

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
İNSULA HACİMLERİ VE KLİNİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevler YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murad ATMACA**

**ELAZIĞ
2018**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve becerilerini benden esirgemeyen aynı zamanda tez danışmanım olan ve tezimin oluşmasında her aşamada desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Murad ATMACA başta olmak üzere, değerli hocalarım Doç. Dr. Osman MERMİ, Doç. Dr. Sevda KORKMAZ, Yard. Doç. Dr. Mehmet Gürkan GÜROK ve Yard. Doç. Dr. Sema BAYKARA'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarım ve klinik personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim ve karşılaştığım tüm zorlukları birlikte aştığım aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tanı özellikleri iyi belirlenmiş, DSM-IV e göre anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılan, ancak DSM-V te ayrı bir başlık altında ele alınan ve üzerinde önemle durulmuş bir psikiyatrik bozukluktur. Son yıllarda obsesif kompulsif bozukluk hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, hastalığın belirleyici belirti ve bulguları ile ilişkili olması muhtemel anormallikler saptanmıştır. Bu çalışmada, obsesif kompulsif bozukluğunun etyopatogenezini daha iyi anlayabilmek için hastalarda insula volümü ve ilişkili parametrelerinin morfolometrik değişikliklerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta ile 13 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A), Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BCOS) ve SCID-I uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak insulanın volümetrik ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında insula volümleri açısından anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir.

İnsulanın hem hastalığın patofizyolojisi hem de klinik seyri ile ilişkisinin olabileceği söylenebilir. Bu bölgenin fonksiyonel özelliklerini inceleyen görüntüleme teknikleri ve bilişsel işlevleri inceleyen testlerin birlikte ele alındığı çalışmaların daha önemli ve verimli sonuçlara ulaşılmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, Volüm, İnsula, MRG

ABSTRACT

INSULA VOLUME IN PATIENT WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER AND RELATIONSHIP WITH THE CLINICAL VARIABILITIES

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a prevalent and disabled disorder which is categorized in Obsessive Compulsive and Related Disorders in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition. Recently, in neuroimaging studies, some abnormalities that may be related to the signs and symptoms of the disease have been shown. In this study; it has been aimed to investigate the morphometric alterations of insula in OCD patients for understanding the pathophysiology.

The study comprised 20 OCD patients who had applied to Firat University Hospital Department of Psychiatry as out- or in- patients and had been diagnosed with OCD according to the criteria of DSM-IV and 13 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, Hamilton Rating Scale for Depression(HAM-D) and the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A), Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(Y-BOCS) and SCID. The volumetric measurement of insula was performed on patients and control group by using MRI.

For the left and right insula volumes there were no differences between the patients and healthy controls.

This can be considered insula has a relationship with both pathophysiology and clinical course of the disease. Our study suggested that the investigations which use together the imaging technique that examine the functional qualifications of this area and the tests research the cognitive functions, make us to provide to reach more important and effective results.

Key Words: Obsessive-Compulsive Disorder, Volume, Insula, MRI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Tanım	2
1.1.4. Etiyoloji	6
1.1.4.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar	7
1.1.4.1.1. Psikanalitik Açından Obsesif Kompulsif Bozukluk	7
1.1.4.1.2. Bilişsel Davranışçı Kuram	7
1.1.4.2. Biyolojik Etkenler	8
1.1.4.2.1. Genetik Faktörler ve Aile çalışmaları	8
1.1.4.2.2. Nörokimyasal Faktörler	9
1.1.4.2.3. Nöroimmünoloji	10
1.1.4.2.4. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	10
1.1.5. Klinik	11
1.1.8. Ayırıcı tanı	15
1.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar (Komorbidite)	16
1.1.10. Tedavi	17
1.1.10.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Farmakolojik Tedavisi	18
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	21
2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	22

2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	22
2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I)	22
2.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	22
2.3. Uygulama	23
2.4. MRG İşlem ve Volümetrik Ölçüm	23
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	27
3. BULGULAR	28
3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri	28
3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun İnsula Volümleri	29
3.3. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri	29
4. TARTIŞMA	30
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	50

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. OKB'nin diğer psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısı	16
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	28
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun insula volümleri	29



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.	24
Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.	25
Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.	25
Şekil 4. Kesitlerden örnekler IV.	26
Şekil 5. Kesitlerden örnekler V.	26



KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: Anterior Cingulate Cortex
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BZ	: Benzodiyazepin
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DMPFC	: Dorsomedial Prefrontal Korteks
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
DSM-IV-TR	: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı
DSM-V	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
ECA	: Epidemiologic Catchment Area
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter- Adrenal aks
ICD	: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması)
MDB	: Major Depresif Bozukluk
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
OCD	: Obsesive-Compulsive Disorder
OFC/OFK	: Orbitofrontal korteks
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PTSB	: Posttravmatik stres bozukluğu
SCID-I	: DSM–IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Reuptake İnhibitörü
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSGİ	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü

TSA : Trisiklik Antidepresan
WHO : World Health Organization
YBCOS : Yale- Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği



1. GİRİŞ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), kronik seyirli olup işlevselliği önemli ölçüde etkileyen obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize bir bozukluktur. Obsesyon (takıntı) istemsiz olarak gelen, benliğe yabancı, istemli olarak zihinden uzaklaştırılamayan ve kişiyi huzursuz eden düşünce, imge ya da dürtülerdir. Kompulsiyon (zorlantı) ise çoğu kez obsesyonları rahatlatmak için istem dışı tekrar tekrar yapılan düşünsel eylem ya da davranıştır (1). OKB hastalığının başlangıç yaşıyla tedaviye başlanılan süre arasında uzun bir dönemin olması, işlevselliği oldukça olumsuz etkilemesi ve toplumda görülme sıklığının yüksek olması sebebiyle önemli bir rahatsızlıktır (2, 3).

Son zamanlarda OKB'nin tanınması ve tedavisi ile ilgili önemli değişiklikler saptanmış olmakla birlikte etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle frontol lob, bazal ganglionlar ve limbik sistemin OKB fizyopatogenezinde önemli olduğu bilinmektedir (4). Beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda orbitofrontal korteks başta olmak üzere bazal ganglionlar ve talamusun OKB ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (5). Ayrıca kaudat çekirdeklerin asimetrisinde kaybolma ve kaudat çekirdekte volüm değişiklikleri saptanmıştır (6, 7). Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) yöntemiyle talamus ve frontal bölgede kontrol grubuna göre kanlanmada artışın yanı sıra bazal ganglionlarda da kanlanmada değişiklikler olduğu gösterilmiştir (8, 9). Pozitron Emisyon Tomografisinde bazal ganglionlar ve orbitofrontal kortekste glikoz metabolizmasında artış saptanmıştır (10).

Obsesif kompulsif bozukluğunda daha önce yapılan beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda, hastalığın etyolojisi ile ilgili olabilecek beyin yapıları farklılıklarına rastlanmıştır. Bu sonuçların değerlendirilmesi tanı ve tedavi açısından oldukça önemlidir. Bizim bu tez çalışmasındaki amacımız obsesif kompulsif bozukluğu olan hastaların insula volümlerinin manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi, böylece obsesif kompulsif bozukluğunun etyolojisindeki nöroanatomik nedenleri belirlemeye katkıda bulunmaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tarihçe

Çok eski din kitaplarında obsesyon ve kompulsiyonları düşündüren örnekler bulunmaktadır (11). Orta çağda obsesyonu olan kişilerin kötü ruhlar tarafından ele

geçirildiği düşünülmüş ve bu sebeple bu kişiler çeşitli işkencelere maruz kalmıştır (12, 13).

Obsesif ve kompulsif belirtiler ilk kez 1838 yılında Esquirol tarafından “zeka düzeyi normal olan bir kişinin isteği dışında bilincine ulaşan ve emosyonel durumla ilgisi olmayan düşünceler” tanımlamasıyla psikiyatri literatürüne girmiştir (12,13). Morel tarafından ilk kez obsesyon kelimesi kullanılmıştır (13). Düşüncelerin mantıksız oluşunun farkında olunması sebebiyle bu hastalığın gerçek delilikten ayrıldığını belirten Westpal tarafından 1878 de sendrom tanımı yapılmıştır (14). Yirminci yüzyılın başlarında Janet obsesyon ve kompulsiyonları fobiler ile birlikte psikoasteni başlığı altında ele almış, Freud ise obsesyon ve kompulsiyonları fobilerden ayırıp hastalara psikodinamik açıdan yaklaşım tedavi etmeye çalışmıştır (11, 12). 1980 yılında yayımlanan DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -III) ile ayrı bir bozukluk olarak tanı sistemlerine girmiştir. DSM-IV’de anksiyete bozuklukları içerisinde olan obsesif kompulsif bozukluk, 2013 yılında yayınlanan DSM-5 ile obsesif-kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar çatısı altına alınmıştır (12, 15).

1.1.2. Tanım

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) istemsiz olarak gelen, benliğe yabancı, istemli olarak zihinden uzaklaştırılamayan ve kişiyi huzursuz eden düşünce, düşlem ve dürtüler (obsesyon-takıntı) ve çoğu kez bu düşünceleri rahatlatmak için istem dışı tekrar tekrar yapılan hareketler (kompulsiyon-zorlantı) ile karakterize nöropsikiyatrik bir hastalıktır (16). En sık bulaşma obsesyonu olmak üzere kontrol, simetri, dini, cinsel, saldırganlık gibi birçok obsesyon çeşidi vardır. Bu obsesyonların karşılığında temizlik, sayı sayma, kontrol gibi kişinin kendisini rahatlatmak amacıyla istemsiz olarak yaptığı kompulsif düşünce ve davranışlar vardır. Kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının anlamsız olduğunu bilir. Obsesyon ve kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya sebep olur ve kişinin olağan günlük işlerini, mesleki ve toplumsal işlevselliğini önemli ölçüde azaltır (1).

Obsesif kompulsif Bozukluk, DSM-III ve DSM-III-R de ‘obsesif kompulsif nevroz’ olarak tanımlanmıştır (17,18). DSM-IV ve DSM-IV-TR’de “obsesif kompulsif bozukluk” şeklinde tanımlanmış ve anksiyete bozuklukları içinde gösterilmiştir (1,19). DSM-5’te ‘Obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar’

alt başlığında ele alınmıştır (15). ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems- Tenth Revision, Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması) ise Obsesif- Kompulsif Bozukluk olarak “nevrotik, stresle ilgili ve somatoform bozukluklar” başlığı altında tanımlanmıştır (20).

OKB nin ICD–10 kriterleri

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) yayınladığı ICD–10 ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırmasında yer almıştır. Bu sınıflamaya göre tanı kodu F-42’dir (20). ICD–10 OKB’lu bir kişide en az iki haftadan beri ve günlerin çoğunda obsesyonların, kompulsiyonların ya da her ikisinin de olması gerektiğini belirtir. Obsesyonlar ve kompulsiyonlar aşağıdaki özellikleri taşırlar:

1- Hasta bunların kendi zihninin bir ürünü olduğunu ve dışarıdan yerleştirilmediğini kabul eder. Bu OKB’u şizofrenideki düşünce sokulmasından ayırır.

2- Obsesyonlar ve kompulsiyonlar tekrarlayıcı olmalıdır.

3- En azından bir obsesyonun aşırı veya anlamsız olduğunun hasta tarafından kabul edilmesi gerekir.

4- Hasta obsesyonların davetsiz şekilde zihnine girişine ve kompulsiyonları gerçekleştirmeye karşı direnmelidir. Ancak çok uzun süreden beri var olan obsesyonlara karşı çok az direnilebileceği unutulmamalıdır. Tanı için, en azından bir tane, başarısız şekilde de olsa direnilen obsesyon veya kompulsiyon gereklidir.

5- Obsesif düşünce veya kompulsif eylem anksiyeteden kurtulmayı sağlamalı ama haz vermemelidir.

6- Belirtiler sıkıntı vericidir ve hastanın bireysel veya sosyal işlevselliğini genellikle zaman kaybına uğratacak şekilde etkilemelidir (20).

Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (ICD)-10 tanı kriterleri arasında semptomlar için zaman kaybının miktarı ve hastalık sebebiyle oluşan sıkıntı seviyesi için bir ölçü belirtmemiştir. Ayrıca obsesyonların ve kompulsiyonların duygudurum bozuklukları veya psikotik hastalıkların bir sonucu olabileceği hususuna değinmemiştir. Bu sebepler nedeniyle ICD–10 kriterlerinin, OKB tanısı için bir miktar belirsizlik taşıdığı düşünülebilir. Yakın zamanda çıkacak olan ICD-11 de bu eksikliklerin düzeltilmesi beklenilmektedir.

Obsesif kompulsif bozuklukta, DSM-IV-TR, ICD-10 tanı ölçütlerine kıyasla hastalığa daha iyi bir tanımlama getirmektedir. Obsesyon ve kompulsiyon kavramları daha net bir şekilde yapılmıştır, ayrıca dışlama kriterleri de belirtilmiştir. Örneğin; eğer obsesyon veya kompulsiyonların içeriği başka bir eksen 1 tanısı kapsamındaysa OKB tanısı konulamaz.

Obsesif kompulsif bozukluk, DSM-IV ki anksiyete bozuklukları kapsamından çıkartılıp, DSM-5 de 'Takıntı-zorlantı bozukluğu (Obsesif-kompulsif bozukluk) ve ilişkili bozukluklar' çatısı altına alınmıştır. Obsesyonun tanımı yapılırken "uygunsuz" terimi yerine "istenmeyen" terimi kullanılmış, bu şekilde değişik kültürler açısından ego distonik (benliğe yabancı) niteliğin daha iyi tanımlanması amaçlanmıştır. Obsesyonların huzursuzluk ve stres yaratıcı özelliğini tanımlarken "çoğu kişide" sözcüğü eklenmiş, bu durumun çoğu zaman görülse de herkes için mutlaka olmak zorunda olmayacağı ifade edilmiştir. 'Mantıksız' yada 'aşırı' gibi kavramların tanımı güç olduğundan bunların olduğu DSM-IV B ölçütü kaldırılmıştır. OKB için içgörüsü az olan şeklindeki ek tanımlayıcı iyi içgörü, kötü içgörü, sanrısallık şeklinde kategorize edilmiş bu şekilde daha geniş bir belirti yelpazesi oluşturulmuştur. Bazı hastalarda obsesyonların sanrısallık özellik kazanabileceği düşünülerek sanrılı tip DSM' nin psikotik bozukluk bölümünden çıkarılmıştır. Ayrıca, daha önceden DSM-IV-R de olmayan tik ile ilgili bir ek tanımlayıcı getirilmiştir (21).

DSM-IV- TR'ye göre Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri (1)

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır: Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3) ve (4) ile tanımlanır:

(1). Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler dürtüler ya da düşlemler.

(2). Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.

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

(4). Kişi obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

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

(1). Bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örneğin; el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin; dua etme, sayı sayma, birtakım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).

(2). Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurutulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir, ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder.

Not: Bu çocuklar için geçerli değildir.

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

D. Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örneğin; bir Yeme Bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; Trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; Vücut Dismorfik Bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerine düşünüp durma; Hipokondriazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da Majör depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geviş getirircesine düşünme).

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

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

1.1.3. Epidemiyoloji

Obsesif kompulsif bozukluk fobiler, depresif bozukluk ve madde kötüye kullanımı sonrası en sık görülen dördüncü psikiyatrik hastalıktır (22). Kronik seyirli ve sık görülen bir hastalık olan OKB' nin yaşam boyu yaygınlığı %1.9-3.3 civarındadır (23). Ülkemizde 2004 yılında Çilli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaşam boyu yaygınlığı %2-3.7 olarak tespit edilmiştir (24). Konya bölgesinde yapılan bir çalışmada ise 1 yıllık prevalansı % 3 oranında saptanmıştır (24).

Obsesif kompulsif bozukluk tipik olarak geç ergenlik yada erken erişkin dönemde başlamaktadır. Erişkin dönemde bazı çalışmalar hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğünü saptasa da genel anlamda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda cinsiyet farkı saptanmamıştır. Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalarda ise erkeklerde daha sık görüldüğü belirlenmiştir (25-27). Türkiye de yapılan bir çalışmada boşanmış, eşinden ayrılmış ya da eşini kaybetmiş kişilerde OKB riski normal popülasyona göre 4.2 kat fazla olarak bulunmuş (24). Bazı çalışmalarda eğitim seviyesinin düşüklüğü risk faktörü olarak belirlenmiştir (28). OKB'li kadın hastaların %13-36 sının gebelik yada postpartum başlangıçlı olduğu görülmüştür (29).

Obsesif kompulsif bozukluk ye sıklıkla diğer psikiyatrik hastalıklar da eşlik etmektedir. Karamustafaoğulları ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada % 46.5 özgül fobi, % 31.7 major depresyon, % 13.8 panik bozukluğu, % 24.1 alkol kötüye kullanımı ya da bağımlılığı, % 12.2 şizofreni, %1.3 şizofreniform bozukluk, % 17.6 diğer ilaç kullanımı ya da bağımlılığı OKB ye komorbid hastalıklar olarak tespit edilmiştir (30).

1.1.4. Etiyoloji

Obsesif kompulsif bozukluğun etiyojisi; genetik, nöroanatomik, nöropsikolojik, nörokimyasal, nöroendokrin çalışmaların sonuçları üzerine kurulu nörobiyolojik temeller ve bilişsel-davranışçı model ve psikanalitik gibi psikososyal nedenlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

1.1.4.1. Psikopatolojik Yaklaşımlar

1.1.4.1.1. Psikanalitik Açıdan Obsesif Kompulsif Bozukluk

Psikoanalitik kuram diğer nevrotik hastalıkları açıklamak için kullandığı teoriyi obsesif kompulsif bozukluk için de kullanmıştır. Bu modele göre esasen ego ve egonun primer olarak regresyon mekanizması yoluyla bireyin saplandığı nesne ya da doyum şekline döndüğü ifade edilmiştir. Dürtü ve isteklerin yoğun olduğu ve ciddi stres yarattığı ödipal dönemdeyken, bahsedilen dürtü ve istekler kısmi olarak ya da tamamen terk edilir ve anal döneme geri dönülür. Anal dönemin önemli özelliklerinden biri de ambivalanstır, çoğu zaman ‘Sevgi’ ve ‘nefret’i aynı anda hissederler, bu nedenle bu hastalarda eyleme geçmede yoğun bir kararsızlık hakimdir.

Anal karakter özelliklerin diğer önemli özellikleri olan inatçılık, cimrilik ve düzenlilik de obsesif bozukluklu bireylerde belirgindir (31).

Bunun yanında OKB li hastalarda, süperregonun denetimde işlev görmeye çalışan egonun kendi kontrolü kısmen azalmıştır. Obsesyonlar esasen dürtü temellidir. Bazen dürtü olarak devam etmekte bazen de engel olunamadan zihne gelen düşünce şeklindedir. Bu dürtülerin yarattığı kaygı, huzursuzluk halini rahatlatmak için birey kendini düşüncenin aksi yönünde eylem yapmaya zorlamaktadır. Bu durum bilindiği üzere anksiyete yaratmaktadır, egonun kontrolünün azalması bu hastalarda görülen yoğun huzursuzluğu açıklamaktadır (32).

Obsesif kompulsif bozuklukta başlıca kullanılan savunma mekanizmaları ise yalıtma (izolasyon), karşıt tepki oluşturma (reaksiyon formasyon), yer değiştirme ve yap-boz (undoing) dur (11, 33). Yapma-bozma savunma mekanizmasında kişi yaptığı ya da yaptığını varsaydığı bir eylemin istenmeyen sonuçlarını o eylemin tam tersini yaparak ortadan kaldırmayı amaçlar. Örn; kapıyı açma-kapatma gibi. Yalıtımda kişi yaşadığı olayları bilişsel yönüyle tamamen hatırlarken duygusal yönünü tamamen ihmal eder. Yer değiştirme savunma mekanizmasında duygu ve dürtülerini esas nesnesinden başka bir nesneye yöneltir. Karşıt tepki kurma da ise bilinç dışı huzursuz eden dürtü ve eğilimlerinin tam tersi yönünde davranır (11, 33).

1.1.4.1.2. Bilişsel Davranışçı Kuram

Obsesif kompulsif bozukluğun tanı ve tedavisi ile ilgili olumlu gelişmelere rağmen medikal tedaviye hastaların yalnızca %50 sinin cevap verdiği görülmektedir.

Hastalığıdaki biyolojik ve davranışsal alandaki kısıtlılıklar sebebiyle, OKB de bilişsel alanda kuramlar geliştirilmiştir (34).

Obsesif kompulsif bozukluk tanımında anksiyete yaratan, istenmeyen düşünce, imge ya da dürtüler obsesyonların temelini oluşturmaktadır. Bilişsel kurama göre ise düşünce, imge ya da dürtüler aslında emosyonel olarak anlamlı değiller, bunların anlamları ve önlemleri ile ilgili hatalı değerlendirmeler sonucunda klinik olarak obsesyonlar oluşmaktadır (35, 36).

Bilişsel davranışçı teoriye göre OKB de sık görülen düşünce hataları şu şekilde özetlenebilir:

- Aşırı kontrol ve mükemmeliyetçilik: ‘Çocuğumu yeterli besleyemezsem, hastalanmasına neden olurum.’ gibi
- Büyüsel düşünce: ‘Sürekli deprem olacağını düşündüğüm için deprem oldu.’ gibi
- Belirsizliğe tahammülsüzlük: ‘Her konuda yüzde yüz emin olmak zorundayım.’
- Felaketleştirme: ‘Karı ağrılarım geçmiyor çünü kesin kanser oldum.’
- Hep veya hiç biçiminde düşünme: ‘Kızımı tehlikeden koruyamazsam onun zarar görmesine sebep olurum.’
- Düşünce ile eylemin kaynaşması: ‘Bir konuda düşünmek onu yapmakla aynı konumdadır.’
- Düşünelere aşırı değer verme: ‘Kötü şeyler düşündüğüme göre ben kesin kötü biriyimdir.’
- “Ya şöyle olursa” biçiminde düşünme: ‘Ya ilerde felç olursam’

1.1.4.2. Biyolojik Etkenler

1.1.4.2.1. Genetik Faktörler ve Aile çalışmaları

Moleküler genetik çalışmaları, ikiz ve aile çalışmaları OKB de genetik geçişin olduğunu göstermektedir. Carey ve Gottesman (37) 1981 yılında yaptıkları ikiz çalışmalarının sonucunda monozigot ikizlerde % 90, dizigot ikizlerde ise %47 oranında konkordans tespit etmiştir. Yapılan başka bir çalışmada % 33 oranında obsesyonlar için , %26 oranında da kompulsiyonlar için genetik geçiş öngörülmüştür (38).

Moleküler genetik çalışmalarda dopamin, serotonin ve yıkım ürünleri ile ilgili aday genler belirlenmiş ancak kesin bir sonuç saptanmamıştır (39).

1.1.4.2.2. Nörokimyasal Faktörler

Serotonin:

Serotonerjik etkinliği diğer trisiklik antidepresanlardan fazla olan klomipramin ve serotonin geri alım inhibitörleri obsesif kompulsif bozukluklu hastalarda yararlı olduğu görüldükten sonra dikkat serotonin sistemi üzerine yöneltilmiştir (40). Serotonin uyku, iştah, ağrı üzerine etkili olup ayrıca duygudurumu düzenler, dürtüselliğe ve uygunsuz agresyona engel olur (41). OKB li hastalarda yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmalarında, serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (42). Klomipramin tedavisi sonrası OKB semptomlarının azalmasıyla birlikte BOS da (5-HIAA) seviyesi de azalmıştır (43). Ayrıca nöroendokrin çalışmalarında OKB hastalarında 5HT-1 ve 5HT-2c reseptörlerinde değişiklikler saptanmıştır (44). OKB de yalnızca serotonerjik hipoaktivite ya da hiperaktiviteden bahsetmek doğru olmamaktadır. Serotonerjik disfonksiyonun yanında serotoninin diğer nörotransmitterleri de etkilediği düşünülmektedir (45).

