

# Obsesif Kompulsif Bozukluğun Nörobiyolojisi

Ersin Hatice Karşlıoğlu<sup>1</sup>, Nevzat Yüksel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uz.Dr., Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, <sup>2</sup>Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) DSM-IV'de, irrasyonel veya mantıksız bulunan, belirgin gerginliğe neden olan veya işlevselliği önemli ölçüde etkileyen; yineleyici, zorlayıcı düşünceler, imgeler ve/veya kompulsiyonların varlığı ile tanımlanmıştır. Obsesyonlar genellikle bulaşma, kuşku, simetri, dini veya cinsel konularla aşırı uğraşları içerir ve özgün bir ritüel yerine getirilmezse kötü şeyler olacağı önsezisi ile birliktelik gösterir. Kompulsiyonlar yıkama, temizlik, kontrol, tekrarlama, sayma, düzenleme ve biriktirme şeklindedir. Kompulsiyonlar çoğunlukla fiziksel bir hareketi içermesine karşın, özgün duaları veya düşünceleri tekrarlama gibi mental ritüeller şeklinde ve daha basit tik benzeri bir karakterde olabilir. Bunlar, huzursuzluğun ortadan kalkması ve "şimdi oldu" duygusu yaşanana kadar tekrarlamaları gerektirebilir (Swedo ve Snider 2004).

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler OKB'nin yaygın bir sağlık sorunu olduğunu fark etmemizi sağlamıştır. ECA (Epidemiological Catchment Area) çalışmasına göre OKB'nin yaşam boyu prevalansı %1.9 ile 3.3 arasında değişmektedir. Yine ECA çalışmasına göre ortalama başlangıç yaşı 20-25 olarak bildirilmiştir; ancak olguların yaklaşık yarısında, belirtilerinin çocukluk veya ergenlik döneminde başladığı bildirilmiştir (Rosenberg ve Hanna 2000).

OKB alanındaki çalışmaların çokluğuna rağmen, etyopatogenez konusunda kesin bir fikir birliğine

varılabilmiş değildir. Bu yazıda etyopatogenezde rol oynadığı düşünölen nörobiyolojik bulguların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Nöroanatomi: Bazal Gangliyonlarda İşlev Bozukluğu

Bazal gangliyonlarda işlev bozukluğuna dair kanıtlar, nörogörüntüleme çalışmaları ile Tourette sendromu (TS), Sydenham koresi, Huntington koresi gibi bazal ganglionları ilgilendiren nörolojik hastalıklarla OKB arasındaki ilişkileri irdeleyen araştırmalardan elde edilmiştir. İlk nörolojik temelli OKB tanımı, Constantin von Economo'nun ciddi influenza enfeksiyonları sonrası bazal gangliyonlarda yapısal hasar oluşan hastalardaki, postensefalitik Parkinson hastalığı üzerine olan tezinden kaynaklanmaktadır. Von Economo, bu hastalarda kompulsif doğadaki motor tikler ve ritüel benzeri davranışlardan bahsetmiştir. Bu olgular tıpkı OKB hastaları gibi, istemedikleri halde davranışları yerine getirmekte ve kontrol kaybı yaşamaktadırlar (Snider ve Swedo 2004). Öyleyse bu hastalıklardaki patoloji ile OKB patolojisi arasında ortak noktalar olabilir. TS patofizyolojisi striatumdaki nöronların uygunsuz aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu tür bir aktivasyon globus pallidustaki özgün nöronların disinhibisyonuna neden olur. Bu globus pallidustaki anormal inhibisyon talamik nöronların ve sonra da kortikal hedeflerin kontrol dışı aktivasyonuna neden olur. TS ve OKB'de kortikostriatotalamokortikal döngünün inhibitör kont-

rolünde zayıflama sonucu, tekrarlayıcı belirtiler ortaya çıkmaktadır (Lombroso ve ark. 2003).

TS dahil olmak üzere, motor ve vokal tikler sıklıkla OKB ile ilişkili bulunmaktadır. OKB'de kompulsiyonlar, obsesif düşüncelerle ilişkilendirilemediğinde ve ritüeller dokunma veya tıkırtı şeklinde basit olduğunda tike benzerken; karmaşık motor tikler sıklıkla kompulsif ritüelleri düşündürebilir. OKB'si olan çocukların yaklaşık üçte ikisinde tik izlenirken; TS'u olanlarda OKB belirtileri oranı %20-80 olarak bildirilmiştir (Leonard ve ark. 1992, Leckman ve ark. 1997).

OKB'de bazal gangliyonların işe karıştığına dolaylı bir kanıtı, kapsülotomi veya singulektomi yoluyla frontal korteks bazal gangliyonlar bağlantılarını birbirinden ayıran psikocerrahi yöntemlerinin belli düzeyde tedavi etkinliği sağlamasından gelmektedir. Her iki yöntemde de obsesyon ve kompulsiyonlarda azalma gözlenmektedir. Psikocerrahinin başarısı, OKB'de bazal gangliyonlardaki bozulmanın kesin göstergesi değildir; ancak fronto-striatal yolağa dikkati çekmektedir (Swedo ve Snider 2004).

Bazal gangliyonlar, korteksten talamusa ve geri kortekse ara bağlantıları sağlayan, ön beyin yapıları olup istasyon görevi görürler. Bu paralel yollar korteks, bazal gangliyonlar, globus pallidus, substantia nigra ve talamus arasındaki bağlantılardan oluşur. Motor, somatosensoriyel, bilişsel ve emosyonel işlevlerle ilgili sinyalleri taşır. Striatum bazal gangliyonların işlevsel bir alt parçasıdır ve putamen ile kaudat çekirdekten oluşur. Korteksin tüm bölgelerinden eksitatör glutamaterjik uyarılar alır. Substantia nigra pars kompaktasından (SNc) ise ana dopaminerjik uyarıları alır (Nigrostriatal yolak). Dopaminerjik girdi, korteksten gelen eksitatör glutamaterjik girdiyi modüle eder. Striatumla globus pallidus arasında GABA'erjik bağlantılar vardır. Bazal gangliyonlardan dışarıya giden en önemli yol da GABAerjiktir. Talamustan kortekse ise uyarıcı glutamaterjik yol gider (Bartz ve Hollander 2006).

