

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUĞA
SAHİP OLAN ÇOCUKLAR ve SAĞLIKLI
KONTROLLER ARASINDA β -KATENİN,
GSK-3 β ve BDNF DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Hatice ALARSLAN KOÇAK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üye. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ DEĞERLENDİRME SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Hatice ALARSLAN KOÇAK	Sınav tarihi: 21 / 09 / 2023
Anabilim Dalı : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN	
Tezin Konusu : Obsesif Kompulsif Bozukluğa Sahip Olan Çocuklar ve Sağlıklı Kontroller Arasında β -katenin, Gsk-3 β ve Bdnf Düzeylerinin İncelenmesi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ Kabulüne 1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine) 2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine) ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif AKINCI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Abdullah BOZKURT	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİGİLER.....	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Tarihçe	6
2.1.3. Epidemiyolojik Çalışmalar	7
2.1.4. Etiyoloji	8
2.1.4.1. Genetik Faktörler	9
2.1.4.2. Beyin Görüntüleme İşlemleri	10
2.1.4.3. Nörobiyolojik Yaklaşımlar	11
2.1.4.3.1. OKB ile Serotonin İlişkisi	11
2.1.4.3.2. OKB ile Dopamin İlişkisi.....	12
2.1.4.3.3. OKB ile Glutamat İlişkisi.....	13
2.1.4.4. İmmun Sistemle İlgili Etkiler	14
2.1.4.5. Nöropsikolojik Yaklaşımlar	14
2.1.4.6. Psikanalitik Yaklaşımlar	15
2.1.4.7. Davranışçı Model	16
2.1.4.8. Bilişsel Model.....	16
2.1.5. Klinik Yansıması	17
2.1.6. Tanılama	18
2.1.7. Komorbid Durumlar	21
2.1.8. Ayırıcı Tanı	22
2.1.9. Tedavi	24
2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi.....	24
2.1.9.2. Psikoterapi	25
2.1.9.3. Diğer Tedaviler	26

2.1.10. Prognoz.....	26
2.2. BDNF	27
2.3. β -katenin.....	28
2.4. GSK-3 β	28
2.5. IL-6.....	29
2.6. hs-CRP	30
3. YÖNTEM ve GEREÇ	32
3.1. Amaç	32
3.2. Araştırmanın Hipotezleri.....	32
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:.....	32
3.4. Araştırmanın Deseni.....	33
3.5. Araştırmanın Örneklemi.....	33
3.5.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri	34
3.5.2. Olgu Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	34
3.5.3. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	35
3.5.4. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	36
3.6. Veri Toplama Araçları	36
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	36
3.6.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version (K-SADS-PL-DSM-5-T)	37
3.6.3. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)).....	38
3.6.4. Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y)(Revised Child Anxiety and Depression Scale – Child Version (RCADS-CV) ...	38
3.7. Uygulama	39
3.8. Biyokimyasal Analizler.....	39
3.8.1. BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP	40
3.9. İstatistiksel Değerlendirme.....	41
4. BULGULAR	42
4.1. Katılımcılara ait Tanımlayıcı Özellikler	42

4.1.1. Çocuğa Ait Tanımlayıcı Özellikler	42
4.1.2. Ebeveynlere ait Tanımlayıcı Özellikler	43
4.1.2.1. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler	43
4.1.2.2. Babaya ait Tanımlayıcı Özellikler	44
4.2. Aileye ait Tanımlayıcı Özellikler	45
4.3. Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler	46
5. TARTIŞMA	49
6. KISITLILIKLAR.....	57
7. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	58
KAYNAKÇA	59
EKLER.....	95
EK-1. Sosyodemografik Veri Formu	95
EK-2. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği.....	96
EK-3. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş	97

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çocuğa ait tanımlayıcı özellikler	42
Tablo 2. Anneye ait tanımlayıcı özellikler	44
Tablo 3. Babaya ait tanımlayıcı özellikler.....	45
Tablo 4. Aileye ait tanımlayıcı özellikler	46
Tablo 5. OKB ve kontrol gruplarının BDNF, IL-6, hs-CRP, Log-Gsk-3 β ve Log- β -katenin düzeylerinin karşılaştırılması	47
Tablo 6. OKB grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları	48

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: 5-Hydroxytryptamine
5-HTTLPR	: Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Anterior Cingulate Cortex
ACTH	: Adrenocorticotrophic Hormon
APA	: American Psychiatric Association
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
COMT	: Catechol-O-methyltransferase
CRP	: C-Reactive Protein
ÇADÖ-Y	: Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği
ÇDŞG-ŞY-T-DSM-5-T:	Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması
ÇERSAH	: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
ÇY-BOKÖ	: Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği
DBS	: Derin Beyin Stimülasyonu
DMPFC	: Dorsomedial Prefrontal Cortex
DSM	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	: Food and Drug Administration
GAS	: A Grubu β hemolitik Streptokok
GI	: Gastrointestinal
GSK-3	: Glikojen Sentaz Kinaz-3
HPA	: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks
HS-CRP	: High Sensitive C- Reactive Protein
HTR2A	: Hydroxytryptamine Receptor 2A
ICD	: International Classification of Diseases
IL-6	: Interlökin-6