Dopamin:

Dopamin agonisti ilaçlar hem sağlıklı kontrollerde hem de OKB hastalarında garip, tekrarlayıcı devinimlere yol açmaktadır. OKB hastalığının tedavisinde güçlendirme amacıyla kullanılan dopamin agonisti ilaçlar hastalığın belirtilerini azaltmaktadır (46). Ayrıca bazal ganglionlarda serotonin ve dopamin arasında işlevsel bağlantıların bulunması, bazal ganglionları etkileyen hastalıklarda OKB semptomlarının olması da, OKB de dopaminin rolü olduğunu göstermektedir (47).

Glutamat:

Obsesif kompulsif bozukluğunun serotonin ve glutamat etkileşiminin normal olmadığı hipotezi ilk kez 1998 yılında öne sürülmüştür. Kortikostriatal glutamatın, kaudat çekirdekte serotonin salınımını azalttığı ve serotonerjik nöronların da glutamaterjik aşırımda rol aldığı düşünülmektedir (48). Yapılan hayvan deneylerinde beyinde glutamaterjik uyarımı arttıktan sonra OKB benzeri semptomlar ortaya çıkmıştır (49).

1.1.4.2.3. Nöroimmünoloji

Streptokok enfeksiyonları ve çocuklarda OKB gelişim ile ilgili olası bağlantılar, OKB gelişiminde nöroimmünolojinin de önemli olabileceğini düşündürmektedir. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben gelişen PANDAS (Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediyatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık) hastalarında dikkat dağınıklığı, ayrılma anksiyetesi ve duygudurum değişikliklerinin yanı sıra obsesif kompulsif belirtilerde görülebilmektedir. PANDAS ‘ lı olgularda antikor aracılığıyla gelişen inflamasyon sonucu bazal ganglionlarda büyüme, putamen ve globus pallidus hacminde artma saptanmıştır (50). Yine A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu ile ilişkili olan Sydenham Koreli olguların çoğunda nörolojik semptomlar başlamadan önce obsesif kompulsif belirtiler başlamaktadır (46). Bu belirtilerin antibiyotik ve steroid tedavisi sonrası düzelmesi, OKB ve immünoloji arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (51).

1.1.4.2.4. Nöroanatomi ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Nörolojik temelli olarak OKB ilk defa Constantin von Economo tarafından, ağır influenza enfeksiyonları sonrası bazal ganglionlarda hasar ile ortaya çıkan postensefalitik Parkinson hastalarında tanımlanmıştır. Bu hastalarda OKB hastalarındaki gibi kontrol edemedikleri istemsiz hareketler bulunmaktaydı. OKB de bazal ganglionlarda işlev bozukluğuna dair kanıtlar Sydenham koresi, Huntington koresi ve Tourette sendromu gibi bazal ganglion patolojileri ile giden nörolojik hastalıklar ile OKB arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar sonucunda saptanmıştır (52).

Bazal gangliyonlar bilişsel işlevlerin yürütülmesinde görev almaktadır. OKB’de, bazal gangliyonların, uyarıları yeterince işleyememeleri sonucunda korteks-kaudat çekirdek-globus pallidus-talamus-korteks döngüsünde hiperaktivite olmakta ve bunun sonucunda obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (53).

Yapılan beyin görüntüleme yöntemleriyle de OKB hastalarında prefrontal yolakta ve prefrontal korteks-bazal gangliyon-talamus yolağında işlev bozukluğu saptanmıştır (54). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, kaudat çekirdek hacmi ile ilgili farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Ayrıca OKB’li hastalarda sol

orbitofrontal korteks, sol superior temporal girus, sol inferior paryetal korteks, sol talamus ve bilateral hipotalamus gri cevher volümünde artış; serebellum ve kuneusda ise gri cevher volümünde azalma saptanmıştır (46).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve PET (pozitron emisyon tomografisi) çalışmalarının çoğunda, anterior singulat kortekste ve orbitofrontal kortekste bölgesel beyin aktivitesinde artış, talamusta aktivite artışı olduğu gösterilmiştir. Bazı olgularda ise kaudat çekirdekte bölgesel aktivite değişikliği saptanmıştır (46).

İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve PET gibi görüntüleme çalışmalarında anterior lateral orbitofrontal korteks (OFK), anterior singulat korteks (ASK) ve kaudattaki aktivite artışı daha tutarlı olarak gösterilmiştir ve bütün bu çalışmalar sonucunda, yukarıda bahsi geçen bu bölgelerin OKB'ye özgün olduğu düşünülmektedir (52).

1.1.5. Klinik

Obsesif kompulsif bozukluk, obsesyonların ve/veya kompulsiyonların egemen olduğu ruhsal bir hastalıktır. Obsesyon (takıntı), kişinin rahatsız edici bulduğu, sıkıntı yaratan, girici, yineleyici dürtü, düşünce yada düşlemlerdir. Kişi tarafından anlamsız ya da saçma olduğu bilindiği halde bunlara karşı konulamaz. Çoğu zaman dikkate almamaya, karşı koymaya veya başka bir eylemle oluşturduğu rahatsızlık hissi etkisizleştirmeye çalışılır (55).

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında sık görülen obsesyon çeşitleri:

-Bulaşma obsesyonları:

Bulaşma obsesyonlarına sık olarak temizleme, yıkama kompulsiyonları eşlik etmektedir. En sık pislik ve mikrop olmak üzere hemen herşey bulaşma obsesyonu olabilir. Hastalarda bulaştırıcı olduğu nesnelere karşı yoğun anksiyete ve kaçınma davranışları vardır. OKB li hastalarda yaklaşık %45-55 oranı ile en sık görülen obsesyon çeşididir (56, 57).

-Kuşku obsesyonları:

Sıklıkla kontrol etme- denetleme kompulsiyonları ile birlikte görülmektedir. Gerçekleşme olasılığı düşük dahi olsa dahi hastalar, kontrolleri dışında kalırsa felaket olacağı düşüncesiyle emin olmaya çalışırlar. Patolojik kuşu OKB li hastaların neredeyse hepsinde vardır, ancak özellikle kuşunun tabloya hakim olduğu tip bu alt

tiptir. Bulaşma obsesyonundan sonra en sık karşılaşılan obsesyon ise kuşku obsesyonudur (57).

-Saldırganlık obsesyonları:

Kişinin kendine ya da etrafındakilere zarar verme düşünceleri vardır bu sebeple bu tür obsesyona sahip olan hastalar kesici delici alet vs uzak dururlar. OKB li hastaların yaklaşık %10-20 si oranında görülmektedir (56).

-Cinsel obsesyonlar:

Toplum ve kendisi tarafından kabul edilemeyecek düzeyde kendisine veya başkalarına yönelik cinsel düşünce, dürtü ya da görüntülerdir. Hastaların %13-26 sında görülmektedir. Sıklıkla kontrol ve yıkanma kompulsiyonları eşlik etmektedir (56).

-Dinsel obsesyonlar:

Günah gibi dini kavramları içeren dinsel obsesyonlar ülkemizde Batı toplumlarına göre daha sık oranda görülmektedir. Allah a ya da peygambere küfür etme ya da varlıklarını sorgulayıp kendilerini suçlu hissetme şeklinde olabilmektedir. Ülkemizde sıklığı %11-46 oranında değişmektedir (56).

-Simetri ve düzen obsesyonları:

Bu kişiler olay ya da nesnelerin tam istedikleri düzende, mükemmel bir düzende olmasını isterler. Sıklıkla obsesyonel yavaşlık eşlik etmektedir. Olaylar ya da nesneler, istedikleri şekilde olmadığı takdirde ise yaşadıkları öznel duygu da anksiyeteden çok gerilim ya da hoşnutsuzluktur.

- Somatik obsesyonlar:

Sıklıkla kontrol etme ve güvence arama ritüelleriyle birlikte görülür. Bu hastaların esas endişeleri kendi sağlıkları ya da ölüm endişeleridir. Somatik uğraşlar sıklıkla AIDS, kanser gibi güncel hastalıklar ile ilgilidir.

Kompulsiyon çeşitleri:

Kompulsiyon (zorlantı) ise ya kişinin katı kurallarına göre kendini yapmaktan alıkoymadığı ya da bir obsesyona karşı tepki olarak tekrarlayıcı, törensel davranış veya düşünsel eylemlerdir. Çoğu kez obsesyona bir tepki olarak veya onun oluşturduğu huzursuzluğu azaltmak amacıyla yapılmaktadır. Kompulsiyonların doğası gereği zaman ve yoğun çaba gerektirirler bu nedenle kompulsiyonların kendisi huzursuzluk oluşmasına sebep olabilmektedir. Yıkama, kontrol etme, sayma,

dokunma, düzen, biriktirme gibi dışarıdan fark edilebilecek açık davranışlar(açık kompulsiyonlar) şeklinde olabileceği gibi, dua etme benzeri gizli zihinsel aktiviteler (örtük kompulsiyonlar) şeklinde de ortaya çıkabilir (55, 58). Sık görülen kompulsiyon çeşitleri şunlardır:

-Temizlik kompulsiyonları:

Temizlik obsesyonları olan kişi kirli olduğunu düşündüğü yere elini sürdüğü zaman yoğun sıkıntı hissi duyar, bu sebeple gereksiz ve aşırı derecede ellerini yıkar. Tekrar kirleneceğini düşündüğü için kirli olduğunu düşündüğü nesnelere kaçınır. Uzun süre banyo yapıp tuvalette uzun süre durabilirler. Temizlik kompulsiyonu görülme oranı % 45-52 dir (59, 60).

-Kontrol kompulsiyonları:

Kontrol obsesyonları olan kişiler yaptığı şeylerden emin olamayıp kapıyı, pencereyi vs defalarca açıp kapatırlar hatta bu şekilde tatmin olamazlarsa etrafındaki kişilere sorup onay almak isterler. Kontrolü kaybedip etrafındakilere zarar vereceği şeklinde takıntısı olanlar ise kesici delici aletlerden uzak durup, zarar vermekten endişe duydukları kişilere zarar vermedikleri konusunda tekrar tekrar soru sorup onay alma davranışları gösterebilirler. Görülme sıklığı %28-45 arasındadır (59, 61).

-Sıralama veya simetri kompulsiyonları:

Vaktinin çoğunu sayı sayarak veya nesnelere belli bir düzene koymaya çalışarak geçirirler. OKB hastalarında sıralama görülme oranı %5.9 iken simetri %13.5 bulunmuştur (61).

-Biriktirme kompulsiyonları:

Kullanılmayacak nesnelere (eski dergi, kitap vs) toplamak ve biriktirmekle karakterizedir (59).

Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastaların çoğunda obsesyon ve kompulsiyonlar bir arada bulunmaktadır. Hastaların %90 ı hem obsesyonlardan hem kompulsiyonlardan şikayet ederken %28 i sadece obsesyonlardan, %20 si ise sadece kompulsiyonlardan şikayet etmektedir (62).

1.1.6. Tanı Ölçütleri

DSM-IV- TR'ye göre Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri (1)

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır: Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3) ve (4) ile tanımlanır:

(1). Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler dürtüler ya da düşlemler.

(2). Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.

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

(4). Kişi obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

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

(1). Bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örneğin; el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin; dua etme, sayı sayma, birtakım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).

(2). Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurutulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir, ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder.

Not: Bu çocuklar için geçerli değildir.

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

D. Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örneğin; bir Yeme Bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; Trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; Vücut Dismorfik Bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerine

düşünüp durma; Hipokondriazisin olası durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da Majör depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geniş getirircesine düşünme).

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

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

1.1.7. Klinik Seyir

Obsesif kompulsif bozukluk bazen gebelik, doğum vs ile başlayabilir ancak sıklıkla tetikleyici olaylara rastlanılmaz, yani çoğu zaman sinsi başlangıçlıdır. Genellikle kronik seyirli inatçı bir hastalıktır. Obsesyonlar genelde ego sintonik olduğundan hastalığın başlaması ile doktora başvurma süresi arasında uzun bir süre olur. Ancak hastalar araya depresyon gibi ek tanılarının girmesi halinde erken dönemde doktora başvurulabilir. OKB bazen dalgalanmalar gösterebilirken sıklıkla süreğen bir şekilde seyrederek OKB de semptomların şiddeti tedavi edilmeden de artıp azalabilmektedir. Skoog ve Skoog (63) tarafından yapılan bir çalışmada OKB belirtilerinin 1 yıl içinde % 60-70 nin düzeldiğini gösterilmiştir.