Striatum üzerinde, kaudat çekirdeğin ventromedial bölgesi ile nükleus akkübens olmak üzere iki türlü girdi toplanır. Birinci tür girdi, anterior singulart korteksten (ASK) ve orbitofrontal korteksten (OFK) gelirken, ikincisi nesne ve seslerin tanın-

masında işlev gören kortikal asosiyasyon alanlarından (inferior ve süperior temporal bölgeler) gelir. Striatumun birincil görevi korteksten gelen uyarıcı projeksiyonları bütünleştirmek ve kortekse geri giden talamik uyarıları düzenlemektir.

Striatumdaki bu hücre grupları, globus pallidus üzerine tonik boşalmalar yaparak inhibisyonu sağlar. Normalde pallidal hücreler talamik hücreleri inhibe ederken; striatumun tonik boşalmaları sayesinde talamus inhibisyonu ortadan kalkar ve uyarıcı çıktılarla kortikal aktivasyon, böylece de hareket sağlanmış olur. Örneğin striatuma ellerin kirli olduğu şeklinde duyuşsal girdi olursa, striatal hücreler aracılığıyla duyuş kirlilik olarak algılanır. Striatal boşalmalar başlar ve ilgili pallidal hücreler GABA aracılığıyla inhibe edilir. Talamusa giden inhibitör uyarılar azalır ve talamokortikal yol serbest kalır. Glutamat aracılığıyla korteks uyarılır ve sonuç olarak el yıkama davranışı ortaya çıkar.

Bu işleyiş doğrudan yolak aracılığıyla olur. Doğrudan yolak korteksi güdüleyecek şekilde uyarıcı çıktılar oluştururken; dolaylı yolak karşıt etkiye sahiptir. Dolaylı yolak, istemli hareket oluşturulurken, istemsiz diğer hareketlerin inhibisyonunu sağlar. Bazal gangliyonların önemli işlevi, pekiştireç (reinforcement) bilgileri ve öğrenme kurallarını kullanarak kortikal yaygın bilginin boyutsal olarak azaltılmasıdır. OKB'de doğrudan ve dolaylı yolağın dengesi bozulmakta ve doğrudan yolağın aktivitesinin artmasıyla orbitofrontal korteks, ventromedial kaudat, mediodorsal talamusta aktivite artmaktadır. Bu durum tipik obsesif kompulsif (OK) belirtilerin oluşmasının temel sebeplerindendir (Saxena ve Rauch 2000). Saxena ve Rauch'un modeline göre OFK ve ASK alanlarında hiperaktivite ile sonuçlanan bir patoloji söz konusudur. OFK'te hiperaktivitenin belirtilere yansımaları, zorlayıcı düşünceler olurken; anterior singulattaki hiperaktivite yaygın anksiyete ile ilişkilidir. Bu modele göre kompulsiyonlar, striatumdaki etkisizliği gidermeye yönelik tekrarlayan hareketler olarak görülmektedir. Bazal gangliyonlar ile korteks ve talamusu bağlayan pek çok bağlantı tanımlanmıştır; herbiri bilgi işlemede ayrı rol oynar. İlk döngü OFK - kaudat çekirdeğin ventral parçası arasındadır. Karar verme ve davranışların planlanmasında önemlidir. Duygulanım ve ödül bilgisinin birleştirilmesinde kritik önemi vardır. İkinci döngü

nükleus akkübens ve amigdala ile bağlanan anterior singulat kortektir. Dikkat, ödül ve hata değerlendirilmesi, motivasyon ve davranışın seçilmesinde rol oynar. Üçüncü döngü kaudat çekirdeğin dorso-lateral parçası ile bağlı dorsolateralprefrontal korteks (DLPFK) arasında olup yürütücü işlevlerde önemlidir. Çalışmalar OKB'de OFK, ASK ve DLPFK bölgelerinin karar vermede önemli rol oynadığını göstermektedir. OKB'de bu yolaklardaki bozulmayla ödül değerlendirmesi, hata saptanması ve davranışın planlanması aksamaktadır. Buna bağlı olarak bazal gangliyonların aktivitesi yükselmekte ve anormal davranışın ifade bulma sıklığında artış ortaya çıkmaktadır (Westenberg ve ark. 2007).

Modern MRI teknikleri kullanılarak değerlendirilen yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında, kaudat çekirdek hacmi ile ilgili çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte, OKB'de kontrole göre sol orbitofrontal korteks, sol superior temporal girus, sol inferior paryetal korteks, sol talamus ve bilateral hipotalamus gri cevher hacminde artma; küneus ve serebellumda ise gri cevher hacminde azalma bildirilmiştir (Lombroso ve ark. 2003, Rosenberg ve Hanna 2000). İki çalışmada pediatrik OKB olgularında tedavinin talamik hacim üzerine etkisi incelenmiştir. Gilbert ve ark. (2000), kontrole karşılaştırıldığında ilaç kullanmayan 21 pediatrik OKB olgusunda - daha küçük bir hasta grubunda yapılan öncü çalışmaya (Rosenberg ve ark. 1997) benzer biçimde- talamus hacminin genişlediğini bildirmişlerdir. Bu gruptan 10 pediatrik hastaya paroksetin tedavisi başlanmış ve tekrarlı MRI ile değişim incelenmiştir. Tedavi ile talamus hacminde azalma olduğu; bu azalmanın da belirtilerdeki düzelme ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Aynı gruptan 10 hastaya ise bilişsel davranışçı tedavi uygulanmış, tedavi öncesi ve sonrası MRI görüntüleri değerlendirilmiştir. Belirtilerde düzelme olmasına rağmen, talamus hacminde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu sonuç talamustaki hacim azalmasının SSRI ile ilişkili olabileceğini, ancak doğrudan tedavi yanıtı ile ilgi kurmaya yetmeyeceğini düşündürmüştür. Ventral prefrontal korteks ve talamustaki hacim artışının, bu bölgelerdeki metabolizma artışı ve kan akımı ile ilgili olabileceği de belirtilmiştir. Yine de bu bölgelerdeki hacim artışının OKB'nin nörobi-

yolojik bir belirteci olabileceği öne sürülmüştür (Rosenberg ve Hanna 2000).

