hasta OKB nedeniyle ilaç kullanmaktaydı.9 hasta ise yeni tanı konulan henüz ilaç başlanmamış hastalardı. Hasta grubu ilaç alan ve almayanlar olarak iki gruba bölünüp değerlendirildiğinde, ilaç kullananlar ve kullanmayanlar arasında MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 6: Korelasyonların Karşılaştırılması

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1	YAŞ	1,00 0	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	MMP-9	,076	1,00 0	-	-	-	-	-	-	-	
3	TIMP-1	,303	,732 **	1,000	-	-	-	-	-	-	
4	MMP9/ TIMP1	-,433 *	,097	-	-			-	-	-	
5	SCARED	,484 **	-,043	-,032	-,147	1,000	-	-	-	-	
6	DEPRESYON	,495 **	,004	-,005	-,112	,619* *	1,000	-	-	-	
7	MOKSL	,336	-,111	-,106	-,089	,667* *	,639* *	1,000	-	-	
8	YBOKÖ-O	,108	-,039	-,011	-,045	,195	,039	-,089	1,000	-	
9	YBOKÖ-K	,218	,036	-,023	,061	,363	,120	,076	,756* *	1	

*Spearman korelasyon analizi *p<0.05 **p<0.001*

MOKSL Maudsley Ölçek Puanı

YBOKÖ-O Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği Obsesyon Puanı

YBOKÖ-K Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği Kompulsiyon Puanı

Tablo 4.2’deki veriler birbiriyle karşılaştırıldığında;

- MMP-9 arttıkça TIMP-1 ‘in arttığı,
- Yaş arttıkça MMP-9/TIMP-1 oranının azaldığı,
- Yaş arttıkça anksiyete puanının arttığı,
- Yaş arttıkça depresyon puanının arttığı,
- Anksiyete puanı arttıkça depresyon puanın arttığı,
- Maudsley Obsesyon-Kompulsiyon ölçeğindeki puan arttıkça, depresyon ve anksiyete puanın arttığı
- Yale Brown ölçeğinde obsesyon puanı arttıkça kompulsiyon puanının da arttığı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada OKB'li çocuk ve ergenlerde serum MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık. Çalışmamızda yapılan istatistiksel analizler sonucunda OKB'si olan hastalar ve kontrol grubu arasında, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yaptığımız çalışma literatür araştırmamıza göre çocuk ve ergenlerde OKB'de MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini ve ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

Matrix Metalloproteinazlar(MMP) ekstraselüler matrixte majör modülatör olup, hücre adezyon molekülleri, nörotrofinler ve sitokinleri sağlamaktadırlar. Tissue inhibitör metalloproteinazlar (TIMP) ise MMP etkilerini inhibe etmektedirler. Hasar sonucu MMP-9 ve TIMP-1 arasında dengesizlik oluşması durumunda, çeşitli yapısal ve nörokimyasal değişiklikler oluşabilmektedir. Bu süreçler de artan eksitasyona ve nöronal dolaşımda değişikliklere yol açabilmektedir(3). Ayrıca nöroenez, nöroplastisite, immun cevap ve nöroinflamasyonda rol oynamaktadır(138).

MMP-9'un beyindeki patolojilere etki mekanizması bağışıklık ve inflamasyon tepkilerine katılımı olabilir. MMP-9'un çeşitli işleme ve aktive etme yeteneği ile ilgili sitokinler kemokinler yanı sıra lökositlerin beyine ekstrasvazasyonunu kolaylaştırarak kan beyin bariyerinin bozulmasına sebep olur.

Ortaya çıkan başka bir olasılık MMP-9'un sinaptik plasisite üzerindeki rolüdür. MMP-9'un bu nedenlerle tek başına veya TIMP-1, BDNF gibi moleküllerle beraber hem teşhisde hem de tedavinin takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür(137).

Erişkin hastalarda serum MMP-9 düzeyi ile ilişkili olarak şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk, demans, Alzheimer gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta çalışmalar yapılmıştır(4).

2010 yılında yaş ortalaması 53,2 olan 245 depresyon hastası ile yapılan bir çalışmada MMP-9'un depresyon ile bir ilişkisi olduğu ve bir plazma protein biyobelirteç olarak kullanılabileceği çalışmalarda gözlemlenmiştir(143).

2009 yılında Jasnusz K. Rybakowski ve arkadaşlarının yaptığı 432 şizofreni hastası ve 558 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada MMP-9 geninin şizofrenide patojenik bir role sahip olabileceği bulunmuştur(144). Gene Jasnusz K. Rybakowski ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada bipolar bozukluğu olan depresyon dönemindeki hastalarda MMP-9 düzeyleri artmış, bu fenomeni bipolar bozukluğun evrenlenmesi için olası bir biyokimyasal belirteç olarak gösterilebileceği belirtilmiştir(145). 2016 yılında yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan 112 hasta grubu ve 80 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, bipolar bozukluğu olan hasta grubunda MMP-9 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur(146).

Literatürde çocuk ve ergenlerle yapılan çalışmalar da mevcuttur. 2015 yılında yapılan çalışmada DEHB tanısı olan erkek çocuklarında artan MMP-9 serum düzeylerinin, klinik dürtüsellik alanı ile ilişkili olduğu bulunmuştur(5). 2020 yılında yapılan bir çalışmada da DEHB'li hastalarda MMP-9'un önemli ölçüde yüksek olduğu; hem DEHB şiddeti hem de bilişsel işlevler ile ilişkili olduğu düşünülmüştür(138). Yapılan bir kohort çalışmasında 331 OSB olgusu ve cinsiyet, doğum yılı açısından eşleştirilmiş 698 kontrol grubundan alınmış amniyon sıvılarındaki MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmış, OSB'li grubun amniyon sıvılarında MMP-9 düzeyi daha yüksek bulunmuştur(139).