Tedavi sonrası OKB li hastaların %20-30'unda belirgin klinik düzelme, %40-50 hastada orta düzeyde düzelme, %20-40 hastada ise belirtilerde değişiklik olmaması ya da kötüleşme gözlenmektedir (64).

Obsesif kompulsif bozukluğun kötü prognoz göstergeleri (64):

- Hastalığın çocuk yaşta başlaması,
- Kişilik bozukluğunun eşlik etmesi,
- Major depresyonun eşlik etmesi,
- Hastanede yatışa ihtiyaç duyulması,
- Hezeyan, halüsinasyon yada aşırı değer verilmiş düşüncelerin eşlik etmesi,

1.1.8. Ayırıcı tanı

Obsesyonlar başka birçok ruhsal bozuklukta da sıklıkla karşılaşılabilen semptomlardır. Ancak diğer bozukluklarda kompulsiyonların da eşlik etmesi o denli sık değildir. Muayene esnasında gerçek obsesyonlar ile endişeleri birbirinden

ayırmak her zaman kolay olmamaktadır. Özellikle semptomların 30 yaştan sonra başladığı hastalarda bazal ganglion hastalıkları gibi organik hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Aşağıda OKB ile ayırıcı tanıya girebilen psikiyatrik hastalıklara değinilmiştir:

Tablo 1. OKB'nin diğer psikiyatrik hastalıklarla ayırıcı tanısı (65)

-Yaygın anksiyete bozukluğu	Yaygın anksiyete bozukluğundaki endişeler, obsesyonlara göre daha gerçekçidir. Ayrıca yaygın anksiyete bozukluğunda ritüeller nadirdir.
-Panik bozukluk	OKB li hastaların yaklaşık %60 ı panik atak tarifler. Ancak bunların çoğu obsesif korkularına sekonderdir. Panik bozukluğunda ise yineleyen beklenmedik panik atakların olması beklenir. Panik bozuklukta ritüeller nadirdir.
- Hipokondriyazis	Somatik obsesyonlu OKB li bireyler hipokondriyazisle karışabilir. Hipokondriak hastalar da sağlıklarını kontrol ettirmek amacıyla ritüeller geliştirebilir. Hastanın daha önceki öyküsünde obsesyon ve kompulsyonların olması OKB lehinedir.
-Obsesif kompulsif kişilik bozukluğu	Obsesyon veya kompulsyonların bulunması şart değildir, varsa bile hasta tarafından egosintonik olarak tarif edilir.
-Dürtü kontrol bozukluğu	Yapılan eylemlerden haz alındığı tarif edilir.
-Özgül fobi ve sosyal fobi	Kaçınmanın sınırlı ve belli koşullara bağlı olması ile ayırt edilir.
-Major depresif bozukluk	Depresyonda görülen ruminatif düşünceler genellikle duygudurum ile uyumludur.
-Beden dismorfik bozukluğu	OKB'den ayıran en önemli özellik, kişinin ilgi ve uğraşısının bedeninin kusurlu olduğu düşüncesi üzerinde odaklanmış olmasıdır. OKB arasındaki farklılıklardan bir diğeri, beden dismorfik bozukluğunun zihinsel uğraşılarının genellikle anlamsız ya da saçma olarak görülmemesi ve sıklıkla zayıf bir içgörünün bulunmasıdır.
-Tikler	Kompulsyonun tersine daha az karmaşık olan tikler, amaçsız ve istemsiz oluşları, gelecekte olmasından korkulan olayların önlenmesi ya da anksiyeteyi azaltma gibi amaçlarının olmamasıyla kompulsyonlardan ayrılır.
-Psikotik bozukluk(Şizofreni, sanrısız bozukluk)	Diğer psikotik bulgular ile ayırt edilir.

1.1.9. Eşlik Eden Bozukluklar (Komorbidite)

Çalışmalarda OKB'ye başta duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları olmak üzere yüksek oranda eksen I bozukluklarının eşlik ettiği gösterilmiştir (66). OKB ye en sık eşlik eden hastalık major depresif bozukluktur

(26). OKB li hasta değerlendirildiği esnada % 30 oranında major depresyon tanısı konulmaktadır (26). Depresyon, hastaların %85 inde OKB den sonra başlamaktadır (67). Ayrıca OKB ye eşlik eden major depresif bozukluk kötü prognoz göstergesi sayılmaktadır (68).

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında yaşam boyu %4-60 oranında anksiyete bozuklukları eşlik etmektedir (66). OKB li hastalarda basit fobi %20.8-28, sosyal fobi %15,6-42, yaygın anksiyete bozukluğu % 12,2-31, panik bozukluk %3-12 oranlarında görülmektedir (26, 27, 57, 69-71).

Diğer psikiyatrik bozukluklardan bipolar bozukluk %3-10, psikotik bozukluklar %3-16, Tourette ve diğer tik bozuklukları %7-19, dürtü kontrol bozukluğu %19, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı %14 oranında ek tanı olarak eşlik etmektedir (26, 57, 72, 73).

Yapılan çalışmalarda obsesif kompulsif spektrum bozuklukları grubunda değerlendirilen beden dismorfik bozukluğu %1,3-7,7, hipokondriasis %2.8-4.1, yeme bozuklukları %2.4 oranında OKB'ye komorbid olarak bulunmuştur (47, 57, 70, 74).

Obsesif kompulsif bozukluğuna en sık eşlik eden eksen II tanıları obsesif kompulsif (%28), çekingen (%12) ve pasif agresif (%12) kişilik bozuklukları olarak bildirilmiş; başka bir araştırmacı ise OKB de bağımlı (%12), histrionik (%9), obsesif kompulsif (%6) kişilik bozukluklarının sık görüldüğü ifade edilmiştir (75, 76). Obsesif kompulsif kişilik bozukluğunun OKB ye özgü olmaktan ziyade anksiyete bozukluklarının bir özelliği olduğu ifade edilmiştir (77).

1.1.10. Tedavi

Obsesif kompulsif bozukluk hastasına hastalığın belirtileri anlatılmalı, hasta yakınları bilgilendirilmeli ve hasta yakınlarının tedavide işbirliği yapmaları sağlanmalıdır. Hastaya karşı ödünsüz ancak sevecen bir tutum sergilemeleri istenilmelidir.

Obsesif kompulsif bozukluğun genellikle dalgalanmalar ile seyreden; kronik hatta çoğu zaman yaşam boyu süren bir hastalıktır. OKB de ilaç tedavisi tam kürden ziyade semptomların kontrol altına alınmasını sağlamaktadır. Ayrıca ilaçlar semptomları kontrol altına alsalar bile kaçınma davranışlarına engel olamazlar. Bu

yüzden OKB tedavisinde davranışçı terapilerde çok önemlidir. Aşağıda OKB nin farmakolojik tedavisi ve psikoterapisinden bahsedilmiştir.

1.1.10.1. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Farmakolojik Tedavisi

1960 lı yılların sonunda seratonerjik etkinliği diğer trisiklik antidepresanlardan yüksek olan klomipraminin OKB tedavisinde etkili olduğu görülmüş ve bu sebeple tedavide serotonin hipotezi hız kazanmıştır (78). Serotonin geri alım inhibitörleri (sertralin, essitlopram, sitolopram, paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin) ile yapılan çalışmalarda bu ilaçlar OKB tedavisinde etkin görülmüş ve farmakoterapide ilk sırayı almıştır (79-81).

Obsesif kompulsif bozukluğun hastalarının tedavisinde en etkili birinci seçenek ilaçlar SSGİ (serotonin geri alım inhibitörü)' ler dir (82). Tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için en az 10 hafta boyunca düzenli olarak SSGİ kullanması gerekmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalar göstermiş ki hastaların yaklaşık % 20'si bir SSGİ'den fayda görmeyip başka bir SSGİ' den fayda görebilmektedir (83). Bununla birlikte, bu grup hastaların % 40-60'lık kısmında belirgin obsesif kompulsif semptomlar direnç göstermekte ve tedaviye yeterli cevap vermemektedir (84). Klomipramin ve SSGİ lerin OKB tedavisindeki etkinlikleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır:

-Sitalopram: Rastgele çift kör plasebo kontrollü ve esnek doz uygulamalı bir sitalopram etkinlik çalışmasında sitalopram plasebodan üstün bulunmuştur (85).

-Paroksetin: Paroksetinin üç farklı dozda kullanıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada plasebodan üstün olduğu bulunmuştur (86).

-Sertralin: OKB'de sertralinin etkisi çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (87, 88).

-Fluvoksamin: Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda obsesif kompulsif belirtiler üzerinde plasebodan üstün bulunmuştur (89, 90).

-Fluoksetin: Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda flouksetin kullanan hastalarda tedavi yanıtının plasebo verilenlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (91, 92).

-Klomipramin: Plasebo kontrollü bir çalışmada ise klomipraminin (%60) diğer SSGİ'lere (%40) göre daha etkili olduğunu bildirmiştir (93, 94).

Serotonin geri alım inhibitörü tedavisine dirençli olgularda ise güçlendirme tedavileri ve intravenöz SSGİ (klomipramin ve sitolopram) tedavileri uygulanmaktadır (95).

Güçlendirme tedavileri sadece dirençli olgularda değil, kısmi yanıt alınan olgularda da denenebilir. Güçlendirme tedavisi olarak iki farklı SSGİ toksik etkiler açısından dikkatli olmak şartıyla verilebilir. Ayrıca benzodiyazepinler, trazadon, fenfluramin, buspiron, lityum, pindolol, triptofan eklenebilir (95).

Serotonin geri alım inhibitörü tedavisine atipik antipsikotiklerden olanzapin, risperidon ve ketiapin eklendiği grupta tedavi yanıt oranının plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (96, 97).

Ayrıca deneysel ilaç tedavilerinde kullanılan ajanlar arasında; tiroid hormonları, d-amfetamin, inositol, androjenler, aminoglutetimid, riluzol, gabapentin, sumatriptan, oral morfin bulunmaktadır (95).

Biyolojik tedavi yöntemleri olarak EKT (Elektrokovulsif Tedavi), Transkranial manyetik Uyarım (TMU), Derin Beyin Uyarımı, Nörocerrahi (singulotomi, bilateral stereotaktik antero internal kapsülotomi, subkaudatraktomi, limbik lökotomi) OKB'de uygulanabilmektedir (95).

1.1.10.2. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Psikoterapisi

Obsesif kompulsif bozukluğun tedavisinde klasik psikoanaliz kullanılmış ancak uzun ve yorucu olan bu yöntemle istenilen sonuçlar alınamamıştır. Bu sebeple klasik psikoanalizin yerini son zamanlarda çok daha etkili olan davranışsal ve bilişsel terapiler almıştır (98).

Obsesif kompulsif bozukluğun tedavisinde en etkili yöntem olan davranışsal terapinin, obsesyonların neden olduğu sıkıntıyı azaltmaya yönelik tepkiye engel olma (response prevention) ve obsesyonların sebep olduğu huzursuzluğu azaltmaya yönelik maruz bırakma (in vivo exposure) şeklinde iki bileşeni vardır. Bu iki bileşen terapinin esasını oluşturmaktadır (99). Maruz bırakmada örneğin kirli olduğunu düşündüğü belirli nesnelere dokunmaktan sakınan bir hastanın, giderek uzayan sürelerle o nesnelere dokunması sağlanır. Tepkiye engel olma da ise kirli nesnelere dokunan ve bu yüzden ellerini yıkama ihtiyacı duyan hastanın giderek artan sürelerde el yıkaması ertelenir (100).