### İşlevsel görüntüleme bulguları

İstirahat halinde yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) çalışmalarının tamamı değilse bile (Crespo-Facorro ve ark. 1999) çoğu, orbitofrontal ve anterior singulat kortekte bölgesel beyin aktivitesinin arttığını göstermiştir. Talamusta aktivite artışı da bir çok çalışmada bildirilmiştir. Kaudat çekirdekteki bölgesel aktivite değişikliği daha az saptanan bir bulgudur (Baxter ve ark. 1987, Swedo ve ark. 1989, Alptekin ve ark. 2001).

Tedavinin etkisini inceleyen işlevsel görüntüleme çalışmaları, orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, kaudat çekirdekteki anormal beyin aktivitesinin zayıfladığını göstermiştir. Benzer değişiklikler hem farmakoterapi hem de davranışçı tedaviler sonrasında izlenmiştir. Tedavi öncesi frontal kortikal aktivitenin derecesinin, tedavi yanıtının ön belirteci olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca tedavi öncesi orbitofrontal korteks aktivitesi düşük olanların, serotonerjik etkili ilaçlarla tedaviye daha iyi yanıt verebilecekleri sanılmaktadır (Swedo ve Snider 2004).

İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve PET gibi görüntüleme çalışmalarında anterior lateral OFK, ASK ve kaudatta beyin aktivitesinin arttığı daha tutarlı olarak gösterilmiştir. Diğer anksiyete bozukluklarında izlenen patolojilerle kıyaslandığında, anterior/lateral orbitofrontal korteks ve kaudat aktivitesi görece OKB'ye özgün gibi durmaktadır. Diğer anksiyete bozukluklarında ve normal anksiyete durumunda da aktive olduğundan posteromedial OFK ve ASK, anksiyetenin özgün olmayan bir diğer belirteci olabilir (Swedo ve Snider 2004).

OKB'de bilişsel aktivasyon çalışmalarında, striatumun işe karıştığı örtük (implisit) öğrenme incelenmiştir. İlk önce PET ile belirlenen değişiklikler sonra fMRI ile değerlendirilmiştir. OKB'de striatumun normal aktivasyonunun olmadığı; bunun yerine bilinçli bilgi işleme ile ilgili medial temporal alanının aktive olduğu gösterilmiştir (Rauch ve ark. 1997). Öğrenme normal olmasına karşılık izlenen bu değişiklik, frontostriatal döngüdeki bozulmanın

temporal korteks tarafından telafi edildiğine işaret etmektedir.

### Nörotransmitter Anormallikleri

#### Serotonin

OKB'de serotonin hipotezi, özgün serotonerjik ilaçların (SRI) seçici etkisi ve serotonin agonistleri ile yapılan testlere dayanmaktadır. Klomipramin ve SSRI (Seçici serotonin geri alım inhibitörü) gibi serotonin geri alımını engelleyen ilaçların, OKB tedavisinde daha etkili oldukları gösterilmiştir. OKB belirtilerinin benzer antidepresan etkinliğe sahip desipramine yanıt vermezken klomipraminle azalması, ilaç tedavisi ile beyin omurilik sıvısı (BOS) 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeyinin düşmesi, serotonin geri alımının OKB'de dikkate değer bir etkisi olduğuna işaret etmektedir. Şüphesiz, serotonin hipotezi karmaşık bir hastalık olan OKB'yi bütünüyle izah etmek için basit kalmaktadır. Sorun sadece serotonin işlev bozukluğu ile sınırlı ise tüm hastalarda klomipramin ve SSRI'ların etkili biçimde belirtileri ortadan kaldırması gerekir. OKB'de kısmi yanıt yaygındır ve hastaların %40'dan fazlası SSRI'a iyi yanıt vermemektedir (Hollander ve ark., 2000). Hastaların farklı SSRI'a farklı yanıt göstermeleri, ilaçların serotonerjik olmayan özelliklerinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Antiobsesyonel etki serotonin ve diğer nörotransmitterler arasındaki dengenin değişmesi ve/veya reseptör işlev değişikliği ile ilgili olabilir (Murphy ve ark. 1989). Bu hipotezi destekleyen bulgular, OKB'de klomipraminin SSRI'lardan daha etkili olduğunun gösterilmesine dayanmaktadır (Greist ve ark. 1995). Denys ve ark.'nın, OKB'de paroksetin ve venlafaksinin etkinliğini karşılaştırdıkları ve etkinlik yönünden aralarında bir fark olmadığını bildirdikleri çalışma, sadece serotoninin hastalığın gelişimi ile ilişkili olmayabileceği düşüncesini desteklemektedir. Triptofan depleyonu depresyonda belirtilerde kötüleşmeye neden olurken, OKB'de değişiklik yapmamaktadır. Ayrıca OKB'de SSRI'lara yanıt alınması için, depresyona göre daha uzun zaman gerekmektedir. El Mansari ve Blier (2006) bu etki başlangıç farkını, OFK'te serotonin salınımında SSRI'lara bağlı değişikliğin geç ortaya çıkmasına bağlamışlardır. Bu araştırmacılara göre, OFK'deki gecikme, 5-HT otoreseptör duyarsızlaşmasındaki

gecilmeye bağlıdır. Ayrıca OKB'de daha yüksek doz SSRI gerekliliğinin de terminal otoreseptörlerin duyarsızlaşması için gerektiği şeklinde bağlantılandırmışlardır. SSRI etkinliğini OFK'te gecikmiş postsinaptik 5-HT<sub>2A</sub> reseptör uyarımına da bağlayanlar olduğu; ancak böyle olsaydı, 5-HT<sub>2A</sub> antagonistik özelliği olan mirtazapinin ve atipik antipsikotiklerin OKB'de SSRI'ların etkisini azaltması bekleneneceği; oysa bu ilaçlarla yapılan klinik çalışmaların dirençli OKB hastalarında SSRI'a eklenildiğinde daha iyi yanıt alınabildiği belirtilmiştir (Westenberg ve ark. 2007).