Yaptığımız çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum MMP-9,TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranları ve OKB'nin şiddeti arasında anlam bir fark bulunamamıştır. Bunu hasta grubunda yer alan OKB'li çocuk ve ergenlerin SSRI ve antipsikotik kullanımının etkileyebileceği düşünülebilir. Bu sonuca neden olarak, OKB grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun SSRI, antipsikotik veya SSRI ve antipsikotiği birlikte kullandığından ve bu ilaçların anti-inflamatuvar etkileri olduğundan dolayı olabileceği düşünüyoruz.

2019 yılında yapılan bir meta-analizde 822 depresyon hastasının olduğu 22 uygun çalışma meta-analize dahil edilmiştir. Mevcut inceleme ve meta-analiz, MDB için SSRI tedavisinin orta derecede immünomodülatör etkilerine işaret etmektedir; bu, SSRI'ların terapötik etkilerinin bir kısmını anti-inflamatuar özelliklerine borçlu olabileceğini düşündürmektedir(140). 2018'de de yayınlanan bir derlemede de SSRI ve SNRI'ların olası antiinflamatuar etkileri üzerinde durulmaktadır(141). 2013 yılında yayınlanan bir metanalizde ise antipsikotik tedavinin interlökin-2 reseptörünün plazma seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını ve interlökin-1 β ve interferon-y'nin plazma seviyelerini azalttığını gösteren 23 çalışma (toplam 762 olgu) elde edilmiştir. Meta-analize göre bu sonuçlar, antipsikotiklerin şizofrenide anti-inflamatuar etkilerinin olduğu gösterilmiştir(142).

Çalışmamızda hasta grubunda depresyon ve anksiyete puanları kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Bu durum beklenen bir bulgu olup depresyon ve anksiyete bozuklukluğunun OKB ye çok sık eşlik ettiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarının 2/3'ünde genellikle anksiyete bozukları ve depresif bozukluklar olmak üzere en az bir psikiyatrik rahatsızlığın bulunduğu gösterilmiştir(147). Yine yapılan bir çalışmada majör depresyon ve distimi olmak üzere komorbid depresif bozukluklarla ve anksiyete bozukluklarıyla anlamlı ölçüde ilişkiliydi(148).

Bu çalışma OKB tanısı alan çocuk ve ergenlerde MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini araştıran ilk çalışma olmakla birlikte çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğunu ilaç kullanan hastalar oluşturmaktaydı bu yüzden henüz ilaç tedavisi başlanmamış hasta sayısı daha azdı. Bu durum çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ayrıca hastalara nöropsikolojik test olarak yalnızca Stroop testi uygulanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

1. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum MMP-9 düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Hasta grubu ile kontrol grubunun serum TIMP-1 düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup anlamlı fark bulunmamıştır.
3. Hasta grubu ile kontrol grubunun MMP-9/TIMP-1 oranları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
4. Hasta grubu ile kontrol grubunun anksiyete ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.
5. Hasta grubu ile kontrol grubunun depresyon ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Sonuç olarak; son yıllarda biyobelirteçler birçok hastalıkta kullanıldığı gibi psikiyatrik hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır ve çalışmalara bu yönde hız verilmiştir. Serum MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri birçok psikiyatrik patolojide incelenmiş hatta DEHB gibi nörogelişimsel bazı bozukluklarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OKB için yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürdeki ilk MMP-9,TIMP-1 ve OKB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma olduğu için daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Bu çalışmada, OKB'li çocuk ve ergenlerde serum MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı bölümüne başvuran OKB hastalığı olan çocuklar, ebeveynlerinin onamı alınarak dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak; cinsiyet ve yaş açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş çocukların yine ebeveynlerinden onam alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Sosyodemografik özellikleri, anne-baba eğitim durumu, anne-babanın birliktelik ayrılık durumunu saptamak için sosyodemografik veri formu, OKB'nin olup olmadığını ve şiddetini belirlemek için Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi ve Yale-Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Soru Ölçeği, kognitif işlemleri değerlendirmek için Stroop Testi, anksiyete düzeylerini belirlemek için SCARED ve depresyon düzeylerini belirlemek için Çocuklar için Depresyon Ölçeği (KOVACS) kullanılmıştır. Polikliğine başvuran hasta ve kontrol grubuna K-SADS uygulanmıştır.

Yapılan çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında serum MMP-9, TIMP-1 düzeyleri ve MMP-9/TIMP-1 oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak MMP-9, TIMP-1 ve OKB arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olduğu için daha birçok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, MMP9, TIMP1, MMP9/TIMP1

8. ABSTRACT

In this study, it was aimed to investigate serum MMP-9 and TIMP-1 levels in children and adolescents with OCD.

Children with OCD who applied to Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Child and Adolescent Psychiatry were included in the study with the consent of their parents. As the control group; Children who were matched with the patient group in terms of gender and age were included in the study after obtaining the consent of their parents. Sociodemographic data form to determine sociodemographic characteristics, education level of parents, separation status of parents, Maudsley Obsessive-Compulsive Questionnaire and Yale-Brown Obsession and Compulsion Questionnaire to assess presence and severity of OCD, to assess cognitive processes The Stroop Test was used to determine anxiety levels, SCARED and the Children's Depression Scale (KOVACS) to determine depression levels. K-SADS was applied to the patient and control group who applied to the polyclinic.

In the study, no statistically significant difference was found between the serum MMP-9, TIMP-1 levels and MMP-9/TIMP-1 ratios between the patient and control groups.

In conclusion, more research is needed as it is the first study to examine the relationship between MMP-9, TIMP-1 and OCD.