Bilişsel terapide ise, hatalı inançlar belirlenir, bilissel formülasyon yapılır ve hatalı inançlar düzeltilmeye çalışılır. Bu hastalarda artmış olan bir tehlike gelişme ihtimali algısı ve tehlikenin sonuçlarına yönelik abartılı düşünceler vardır. Bu hatalı düşünceler sebebiyle yoğun huzursuzluk hissi ortaya çıkar ve kişiler anksiyeteden kurtulmak amacıyla kompulsif davranışlar sergilemeye başlarlar. OKB de bilişsel terapi sürecinde ilgilenilen alanlar, düşüncelerin aşırı önemsenmesi, aşırı sorumluluk, mükemmeliyetçilik, belirsizliğe tahammülsüzlük, tehdit tahmini ve düşünceleri kontrol altında tutmadır (101).

1.1.11.İnsula

İnsula serebral kortekste frontal, temporal ve parietel lobun altındadır. Sol ön insula duyusal duyular ve duygusal olaylardan etkilenirken, sağ ön insula otonomik duyular ve ağrıdan sorumlu bölgelerdir (102-105). İnsuladaki değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (106-108).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre OKB tanısı almış hastalardan, çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta araştırmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan 20 kişi kontrol grubu oluşturularak olarak çalışmaya alındı. 20 kişilik kontrol grubunda 20 MR çekimi yapılmış, ancak teknik hatalardan dolayı 7 çekim fire vermiştir. Bu sebeple kontrol grubu 13 kişiden oluşmaktadır.

2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Hastalar için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri:

1. 18-65 yaşlar arası olma,
2. DSM-IV-TR'e göre obsesif kompulsif bozukluk tanısı konması
3. Eşlik eden başka bir DSM-IV Eksen-I bozukluğunun olmaması (major depresif bozukluk dışında),
4. Nörolojik bir hastalığın olmaması ya da geçmişte herhangi bir nörolojik hastalık öykü ya da tedavisinin bulunmaması,
5. Kafa travması öyküsünün bulunmaması,
6. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması,
7. Hastada varolan psikiyatrik belirtilerin dağılımını etkileyecek herhangi bir önemli bedensel patolojinin veya herhangi bir bedensel hastalığın olmaması,
8. Son 6 ay içerisinde alkol ve madde kötüye kullanımı ya da bağımlılığı öyküsünün olmaması,
9. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması

Çalışma ölçütlerini karşılayan 20 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu için çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri:

1. Kendisinde ya da birinci derece yakınlarında herhangi bir DSM-IV Eksen-I bozukluğunun olmaması,
2. Önceden geçirilmiş stresli yaşam olayı bulunmaması,
3. Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikâyesinin olmaması,
4. Herhangi bir psikiyatrik ya da nörolojik hastalık öyküsünün olmaması,
5. MRG incelemeleri için herhangi bir kontrendikasyonun bulunmaması

2.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar

2.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresince aldığı tedaviler gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

2.2.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) (SCID-I)

Spitzer ve ark. (109) tarafından tanımlanan SCID-I, 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur. SCID-I, Çorapçioğlu ve ark. (110) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır (111). Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören hastalarda DSM-IV tanı ölçütleri ve SCID-I'e göre obsesif kompulsif bozukluk tanısı konmuş hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı. Yine hastalardaki komorbid psikiyatrik bozuklukların varlığı SCID-I kullanılarak araştırıldı. Çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

2.2.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Hastada depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçmektedir. Toplam 17 soru içermektedir. Her madde 0-4 arasında giderek artan puan alır. En yüksek 51 puan alınır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (112) tarafından yapılmıştır.

2.2.4. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hastada anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmektedir. Hem ruhsal, hem bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 soru içermektedir. Her maddenin puanı 0-4 arasında, ölçeğin toplam puanı ise 0-56 arasında değişmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. (113) tarafından yapılmıştır.

2.2.5. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BCOS):

Hastada obsesif kompulsif belirtilerin türü ve şiddetini ölçmektedir. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır. Ancak toplam puanın saptanması sırasında yalnızca ilk on madde (madde 1b ve madde 6b) dışında kullanılmaktadır. Obsesyon ve kompulsiyonların alt toplamları ise sırası ile madde 1-5 (1b dışında) ve madde 6-10 (6b dışında) toplamlarıdır. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Karamustafaoğlu ve ark. (114) tarafından yapılmıştır.

2.3. Uygulama

Çalışmaya başlamak için yerel etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak yazılı ve imzalı bir onam formu alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda SCID-I uygulanarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre, klinik görüşme ve aile anamnezi sonucunda tanısız değerlendirme yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna HAM-D, HAM-A ve Y-BCOS uygulandı. Uzman bir psikiyatrist tarafından hastalar ikinci defa değerlendirilerek tanılar pekiştirildi. Hasta gruplarında ilaç dozları çalışmadan bir ay önce stabilize edildi.

2.4. MRG İşlem ve Volümetrik Ölçüm

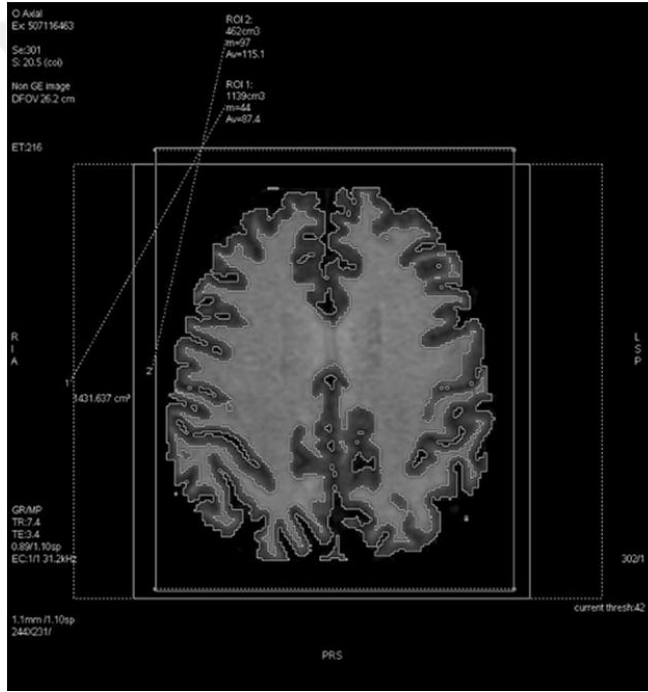
İşlem: Görüntüleme üç boyutlu (3D) T1 ağırlıklı MRI görüntüleri elde eden 1,5 Tesla GE SİGNA Scanner (GE Medical System) kullanılarak gerçekleştirildi. Şu görüntüleme parametreleri izlendi: 1,5 mm sagittal kesitler, eko zamanı [TE]: 15.6 ms, repetisyon zamanı: 14.4 ms, eksitasyon sayısı: 1, görüntü açısı [FOV]: 240 mm, rotasyon açısı: 20°, bant genişliği: 20.8, kesit kalınlığı: 2.4 mm ve rezolüsyon: 0.9375 x 0.9375 x 2.4 mm. Bu parametrelerle elde edilen görüntüler work station programında işlendi.

Volümetrik ölçümler: Kontrol grubu ve hasta grubundan herbirinin MRG ile insula bölgelerinin volümetrik incelemeleri gerçekleştirilmiştir.

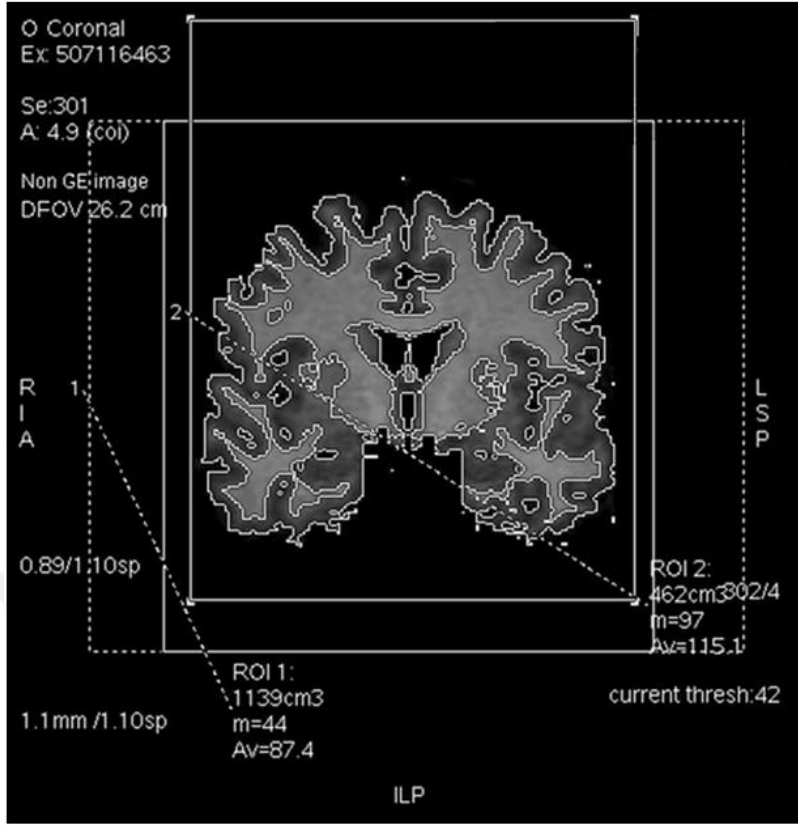
İnsular korteks alanı 'GE Workstation' kullanılarak, koronal, sagittal ve aksiyel planlarda incelenmiştir ve koronal kesitlerde görsel olarak işaretlenerek, işaretli alanın ölçümü yapılmıştır.

Anatomik sınırlar Johnson ve Becker'in (115) atlasına ve Talairach (116)'in atlasına göre belirlenmiştir. Sınırların belirlenmesinde önce sagittal planda değerlendirme yapıldı. Anterior sınırı orbitofrontal korteks olarak belirlendi. Posterior sınırı gri cevherin bittiği yer olarak belirlenmiş olup üst ve alt sınırlar olarak superior ve inferior sirkular sulkus olarak kabul edildi. Sınırlar koronal planda tekrar değerlendirilip işaretlendi. Medial ve lateral sınırların belirlenmesinde gri beyaz cevher ayrımı kullanıldı. Çizimler ve volümetrik ölçümler olguların cinsiyetine ve tanısına kör olacak şekilde iki ayrı değerlendirici tarafından yapıldılar.

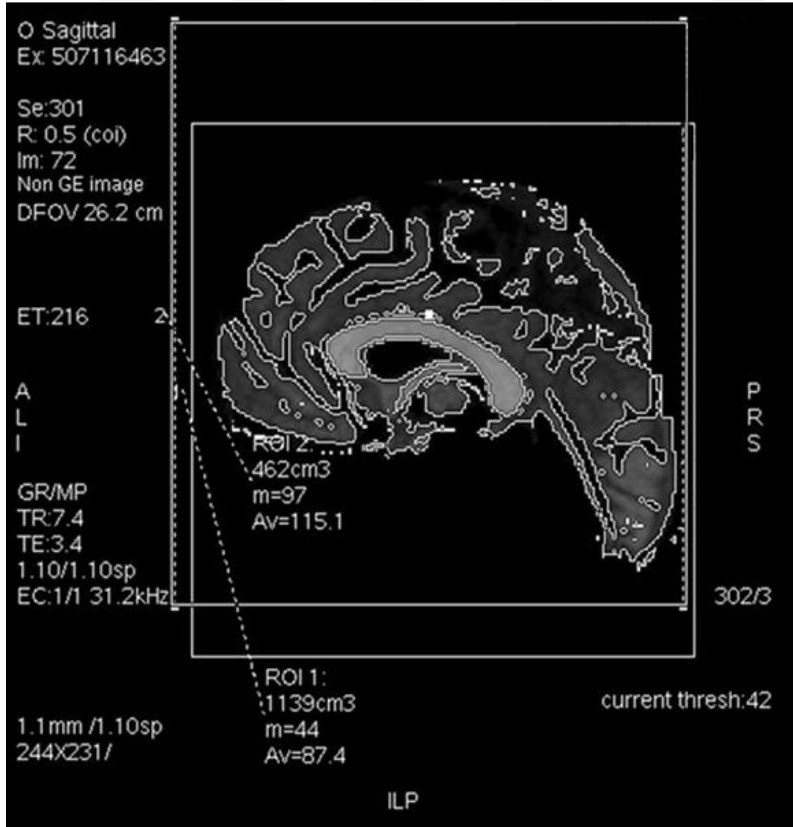
Volümetrik ölçümler esnasında kesitlerden aldığımız örneklerden bazıları Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.