KSTK	: Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal
Log-GSK-3β	: Logaritmik-GSK-3 β
Log-β-katenin	: Logaritmik- β -katenin
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
OFC	: Orbitofrontal Cortex
OK	: Obsesif-Kompulsif
OKB	: Obsesif-Kompulsif Bozukluk
PANDAS	: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus
RA	: Romatizmal Ateş
SLC1A	: Solute Carrier 1A
SSRI	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitör
TCA	: Tricyclic Antidepressant
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

TEŞEKKÜR

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tez danışmanlığımın yanı sıra mesleki alanda her konuyu danışabildiğim ve meslek dışı konularda da desteğini her zaman her konuda hissettiğim tez danışmanım canım hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN'e,

Uzmanlık eğitimime olan katkıları ve tez çalışmalarım sırasında bilgilerini ve tecrübelerini paylaşan, samimi ve içten tavırları ile bana her daim destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif AKINCI ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Abdullah BOZKURT'a,

Tez çalışmama katılan çok kıymetli çocuklar ve değerli ailelerine,

Uzmanlık eğitimimin ilk yarısında beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sayın Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN ve Sayın Doç. Dr. Hicran DOĞRU'ya

Asistanlık süresince bir dönem birlikte çalışma fırsatı bulduğum Dr. İbrahim TİRYAKİ, Dr. Öğr. Üyesi Elif ABANOZ, Dr. Ali ÇAKIR'a

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonum süresince mesleki açıdan pek çok şey öğrendiğim Atatürk Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına ve Çocuk Nöroloji rotasyonumda desteğini ve bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin TAN'a

Asistanlığım süresince çalışmaktan büyük keyif duyduğum arkadaşlarım Dr. Merve KARABAK, Dr. Mehmet Ali DONBALOĞLU, Dr. Müberra KOLAK ÇELİK, Dr. Halime DAĞCI, Dr. Ayşe Rümeysa ERAT, Dr. Zeynep ERGİN, Dr. Özgür ESMERAY, Dr. Gülsüm Tuğba KORKMAZ, Dr. Kübra BAYINDIR, Dr. Büşranur BAYRAKTUTAN VURAL, Dr. Büşra KAYA, Dr. Taylan ÜRÜK, Dr. Tuğba Nur SAYLAN, Dr. Halid Emin ÖZKARAALP, Dr. Maşide Elmas ERBEK,

Dr. Mehmet Emin ÖZHAN, Dr. Sedef DİKEÇ AKSAKAL, Dr. Ceyda KORU ÇALIŞKAN, Dr. Talha GÖKSU, Dr. Gülnur ALMAZKIZI, Dr. Adem GÜVEN çok değerli psikologlarımız Ayşegül KARAOVA ve Gizem DOĞAN'a, güler yüzleri ile çalışma ortamımızı daha sıcak ve samimi kılan bölüm sekreterlerimiz Kerim AYDIN, Muhammet Emin BİBER'e, çok kıymetli hemşiremiz Esra LAÇİN'e, değerli çocuk gelişimcilerimiz Göknur YILDIZ ÖNER ve Hatice GÜNDOĞDU'ya

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim, varlıklarıyla bana huzur, mutluluk ve güven veren değerli annem Gülperi ALARSLAN, değerli babam Kurban ALARSLAN, canım abim Yakup Cem ALARSLAN ve biricik yengem Elif Hilal ÜNVERDİ ALARSLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice ALARSLAN KOÇAK

ÖZET

Obsesif Kompulsif Bozukluğa Sahip Olan Çocuklar ve Sağlıklı Kontroller Arasında β -katenin, GSK-3 β ve BDNF Düzeylerinin İncelenmesi

Amaç: Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB); obsesyon ve kompulsiyonlar ile seyreden, kişinin akademik, mesleki ve sosyal alanlardaki işlevselliğinde azalmaya neden olan, çoğunlukla kronik seyirli bir bozukluktur. OKB'nin oluşumunda pek çok etmen sorumlu tutulmaktadır ve bunlar arasında inflamasyonun rolünün büyük olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmamızda obsesif-kompulsif bozukluğa sahip olan çocukların ve sağlıklı kontrollerin serum β -katenin, GSK-3 β ve BDNF düzeylerini inceleyerek aralarındaki farklılıkları karşılaştırmayı ve bunların hs-CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran araştırmacının yaptığı yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme sonucunda Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Basım: (DSM-5)'e göre OKB tanısı konulan bununla birlikte OKB dışında herhangi bir psikiyatrik bozukluğun tanı kriterlerini karşılamayan, nörolojik ve kronik tıbbi bir rahatsızlığı olmayan 9-18 yaş arası 51 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 51 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun hemogram düzeyleri, taze kanda çalışılması gerektiği için EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinden aynı gün hizmet alımı ile çalışıldı. BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ise antikoagülan içermeyen tüpe alınarak santrifüj edilen serum örneklerinde ticari olarak satın alınan human-specific sandwich enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle kit prospektüsüne göre analiz edildi. Bütün çocuklar ve ebeveynlerine bilgilendirilmiş yazılı onam belgesi, bütün çocuklara sosyodemografik ve klinik veri formu, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT) ile Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) ve OKB'li çocuklara Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) uygulandı.