Key words: Obsessive Compulsive Disorder, MMP9,TIMP1,MMP9/TIMP1

9. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: American Psychiatric Association Washington, DC.
2. Sivri RÇ, Bilgiç A, Kılınç İ. Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *European child & adolescent psychiatry*. 2018;27(8):977-84.
3. Mizoguchi H, Yamada K. Roles of matrix metalloproteinases and their targets in epileptogenesis and seizures. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2013;11(2):45.
4. Yamamori H, Hashimoto R, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, et al. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neuroscience letters*. 2013;556:37-41.
5. Kadziela-Olech H, Cichocki P, Chwiesko J, Konstantynowicz J, Braszko JJ. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and severity of symptoms in boys with attention deficit hyperactivity disorder ADHD/hyperkinetic disorder HKD. *European child & adolescent psychiatry*. 2015;24(1):55-63.
6. Abramowitz JS, Reuman L. Obsessive compulsive disorder. *Encyclopedia of personality and individual differences*. 2020:3304-6.
7. Hollander E, Stein DJ, Kwon JH, Rowland C, Wong CM, Broatch J, et al. Psychosocial function and economic costs of obsessive-compulsive disorder. *CNS spectrums*. 1997;2(10):16-25.
8. S. F. Collected Papers:Authorized translation under the supervision of Joan Riviere1959.
9. Ruh Sağlığı Hastalıkları,Obsesif Kompulsif Bozukluk. Ankara:Ankara Üniversitesi Basımevi. 2014:125-30.
10. Rollin HR. Psychiatry in Britain one hundred years ago. *The British Journal of Psychiatry*. 2003;183(4):292-8.
11. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE. Obsessive-compulsive disorders: Theory and management: Year Book Medical Pub; 1990.
12. Özerdem A. Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Psikoz Üzerine Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 1998;1(2):98-102.
13. Bayraktar D. Obsesif Kompulsif Bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*. 1997:25-32.
14. Mancebo MC, Eisen JL, Grant JE, Rasmussen SA. Obsessive compulsive personality disorder and obsessive compulsive disorder: clinical characteristics, diagnostic difficulties, and treatment. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2005;17(4):197-204.

15. Whitaker A, Johnson J, Shaffer D, Rapoport JL, Kalikow K, Walsh BT, et al. Uncommon troubles in young people:: Prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Archives of general psychiatry*. 1990;47(5):487-96.
16. Birliği AP. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR): Hekimler Yayın Birliği: Ankara; 2000.
17. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan çeviren Köroğlu E: Hekimler Yayın Birliği, Ankara; 2013.
18. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(12):1094-9.
19. Murray CJ. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. *Global burden of disease and injury series*. 1990.
20. Nakatani E, Krebs G, Micali N, Turner C, Heyman I, Mataix-Cols D. Children with very early onset obsessive-compulsive disorder: Clinical features and treatment outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011;52(12):1261-8.
21. Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, et al. Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998;37(4):420-7.
22. Zohar AH. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 1999;8(3):445-60.
23. VA SBaS. 11 ed: Ankara:Güneş Kitapevi; 2016.
24. Nestad G, Samuels JF, Romanoski AJ, Folstein M, McHugh P. Obsessions and compulsions in the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1994;89(4):219-24.
25. Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Rahgozar M, Noorbala AA, Davidian H, Afzali HM, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in Iran. *BMC psychiatry*. 2004;4(1):1-8.
26. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *Journal of psychiatric research*. 2004;38(4):403-11.
27. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(11):2384-93.
28. Himle JA, Chatters LM, Taylor RJ, Nguyen A. The relationship between obsessive-compulsive disorder and religious faith: Clinical characteristics and implications for treatment. *Psychology of Religion and Spirituality*. 2011;3(4):241.
29. Mathews CA, Nievergelt CM, Azzam A, Garrido H, Chavira DA, Wessel J, et al. Heritability and clinical features of multigenerational families with

- obsessive-compulsive disorder and hoarding. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144(2):174-82.
30. Group OCCW. Cognitive assessment of obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 1997;35(7):667-81.
 31. Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2010;12(2):149.
 32. Demet MM. Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik psikofarmakoloji bülteni*. 2005;15(1):45-52.
 33. Sadock B. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8 th sub ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
 34. Hollander E, Braun A, Simeon D. Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depression and anxiety*. 2008;25(4):317-29.
 35. N Y. 4 ed: Ankara:Akademisyen Kitapevi; 2014.
 36. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. 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):399-419.
 37. Tonkonogy J, Barreira P. Obsessive-compulsive disorder and caudate-frontal lesion. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*. 1989.
 38. Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M. Drug treatment of canine acral lick: an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(7):517-21.
 39. Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(9):739-44.
 40. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*. 2002;360(9330):397-405.
 41. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(1):46-52.
 42. Fitzgerald KD, Welsh RC, Stern ER, Angstadt M, Hanna GL, Abelson JL, et al. Developmental alterations of frontal-striatal-thalamic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(9):938-48. e3.
 43. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(3):525-49.
 44. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2000;23(3):563-86.
 45. Abramovitch A, Mittelman A, Henin A, Geller D. Neuroimaging and neuropsychological findings in pediatric obsessive-compulsive disorder: a review and developmental considerations. *Neuropsychiatry*. 2012;2(4):313.
 46. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2004;132(1):69-79.

47. Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 1988.
48. Parmar A, Sarkar S. Neuroimaging studies in obsessive compulsive disorder: a narrative review. *Indian journal of psychological medicine*. 2016;38(5):386-94.
49. Del Casale A, Kotzalidis G, Rapinesi C, Serata D, Ambrosi E, Simonetti A, et al. Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2011;64(2):61-85.
50. Frydman I, de Salles Andrade JB, Vigne P, Fontenelle LF. Can neuroimaging provide reliable biomarkers for obsessive-compulsive disorder? A narrative review. *Current psychiatry reports*. 2016;18(10):1-8.
51. Marazziti D, Mucci F, Fontenelle LF. Immune system and obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;93:39-44.
52. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*. 2005;116(1):56-60.
53. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(2):264-71.
54. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut*. 2012;2(2):113.
55. Garvey MA, Giedd J, Swedo SE. Topical review: PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *Journal of Child Neurology*. 1998;13(9):413-23.
56. Dale RC. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2005;47(11):785-91.
57. Yaryura-Tobias J, Neziroglu F. The action of chlorimipramine in obsessive-compulsive neurosis: a pilot study. *Curr Ther Res*. 1975;17:111-6.
58. Soomro GM. Obsessive compulsive disorder. *BMJ clinical evidence*. 2012;2012.
59. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;18(3):162-214.
60. Hollander E, Kaplan A, Allen A, Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*. 2000;23(3):643-56.
61. Murphy D, Zohar J, Benkelfat C, Pato M, Pigott T, Insel T. Obsessive—compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioural disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 1989;155(S8):15-24.
62. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive—compulsive spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2000;47(4):296-304.
63. Ducasse D, Boyer L, Michel P, Loundou A, Macgregor A, Micoulaud-Franchi J-A, et al. D2 and D3 dopamine receptor affinity predicts effectiveness of antipsychotic drugs in obsessive-compulsive disorders: a metaregression analysis. *Psychopharmacology*. 2014;231(18):3765-70.

64. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacology & therapeutics*. 2011;132(3):314-32.
65. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(9):1735-40.
66. Topçuoğlu V. Obsesif kompulsif bozuklukta psikanalitik görüşler. *Klinik psikiyatri*. 2003;6(1):46-50.
67. Tükel R DM. Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınlar. 2017:21-62.
68. Mowrer O. Learning theory and behavior. 1960.
69. Franklin ME, Foa EB. Obsessive-compulsive disorder. 2008.
70. Obsessive-Compulsive Disorder: Etiology, Phenomenology, and Treatment, in *The Etiology of Obsessive-Compulsive Disorder* 2015. 25-37 p.
71. Carr AT. Compulsive neurosis: a review of the literature. *Psychological bulletin*. 1974;81(5):311.
72. Salkovskis PM. Obsessional-compulsive problems: A cognitive-behavioural analysis. *Behaviour research and therapy*. 1985;23(5):571-83.
73. Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar. Başka Bir Tıbbi Duruma Bağlı Olarak Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları 2017:237-41.
74. Okasha A, Saad A, Khalil AH, El Dawla AS, Yehia N. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder: A transcultural study. *Comprehensive psychiatry*. 1994;35(3):191-7.
75. Juang YY, Liu CY. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder in Taiwan. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2001;55(6):623-7.
76. . ÖOaUA. Saplantı ve Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluklar. 13 ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2015.
77. Beşiroğlu L. Obsesif kompulsif bozuklukta fenomenoloji: tedavi yanıtı için önemli mi. *Psikiyatride Güncel*. 2014;4(3):221-9.
78. Tükel R, Polat A, Özdemir Ö, Aksüt D, Türksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2002;43(3):204-9.
79. Güleç C KE. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: HYB Yayıncılık; 1997.
80. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(12):1532-42.
81. Purdon C. Cognitive-behavioral treatment of repugnant obsessions. *Journal of clinical psychology*. 2004;60(11):1169-80.
82. Lee H-J, Kwon S-M. Two different types of obsession: autogenous obsessions and reactive obsessions. *Behaviour research and Therapy*. 2003;41(1):11-29.
83. Çuhadaroglu F. Dünya Sağlık Örgütü ICD-10 Ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırması. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını; 1993. 184-7 p.
84. Timpano KR, Rubenstein LM, Murphy DL. Phenomenological features and clinical impact of affective disorders in OCD: a focus on the bipolar disorder and OCD connection. *Depression and anxiety*. 2012;29(3):226-33.
85. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA, et al. Impact of age at onset and duration of illness on the expression of

- comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65(1):0-.
86. Denys D, Tenney N, van Megen HJ, de Geus F, Westenberg HG. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2004;80(2-3):155-62.
 87. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *The Journal of clinical psychiatry*. 1994;55:15-27; discussion 8.
 88. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1978-85.
 89. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*. 2010;15(1):53-63.
 90. Isomura K, Brander G, Chang Z, Kuja-Halkola R, Rück C, Hellner C, et al. Metabolic and cardiovascular complications in obsessive-compulsive disorder: a total population, sibling comparison study with long-term follow-up. *Biological psychiatry*. 2018;84(5):324-31.
 91. Demet MM. obsesif kompulsif bozuklukta etanılar ve tedavisi. *psikiyatride Güncel*. 2014.
 92. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *Journal of affective disorders*. 1997;46(1):15-23.
 93. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, et al. Episodic course in obsessive-compulsive disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1998;248(5):240-4.
 94. Ferentinos P, Preti A, Veroniki AA, Pitsalidis KG, Theofilidis AT, Antoniou A, et al. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of its prevalence. *Journal of affective disorders*. 2020;263:193-208.
 95. Rudy BM, May AC, Whiting SE, Davis III TE, Jenkins WS, Reuther ET. Differentiating among singular and comorbid obsessive-compulsive disorder and social phobia symptomology. *Cognitive behaviour therapy*. 2014;43(2):111-21.
 96. Sallet PC, De Alvarenga PG, Ferrão Y, de Mathis MA, Torres AR, Marques A, et al. Eating disorders in patients with obsessive-compulsive disorder: prevalence and clinical correlates. *International Journal of Eating Disorders*. 2010;43(4):315-25.
 97. Wu KD. Eating disorders and obsessive-compulsive disorder: A dimensional approach to purported relations. *Journal of Anxiety Disorders*. 2008;22(8):1412-20.
 98. Halmi KA, Tozzi F, Thornton LM, Crow S, Fichter MM, Kaplan AS, 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):371-4.
 99. Pallanti S, Grassi G, Cantisani A, Sarrecchia E, Pellegrini M. Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications. *Frontiers in psychiatry*. 2011;2:70.