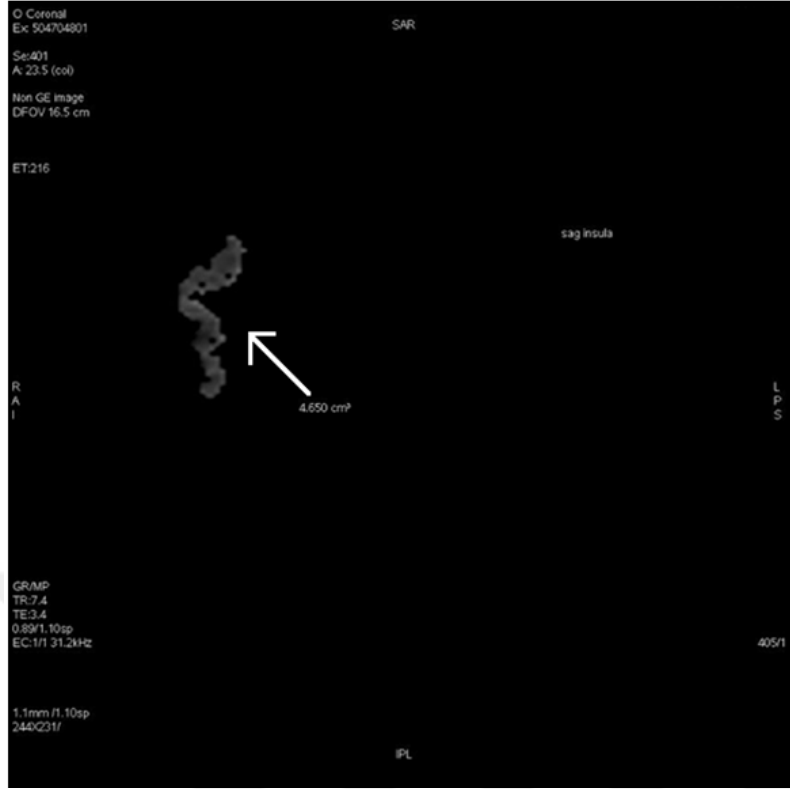
Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.



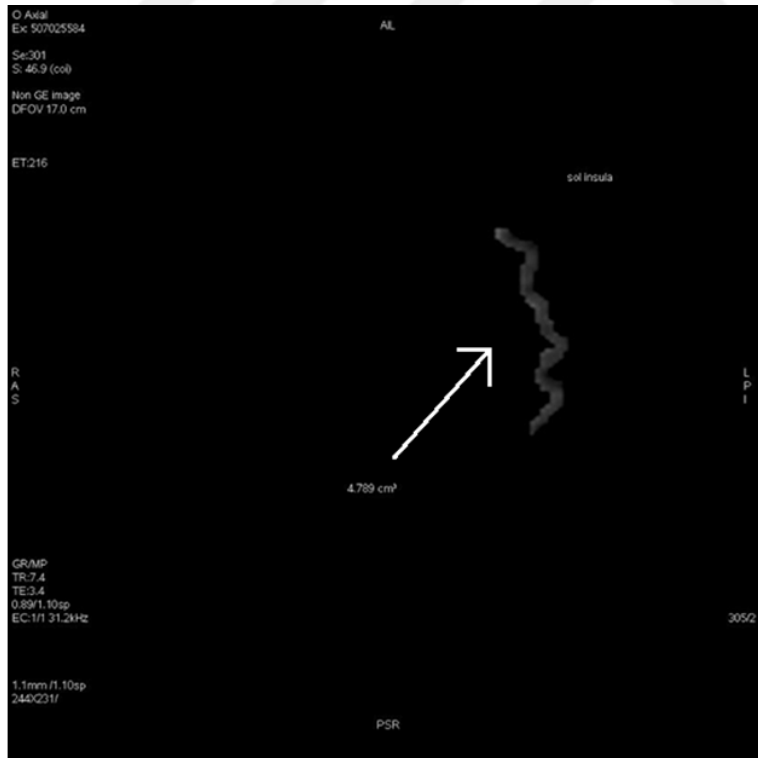
Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.



Şekil 3. Kesitlerden örnekler III.



Şekil 4. Kesitlerden örnekler IV.



Şekil 5. Kesitlerden örnekler V.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplardan elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak gösterildi. İstatistiksel yonem olarak kovaryans analizi (ANCOVA), Student t ve chi-square testleri kullanıldı. Gruplardaki volümetrik değerlerin yaş ve hastalık süreleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon test kullanıldı. İstatistiki değerlendirme için IBM SPSS for Windows, version 22.0 (IBM statistics for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ seçildi.



3. BULGULAR

3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 11'i kadın ve 9'u erkek olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastaların yaşları 25-50 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 29.15 ± 8.035 yıl idi. Kontrol grubu da 4'ü kadın ve 9'u erkek toplam 13 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaşları 25-45 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 23.85 ± 2.478 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.001$). Sosyodemografik özellikler ele alındığında; hasta grupta ilkököl ya da ortaöğretim-lise mezunu olma, evli olma, orta veya kötü sosyo ekonomik düzeyde olma önde gelen özelliklerdi. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 2'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri*

	Kontrol (n=13)	Hasta (n=20)
Yaş	23.85±2.478	29.15±8.035 **
Cins (E/K)	9/4	9/11
Kaç yaşında OKB tanısı almış		
18 yaş altı	-	1
18-25 yaş arası	-	12
25-40 yaş arası	-	6
40 yaş ve üstü	-	1
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	-	-
İlkokul	-	2
Ortaöğretim-Lise	1	7
Üniversite	12	11
Medeni Durum		
Evli	1	7
Bekar	12	13
Dul	-	-
Sosyoekonomik düzey		
İyi	5	-
Orta	7	17
Kötü	1	3
İkamet		
İl-İlçe	13	19
Kasaba	-	-
Köy	0	1

* $p > 0.05$, Tüm değişkenlerde (yaş dışında) hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

** $p < 0.001$

3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun İnsula Volümleri

Obsesif kompulsif bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde insula volümü sağda 5.05 ± 0.68 ml ve solda 5.08 ± 0.70 ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunun insula volümü sağda 5.08 ± 0.42 ml ve solda $5,07\pm 0.47$ ml olarak ölçüldü. Gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol grubuyla hastalar arasında insula hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi. Hem hasta hemde kontrol grubunda insula volümleri açısından lateralite gözlenmedi. Hasta ve kontrol gruplarının insula ölçümlerine ait veriler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun insula volümleri

	GRUPLAR		
	Kontrol(n=13)	Hasta (n=20)	P
Sağ insula (ml)	5.08 ± 0.42	5.05 ± 0.68	$p>0.05$
Sol insula (ml)	$5,07\pm 0.47$	5.08 ± 0.70	$p>0.05$

3.3. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri

Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A) ile belirlenen ölçek puanı $23\pm 9,9$ iken; kontrol grubunun düzeyi ise $5,46\pm 4,72$ olarak belirlendi ($p<0.001$). Hastaların Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) puanı $30,85\pm 8,25$ olarak belirlenirken; kontrol grubunun ortalaması ise $5,54\pm 5,81$ idi ($p<0.001$). Ayrıca hastaların Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme (Y-BCOS) Ölçeği puanı $21.25\pm 6,36$ olarak belirlenirken; kontrol grubunun ortalaması ise 0.0 olarak belirlendi ($p<0.001$). Bunun dışındaki klinik ya da volumetrik parametreler arasında hem hasta hem de kontrol grubunda anlamlı ilişki gözlenmedi ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Son zamanlarda beyin görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen ilerlemeler nedeniyle psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılması için bu yöntemlerden sıkça faydalanılmaktadır. Günümüzde pek çok psikiyatrik bozuklukta olduğu gibi OKB'nin de nörobiyolojisinin aydınlatılmadığı bilinmektedir. OKB ile ilgili az sayıda nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında OKB'nin henüz aydınlatılmamış olan etyopatogenezinin ve biyolojik yönünün aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlandı.

Obsesif kompulsif bozukluğunda bugüne kadar yapılan nörogörüntüleme çalışmaları genel olarak yapısal (bilgisayarlı tomografi, MR) ya da fonksiyonel (tek foton emisyon tomografi, pozitron emisyon tomografi; fonksiyonel MR, manyetik rezonans spektroskopisi) görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları beyin anatomisi hakkında bilgi vermekte iken; fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ise beyin canlı etkinliği ve aktivitesi hakkında bilgi vermektedir.

Obsesif kompulsif bozuklukta şu ana kadar yapılmış az sayıda volümetrik beyin görüntüleme çalışması bulunmaktadır. Genelleştirilmiş OKB modelleri, orbitofrontal korteks (OFC), anterior singulat korteks (ACC), talamus ve striatumu içeren kortiko-striatal devrelerin anormalliklerinin OKB patofizyolojisinde önemli rol oynadığını önermektedir (117, 118). Bu biyolojik model, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve diğer yöntemler ile OKB hastalarında orbitofronto-striatal bölgedeki hiperaktivenin gösterilmesi ile kısmen doğrulanmıştır (119, 120). Kim ve ark. (121) 2001 yılındaki çalışmasında 25 OKB hastası ve sosyodemografik özellikler açısından eşleştirilmiş 25 sağlıklı kontrol yer almıştır. Bu çalışmada kontrollerle kıyaslandığında OFC (orbitofrontal korteks) ve orbitofronto-striatal bölgedeki yapılarda volüm artışı saptamıştır (121). Yine Valente 2005 te yaptığı morfometrik çalışmalarda OFC ve orbitofronto-striatal bölgedeki yapılarda volüm artışı saptamış, ancak bazı çalışmalarda bu bölgedeki volümlerde ya değişiklik saptanmamış ya da azalma gözlemlenmiştir (122-124). Örneğin, OKB ile ilişkili olduğu düşünülen beyin bölgeleri ile ilgili Rotge ve ark. (125) tarafından yapılan bir metanaliz çalışmasında OFC ve ACC (anterior singulat korteks) de hacmin azaldığı, talamusta arttığı ancak bazal ganglionlarda değişmediği tespit edilmiştir. Radua ve

Mataix-Cols (126) tarafından 2009 yılında yapılan başka bir kantitatif metanaliz çalışmasında bazal ganglionlarda bilateral artmış gri madde hacmi, dorsal mediofrontal /anterior singulat korteks gri maddede azalma saptanmış, ancak OFC ile ilgili volüm değişikliği saptanmamıştır. Alternatif olarak 2010 yılında Rotge ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında OFC gri madde miktarında azalma, bazal ganglion ve ACC gri madde miktarında artma saptanmıştır (127). Aynı çalışmada orbitofronto-striatal bölgelerin dışında, DLPFC (dorsolateral prefrontal korteks), supramarjinal girus ve ön PFC (prefrontal korteks) in gri madde hacminde de azalma saptanmıştır (127). Bu tutarsızlıkların sebebi çoğu zaman kullanılan farklı yöntemler ve çalışma sayısının azlığı olabilmektedir.

Araştırmalar OKB hastalarında yalnızca gri madde değil, oksipital lob, parietal lob ve orbitofronto-striatal bölgede beyaz madde değişikliklerinin de olduğunu göstermiştir (128, 129). Atmaca ve ark. (130) nın yapmış olduğu bir diğer çalışmada OKB'si olan hastalar ilk epizod, tedaviye cevap veren ve tedaviye dirençli olarak üç gruba ayrılmış, tüm gruplarda kontrollere göre beyaz madde hacimlerinde artış gözlemlenmiş, ayrıca hem sağ hem de sol orbitofrontal korteks hacimlerinde kontrollere göre azalma tespit edilmiştir. Bununla beraber sağ ve sol talamus hacimlerinde artma gözlemlenirken anterior singulat ve kaudat bölgelerde değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Tüm bu volümetrik MR çalışmaları birlikte incelendiği zaman OKB hastalarında bazal ganglionlarda yapısal değişiklikler belirlenmiş ayrıca OFC, ACC, striatum, talamus, temporolimbik bölgeler OKB nin anahtar bölgeleri olarak tespit edilmiştir (118, 123, 126, 131).