Bulgular: Çalışmamızda serum BDNF ve Gsk-3 β düzeyi OKB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Serum IL-6, hs-CRP ve β -katenin açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yapılan korelasyon analizinde; BDNF ile hs-CRP arasında orta düzeyde, β -katenin ile Gsk-3 β arasında zayıf ve Gsk-3 β ile hs-CRP arasında zayıf pozitif korelasyonlar izlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda yer alan OKB'li çocukların BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ve tam kan parametreleri ile ÇY-BOKÖ alt ölçek ve toplam puanları arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiş ve bunlar arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla hem erişkin hem pediatrik OKB hastalarında serum Gsk-3 β ve serum β -katenin düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda serum BDNF ve Gsk-3 β düzeyi OKB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. BDNF ve Gsk-3 β çocukluk çağı OKB'sinde etiyolojinin aydınlatılmasına yardımcı olabilir ve nöroinflamatuvar bir belirteç özelliği görebilir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif-kompulsif bozukluk, nöroinflamasyon, BDNF, Gsk-3 β , β -katenin

ABSTRACT

Examination of β -catenin, GSK-3 β and BDNF Levels Between Children with Obsessive Compulsive Disorder and Healthy Controls

Objective: Obsessive-compulsive disorder (OCD); It is a disorder with a mostly chronic course that progresses with obsessions and compulsions and causes a decrease in the person's functionality in academic, professional and social areas. Many factors are held responsible for the formation of OCD, and inflammation is thought to play a major role among them. In this study, we aimed to examine the serum β -catenin, GSK-3 β and BDNF levels of children with obsessive-compulsive disorder and healthy controls, compare the differences between them, and examine their relationship with inflammation markers such as hs-CRP and IL-6.

Methods: As a result of the semi-structured psychiatric interview conducted by the researcher who applied to the Child Psychiatry Polyclinic of Atatürk University Faculty of Medicine, a diagnosis of OCD was made according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: (DSM-5), and no psychiatric disorder other than OCD was diagnosed. 51 patients aged 9-18 years who did not meet the criteria and did not have a neurological or chronic medical disorder, and 51 healthy controls matched in terms of age, gender and education level were included. Hemogram levels of the patient and healthy control group were studied on the same day from blood samples taken into EDTA tubes, as it was necessary to study fresh blood. BDNF, Gsk-3 β , β -catenin, IL-6, hs-CRP levels were analyzed in serum samples centrifuged in tubes containing no anticoagulant, using the commercially purchased human-specific sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method, according to the kit package insert. Informed written consent was provided to all children and their parents, sociodemographic and clinical data forms were provided to all children, Interview Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Adaptation (K-SADS-PL) and Revised Child Adolescent Anxiety Depression Scale (RCADS-CV) and Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for Children (CY-BOCS) were administered to children with OCD.

Results: In our study, serum BDNF and Gsk-3 β levels were found to be statistically significantly higher in the OCD group than in the control group. No significant difference was detected between the patient and control groups in terms of serum IL-6, hs-CRP and β -catenin. In the correlation analysis; moderate positive correlations were observed between BDNF and hs-CRP, weak correlations between β -catenin and Gsk-3 β , and weak positive correlations between Gsk-3 β and hs-CRP. In addition, the correlation between the BDNF, Gsk-3 β , β -catenin, IL-6, hs-CRP levels and whole blood parameters of the children with OCD in our study and the CY-BOCS subscale and total scores were examined and a significant correlation was found between them. No relationship has been detected.

Conclusion: To our knowledge, our study is the first to examine serum Gsk-3 β and serum β -catenin levels in both adult and pediatric OCD patients. In our study, serum BDNF and Gsk-3 β levels were found to be statistically significantly higher in the OCD group than in the control group. BDNF and Gsk-3 β may help elucidate the etiology of childhood OCD and may serve as a neuroinflammatory marker.

Keywords: Obsessive-compulsive disorder, neuroinflammation, BDNF, Gsk-3 β , β -catenin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB); obsesyon ve kompulsiyonlar ile seyreden, kişinin akademik, mesleki ve sosyal alanlardaki işlevselliğinin büyük oranda bozulmasına neden olan, yaşam kalitesini düşüren, çoğunlukla kronik seyirli bir bozukluktur (1). Obsesyon, kaygı ve sıkıntı hissine neden olan, egodistonik, zorlayıcı, düşünce, imge ve dürtüler olarak tanımlanır (2). Kompulsiyonlar ise sıklıkla obsesyonlara cevap olarak ortaya çıkan, yapılmak zorunda hissedilen, tekrarlayıcı davranış veya düşünceseleylemler olarak ifade edilir (2). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Basım: (DSM-5)'e kadar anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılan OKB, DSM-5 ile birlikte "OKB ve İlişkili Bozukluklar" olarak ayrı bir sınıfa dahil edilmiştir (2). OKB, DSM-5 ile beraber trikotillomani, biriktiricilik bozukluğu, deri yolma bozukluğu ve vücut dismorfik bozukluğu ile aynı sınıfta bulunmaktadır (2). Klinikte sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklardan biri olan OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı %1-3 arasında izlenmektedir (3). OKB yaygınlığının çocuk ve ergenlerde %0.25 ile 4 arasında olduğu düşünülmektedir (4-7).

OKB'nin çocuklardaki klinik görünümü, erişkinlerdekine benzemektedir. Çocukluk döneminde görülen obsesyonlar arasında kirlenme, simetri, zarar görme veya birine zarar verme düşüncesi ve dini konular sıklık gösterirken kompulsiyonlar arasında ise temizleme, kontrol etme ve belli şeyleri tekrarlama ön sıradadır (8-10). OKB'nin etiyolojisinde çevresel, genetik, nöroanatomik, nörokimyasal, nöroendokrin, nöroinflamatuvar ve psikodinamik pek çok etmenin yer aldığı kabul edilmektedir. Orbitofrontal korteks, bazal ganglionlar, limbik sistem ve talamus gibi pek çok nöroanatomik bölge ile beraber birçok mekanizma OKB oluşumunda sebep olarak gösterilmektedir (11). Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamasyon (12) oksidatif stres ve serbest radikaller (13) ile birlikte glutamaterjik yolak'ın (14) OKB'nin etiyolojisinde önemli bir yere sahip olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca son zamanlarda, WNT/ β -katenin yolağının da OKB'lilerde bozulmuş olduğu bilinmektedir (15).