100. Ricciardi JN, Baer L, Jenike MA, Fischer SC, Sholtz D, Buttolph ML. Changes in DSM-III—R Axis II diagnoses following treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 1992.
101. Baer L, Jenike MA, Ricciardi JN, Holland AD, Seymour RJ, Minichiello WE, et al. Standardized assessment of personality disorders in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47(9):826-30.
102. Turna J, Patterson B, Van Ameringen M. An update on the relationship between the gut microbiome and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Annals*. 2017;47(11):542-51.
103. KO K. Obsesif Kompulsif Bozukluk. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2010;1.
104. Association AP, Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. 2007.
105. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(11):1919-28.
106. DH. B. *Clinical Handbook of Psychological Disorders: A Step-by-Step Treatment Manual*. 5 ed. New York: The Guilford Press; 2014.
107. Batelaan NM, Bosman RC, Muntingh A, Scholten WD, Huijbregts KM, van Balkom AJ. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials. *bmj*. 2017;358.
108. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2012;16(2):77-84.
109. Varigonda AL, Jakubovski E, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: early treatment responses of selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2016;55(10):851-9. e2.
110. Issari Y, Jakubovski E, Bartley CA, Pittenger C, Bloch MH. Early onset of response with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2016;77(5):0-.
111. Sookman D. *Specialized cognitive behavior therapy for obsessive compulsive disorder: An expert clinician guidebook*: Routledge; 2015.
112. da Conceição Costa DL, Shavitt RG, Castro Cesar RC, Joaquim MA, Borcato S, Valério C, et al. Can early improvement be an indicator of treatment response in obsessive-compulsive disorder? Implications for early-treatment decision-making. *Journal of psychiatric research*. 2013;47(11):1700-7.
113. Greist JH, Bandelow B, Hollander E, Marazziti D, Montgomery SA, Nutt DJ, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS spectrums*. 2003;8(S1):7-16.

114. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive—compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 1999;37:S29-S52.
115. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(5):384-92.
116. Lodish HB, Berk A. A., Zipursky, SL, Matsudaira, P., Baltimore, D., Darnell, J. *Molecular cell biology*. 2000.
117. Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification. *The FASEB Journal*. 1998;12(12):1075-95.
118. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. 1993;2:431-523.
119. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003;253(1):269-85.
120. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research*. 2006;69(3):562-73.
121. Aksun SA, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *T Klin J Med Sci*. 2001;21:332-42.
122. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research*. 2003;92(8):827-39.
123. Beaudoux J-L, Giral P, Bruckert E, Foglietti M-J, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2004;42(2):121-31.
124. Tek C, Uluğ B, Rezaki BG, Tanrıverdi N, Mercan S, Demir B, et al. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1995;91(6):410-3.
125. Karamustafalıoğlu OK ÜA, Ulusoy M, Erkmén H. Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği Türkçe uyarlaması: Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı Savaş Ofset; 1993.
126. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, Use, and Reliability. *Archives of General Psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
127. Hodgson RJ, Rachman S. Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour research and therapy*. 1977;15(5):389-95.
128. Erol N, Savaşır I. Maudsley obsesif kompulsif soru listesi. XXIV Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bildiri Kitabı, Ankara, GATA Basımevi. 1988:107-14.
129. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED): Scale construction and psychometric characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(4):545-53.
130. Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. Yayınlanmamış tıpta uzmanlık tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Kocaeli. 2004.

131. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatrica: International Journal of Child & Adolescent Psychiatry*. 1981.
132. Oy B. Çocuklar için Depresyon Ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk. Psikiyatri Dergisi*. 1991;2:137-40.
133. Burke DM, Light LL. Memory and aging: The role of retrieval processes. *Psychological bulletin*. 1981;90(3):513.
134. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS. *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA; 2004.
135. Spreen O, Strauss E. Controlled oral word association (word fluency). A compendium of neuropsychological tests. 1991:219-27.
136. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2(2):75-88.
137. Vafadari B, Salamian A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *Journal of neurochemistry*. 2016;139:91-114.
138. Cicek AU, Isik CM, Bakir S, Ulger D, Sari SA, Bakir D, et al. Evidence supporting the role of telomerase, MMP-9, and SIRT1 in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Neural Transmission*. 2020;127(10):1409-18.
139. Abdallah MW, Pearce BD, Larsen N, Greaves-Lord K, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, et al. Amniotic fluid MMP-9 and neurotrophins in autism spectrum disorders: an exploratory study. *Autism Research*. 2012;5(6):428-33.
140. Wang L, Wang R, Liu L, Qiao D, Baldwin DS, Hou R. Effects of SSRIs on peripheral inflammatory markers in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*. 2019;79:24-38.
141. Gałęcki P, Mossakowska-Wójcik J, Talarowska M. The anti-inflammatory mechanism of antidepressants—SSRIs, SNRIs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;80:291-4.
142. Tourjman V, Kouassi É, Koué M-È, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2013;151(1-3):43-7.
143. Domenici E, Willé DR, Tozzi F, Prokopenko I, Miller S, McKeown A, et al. (2010) Plasma Protein Biomarkers for Depression and Schizophrenia by Multi Analyte Profiling of Case-Control Collections. *PLoS ONE* 5(2): e9166.
144. Janusz K, Rybakowski, Maria Skibinska, Pawel Kapelski, Leszek Kaczmarek, Joanna Hauser, Functional polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Volume 109, Issues 1–3, 2009, Pages 90-93.
145. Janusz K, Rybakowski, Agnieszka Remlinger-Molenda, Aleksandra Czech-Kucharska, Marlena Wojcicka, Michal Michalak, Jacek Losy, Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression, *Journal of Affective Disorders*, Volume 146, Issue 2, 2013, Pages 286-289.
146. Reininghaus, Eva Z. et al. "Extracellular matrix proteins matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) and soluble intercellular adhesion molecule 1

- (sICAM-1) and correlations with clinical staging in euthymic bipolar disorder." *Bipolar disorders* 18.2 (2016): 155-163.
147. Raşit Tükel, Aslıhan Polat, Özay Özdemir, Didem Aksüt, Nuray Türksoy, Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder, *Comprehensive Psychiatry*, Volume 43, Issue 3, 2002, Pages 204-209
148. Hasler, Gregor, et al. "Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity." *Psychiatry Research* 135. 2 (2005): 121-132
149. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. 2001. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)* 49;326-32.
150. Aksun SA, Özmen D , Bayindir O. 2001. Metalloproteinazlar, İnhibitörleri Ve İlişkili Fizyolojik Ve Patolojik Durumlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 21;332-42.