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında SPECT (Tek-Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi) çalışmaları orbitofrontal- bazal ganglia- talamik döngüde fonksiyonel anormallikler göstermiştir. Bir araştırmada OKB hastalarında semptomlar provoke olduktan sonra OFC'de bölgesel kan akımının arttığı gözlemlenmiştir (132, 133).

Obsesif kompulsif bozukluk hastalarında yapılan Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmaları arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bir araştırmada tüm serebral hemisferlerle beraber orbital girus ve kaudat nukleusta glukoz metabolizmasında artış tespit edilirken (120), bir diğer çalışmada

orbitofrontal bölge beyin glukoz metabolizmasının bilateral olarak azaldığı ve başarılı bir psikiyatrik tedaviden sonra metabolizmanın normale döndüğü bildirilmiştir (134). 2005 yılında yapılan bir araştırmada 3 ay süreyle olgulara bir SSRI olan fluvoksamin vererek gerçekleştirdikleri çalışmanın sonucunda, orbitofrontal korteksteki metabolizmanın düzeldiğini göstermişlerdir (135).

İnsular korteks (insula) ilk defa Reil tarafından (136) 1809 yılında tanımlanmıştır. İnsular korteks serebral hemisferin merkezinde olup bu yüzden primer ve sekonder somatosensoryal alanlar, anterior singulat korteks, amigdala, prefrontal korteks, süperior temporal gyrus, orbitofrontal korteks, primer işitme merkezi, koku merkezi, hipokampüs gibi birçok merkez ile iletişim halindedir. İnsula bu sebeple viseral duyular, işitme fonksiyonları, koku-görme-işitme-tad ve dokunma duyuları, dikkat, ağrı konuşma ve duygusal hislerimiz ile ilişkilidir (137-139). Yapılan çeşitli çalışmalarda insuladaki değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (106, 108).

Wright ve ark. (140) şizofrenide yaptıkları morfometrik çalışmada sol temporal bölge, insula ve DLPFC kadar sağ temporal bölge, insula ve amigdalanın da gri madde hacminde azalma tespit etmiştir. Şizofrenili hastalarda yapılan bir diğer çalışmada paranoid şizofreni hastalarında insuladaki gri madde miktarının azaldığı gösterilmiştir (141, 142). Yapılan birçok çalışmada insula volümü ile şizofreni arasında ilişki saptanmıştır (143, 144). Curtis ve ark. (145) nin şizofrenilerde yaptığı bir araştırmada şizofrenili hastalarda kontrol grubuna göre orta parietel korteks aktivasyonunda artma, inferior frontal gyrus, dorsolateral prefrontal korteks ve sol insula aktivasyonunda azalma saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise Shergill ve ark. (146) 6 şizofrenili hastayı işitsel halüsünasyonları boyunca incelemiş, işitsel halüsünasyonların bilateral inferior frontal, insula, anterior singulat ve temporal korteks ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ancak işitsel halüsünasyonların özellikle sol hipokampüs ve parahipokampüs, sağ talamus ve inferior kollikulus bölgeleri ile ilişkili olduğunu, ayrıca sağ tarafta daha baskın cevap görüldüğünü raporlamışlardır.

Kenneys ve ark. (147) yaptıkları PET çalışmasında major depresif bozukluğu olan hastalarda üzüntü esnasında; anterior insular korteks, anterior ve posterior talamus, ventral bazal ganglion ve amigdala da mü-opioide daha düşük bağlanma tespit etmişlerdir.

Reiman ve ark. (148) tarafından panik bozukluk hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna laktat infüzyonu uygulamasının yapıldığı bir çalışmanın sonucunda; anksiyete ataklarıyla birlikte panik bozukluk hastalarında bilateral temporal bölge, insula, klaustrum, lateral putamen, sol serebellar vermisin kan akımında artış saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise sağ eli dominant olarak kullanan OCD, özgül fobi, PTSTB (posttravmatik stres bozukluğu) tanılı 23 hasta incelenmiştir. Çalışma sonucunda semptomatik anksiyete boyunca bilateral lentikulat çekirdekler, bilateral insula, sağ inferior frontal lob, sağ posterio-medial orbitofrontal korteksin aktive olduğu gösterilmiştir (149). Yapılan diğer çalışmalarda anterior insular korteks aktivitesi ile panik bozukluk, PTSTB ve özgül fobi arasındaki ilişkiyi destekleyicidir (150-153).

Kaygı sıklıkla otonomik değişiklikler ile birlikte dir. Son çalışmalar insulanın kardiovasküler ve solunum regülasyonu üzerine etkilerine odaklanmıştır (154-157). Bennarroch (158) 1993 yılında ağrı sistemi, pulmoner sistem, nöroendokrin ve viseromotor sistemin merkezi otonomik ağ olarak ifade ettiği ve insula, amigdala, hipotalamus, parabrakial nükleus, nükleus traktus soliteriusun bileşenlerini oluşturduğu sistem vasıtasıyla düzenlenir şeklinde bir hipotez geliştirmiştir. Dahası bu merkezi otonomik ağı etkileyen durumların panik bozukluk, uyku bozukluğu, uyku apne sendromu, aritmi, esansiyel hipertansiyon ve immün sistem hastalıklarına sebep olabileceğini ifade etmiştir. Nagai ve ark. (106) 2007 yılında insula yayınladıkları gözden geçirme makalesinde, psikosomatik durumlardaki işlevi sebebiyle insulanın duygudurum bozuklukları, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozukluğu ve şizofreninin etiyopatogenezinde önemli olabileceğini vurgulamıştır. Bununla birlikte, bizim bu tez çalışmamızdaki bulgularımız değerlendirildiğinde insula hacimlerinde hem sağ hem de solda olmak üzere hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ve yaş, eğitim durumu, hastalık süresi ve hastalığın şiddeti ile insula hacimleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum hacimsel olarak insula ve OKB arasında bir ilişki olmadığını gösterse de pek çok beyin bölgesiyle yoğun iletişimi nedeniyle ilgili bölgeye ait fonksiyonel ve nörokimyasal görüntüleme çalışmalarında elde edilecek bulgulara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma bir dizi tartışılabilir kısıtlılıklar içermektedir. Bunlardan birincisi çalışmada kullanılan örneklem sayısının küçüklüğüdür ve bu da çalışmadaki

bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Yine çalışmada kullanılan ölçüm tekniğinin uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanan değişimler sonuçları etkilemiş olabilir. Yine bu çalışmadan önce OKB’de yapılmış kısıtlı sayıda beyin görüntüleme çalışmaları bulunmakta olup, bu durum çalışmadan elde edilen bulguları yorumlayıp genellemeyi kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak obsesif kompulsif bozukluğunun patofizyolojisiyle insula volümü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla birlikte bu bulguların önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



5. KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000. Köroğlu E (çeviren), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2001.
2. Clark DA. Cognitive behavior therapy for obsession and compulsion: new applications and emerging trends. *Journal of Contemporary Psychotherapy* 2000; 30: 129–147.
3. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak ML, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo–controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine and their combination in the treatment of obsessive–compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 151– 161.
4. Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.
5. Model J, Mountz J, Curtis G. Neuropsychologic dysfunction in basal ganglia/limbic, striatal and thalamocortical circuits as a pathogenic mechanism of OCD *J Neuropsych Clin Neurosci* 1989; 1: 27-36.
6. Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M, et al. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research* 1992; 45: 115-121.
7. Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF. Neuroanatomical abnormalities in obsessivecompulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1089-1093.
8. Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, et al. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res* 2000; 99: 15-27.
9. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD. Elevated medial-frontal cortical blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1240-1242.

10. Swedo SE, Shapiro MG, Grady CL. Cerebral glucose metabolism in childhood –onset obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 518-523.
11. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 9. Baskı. Ankara: Nobel Kitapevi, 2002: 365–374.
12. Işık E, Işık TY. Çocuk, Ergen ve Erişkinde Anksiyete Bozuklukları.1.Baskı, İstanbul: Golden Print, 2006: 239-285.
13. Aslan H, Ünal M. Obsesif Kompulsif Bozukluk. Köroğlu E (editör). Anksiyete monografı serisi III. de Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995: 101–142.
14. Insel TR. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1990; 51: 4-8.
15. American Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı. Beşinci Baskı (DSM-5). Köroğlu E (Çeviri ed.), Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
16. Kaplan IH, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, 6th edition, Williams & Wilkins, 1998: 257-280.
17. The Correct is American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edition). Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
18. The Correct is American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edition revised). Washington DC: American Psychiatric Association, 1987.
19. American Psychiatric Association. DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental Disorders, 4th edition). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
20. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, 1st edition. Geneva, 1992.
21. Şar V. DSM-5 taslak tanı ölçütlerine genel bir bakış: "batı cephesinde yeni bir şey yok" mu? Klinik Psikiyatri Dergisi 2010; 13: 196-208.

22. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of Obsessive Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 5: 10-13.
23. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE, Leef PJ, Orvaschal H, et al. Six month prevalence of psychiatric disorders in three communities. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 959-967.
24. Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve month prevalence of obsessive compulsive disorder in Konya, Turkey. *Comp Psychiatry* 2004; 45: 367-374.
25. Tükel R. Obsesif-kompulsif bozukluk. *Ansiyete Bozuklukları*, (Ed: Tükel R). Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 2000: 81-104.
26. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 4-10.
27. Karno M, Golding JM, Sorenson SB. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1094–1099.
28. Nestadt G, Samuels JF, Romanoski AJ. Obsessions and compulsions in the community. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 219-224.
29. Neziroğlu F, Anemone R, Yaryura-Tobias J. Onset of obsessive compulsive disorder in pregnancy. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 947-950.
30. Karamustafalıoğlu KO, Akpınar A. Obsesif kompulsif bozukluk. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 30-44.
31. Jones E. Hate and anal erotism in the obsessional neurosis. *Essential Papers on Obsessive-Compulsive Disorder*, DJ Stein and M Stone (Ed), 1997. New York, New York University Press, 1913: 65-72.
32. Fenichel O. Nevrozların Psikoanalitik Teorisi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kitaplar Serisi* 1974: 246-353.
33. Şahin AR, Böke Ö. Obsesif kompulsif bozukluk. Güleç C, Köroğlu E. (Editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007: 343–352.

34. Amy S, Janeck John E, Calamari, Bradley C, Riemann Susan K. Heffelfinger. Too much thinking about thinking?: metakognitive differences in obsessive-compulsive disorder. *Anxiety Disorders* 2003; 17: 181-195.
35. Rachman S. A cognitive theory of obsessions: elaborations, *Behavior Research and Therapy* 1998; 36: 385-401.
36. Salkovskis PM, Forrester E, Richards C. Cognitive-behavioural approach to understanding obsessional thinking. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 53-63.
37. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobia and obsessive-compulsive disorder. Klein D, Rapkin J, *Anxiety: New Research and Changing Concepts* New York: Raven Press, 1981: 117-136.
38. Jonnal AH, Gardner CO, Pressot CA, Kendler KS. Obsessive and Compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am J Med Genet* 100; 96: 791-796.
39. Kim SJ, Kim CH. The genetic studies of obsessive-compulsive disorder and its future directions, *Yonsei Med J* 2006; 47: 443-454.
40. Lopez-Ibor JJ. The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 26-39.
41. Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 13-20.
42. Insel TR, Mueller EA, Alterman I, Linnoila M, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry* 1985; 20: 1174-1185.
43. Altemus M, Pigott T, Kalogeras KT, Demitrack M, Dubbert B, Murphy DL, Gold PW. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 9-20.
44. Sasson Y, Zohar J. New developments in obsessive-compulsive disorder research: implications for clinical management. *International Clinical Psychopharmacology* 1996; 11: 5: 3-12.
45. Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. *Klinik Psikiyatri* 2000; 3: 46-55.