WNT/ β -katenin yolağı, embriyogenez, organogenez, hücre proliferasyonu, hücre göçü, hücre polaritesi ve apoptoz gibi birçok sinyal düzenleme yolunda görev alır (16). WNT/ β -katenin sinyal aktivasyonu, astrositler ve mikroglia-makrofajlar arasındaki etkileşimler aracılığıyla inflamasyonu azaltır ve nöroprotektif olayları artırır (17). WNT ligandlarının üretimi, merkezi sinir sisteminin nöronları ve bağışıklık sistemi hücreleri tarafından yapılır (18). WNT/ β -katenin yolunda oluşan bozulmalar; kronik inflamasyonla ilişkili nörodejeneratif hastalıklarla birlikte depresyon, OKB, otizm gibi pek çok psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (19–21). OKB ile WNT/ β -katenin yolunun ilişkisine odaklanan çok az çalışma bulunmaktadır (22). Bildiğimiz kadarıyla hem erişkin OKB hastalarında hem de çocuk OKB hastalarında serum β -katenin düzeyleri çalışılmamıştır.

Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3), birçok dokuda sentezlenebilen serin/treonin kinaz aktivitesine sahip olan protein grubudur (23). GSK-3alfa ve GSK-3beta olmak üzere iki ayrı gen tarafından GSK-3'ün kodlaması yapılır (24). GSK-3 α hipofiz bezinde, retikülositlerde, apendikte ve tam kanda daha yüksek seviyelerde bulunurken; GSK-3 β ise granülositlerde ve doğal öldürücü hücrelerde daha fazla yer alır (25). GSK-3 β , WNT/ β -katenin yolunda inhibitör role sahiptir (26). GSK-3 β , inflamasyon, hücre membran sinyali ve hücre polaritesi gibi birçok patolojik yolun düzenlenmesinde görevlidir (26). GSK-3 β 'nın aktivasyonu ve WNT/ β -katenin yolunun inhibe olması inflamatuvar süreçle ilgili mekanizmalardır (25). Klasik bir duyugudurum düzenleyici olan lityumun GSK-3 β üzerinde inhibitör etkiye neden olması, GSK-3'ün santral sinir sisteminde rolü olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (27,28). GSK-3 β fonksiyonunda meydana gelen bozulmalar nöropsikiyatrik hastalıklarla (29) birlikte pek çok hastalığın oluşmasına zemin hazırlar. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, OKB'li mutant farelerin GSK-3 β aktivitesinin arttığını ve GSK-3 β inhibisyonu ile farelerde izlenen tekrarlayıcı davranışların tedavi edilebileceğini göstermiştir (15). Bildiğimiz kadarıyla hem erişkin OKB hastalarında hem de çocuk OKB hastalarında serum GSK-3 β düzeyleri çalışılmamıştır.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), santral sinir sistemi ile birlikte periferik dokularda da üretilen, nörotrofin-3, nörotrofin-4 ve nörotrofin-5'in de bulunduğu nörotrofin ailesine ait bir proteindir (30). Beyinde nöronlar, mikroglialar

ve astrositlerden salgılanan BDNF, periferde ise lenfositler, düz kaslar, çizgili kaslar ve vasküler endotelyumda üretilir (30). BDNF salınması nöronal aktiviteyle düzenlenen, nöroenez, nöroplastisite ve nöron hayatta kalımında etkisi olan, hücre farklılaşmasında, sinaps oluşumu ve sinaptik plastisitede görevi bulunan bir proteindir (30). BDNF, psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi en iyi ortaya konulmuş nörotrofindir (31). İnsan BDNF Val66Met polimorfizmini taşıyan transgenik fareler ile yapılan deneyler BDNF geninin anksiyete bozukluklarındaki işlevini desteklemiştir (32). Anksiyete bozukluğu, depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi pek çok psikiyatrik hastalığın etiolojisinde BDNF'nin rolü vardır ayrıca OKB ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (33). Ülkemizde daha önce ilaç kullanmamış OKB'li çocuk hastalar ile yapılan bir çalışmada, hasta grubunda ölçülen serum BDNF düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (34). Bilgiç ve arkadaşlarının çocuk OKB'lilerde yaptığı bir çalışmada serum BDNF düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (35). Erişkin OKB'li hastalarda yapılan 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde; OKB'lilerdeki serum BDNF düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (36).