10.EKLER

EK -3: Çocuk Depresyon Ölçeği

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için bugün dahil son iki hafta içinde sizin durumunuza en uygun olan cümlelerin yanındaki numarayı daire içine alınız.

- A) 1. Kendimi arada sırada üzgün hissedirim. B) 1. İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek
2. Kendimi sık sık üzgün hissedirim. 2. İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim
3. Kendimi her zaman üzgün hissedirim. 3. İşlerim yolunda gidecek
- C) 1. İşlerimin çoğunu doğru yaparım. D) 1. Birçok şeyden hoşlanırım.
2. İşlerimin çoğunu yanlış yaparım. 2. Bazı şeylerden hoşlanırım.
3. İşlemini yanlış yaparım. 3. Hiç bir şeyden hoşlanmam
- E) 1. Her zaman kötü bir çocuğum. F) 1. Arada sırada başıma kötü birşeylerin geleceğini düşünüyorum
2. Çoğu zaman kötü bir çocuğum. 2. Sık sık başıma kötü birşeylerin geleceğini düşünürüm.
3. Arada sırada kötü bir çocuğum. 3. Başıma çok kötü şeyler geleceğinden eminim.
- G) 1. Kendimden nefret ederim. H) 1. Bütün kötü şeyler benim hatam.
2. Kendimi beğenmem. 2. Kötü şeylerin bazıları benim hatam.
3. Kendimi beğenirim. 3. Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.
- I) 1. Kendimi öldürmeyi düşünmem. İ) 1. Hergün içimden ağlamak gelir.
2. Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapmam. 2. Birçok günler içimden ağlamak gelir.
3. Kendimi öldürmeyi düşünüyorum. 3. Arada sırada içimden ağlamak gelir.
- J) 1. Herşey hergün beni sıkır. K) 1. İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
2. Herşey birçok gün beni sıkır. 2. Çoğu zaman insanlarla olmaktan hoşlanmam.
3. Herşey arada sırada beni sıkır. 3. Hiçbir zaman insanlarla olmaktan hoşlanmam.
- L) 1. Herhangi bir şey hakkında karar veremem. M) 1. Güzel/ yakışıklı sayılırım.
2. Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir. 2. Güzel / yakışıklı olmayan yanlarım var.
3. Herhangi bir şey hakkında kolayca karar veririm. 3. Çirkinim.
- N) 1. Ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım. O) 1. Her gece uyumakta zorluk çekerim.
2. Ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım. 2. Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
3. Ödevlerimi yapmak sorun değil. 3. Oldukça iyi uyurum.
- Ö) 1. Arada sırada kendimi yorgun hissedirim. P) 1. Hemen her gün canım yemek yemek istemez.
2. Birçok gün kendimi yorgun hissedirim. 2. Çoğu gün canım yemek yemek istemek.
3. Her zaman kendimi yorgun hissedirim. 3. Oldukça iyi yemek yerim.
- R) 1. Ağrı ve sızılardan endişe ederim. S) 1. Kendimi yalnız hissetmem.
2. Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim. 2. Çoğu zaman kendimi yalnız hissedirim.
3. Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim. 3. Her zaman kendimi yalnız hissedirim.
- Ş) 1. Okuldan hiç hoşlanmam. T) 1. Birçok arkadaşım var.
2. Arada sırada okuldan hoşlanırım. 2. Birçok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.
3. Çoğu zaman okuldan hoşlanırım. 3. Hiç arkadaşım yok
- U) 1. Okul başarım iyi. Ü) 1. Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
2. Okul başarım eskisi kadar iyi değil. 2. Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum
3. Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım. 3. Diğer çocuklar kadar iyiyim.
- V) 1. Kimse beni sevmez. Y) 1. Bana söyleneni genellikle yaparım.
2. Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim. 2. Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
3. Beni seven insanların olduğundan eminim. 3. Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.
- Z) 1. İnsanlarla iyi geçinirim.
2. İnsanlarla sık sık kavga ederim.
3. İnsanlarla her zaman kavga ederim.

Ek-6: Maudsley Obsesif-Kompulsif Soru Listesi Ölçeği**MOKÖ**

Aşağıdaki cümleleri dikkatle okuyunuz. Size uygunsa “DOĞRU”yu uygun değilse “YANLIŞ”ı işaretleyiniz. Lütfen soruların hepsini cevaplandırınız.

		DOĞRU	YANLIŞ
1.	Bana bir hastalık bulaşır korkusuyla herkesin kullandığı telefonları kullanmaktan kaçınırım.		
2.	Sık sık hoşla gitmeyen şeyler düşündür, onları zihnimden uzaklaştırmakta güçlük çekerim.		
3.	Dürüstliğe herkesten çok önem veririm.		
4.	İşleri zamanında bitiremediğim için çoğu kez geç kalırım.		
5.	Bir hayvana dokununca hastalık bulaşır diye kaygılanırım.		
6.	Sık sık havagazını, su musluklarını ve kapıları birkaç kez kontrol ederim.		
7.	Değişmez kurallarım vardır.		
8.	Aklıma takılan nahoş düşünceler hemen her gün beni rahatsız eder.		
9.	Kaza ile bir başkasına çarptığımda rahatsız olurum.		
10.	Her gün yaptığım basit günlük işlerden bile emin olamam.		
11.	Çocukken annem de babam da beni fazla sıkımadılar.		
12.	Bazı şeyleri tekrar tekrar yaptığım için işimde geri kaldığım oluyor.		
13.	Çok fazla sabun kullanırım.		
14.	Bana göre bazı sayılar son derece uğursuzdur.		
15.	Mektupları postalamadan önce onları tekrar tekrar kontrol ederim.		
16.	Sabahları giyinmek için uzun zaman harcarım.		
17.	Temizliğe aşırı düşkünüm.		
18.	Ayrıntılara gereğinden fazla dikkat ederim.		
19.	Pis tuvaletlere giremem.		
20.	Esas sorunum bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmemdir.		
21.	Mikrop kapmaktan ve hastalanmaktan korkar ve kaygılanırım.		
22.	Bazı şeyleri birden fazla kontrol ederim.		
23.	Günlük işlerimi belirli bir programa göre yaparım.		
24.	Paraya dokunduktan sonra ellerimi kirli hissedirim.		
25.	Alıştığım işi yaparken bile kaç kere yaptığımı sayarım.		
26.	Sabahları elimi yüzümü yıkamak çok zamanımı alır.		
27.	Çok miktarda mikrop öldürücü ilaç kullanırım.		
28.	Her gün bazı şeyleri tekrar tekrar kontrol etmek bana zaman kaybettirir.		
29.	Geceleri giyeceklerimi katlayıp asmak uzun zamanımı alır.		
30.	Dikkatle yaptığım bir işin bile tam doğru olup olmadığına emin olamam.		
31.	Kendimi toparlayamadığım için günler, haftalar, hatta aylarca hiçbir şeye el sürmediğim olur.		
32.	En büyük mücadelelerimi kendimle yaparım.		
33.	Çoğu zaman büyük bir hata ya da kötülük yaptığım duygusuna kapılırım.		
34.	Sık sık kendime birşeyleri dert edininim.		
35.	Önemsiz ufak şeylerde bile karar verip işe girişmeden önce durup düşünürüm.		
36.	Reklamlardaki ampuller gibi önemsiz şeyleri sayma alışkanlığım vardır.		
37.	Bazen önemsiz düşünceler aklıma takılır ve beni günlerce rahatsız eder.		