Serotonin agonistleri olan sumatriptan ve metaklofenilpiperazin (mCPP) ile OKB belirtilerinin arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda mCPP'nin bu etkisi doğrulanırken, bazılarında desteklenmemiştir. Aksine bir serotonin antagonisti olan metergolin ile mCPP'nin davranışsal etkileri önlenmektedir. Seçici 5-HT<sub>1A</sub> agonisti olan ipsapiron etkili olmazken; 5-HT<sub>1D-1B</sub> agonisti sumatriptan OKB belirtilerinde artışa yol açabilmektedir, ancak etkili olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Koran ve ark. 2001). Kan beyin bariyerinden sumatriptana göre daha iyi geçebilen, 5-HT<sub>1B</sub> agonisti zolmitriptan OKB belirtilerini etkilememektedir (Westenberg ve ark., 2007). Serotonerjik etki ile prolaktin ve kortizol yanıtında küntleşme mCPP uygulaması sonrası da gösterilebilmiştir; ama farklı çalışmaların sonuçları birbirleri ile tutarlı değildir. Fenfluramin hem serotonin taşıyıcısı (SERT) hem de dopamin taşıyıcısı (DAT) ile etkileşir. Fenfluramin uygulanması ile küntleşmiş prolaktin/kortizol yanıtı olduğunu ve olmadığını bildiren araştırmalar da mevcuttur (Swedo ve Snider 2004).

OKB'de platelet SERT bağlama kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir. Trombosit 5-HT<sub>2A</sub> alanı açısından kontrol ve OKB grupları arasında fark izlenmemesi, santral ve periferik serotonin taşıyıcısı bağlama alanı arasında farklılık olabileceğini düşündürmektedir (Westenberg ve ark., 2007). Flament ve ark.'nın yaptığı ilk çalışma (1985-87) klomipramine yanıtın tedavi öncesi platelet serotonin konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tedavi öncesi yüksek platelet serotonin düzeyi iyi yanıtın göstergesidir; daha ciddi düzeyde hastalığı olanlarda platelet serotonin düzeyi düşüktür. Toplam 43 çocuk ve ergen has-

tanın incelendiği bir başka çalışmada, BOS 5-HIAA düzeyi ile klomipramine yanıt arasında güçlü bir ilişki belirlenmiştir; 5-HIAA düzeyi yüksek olanlar tedaviye daha iyi yanıt vermişlerdir (Swedo ve ark. 1992). Rosenberg ve ark. (1998) bir PET çalışmasında ventral prefrontal korteks ve kaudat çekirdekte serotonin sentezinin azaldığını göstermişlerdir. Bu son çalışma OKB serotonin hipotezini ve basal ganglionlar-frontal korteks döngüsündeki işlev bozukluğu hipotezini desteklemektedir.

OKB'de hayvan modelleri, kompulsiyonları taklit eden davranışların incelenmesi esasına dayanır ve farmakolojik, davranışsal veya genetik manipülasyonları içerir.

İlk model 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri silinmiş fare deneyleri ile kompulsif davranışların oluştuğunun gözlenmesidir (Westenberg ve ark. 2007). Tsaltas ve ark. (2005), davranışsal bir model kullanmışlar ve kompulsiyonların altında yatan düzeneğin 5-HT<sub>2C</sub> reseptörleri olduğunu bildirmişlerdir. Özgün olmayan serotonerjik agonist mCPP, temelde 5-HT<sub>2C</sub> üzerine etkili olmasına karşın 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> ve  $\alpha$ 2-adrenerjik reseptörlere de etki eder ve akut uygulanması kompulsiyonları artırmaktadır. Bu artış, deney öncesi fluoksetin tedavisi ile engellenebilmektedir, ancak diazepam veya desipramin verilmesi kompulsiyonların artışını önleyememektedir. Özgün 5-HT<sub>1B</sub> agonisti olan naratriptanın bu hayvan modelinde etkili olmayışı, mCPP'nin etkisinin 5-HT<sub>2C</sub> üzerinden olduğunu desteklemektedir.

Ödül ile ilişkili olmaksızın pedala sık basma davranışının incelendiği hayvan modelinde, OFK'te lezyon oluşturulan sıçanlarda kompulsif pedala basma ve striatal SERT düzeyinin artması arasında paralellik izlenmektedir. Bu modelde SSRI uygulaması kompulsif pedala basmayı azaltmıştır (Brimberg ve ark. 2007, Westenberg ve ark. 2007).

Serotonin reseptör bağlanması incelendiği çalışmalarda sonuçlar tutarsızdır. OKB'de orta beyin SERT yoğunluğunun arttığı (Pogarell ve ark. 2003), orta beyin ile talamusta azaldığı ve SERT yoğunluğu ile belirti şiddeti arasında negatif korelasyon olduğu (Hesse ve ark. 2005), hiç ilaç kullanmamış hastalarda ise değişmediği (van der Wee ve ark. 2004) bildirilmiştir.

OKB hastalarında bazal ganglionlarda 5-HT<sub>2A</sub> reseptör yoğunluğunda artış olduğu, yoğunluğun SSRI tedavisinden etkilenmediği bildirilmiştir; bu durumun bazal ganglionlarda serotonin eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu yorumu destekleyen inandırıcı bir kanıt henüz yoktur (Westenberg ve ark. 2007).

### Dopamin

Bazal ganglion bozukluklarında OK belirtiler izlenmektedir; ancak OKB'de dopaminerjik sistemin işe karıştığını düşündüren tek bulgu, bazal ganglion normal işlevlerinde dopaminin rol oynuyor olması değildir. Yüksek doz stimulan uygulanmasını takiben belirtilerin oluşması ve sonrasında anti-dopaminerjik ilaçlarla OK belirtilerin düzeldiğinin gözlenmesi patogeneizde dopaminin rolü olduğu tezini kuvvetlendirmektedir. Yüksek doz stimulan uygulamasının, karmaşık OK davranışlardan çok basit stereotipiler oluşturduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yüksek doz amfetaminlerle tedavi gerektiren dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların tedavisi sırasında da kompulsif belirtiler izlenmiştir. Stimülana bağlı olgularda, OK davranışlarla ilgili psikolojik gerginlik izlenmemektedir. Bu ise tekrarlayıcı düşünce ve davranışların dopaminerjik aşırı aktivasyona bağlı olabileceği, ancak egodistonisite için serotonin işlev bozukluğunun daha önemli olduğu yönünde spekülasyona neden olmuştur. TS'deki gözlemler de bunu desteklemektedir. TS'de motor ve vokal tikler fiziksel olarak rahatsız edici olsa da egodistonik olarak tarif edilmemektedir ve serotonerjik inhibisyonun oluşmasından çok dopaminerjik artışla ilgili ortaya çıkmaktadır. Aksine OKB'de birincil serotonerjik bozukluk sözkonusudur. Birincil serotonin azlığı, normal dopaminerjik aktivitenin baskılanamaması ile sonuçlanır; sabit hareket paterni uygunsuz biçimde artar, OK belirtiler ortaya çıkar. Öyleyse, egodistonisite birincil serotonin eksikliğiyle veya istemli kontrolün kaybına ikincil geliyor olabilir (Snider ve Swedo 2004, Swedo ve Snider 2004).