Yapılan çalışmalar Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda ayrıca depresyon, şizofreni ve otizm gibi psikiyatrik bozukluklarda merkezi sinir sistemindeki IL-6 ilişkili nöroinflamasyonun rolü olduğunu göstermiştir (37). Ülkemizde yapılan 29 çocuk OKB hastası ve 28 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada OKB'li grup ve kontrol grubunun serum IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (38). Yapılan bir meta-analiz, OKB ile sağlıklı kontroller arasında IL-6 plazma düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamıştır (39). 50 OKB hastası ve 25 kontrol ile yapılan bir çalışmada, OKB'li hastaların serum IL-6 düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir düşüklük saptanmıştır (40). Yapılan birçok çalışma, CRP ve sitokin gibi dolaşımda yer alan inflamasyon göstergelerinin depresyon riskini artırdığını desteklemektedir (41,42). Yüksek duyarlılıklı (hs)-CRP ise hafif inflamasyonun belirlenmesi açısından CRP'ye göre daha duyarlı bir testtir ve serum hs-CRP, pek çok zihinsel bozukluğun düşük sistemik inflamatuvar yanıtını CRP'ye göre daha iyi yansıtabilir (43). Ülkemizde erişkin hastalarla yapılan bir

Çalışmada hs-CRP düzeyi açısından OKB'liler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (44). Bildiğimize kadarıyla ocuk OKB hastalarında serum hs-CRP düzeyleri çalışılmamıştır.

Bu çalışmada obsesif kompulsif bozukluğa sahip olan çocukların ve sağılıklı kontrollerin serum β -katenin, GSK-3 β ve BDNF düzeylerini inceleyerek aralarındaki farklılıkları karşılaştırmayı ve bunların hs-CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1. Tanım

OKB; kişide akademik, sosyal ve mesleki işlevsellikte büyük oranda bozulmaya yol açan, yaşam kalitesinde düşmeye sebep olan, obsesyon ve kompulsiyonları içeren, çoğunlukla kronik gidişli bir bozukluktur (1). Obsesyonlar, tek başına kaygıya ya da kaygı ile birlikte sıkıntı hissine neden olan, zorlayıcı, benliğe ters, düşünce, imge ve dürtülerden oluşurken (2); kompulsiyonlar ise obsesyonlara yanıt şeklinde ortaya çıkan, ortaya konulma ihtiyacı hissettiren, tekrarlayıcı davranışlar veya düşüncesele olaylardır (2). OKB, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 5. Basım: (DSM-5) öncesinde anksiyete bozuklukları içerisinde bulunurken DSM-5'te anksiyete bozuklukları başlığından çıkarılarak yeni bir başlık olan “obsesif-kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar” başlığı altına alınmıştır. Ayrıca DSM-5 ile A kriterinde yer alan “dürtü” sözcüğü “zorlanma” sözcüğü ile, “uygunsuz” sözcüğü “istenmeyen” sözcüğü ile yer değiştirmiş olup semptomların anksiyete oluşturduğunu açıklayan bölüme “sıklıkla” kelimesi eklenmiştir; “iç görü” kavramı “iyi ya da oldukça iyi”, “kötü” ve “yok” şeklinde 3 kategoride ele alınmıştır ve “o sırada ya da geçmişte olabilen tikle ilişkili” kategorisi de DSM-5'e yeni olarak eklenmiştir (2,45). DSM-5'te OKB dışında vücut dismorfik bozukluğu, biriktiricilik bozukluğu, deri yolma bozukluğu ve trikotillomani de “obsesif-kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar” başlığı altında bulunmaktadır (2). OKB, ICD-10'da “nevrotik, stresle ilişkili ve somatoform bozukluklar” başlığı altında yer almıştır (46). ICD-11'de ise “obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar” başlığı altında gruplandırılmıştır (47,48). Dünya Sağlık Örgütü OKB'yi, işlevselliği azaltan fiziksel ve ruhsal hastalıklar içinde ilk 10 sırada ele almaktadır (49).

2.1.2. Tarihçe

Eski tanımlamalara bakıldığında; obsesif ve kompulsif yakınmaların insanlık tarihinden beri var olduğu ve endişe yarattığı görülmüştür. Örneğin bugün kompulsif davranış olarak adlandırılan durum, Sisifos efsanesinde olduğu gibi tanrıların verdiği ceza olarak yeraltı dünyasındaki büyük bir taşı dik bir tepeye yuvarlamak zorunda kalan Sisifos'un her seferinde bu taşı aşağı düşürerek yeniden başlamasına ve bu döngünün sonsuza kadar devam etmesine benzetilebilir (50). Dominikan Tarikatı rahibi Heinrich Kramer tarafından yazılan *Malleus Maleficarum*'da OKB'nin ilk tanımı yer alır (51). Bu kitabın 10. bölümünde, şeytanın insanları takıntılı hale getirdiğinden ve bu şekilde insanların kendi düşüncelerinden farklı şekilde hareket ettiğinden bahsedilmiştir (51). Shakespeare'in ünlü *Macbeth* isimli eserinde iktidar hırsı yüzünden kocasının cinayet işlemesine neden olan ve sonrasında bu durumdan dolayı suçluluk duygusuna kapılan Lady Macbeth ellerini sürekli yıkayarak suçluluk duygusundan kurtulmaya çalışmıştır (52). 19. yüzyılın ilk yarısından itibaren pek çok tıbbi durum gibi OKB de dini ve büyüsel alanlardan bilimsel araştırma alanına geçmiştir (50). Felsefe, fizyoloji, biyoloji gibi bilimlerden etkilenen ve gelişen psikiyatriyle beraber OKB ile ilgili de modern tanımlamalar oluşmaya başladı (53). 1838'de Philippe Pinel ve öğrencisi Jean-Etienne Dominique Esquirol; Salpêtrière Hastanesi'nde çağdaş OKB kavramına oldukça benzer olan ilk psikiyatrik bozukluğu ("Mademoi selle F" vaka raporu) tanımladılar (54). Hastalar saplantılarının karşı konulamaz olduğunun farkındaydılar ve belirli bir içgörüye sahiptiler bu nedenle Esquirol (1838) bu durumu bir monomani biçimi ve bir tür kısmi delilik (*délire partiel*) olarak sınıflandırdı. Magnan ise kalıtsal bozukluğa bağlı geliştiğini düşündüğü bu durumu dejeneratif delilik (*folie des dégénérés*) şeklinde tanımlamıştır (55). Morel'in otonom sinir sisteminin bir patolojisinden meydana geldiğine inanması nedeniyle OKB'yi "*délire émotif*" olarak tanımlaması, OKB'nin nevrotik yönlerinin vurgulanmasına katkı sağlamıştır (56). Morel, OKB'yi duygu bozuklukları arasında sınıflayan ilk yazardı (50). Westphal (57) saplantıların bozuk entelektüel işlevden kaynaklandığını ifade etti ve "*Zwangsvorstellung*" (zorunlu performans) terimini kullandı. Aslında OKB'nin tanımını ilk yapan Westphaldi (50). 19. yüzyılın son çeyreğine gelindiğinde, psikiyatrik bozukluklara bakış açısı daha psikolojik bir