EK-4:

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

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

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



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ

ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.B.D.

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hasta adı ve soyadı:

Tarih:

Doküman Kodu:PS.FR.201	Yayın Tarihi:04.07.2019	Revizyon Tarihi:--	Revizyon No:00	Sayfa No/Sayısı:1/3																									
Gönderen 1)Kendileri 2)Eğitim kuruluğu 3)Psikiyatri 4)Özel Doktor 5)Adli Makam 6)Konsültasyon Yaşı: Kardeş Sayısı: Kaçınıcı Çocuk: Kendi cinsinden kardeş: Eğitimi: Annenin Eğitimi: Annenin işi: Annenin yaşı: Annede bedensel hastalık: Annede ruhsal hastalık: Babanın Eğitimi: Babanın işi: Babanın yaşı: Babada bedensel hastalık: Babada ruhsal hastalık: Alkol Kullanımı: Aile Durumu 1)Anne-baba birlikte 2)Boşanmış 3)Parçalanma 4)Anne-baba vefat Ailede Ruhsal Hastalık 1)Var 2)Yok	Aile Yapısı 1.Çekirdek aile 2.Geniş aile 3.Anne ile 4.Baba ile 5.Diğer Oturduğu Yer 1.Kentsel 2.Kırsal Aylık Gelir: Gebeliğin Seyri: Doğum Şekli: NSVY-C/S Doğum Komplikasyonu: Doğum Haftası 1.Prematüre 2.Miad Doğum Kilosu: Doğumdan Sonra İlk Durum 1.Normal 2.Morarma 3.Ağlama 4.Küvezde bakım Anne Sütü:ay Yürüme ayı (desteksiz): Konuşma ayı (Cümle ile): Tuvalet eğitimi (gece-gündüz): Bakan Kişi: 1.Anne 2.Baba 3.Anneanne-babaaanne 4.Bakıcı 5.Diğer Anneden ayrılık (6 hafta): Düzenli İlaç Kullanımı: 1.Var (.....) 2.Yok (.....)	Geçirdiği Önemli Hastalıklar <table><thead><tr><th>Organik Hastalık</th><th>Çocuk</th><th>Aile</th></tr></thead><tbody><tr><td>Tonsillektomi</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Adenoidektomi</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Alerji</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Otoimmün Hastalık</td><td></td><td></td></tr><tr><td>ARA</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Penisilin Profilaksisi</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kafa Travması</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Epilepsi/FK</td><td></td><td></td></tr></tbody></table> Menarş Yaşı: Sünnet Yaşı: Çocuğunuzu Döver misiniz? 1.Evet 2.Hayır Ne sıklıkla Kim tarafından: Ebeveyn Dayak yer mi? 1.Evet 2.Hayır Ne sıklıkla Kim tarafından: Uyku sorunu: İştah sorunu: Katkılı Gıda Tüketimi: Bir yılda ÜSYE sayısı: Not ortalaması: Ders Başarısı: Bu yıl: Geçen yıl: Okumaya ne zaman söktüğü: Akran ilişkileri: Günlük TV kullanım saati: Günlük İnternet /Bilgisayar: Kullanım Saati:	Organik Hastalık	Çocuk	Aile	Tonsillektomi			Adenoidektomi			Alerji			Otoimmün Hastalık			ARA			Penisilin Profilaksisi			Kafa Travması			Epilepsi/FK		
Organik Hastalık	Çocuk	Aile																											
Tonsillektomi																													
Adenoidektomi																													
Alerji																													
Otoimmün Hastalık																													
ARA																													
Penisilin Profilaksisi																													
Kafa Travması																													
Epilepsi/FK																													

Ek 6. Kaygı Bozuklukları Ölçeği Çocuk Formu
ÇOCUKLUK ÇAĞI KAYGI BOZUKLUKLARI ÖZBİLDİRİM ÖLÇEĞİ (KAY-BÖ)

ÇOCUK FORMU (8 yaş ve büyük)

SCARED(Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders)

İsim ve soyad:

Yaş:

Tarih:

Dosya no:

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe ("doğru değil ya da nadiren doğru", ya da "bazen ya da kısmen doğru" ya da "çok doğru ya da çoğu kez doğru" olduğuna) karar verin.

Şu anı ya da son 3 ayı göz önüne alarak sana en çok uyan seçeneğin altındaki kutuyu karalayın.

Bazı ifadeler seni ilgilendirmese de, mümkün olduğunca her ifade için bir yanıt verin.