Pedala basma hayvan deneylerinde, SSRI'lar yanında D<sub>1</sub> reseptör antagonisti uygulaması da kompulsiyonda azalmaya neden olmaktadır. Bu da kompulsif pedala basmanın, D<sub>1</sub> reseptör uyarımında fazik azalmaya bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Bir başka hayvan deneyinde, kronik biçimde D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>

reseptör agonisti kuinpirol (QNP) uygulamasının, kontrol kompulsiyonlarına benzer davranışlara neden olduğu gözlenmiştir. QNP uygulaması kesildiğinde ratlar, normal davranışa dönmektedir. Bu hayvanların postmortem incelenmesi ile sağ prefrontal korteks ve nükleus akkümbeşte dopaminerjik doku kitlesinin arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmalar, OKB'de özellikle D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörleri olmak üzere dopaminin de işe karıştığına işaret etmektedir (Westenberg ve ark. 2007).

Psikotrop ilaç kullanmayan hastalarda bazal dopamin ve metaboliti homovanilik asit (HVA) düzeyleri, OKB'de dopaminin rolü olduğunu göstermektedir. Swedo ve ark. (1992), BOS HVA düzeyi ile klomipramin tedavisi arasında ilişki bulunmazken, Hollander ve ark. (1992) fenfluramin tedavisi sonrası, BOS HVA düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir.

Dirençli OKB'de SSRI'a antipsikotik eklemesi ile yanıt alınan hastalar olmakla birlikte, antipsikotik tedaviye ikincil obsesif kompulsif belirtilerin geliştiği psikotik hasta bildirimleri de mevcuttur. OKB tedavisine düşük doz risperidon, olanzapin ve ketiyapin eklendiğinde etkili bulunmuştur. Metin ve ark. (2003), amisülpirid eklenmesi ile dirençli OKB olgularının %95'inde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Ancak antipsikotik monoterapisi OKB'de etkili bulunmamıştır. 5-HT<sub>2A</sub> antagonizması, dopamin nöronlarında ateşleme hızını artırarak OK belirtileri kötüleştiriyor; D<sub>2</sub> reseptör antagonizması ile dopaminerjik nöronların inhibisyonu OK belirtileri azaltıyor olabilir (Westenberg ve ark. 2007).

OKB'de DAT yoğunluğunu araştıran çalışmalarda da tutarlı sonuca ulaşılamamıştır. Sol kaudat çekirdekte D<sub>2</sub> reseptör down-regülasyonu olduğu bildirilmiştir. Bulgular OKB hastalarında bazal ganglionlarda sinaptik dopamin konsantrasyonunun arttığına işaret etmektedir (Westenberg ve ark. 2007).

### Glutamat

Rosenberg ve Keshavan (1998), OKB'de serotonin-glutamat etkileşiminin anormal olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Kortikostriatal glutamatın, kaudat çekirdekte serotonin salınımını azalttığı ve serotonerjik nöronların glutamaterjik aşırımda rol

aldığı bilinmektedir. Rosenberg ve ark. (2000) 11 pediatrik OKB hastasını eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. İki grup arasında glutamat konsantrasyonu bakımından oksipital kortekste fark bulunamazken, kaudat çekirdek glutamat konsantrasyonunun kontrole göre arttığını ve 12 haftalık paroksetin tedavisi ile glutamat konsantrasyonunun düştüğünü gözlemişlerdir. Kaudat glutamat konsantrasyonundaki düşme ile OK belirti şiddetindeki azalma arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Bu bulgular işlevsel görüntüleme çalışmalarıyla birleştirildiğinde, pediatrik OKB olgularında glutamaterjik kontrol altında bir talamokortikal striatal işlev bozukluğu olduğu düşünülmüştür (Rosenberg ve Hanna 2000).

OKB'de glutamaterjik sistemin işe karıştığına bir çok kanıt vardır. Glutamaterjik NMDA reseptör 2B alt ünitesi -NR2B- geni olan GRIN2B ile OKB arasında bir ilişki bildirilmiştir (Arnold ve ark., 2004). Delorme ve ark. (2004) ise kainat reseptörleri alt tipleri olan GRIK2 ve GRIK3 ile OKB arasında ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir. Beynin farklı alanlarında glutamaterjik aşırının artırıldığı hayvan deneylerinde OKB ve TS benzeri davranışlar ortaya çıkmıştır. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) değerlendirmelerinde striatal glutamat konsantrasyonunun arttığı ve serotonerjik ilaçlarla bu artışın normale döndüğü izlenmiştir (Rosenberg ve ark. 2000).

Cerrahi girişimlere alınan yanıt da glutamaterjik işlev bozukluğunu desteklemektedir. İnternal kapsülün ön boynuzunda gerçekleştirilen lezyon sonrası, tedaviye dirençli OKB olgularında iyileşme görülmüştür. Bu yol OFK'ten kaudat çekirdeğe olan glutamaterjik projeksiyon alanıdır. Bu nedenle OFK'te serotonerjik otoresseptör duyarsızlaşması için uzun süre gerektiğinden, doğrudan bu alanlarda antiglutamaterjik etkili bir ilacın hızlı yanıt sağlayabileceği düşünülmüştür. Otoresseptör özellikteki metabotropik glutamat tip 2 reseptörünün (mGLUR2), hiperaktiviteyi azaltmada önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir (El Mansari ve Blier 2006).

### Nörokimyasal görüntüleme çalışmaları

MRS çalışmaları striatum, talamus ve singulat kortekse odaklanmıştır. Tutarlı biçimde striatal N-

Asetil Aspartat (NAA) düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (Rosenberg ve Hanna 2000, Swedo ve Snider 2004). Bu düşüklük striatum ve ventrolateral PFK'te gösterilirken, OKB'de etkilendiği düşünülmeyen paryetal kortekste belirlenmemiştir. Glutamat düzeyi ile ilgili bir çalışmada, tek bir pediatrik olguda striatumda glutamat düzeyinin arttığı ve farmakoterapi ile normale döndüğü bildirilmiştir (Moore ve ark. 1998). Bu bulgu orbitofrontal korteksten striatuma glutamaterjik projeksiyon alanlarında glutamat artışı yansıtan, orbitofrontal hiperaktivite modeli ile uyumludur.