yaklaşımına bürünmüştür (58). George Miller Beard tarafından 1869'da öne sürülen "nevrasteni" terimi, obsesif ve kompulsif belirtilerin yanı sıra anksiyete, baş ağrısı, yorgunluk, iktidarsızlık, depresyon ve nevralji gibi çok sayıda diğer psikiyatrik belirtileri de içeriyordu (59). 20. yüzyılın başında hem Pierre Janet (1859–1947) hem de Sigmund Freud (1856–1939), obsesif ve kompulsif belirtileri nevrasteniden ayırdı (50). Janet "psikastenî" terimini kullandı ve klasik eseri "Les Obsessions et la Psychasthenie" de obsesyon ve kompulsiyonların psikastenik hastalığın son aşaması olan üçüncü evrede ortaya çıktığını öne sürdü (60). Freud'un takıntılı nevroz ile ilgili düşüncelerinin çoğu, 1909'da ünlü "Fare adam" vakası tasviriyle ortaya konuldu (61). Daha sonra, Freud, "Totem ve Tabu" da sosyal ve antropolojik açılardan obsesif ve kompulsif belirtileri tanımladı ve kompulsiyonların felaketleri önlemek için dış dünyada yapılan ilkel ritüeller olduğundan bahsetti (62,63). Obsesyon ve kompulsiyon; sınıflandırma sistemlerinden ilk kez DSM-1'de tepkisel yaşantılar şeklinde tanımlanmış ve detaylı olarak yer almamıştır (64). DSM-3 ile birlikte ruminasyon, sanrı ve diğer zihinsel psikopatolojilerden ayrılarak ilk kez resmi olarak sınıflandırılmıştır (65).

2.1.3. Epidemiyolojik Çalışmalar

Obsesif-kompulsif bozukluğun (OKB) genel popülasyondaki prevalansını tahmin etmek için yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında erken dönem çalışmalar yalnızca klinik gözleme dayalıyken; daha sonra yapılan modern çalışmalarda yapılandırılmış veya yarı yapılandırılmış araçlar kullanılmıştır (66). Rudin (1953) tarafından OKB'nin genel popülasyondaki yaygınlığının %0,05 olduğuna dair yapılan tahminin seksenli yıllardan önce yapılan az sayıdaki tahminden biri olduğu bilinir (67). OKB 1980'lere kadar, yaygınlık oranlarını düşük oranda tahmin eden araştırmalarla, nadir görülen bir durum olarak kabul ediliyordu (68). Epidemiyolojik Havza Alanı Çalışması (ECA), 1988'de yaşam boyu OKB yaygınlığını %1,9-%3,3 olarak tespit etti (69). İngiliz Ulusal Komorbidite Araştırması 1 aylık yaygınlığı %1,1 olarak tespit etti (70). Yaşam boyu yaygınlığını Ulusal Komorbidite Tekrar Anketi ise %2,3 olarak bildirmiştir (71). OKB, eşit cinsiyet dağılımı göstermekte ve yaşam boyu yaygınlığı genel popülasyonda %1,5 ile %3,5 arasında değişmektedir (71). Adana çocuk ve ergen psikiyatri polikliniğinde