	0 Doğru değil ya da nadiren doğru	1 Bazen ya da kısmen doğru	2 Çok doğru ya da çoğu kez doğru
1. Korktuğum zaman nefes almakta zorlanırım.	☐	☐	☐
2. Okulda başım ağrır.	☐	☐	☐
3. Fazla tanımadığım insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.	☐	☐	☐
4. Ev dışında bir yerde uyuduğumda korkarım.	☐	☐	☐
5. Diğer insanların beni sevip sevmediğinden endişe (kaygı) duyarım.	☐	☐	☐
6. Korktuğumda bayılacak gibi hissederim.	☐	☐	☐
7. Gerginim (huzursuzum) .	☐	☐	☐
8. Annem ya da babamı nereye gitseler izlerim.	☐	☐	☐

9. İnsanlar gergin (huzursuz) göründüğümü söyler.	☐	☐	☐
10. Fazla tanımadığım insanlarla birlikteyken kendimi gergin (huzursuz) hissederim.	☐	☐	☐
11. Okulda iken karnım ağrır.	☐	☒	☐
12. Korktuğumda delirecekmiş gibi hissederim.	☐	☐	☐
13. Yalnız uyumaktan korkarım.	☐	☐	☐
14. Diğer çocuklar kadar iyi olup olmadığımı beni endişelendirir (kaygılandırır).	☐	☐	☐
15. Korktuğumda çevremdekileri gerçek değilmiş gibi hissederim.	☐	☐	☐
16. Anneme ve babama kötü şeylerin olduğu kabuslar görürüm.	☐	☐	☐
17. Okula gitmek konusunda endişelenirim (kaygılanırım).	☐	☐	☐
18. Korktuğumda kalbim hızlı çarpar.	☐	☐	☐
19. Titremelerim olur.	☐	☐	☐
20. Başıma kötü şeylerin geldiği kabuslar görürüm.	☐	☐	☐
21. İşlerin benim için yolunda gidip gitmeyeceği konusunda endişe (kaygı) duyarım.	☐	☐	☐
22. Korktuğumda çok terlerim.	☐	☐	☐
23. Endişeli (kaygılı) biriyim.	☐	☐	☐
24. Hiç bir nedeni olmayan (sebepsiz) korkularım var.	☐	☐	☐
25. Evde yalnız kalmaktan korkarım.	☐	☐	☐
26. Fazla tanımadığım insanlarla konuşmakta zorlanırım.	☐	☐	☐
27. Korktuğum zaman boğulacakmış gibi hissederim.	☐	☐	☐
28. İnsanlar çok fazla endişelendiğimi (kaygılandığımı) söyler.	☐	☐	☐
29. Ailemden uzakta olmaktan hoşlanmam.	☐	☐	☐
30. Sıkıntı (ya da panik) atakları geçireceğimden korkarım.	☐	☐	☐
31. Annemin ve babamın başına kötü bir şeyler gelmesinden korkarım.	☐	☐	☐
32. Fazla tanımadığım insanlarla birlikteyken çekingen (utangaç) olurum.	☐	☐	☐

33. Gelecekte neler olacağı konusunda endişelenirim (kaygılanırım).	☐	☐	☐
34. Korktuğumda kusacakmış gibi hissederim.	☐	☐	☐
35. İşleri ne kadar iyi yaptığım konusunda endişelenirim (kaygılanırım).	☐	☐	☐
36. Okula gitmekten korkarım.	☐	☐	☐
37. Olmuş bitmiş şeyler için endişelenirim (kaygılanırım).	☐	☐	☐
38. Korktuğumda başım döner.	☐	☐	☐
39. Diğer çocuklarla veya yetişkinlerle beraberken ve onlar beni izlerken bir şeyler yapmam gerektiğinde (örneğin: sesli okumak, konuşmak, bir oyun oynamak) gergin (huzursuz) olurum.	☐	☐	☐
40. Bir partiye, eğlenceye (dansa) ya da fazla tanımadığım insanların olacağı herhangi bir yere gideceğim zaman gergin (huzursuz) olurum.	☐	☐	☐
41. Çekingen (utangaç) biriyim.	☐	☐	☐

33. Gelecekte neler olacağı konusunda endişelenirim (kaygılanırım).	☐	☐	☐
34. Korktuğumda kusacakmış gibi hissedirim.	☐	☐	☐
35. İşleri ne kadar iyi yaptığımı konusunda endişelenirim (kaygılanırım).	☐	☐	☐
36. Okula gitmekten korkarım.	☐	☐	☐
37. Olmuş bitmiş şeyler için endişelenirim (kaygılanırım).	☐	☐	☐
38. Korktuğumda başım döner.	☐	☐	☐
39. Diğer çocuklarla veya yetişkinlerle beraberken ve onlar beni izlerken bir şeyler yapmam gerektiğinde (örneğin: sesli okumak, konuşmak, bir oyun oynamak) gergin (huzursuz) olurum.	☐	☐	☐
40. Bir partiye, eğlenceye (dansa) ya da fazla tanımadığım insanların olacağı herhangi bir yere gideceğim zaman gergin (huzursuz) olurum.	☐	☐	☐
41. Çekingen (utangaç) biriyim.	☐	☐	☐



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.D.

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

Doküman Kodu:PS.FR.93	Yayın Tarihi:20.11.2009	Revizyon Tarihi:15.03.2018	Revizyon No:02	Sayfa No/Sayısı:1/6
-----------------------	-------------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Adı Soyadı : Uygulayıcının
Doğum Tarihi : / / Adı Soyadı :
Yaşı : Uygulama Tarihi : / /
Cinsiyeti : Uygulama Yeri :
Eğitim Düzeyi :

Bölüm I : Siyah Basılmış

Renk İsmi Okuma

M S K Y
Y M S K
Y K M S
K Y S M
S K Y M
K M S Y

Bölüm II : Renkli Basılmış

Renk İsmi Okuma

M S K Y
Y M S K
Y K M S
K Y S M
S K Y M
K M S Y

Bölüm III : Şekil Rengi Söyleme

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

Bölüm IV : Renk İsmi Olmayan

Kelime Rengi Söyleme

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

Bölüm V : Renk İsmi Olan

Kelime Rengi Söyleme

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K