### Nöropsikolojik bulgular

OKB'de yürütücü işlevler, bellek ve görsel-uzamsal yetilerde bozulma olduğu bildirilmiştir (Yüksel 2006). Bu bozukluklar davranış inhibisyonu ve strateji oluşturmada yetersizliğe işaret etmektedir. Bazı hastalarda ve OKB olmayan birinci derece akrabalarında karar verme korunmuşken, bilişsel esneklikte azalma ve dürtüsellik saptanmıştır (Chamberlain ve ark. 2007). Karar verme yetisiyle ilgili sonuçların tutarsızlığı, hastalığın heterojenitesi bağlanmaktadır (Westenberg ve ark. 2007).

### Nöroimmün İşlev Bozukluğu

Çocukluk çağı başlangıçlı OKB ve romatizmal ateşin nörolojik bulgusu Sydenham Koresi (SK) arasındaki benzerlik, her iki hastalığın ortak etyopatogenezi paylaştığını düşündürmüştür (Garvey ve ark. 1998). Her iki hastalıkta orbitofrontal-striatal döngüde işlev bozukluğu olduğuna ilişkin veri vardır. SK olan çocukların %70'den fazlası, kore belirtileri başlamadan 2-4 hafta önce tekrarlayan, istenmeyen düşünce ve davranışların ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Obsesyon ve kompulsyonlar, kore ile benzer yoğunlukta ve eşzamanlı artış gösterir. Aylar içinde yavaşça kaybolma eğilimindedir. Çocukluk çağı başlangıçlı OKB vakalarının bir alt grubu, benzer bir seyirden söz etmektedirler. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben, duygusal dalgalanma, ayrılma anksiyetesi ve dikkat bozuklukları yanı sıra alevlenen OKB belirtileri görülmektedir. Çocuklar çoğunlukla 6-7 yaşlarında, daha çok erkek ve sıklıkla ektanı (komorbid) tikleri olanlardır. Bu alt grup PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric

Disorders Associated with Streptococcal infections) olarak tanımlanmıştır (Swedo ve ark. 1998). PANDAS alt grubunun ayırıcı özelliği, Streptokok enfeksiyonu ve nöropsikiyatrik belirtiler arasındaki zamansal ilişkidir. Nöropsikiyatrik belirtilerin tekrarlamada dönemlerinde antistreptokokal antikörlerin artması veya boğaz kültüründe üreme olması ve düzelme dönemlerinde A grubu beta hemolitik Streptokok enfeksiyon kanıtının olmayışı ilişkiyi göstermektedir. Bu bire-bir bağlantı, PANDAS'ın diğer tipik çocukluk çağı OKB olgularından ve TS'daki obsesyonlardan ayırt edilmesini sağlar.

İmmün sistemin tik bozukluğu ve OKB'deki rolü açık değildir; ancak klinik gözlemler bölgesel ve sistemik anormalliklerin bileşimi sonucu belirtilerin ortaya çıktığını düşündürmektedir. Plazma değişimi (exchange) ve intravenöz immünglobulin (IVIG) gibi immunmodülatör tedavilerin çarpıcı etkisi, en azından ciddi etkilenmiş bireylerde sistemik sorunların varlığına işaret etmektedir. MRI ile kaudat, putamen ve globus pallidusta genişleme olduğunun gösterilmesi; bölgesel inflamatuvar değişiklikleri yansıtmaktadır (Giedd ve ark. 1996, 2000). Kaudat, putamen ve globus pallidustaki nöronlarla etkileşen antikörlerin varlığı, lokal otoimmün reaksiyonları gösterir. Antinöral olarak adlandırılan bu antikörler A grubu beta hemolitik Streptokoklara karşıdır ve kaudat çekirdek ile sub-talamus hücrelerine karşı çapraz reaksiyon gösterir. Erken başlangıçlı OKB ve tik bozukluklarında da antinöronal antikörlerin varlığı da bildirilmiştir (Swedo ve Snider 2004).

### Nöroendokrin İşlev Bozukluğu

Çoğu OKB araştırmaları hormonal bozukluğun OKB'ye birincil değil ikincil olduğu yönüne odaklansa da olgu sunumları ve anekdotal deneyimler, hormonal bozuklukla OKB arasında etyolojik bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. OKB belirtileri sıklıkla ergenlik döneminde başlamakta ve bazı kadın hastalarda menstrüel dönemde şiddetlenmektedir. Bu ilişkiye işaret eden başka bir gözlem, postmenopozal dönemde hastalığa daha sıklıkla rastlanılmasıdır (Rasmussen ve Eisen 1992). Antiandrojen tedaviye olumlu yanıt alınması bir başka destekleyici bulgudur. Casas ve ark. (1986) OKB'si olan 5 hastanın hepsinde, güçlü bir antiandrojenik etkili ilaç olan siproteron asetat ile belirti-

lerde düzelme izlediklerini bildirmişlerdir. NIMH'de yapılan bir çalışmada, antitestosteron etkili spironolakton ile 2 erkek çocukta ve periferik antiöstrojen etkili testolakton ile bir kız çocukta obsesyonların geçici de olsa düzeldiği bildirilmiştir (Salzberg ve Swedo 1992).

Leckman ve ark. (1994) OKB'de oksitosin anomalilerinin etkili olabileceğini öngörmüşlerdir. OKB veya TS olan çocukların bir kısmında BOS'ta oksitosin düzeyinde değişiklik olduğu belirlenmiştir; ancak daha geniş bir çalışmada belirgin fark izlenmemiştir. Obsesyonların şiddeti ile oksitosin düzeyi arasında bir korelasyon belirlenmemiş ancak depresyonla ilişkili olduğu görülmüştür. Arjinin-vazopressin (AVP) konsantrasyonları OKB şiddeti ile ters korelasyon göstermektedir, fakat klomipramin tedavisi sonrası bu ilişkinin kuvveti azalmaktadır (Swedo ve ark. 1992). Altemus ve ark. (1992) erişkin OKB hastalarında, bazal BOS AVP konsantrasyonunun belirgin arttığını izlediklerini ve kontrole göre hipertonic saline yanıt olarak daha fazla AVP salgılayarak yanıt verdiklerini bildirmişlerdir. Bu bulgu Barton'un gözlemi ile uyumludur; Barton (1987) santral AVP konsantrasyonunun arttığı diabetes insipidus hastalarında OKB'ye rastladığını bildirmiştir.