yapılan epidemiyolojik bir çalışmada başvuranların %2,7'sinde OKB tanısı saptanmıştır (8). Eyüp Sabri Ercan ve arkadaşlarının 6-14 yaş arasındaki 417 okul çağı çocuğunda yaptığı bir çalışmada, OKB'nin yaygınlığı %0,7 olarak bulunmuştur (72). OKB'nin başlangıç yaşına bakıldığında 12-14 ve 20-22 yaşlarındaki 2 pik dikkat çekmektedir (73). Çok erken başlangıçlı olguların büyük kısmını erkekler oluşturur aynı zamanda erkeklerin yaklaşık %25'inde OKB görülme yaşı 10 yaşından öncedir; kadınlarda ise OKB, sıklıkla ilk kez 10 yaşından sonra gözlenir ve bunun büyük kısmını ergenlik dönemi kapsar (71). Bu nedenle, başka çalışmalardan aynı sonuç alınmasa da (4), bu bozukluktan erkek çocukların kız çocuklara göre daha fazla etkilendiği dikkati çekmektedir (74-76). Yapılan çalışmalar, OKB'nin erişkinlerde yaşam boyu devam eden kronik seyirli bir hastalık olduğunu ileri sürerken, gençlerde ise hastalığın çoğunlukla epizodik seyrettiğini göstermektedir (77). OKB'nin alt tiplerinden biri olan pediatrik başlangıçlı OKB (78), çocukların ve ergenlerin yaklaşık %2-%4'ünde görülür (5,68). OKB'nin klinik tanısı doğrultusunda belirlenen yüksek yaygınlığına ek olarak birçok kişi tarafından eşik altı obsesif-kompulsif semptomların yaşandığına dair kanıtlar vardır (79). Araştırmalar, nüfusun yaklaşık dörtte birinin yaşamları boyunca obsesif-kompulsif belirtiler yaşadığını göstermiştir (69,71). Yapılan bir çalışmada, erkekler arasındaki eşik altı OKB yaygınlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (80). Ergenlik başlangıcından ergenliğin sonuna kadar olan dönemde genel olarak; OKB yaygınlığının %0,1 ve %3,6 arasında olduğu, eşik altı OKB belirtilerinin ise %2,7 ve %19 arasında olduğu izlenmektedir (81). Sosyo-demografik ve sosyo-ekonomik ilişkiler de epidemiyolojik çalışmalarda ele alınmıştır (82). OKB'nin eğitim veya diğer sosyo-ekonomik durumlarla ilişkisi çelişkilidir (6,83,84). OKB'ye çoğunlukla kaygı veya duygudurum bozukluklarının eşlik etmesi bu ilişkileri açıklamakta zorluk oluşturur (85). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre OKB en çok kısıtlayıcı altıncı psikiyatrik bozukluktur (86). OKB'nin işlevsellik kaybına bağlı oluşan toplumsal maliyetinin yıllık 8 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (87,88).

2.1.4. Etiyoloji

OKB'nin etiyojisinde genetik, çevresel ve bireysel etkilerin yaşam boyu oluşturduğu çok faktörlü ve heterojen bir kombinasyon yer almaktadır (89-92).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

OKB'nin etiyolojisinde yer alan genetik faktörlerle ilgili ilk araştırmalar, ikiz ve aile çalışmalarına dayanmaktadır (93). Şimdiye kadar yapılan en detaylı incelemede, van Grootheest ve ark. tarafından 1929'dan 2005'e kadar yayınlanan tüm ikiz çalışmaları analiz edilmiştir (94). Bu analizlerin sonucunda, çocuklardaki obsesif-kompulsif semptomların kalıtsallık gösterdiği saptanmış ve genetik etkilerin %45-%65 aralığında olduğu sonucu elde edilmiştir. Aynı çalışmada yetişkinlerdeki obsesif-kompulsif semptomlar ile ilgili genetik etkilerin ise %27-%47 arasında değiştiği bulunmuştur. Çocuklukta başlayan OKB tipi, yetişkinlikte başlayan tipe göre daha yüksek bir kalıtım derecesine sahiptir (95). En son yapılan iki çalışmanın bulguları (96,97) incelendiğinde eşik altı OKB kriterlerini karşılayan ikizler de analizlere dahil edildiğinde sonuçlar önceki sonuçlarla benzer bulunmuştur. Bu iki çalışmadan elde edilen sonuçlar; OKB ve eşik altı OKB için varyansın %29'unun genetik faktörlerle açıklandığını belirtti. Bolten'in çalışmasında ise, fenotipik varyansın %47'sinin genetik ve çevresel etkilere bağlı oluşan ailesel kümelenmeyi oluşturduğu bulunmuştur (96). OKB ve eşik altı obsesyonel semptomların görülme riski OKB'si olan bireylerin aile üyelerinde, etkilenmemiş kontrollerin aile üyelerine göre 4-20 kat daha fazladır (98-102). Araştırmacılar tarafından OKB'nin patofizyolojisinde rol alan spesifik genlere yönelik olarak da genetik çalışmalar yapılmıştır (103). OKB tedavisinde serotonin geri alımının etkin olması nedeniyle, serotonerjik sistemle ilgili önem gösteren bazı genler incelenmiştir (104,105). Ayrıca dopaminerjik, glutamaterjik ve opioid sistemlerindeki genlerin de OKB etiyolojisinde yer alıp almadığına dair çalışmalar yapılmıştır (106). Yapılan genetik bağlantı çalışmalarında 3q, 7p, 1q, 15q ve 6q kromozomlarının OKB için duyarlılık lokusları içerdiği saptanmıştır (103). Nörotransmitter aktarımıyla ilişkili olan 5-HT (107) ve SLC1A (108), nöronal gelişim ile ilgili olan BDNF (109) ve hormon metabolizması ile ilişkili olan COMT (110,111) OKB'lilerdeki duyarlılık genlerinden bazılarıdır. Genetik ilişkilendirme çalışmaları ile ilgili yapılan kapsamlı bir meta-analize göre, serotonin ilişkili 5-HTTLPR triallel, HTR2A (rs6311/rs6313) ve sadece erkek cinsiyeti ile ilişkili bulunmuş olan katekolamin modülasyonunda yer alan (COMT, rs4680) polimorfizmler, OKB'nin etiyolojisinde yer almaktadır (91).