46. Karşlođlu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri 2007; 10: 3-13.
47. Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. J Clin Psychiat 2004; 65: 11-17.
48. Rosenberg DR, Keshavan MS. AE Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. Biological psychiatry 1998; 43: 623-640.
49. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. J Am Acad Child Adoles Psychiat 2000; 39: 1096-1103.
50. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. Am J Psychiatry 2000; 157: 281-283.
51. Allen AJ, Lenard HL, Swedo SE. Case stuy: a new infection-triggered autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. Journal of the American Academy of Child an Adolescent Psychiatry 1995; 34: 307-311.
52. Swedo SE, Snider LA. The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder, Oxford, New York, Oxford University Press, 2004.
53. Bayraktar E. Obsesif -kompulsif bozukluk. Psikiyatri Dünyası 1997; 1: 25-32.
54. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. Biological Psychiatry 2000; 47: 296-304.
55. Ebert H, Loosen P, Barry N. Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi. İstanbul: Güneş Kitapevi, 2003.
56. Eğrilmez A, Gülseren L, Gülseren S, Kültür S. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. Psychopathology 1997; 30: 106-110.
57. Tukul R, Polat A, Ozdemir O, Aksut D, Turksoy N. Comorbid conditions in obsessive compulsive disorder. Comp Psychiatry 2002; 43: 204-209.

58. Rachman SJ, Hodgson RJ. *Obsession and Compulsions*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1980.
59. Sayar K, Uğurad IK, Acar B. Obsesif kompulsif bozuklukta fenomenoloji. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9: 142-147.
60. Karadag F, Kalkan Oguzhanoglu N, Özdel O, Atesci FC, Amuk T. Ocd symptoms in a sample of Turkish patients: a phenomenological picture. *Depress Anxiety* 2006; 23: 145-152.
61. Juang YY, Liu CY. Phenomenology of obsessive-compulsive disorder in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 623-627.
62. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: Obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1996; 152: 90-96.
63. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow up of patients with obsessive compulsive disorder (see comments). *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 121-127.
64. Karaca E, Doksat MK. Klinik açıdan obsesif kompulsif bozukluk. *Yeni Sempozyum* 1998; 36: 59-68.
65. Tukul R, Alkın T. Obsesif kompulsif bozukluğun fenomenolojisi. Tukul R, Demet MM, Topcuoğlu V. *Anksiyete bozuklukları*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006: 277-298.
66. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 15-27.
67. Karamustafalıoğlu O, Karamustafalıoğlu N. Obsesif kompulsif bozukluk ve komorbid durumlar. *Psikiyatri Dünyası* 2001; 5: 62-67.
68. Hecht H, Von Zerssen D, Krieg C, Possl J, Wittchen HU. Anxiety and depression: comorbidity, psychopathology and social functioning. *Compr Psychiatry* 1989; 30: 420-33.
69. Crino RD, Andrews G. Obsessive-compulsive disorder and Axis I comorbidity. *J Anxiety Disord* 1996; 10: 37-46.

70. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, Warshaw MG, DeMarco LM, Luce DD et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 346-351.
71. Yaryura-Tobias JA, Grunes MS, Todaro J, McKay D, Neziroğlu FA, Stockman R. Nosological insertion of Axis I disorders in the etiology of obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2000; 14: 19-30.
72. Hollander E, Greenwald S, Neville D, Johnson J, Hornig CD, Weissman MM. Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. *Depress Anxiety* 1996-1997; 4: 111-119.
73. Diniz JB, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Curi M, Hounie AG, Brotto SA, Miguel EC. Impact of age at onset and duration of illness on the expression of comorbidities in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65,1: 22–27.
74. Frare F, Perugi G, Ruffolo G, Toni C. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: a comparison of clinical features. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 292-298.
75. Uğuz F, Aşkın R, Çilli AS. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Eksen I ve Eksen II Bozuklukları ile Birlikteliği. *Türkiye’ de Psikiyatri* 2006; 8,1: 1–5.
76. Bejerot S, Ekselius L, von Knorring L Comorbidity between obsessivecompulsive disorder (OCD) and personality disorders. *Acta Psychiatry Scand* 1998; 97: 398-402.
77. Albert U, Maina G, Forner F, Bogetto F. DSM-IV obsessive-compulsive personality disorder: prevalence in patients with anxiety disorders and in healthy comparison subjects. *Compr Psychiatry* 2004; 45: 325-332.
78. Mavissakalian M, Jones B, Olson S, Perel JM. The relationship of plasma clomipramine and N-desmethyloclopramine to response in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 119-122.
79. Fineberg NA, Saxena S, Zohar J, Craig KJ. Obsessive-compulsive disorder: boundary issues. *CNS Spectr* 2007; 12: 359-375.
80. Stein DJ, Ipser JC, Baldwin DS, Bandelow B. Treatment of obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2007; 12: 28-35.

81. Zohar J. Escitalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 339-349.
82. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 29-37.
83. Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 9-13.
84. Mc Donough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: a review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10: 127-137.
85. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 75-86.
86. Wheadon D, Bushnell W, Steiner M. A fixed-dose comparison of 20, 40 or 60 mg of paroxetine to placebo in the treatment of OCD, American College of Neuropharmacology Annual Meeting. Honolulu, 1993: 13-17.
87. Chouinard G, Goodmann W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S. Results of double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 279-284.
88. Kronig MH, Apter J, Asnis G, Bystritsky A, Curtis G, Ferguson J, et al. Placebocontrolled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder* 1999; 19: 172-176.
89. Perse TL, Geist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, Dar R. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1543-1548.
90. Jenike MA, Hyman SE, Baer L, Holland A, Minichiello W, Buttolph L, et al. A controlled trial of fluvoxamine in OCD: implications for a serotonergic theory. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1209-1215.
91. Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Dominquez RA, et al. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 559-567.

92. Zitterl W, Meszaros K, Hornik K, Twaroch T, Dossenbach M, Zitterl-Eglseer K, et al. Efficacy of fluoxetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 439-442.
93. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, et al. A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 57-65.
94. Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, et al. Double-blind parallel comparison of three doses of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-295.
95. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Ninth Edition, Baltimore:, Williams and Wilkins, 2003.
96. Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 397-407.
97. Erzgovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low dose risperidone augmentation of fluvoxamine in treatment resistant obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 69-74.
98. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet* 2002; 360: 397-399.
99. Grados MA, Labuda MC, Riddle MA, Walkup JT. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry* 1997; 9: 83-98.
100. Mcleod DR. Psychosocial treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Rev Psychiatry* 1997; 9: 119-132.
101. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy* 1999; 37: 29-52.
102. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004; 7: 189-195.
103. Leone M, Proietti Cecchini A, Mea E, Tullo V, Curone M, Bussone G. Neuroimaging and pain: a window on the autonomic nervous system. *Neurol Sci* 2006; 27: 134-137.

- 104.** Ortigue S, Grafton ST, Bianchi-Demicheli F. Correlation between insula activation and self-reported quality of orgasm in women. *Neuroimage* 2007; 37: 551–560.
- 105.** Wiech K, Lin CS, Brodersen KH, Bingel U, Ploner M, Tracey I. Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *J Neurosci* 2010; 30: 16324–16331.
- 106.** Nagai M, Kishi K, Kato S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 387-394.
- 107.** Sprengelmeyer R, Steele JD, Mwangi B. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *J Affect Disord* 2011; 133: 120-127.
- 108.** Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ. Insular cortex volume in established bipolar affective disorder: a preliminary MRI study. *Psychiatry Res* 2010; 182: 187-190.
- 109.** Spitzer RL, First MB, Gibbon M, Williams JBW. DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Klinik Versiyon, SCID-I, Uygulama Kitapçığı. (Çev. Çorapçıoğlu A) s.1-84, Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2010.
- 110.** Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1999.
- 111.** Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uygulanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavisi Dergisi* 1999; 12: 233-236.
- 112.** Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ) nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.
- 113.** Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114-117.
- 114.** Karamustafaoğlu OK, Üçışık AM, Ulusoy M, Erkmen H. Yale- Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği 'nin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. 29.

Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı. Bursa: Savaş Ofset, 1993: 86.

115. Johnson KA, Becker JA. The Whole Brain Atlas, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
116. Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, New York: Thieme, 1988.
117. Graybiel AM, Rauch SL. Toward a neurobiology of obsessivecompulsive disorder. *Neuron* 2000; 28: 343-347.
118. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2000; 23: 563-586.
119. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessivecompulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62-70.
120. 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. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1560-1563.
121. Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, et al. Grey matter abnormalities in obsessivecompulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 330-334.
122. Valente AA, Miguel EC, Castro CC, Amaro E, Duran FL, Buchpiguel CA, et al. Regional gray matter abnormalities in obsessivecompulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Bio Psychiatry* 2005; 58: 479-487.
123. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessivecompulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 720-730.
124. Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, Savage CR, Olivares MJ, et al. Cerebral structural abnormalities in obsessivecompulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 625-632.

125. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Bio Psychiatry* 2009; 65: 75-83.
126. Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 393-402.
127. Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, et al. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: An anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 686-691.
128. Togao O, Yoshiura T, Nakao T, Nabeyama M, Sanematsu H, Nakagawa A, et al. Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2010; 184: 29-37.
129. Riffkin J, Yücel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B, Olver J, et al. A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: Comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* 2005; 138: 99-113.
130. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Aydın A, Tezcan E, Ozler S. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1051-1057.
131. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ozler S, Kara B, Ozler Z, et al. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1283-1286.
132. Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 317-324.
133. Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, et al. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive. *Br J Psychiatry* 1995; 168: 248-252.
134. Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 690-694.

135. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: Afunctional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 901-910.
136. Reil JC. Die sylvische Grube. *Arch Physiol (Halle)* 1809; 9: 195-208.
137. Augustine JR. The insular lobe in primates including humans. *Neurol Res* 1985; 7: 2-10.
138. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 1996; 22: 229-244.
139. Mesulam MM, Mufson EJ. The Insula of Reil in man and monkey: architectonics, connectivity, and function. Peters A, Jones EG, (editors). *Cerebral cortex 4*. New York: Plenum Press, 1985: 179-226.
140. Wright IC, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK. Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 1-14.
141. Ha TH, Youn T, Ha KS, Rho KS, Lee JM, Kim IY, et al. Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Res* 2004; 132: 251-260.
142. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Mandl RC, Van Haren NE, Koning H, Collins DL, et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1118-1125.
143. Duggal HS, Muddasani S, Keshavan MS. Insular volumes in first-episode schizophrenia: gender effect. *Schizophr Res* 2005; 73: 113-120.
144. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Onitsuka T, Toner SK, YurgelunTodd D, et al. Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1069-1077.
145. Curtis VA, Bollmore ET, Brammer MJ, Wright IC, Chir B, Williams SCR, et al. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1056-1063.

146. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1033-1038.
147. Kennedy SE, Koepp RA, Young EA, Zubieta JK. Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1199-1208.
148. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Mintun MA, Fusselman MJ, Fox PT, et al. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 493-500.
149. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 446-452.
150. Javanmard M, Shlik J, Kennedy SH, Vaccarino FJ, Houle S, Bradwejn J. Neuroanatomic correlates of cck-4-induced panic attacks in healthy humans: a comparison of two time points. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 872-882.
151. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, et al. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1220-1226.
152. Wright CI, Martis B, McMullin K, Shin LM, Rauch SL. Amygdala and insular responses to emotionally valenced human faces in small animal specific phobia. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1067-1076.
153. Rauch SL, Van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 380-387.
154. Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, Rosen SD, Wise RJS, Adams L. Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* 2000; 11: 2117-2120.
155. Brannan S, Liotti M, Egan G, Shade R, Madden L, Robillard R, et al. Neuroimaging of cerebral activations and deactivations associated with hypercapnea and hunger of air. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2029-2034.

- 156.** Oppenheimer SM, Cechetto DF. The cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res* 1990; 533: 66-72.
- 157.** Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death? *Brain Res* 1991; 550: 1-12.
- 158.** Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization dysfunction and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.



6. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Gaziantep'in Şahinbey ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu aynı ilçenin Dumlupınar İlkokulu'nda okudum. Orta öğrenimimi Elazığ'da Özel Bilgem Koleji ve Kaya Karakaya Fen Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2007 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde eğitime başlayıp 2013 yılında mezun oldum. 2014 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğinde başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.