Bu bulgulara rağmen, OKB'nin doğrudan nedeni olabilecek bir hormonal işlev bozukluğu kanıtı bulunamamıştır. Olasılıkla serotonerjik sistem üzerinden etkili olmakla birlikte, büyüme hormonu ve OKB arasında ilişki olduğuna işaret eden bir olgu bildirilmiştir. Epidemiyolojik bir çalışmada ise yüksek okul öğrencileri arasında obsesif kompulsif bozukluğu olan erkeklerin, sağlıklı olanlara ve diğer psikiyatrik hastalığı olanlara göre daha ince ve kısa boylu oldukları bildirilmiştir (Flament ve ark. 1988, Hamburger ve ark. 1989). OKB'li ergen kızlarda, kilo veya boyda azalma izlenmemiştir. Ancak bununla ilişkili nedensel bağlantı gösterilememiştir.

### Genetik Çalışmalar

OKB ve TS olan bireyler arasında yapılan genetik çalışmalar, etyolojide ve belirtilerin ortaya çıkışında hem genetik hem de çevresel etmenlerin rol oynadığını göstermektedir. OKB'si olan çocukların birinci derece akrabalarında %20-25 oranında

OKB olduğu, kontrol yakınlarına göre 5 kat fazla bulunduğu ve obsesyonların kompulsiyonlara göre daha fazla geçiş gösterdiği bildirilmiştir (Demet 2005). Monozigot ikizlerde dizigotlara göre eştani (konkordans) oranı daha yüksektir (sırasıyla %75, ve %30).

OKB'nin heterojen doğasına bakılarak, çok genli kalıtım olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte dağılım (segregasyon) analizi, dominant Mendeliyan kalıtım gösteren major bir genin patofizyolojide işe karıştığına dair ipuçları vermektedir. (Nestadt ve ark. 2000). Faktör analizine göre OKB fenotiplerinin belirlendiği bir başka çalışmada, simetri ve düzenleme kompulsiyonlarının bulunduğu faktörde tek bir major genin işe karıştığına dair bulgular bildirilmiştir (Leckman ve ark. 2001). Sonraki aşamada bağlantı (linkage) analizi ile genler belirlenmeye çalışıldığında ise varlığı tartışılan gen ortaya konulamamış ve OKB'de pek çok genin rol oynadığı kabul edilmiştir (Lombroso ve ark. 2003).

SSRI için hedef bölge olan, Kromozom 17 üzerindeki SLC6A4-serotonin taşıyıcısı promotör bölgesinde (5-HTTLPR), 5HT<sub>2A</sub> reseptör geni promotör bölgesinde (1438 G/A, T102C, C516T), 5-HT<sub>2B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>β (G861C varyantı), 5HT<sub>1B</sub> (G861C) polimorfizminin OKB ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmalar henüz başlangıç düzeyindedir (Demet 2005, Chamberlain ve ark. 2005, Westenberg 2007).

OKB hastalarında DAT, D<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-D<sub>4</sub> reseptör genleri polimorfizmi araştırılmış ve yalnızca DRD4 varyantı ile OKB arasında bir ilişki bulunduğu, bunun da çok erken aşamada rolü olabileceği öne sürülmüştür (Demet 2005).

Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte katekol-o-metil transferaz (COMT) geni varyasyonlarının OKB'ye yatkınlığa neden olabileceği bildirilmiştir. Kadın OKB hastalarında monoamin oksidaz (MAO) geni EkoRV polimorfizmi belirlenmiş ve erkek hastalara göre daha düşük MAO aktivitesi olduğu belirlenmiştir; ancak bulgular tutarlı biçimde tekrarlanmamıştır (Demet 2005, Westenberg 2007).

Opioid antagonisti olan naloksonun OKB belirtilerini alevlendirmesi, opioid agonisti tramadolun ise bazı hastalarda tedavi edici etkisinin olması dikatleri opioid reseptörler yöneltmiştir. Ancak



genetik ve moleküler çalışmalar henüz inandırıcı bir ilişki gösterememiştir (Demet 2005).

PANDAS'ta obsesif kompulsif belirtilerin varlığı immün yanıtla ilgili genlerin incelenmesine neden olmuştur. Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) bu genlerden biridir ve MOG4'ün 459-bp alleli ile OKB arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (Demet 2005).

OKB'de talamo-kortiko-striatal döngüdeki bozulmanın glutamat ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle incelenen glutamat reseptörü iyonotropik NMDA 2B geni (GRIN2B) incelenmiş ve 5072 T/G varyantının ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Demet 2005).

Aile ve ikiz çalışmaları ile yönlendirilen segregasyon ve bağlantı çalışmaları OKB'de genetik özelliği desteklemektedir. Ancak sonuçlar değişkenlik göstermekte olup henüz yeterli ölçüde test edilmemiştir. Çelişkili sonuçların, hastalığın heterojen doğası ile ilişkili olabileceği; araştırmaya katılacak bireylerin, semptomları ölçen değil de altta yatan patolojiyi ölçen yöntemlere göre belirlenmesinin bu karışıklığı azaltabileceği düşünülmektedir (Chamberlain ve ark. 2005).

## SONUÇ

Obsesif-kompulsif bozukluk kortikostriatotala-mokortikal yolakta işlevsel patoloji olması sonucu gelişen bir hastalıktır. Özellikle orbitofrontal korteks ve anterior singulat kortekste aktivite artışı söz konusudur. Bu yolakta önemli role sahip nörotransmitterler ve reseptörleri bu bozukluktan sorumlu olabilirler. Bu alanda yapılan çok sayıda çalışma olmasına karşın, sonuçların yeterli ölçüde tutarlı olmaması, hastalığın heterojen doğası ve patogenezinin karmaşıklığı ile ilgili olabilir. Serotonin ve dopamin ile ilgili nisbeten çok veri olmasına karşın bu yolakta önemli rol oynayan glutamat, norepinefrin ve Gama-aminobutirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler kısıtlı sayıdaki araştırmaya konu olmuştur. Serotonin ve dopamin arasındaki etkileşim gibi serotonin ve glutamat arasındaki etkileşim de hastalığın seyrinde önemli olabilir. Bunlar gelecekteki araştırmalar için ilgi çekici konular olarak görünmektedir.

Yazışma adresi: Dr. Ersin Hatice Karşlıoğlu, Sağlık Bakanlığı Dr. A. Yurtarşlan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara, ehkarşlioglu@gmail.com

## KAYNAKLAR

- Alptekin K, Değirmenci B, Kıvırcık B ve ark. (2001) Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Res*, 107:51-56.
- Altemus M, Pigott T, Kalogeras KT ve ark. (1992) Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:9-20.
- Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E ve ark. (2004) Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology*, 174:530-538.
- Barton R (1987) Diabetes insipidus and obsessional neurosis. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 43:347-349.
- Bartz JA, Hollander E (2006) Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:338-352.
- Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC ve ark. (1987) Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44:211-218.
- Brimberg L, Flaisher-Grinberg S, Schilman EA ve ark. (2007) Strain differences in "compulsive" lever-pressing. *Behav Br Res*, 179:141-151.
- Casas ME, Alvarez P, Duro C ve ark. (1986) Antiandrogenic treatment of obsessive-compulsive disorder neurosis. *Acta Psychiatr Scand*, 73:221-222.
- Ceylan ME, Yazan B (2000) Anksiyete Bozuklukları, Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 3. Cilt, İstanbul.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA ve ark. (2005) The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*, 29:399-419.
- Crespo-Facorro B, Cabranes JA, Lopez-Ibor A ve ark. (1999) Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without a chronic tic disorder. A SPECT study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249:156-161.
- Delorme R, Krebs MO, Chabane N ve ark. (2004) Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport*, 15:699-702.
- Demet MM (2005) Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 15:45-52.
- El Mansari M, Blier P (2006) Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30:362-373.

- Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ ve ark. (1985) Clomipramin treatment of childhood compulsive disorder: a double blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 42:977-983.
- Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL ve ark. (1987) Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44:219-225.
- Flament MF, Whitaker A, Rapoport J ve ark. (1988) Obsessive-compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 27:764-771.
- Garvey MA, Giedd J, Swedo SE (1998) PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol*, 13(9):413-423.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA ve ark. (2000) MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry*, 157:281-283.
- Giedd JN, Rapoport JL, Leonard HL ve ark. (1996) Case study: acute basal ganglia enlargement and obsessive-compulsive symptoms in an adolescent boy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:913-915.
- Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS ve ark. (2000) Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry*, 57:449-456.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA ve ark. (1995) Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 52:53-60.
- Hamburger SD, Swedo SE, Whitaker A ve ark. (1989) Growth rate in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 146:652-655.
- Hesse S, Müller U, Lincke T ve ark. (2005) Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 140:63-72.
- Hollander E, Kaplan A, Allen A ve ark. (2000) Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23(3):643-656.
- Hollander E, Stein DJ, Saoud JB ve ark. (1992) Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Res*, 42:185-187.
- Koran LM, Pallanti S, Quercioli (2001) Sumatriptan, 5-HT<sub>1D</sub> receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11:169-172.
- Leckman JF, Goodman WK, North WG ve ark. (1994) The role of central oxytocin in obsessive-compulsive disorder and related normal behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 19:723-749.
- Leckman JF, Grice DE, Boardman J ve ark. (1997) Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 154:911-917.
- Leonard HL, Lenane MC, Swedo S ve ark. (1992) Tics and Tourette disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry*, 149:1244-1251.
- Lombroso PJ, Mecedante MT, Scahill L (2003) Obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome. *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. Rosenberg RN, Prusiner SB, Dimauro S ve ark. (Ed), Butterworth Heinemann, Philadelphia.
- Metin O, Yazıcı K, Tot S ve ark. (2003) Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol*, 18:463-467.
- Murphy D, Zohar J, Pato M ve ark. (1989) Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem behavioral disorder. *Br J Psychiatry*, 155(Suppl):15-24.
- Nestadt G, Samuels J, Riddle M ve ark. (2000) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57:358-363.
- Pogarell O, Hamann C, Pöpperl G ve ark. (2003) Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 54:1406-1413.
- Rasmussen SA, Eisen JL (1992) The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 53(Suppl):4-10.
- Rauch SL, Savage CR, Alpert NM ve ark. (1997) Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry*, 9:568-573.
- Rosenberg DR, Chugani DC, Muzik O ve ark. (1998) Altered serotonin synthesis in fronto-striatal circuitry in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 43(Suppl 1):245.
- Rosenberg DR, Hanna GL (2000) Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: potential implications for treatment development. *Biol Psychiatry* 48:1210-1222.
- Rosenberg DR, Keshavan MS (1998) Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 43:623-640.
- Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM ve ark. (1997) Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 554:824-830.
- Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan M ve ark. (2000) Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Child Adolesc Psychiatry*, 39:1096-1103.
- Salzberg A, Swedo SE (1992) Oxytocin and vasopressin in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 149:713-714.
- Saxena S, Rauch SL (2000) Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23(3):563-586.
- Snider L, Swedo SE (2004) Nature and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Textbook of Biological Psychiatry*, Panksepp J (Ed), Wiley-Liss, New Jersey.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M ve ark. (1998) Pediatric Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155:264-271.
- Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJP ve ark. (1992) Cerebrospinal fluid neurochemistry of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:29-36.
- Swedo SE, Shapiro MB, Grady CL ve ark. (1989) Cerebral glu-

cose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:518-523.

Swedo SE, Snider LA (2004) The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neurobiology of Mental Illness*, DS Charney, EJ Nestler (Ed), Oxford University Press, Oxford, New York.

Tsaltas E, Kontis D, Chryssakou S ve ark. (2005) Reinforced spatial alternation as an animal model of obsessive-compulsive disorder: Investigation of 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptor involvement in OCD pathophysiology. *Biol Psychiatry*, 57:1176-1185.

Van der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA ve ark. (2004) Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder shown by [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*, 161:2201-2206.

Westenberg HGM, Fineberg NA, Denys D (2007) Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectrums*, 12:2(Suppl 3):14-27.

Yüksel N (2006) Obsesif kompulsif bozukluk. *Ruhsal Hastalıklar*, MN Medikal ve Nobel.