Bununla birlikte, glutamat taşıyıcı geni olan SLCL1A1 dışındaki diğer genlerde tutarlı tekrar artışı gözlenmemiştir (112–115). Yapılan bir gözden geçirme çalışmasında BDNF Val66Met'in duygusal istismarla doz bağımlı olarak OKB'ye olan duyarlılığı artırdığı saptanmıştır (116).

2.1.4.2. Beyin Görüntüleme İşlemleri

Psikoradyoloji, radyolojinin gelişen bir alanıdır ve zihinsel hastalıklarla ilişkili beyin anormallikleri hakkında bilgi sağlanmasına katkıda bulunur (117). Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları bazen farklılık gösterse de duygu ve bilişsel kontrolün düzenlenmesinde rol oynayan bölgelerin OKB ile en ilişkili beyin bölgeleri olduğu görülmüş ve bu alanlardaki değişikliklerin kaygı ile beraber abartılı tehdit algısına yol açtığı fark edilmiştir (118). Fakat bu alanlardaki farklılıkların OKB'nin altta yatan nedeni mi olduğu yoksa obsesif ve kompulsif semptomlara bağlı gelişen kalıcı değişiklikler mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır. OKB'nin patofizyolojisinde özellikle fronto-striatal devreler olmak üzere kortiko-striato-talamo-kortikal (CSTC) döngünün işlevinin bozulması çok önemli yer tutmaktadır (119,120). Yapılan meta-analizlerde OKB'li bireylerde dorsolateral prefrontal korteks (121), orbitofrontal korteks (OFC) (121), dorsomedial prefrontal korteks (DMPFC) (122)ve anterior singulat korteks (ACC)'de (122,123) gri madde hacminin azaldığı; putamen (121), kaudat (123) ve anterior prefrontal kortekste (121,123) ise gri madde hacminin arttığı gözlenmiştir. Yakın zamanda yapılan bir mega analizde OKB'lilerde DMPFC ve ACC'de gri madde hacmindeki azalmaya beyaz madde hacim azalmasının da eşlik ettiği görülmüştür (122). Fonksiyonel nörogörüntülemede OFC ve ACC özel öneme sahip başlıca iki alandır (118). Yapılan çalışmalar OFC hiperaktivite düzeyinin OKB semptom şiddetinin öngörücüsü olabileceği sonucuna varmıştır (124–131). OKB'li bireylerde istirahat ve semptom provokasyonu esnasında meydana gelen metabolizma artışı ise ACC'deki fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları ile ortaya konmuştur (132–134). Antiobsesyonel etki gösteren serotonerjik ilaçların bağlantısallıktaki aşırılığı azaltarak OKB semptomlarını tedavi ettiğine yönelik kanıtlanmış veriler bulunmaktadır (135). Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları ile saldırganlık obsesyonları ve kontrol kompulsiyonlarının daha çok temporolimbik (amigdala) bölgedeki hacim azalmaları

ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (136,137). Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları ise saldırganlık takıntılarını ventral kaudat ve ventral medial frontal korteks arasındaki artmış bağlantı ile ilişkilendirirken, dini ve cinsel takıntıları anterobazal ve orta insular korteks ile ventral kaudat arasındaki artmış bağlantı ile ilişkilendirmiştir (138).

2.1.4.3. Nörobiyolojik Yaklaşımlar

2.1.4.3.1. OKB ile Serotonin İlişkisi

Genellikle serotonin olarak bilinen 5-hidroksitriptamin (5-HT), hem nörolojik hem de gastrointestinal (GI) sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alan önemli bir nörotransmitterdir ve bu işlevlerdeki bozulmalar onu birçok kere çalışma hedefi haline getirmiştir (139). Beyinde bulunan 5-HT, uyku ve öğrenme (140,141) gibi davranışların yanı sıra anksiyete ve depresyonun oluşumunu (142) düzenlemeye yardımcı olurken GI sistemde bulunan 5-HT ise peristaltik hareketler (143), mide bulantısı (144) ve visseral organlardan gelen duyumların algılanması (145) gibi semptomların düzenlenmesinde işlev görür. Bunların haricinde 5-HT, beyin omurilik sıvısında, trombositlerde ve idrarda bulunur ve çeşitli fizyolojik ve patolojik olayların düzenlenmesinde rol alır (146–148). Şizofreni tedavisinde kullanılan klorpromazin (149), depresyon için kullanılan imipramin (150) gibi serotonin geri alım inhibitörlerinin OKB'de etkili olduğuna dair ilk bulgu, klinik gözlemlere dayanan tesadüfün bir sonucuydu. 1975'te OKB'de faydalı olduğu izlenen klomipramin (151), bu bozuklukta serotoninin rolü olduğuna dair merak uyandırdı. Klomipramin diğer trisiklik antidepresanlardan (TCA'lar) farklı olarak, güçlü bir serotonin geri alım inhibitörüdür (152). Serotonerjik nöronlar, orta beyinde yer alan ponsun rafe çekirdeklerinden başlayarak, OKB hastalarında yapısal olarak farklılaşmış olan OFC ve ventral striatuma doğru yayılım gösterir (152). Etkili bir tedaviden sonra BOS'taki serotonin veya serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit seviyelerinde meydana gelen değişiklikler, serotonerjik düzensizlik hipotezini doğrular niteliktedir (153). Yapılan bir çalışmada serotonin geri alım inhibitörlerinden yanıt alınan OKB'li bir grupta, beyin 5-HT seviyelerinde geçici bir azalmaya neden olan akut triptofan tükenmesinin, obsesif-kompulsif

semptomlarda artışa sebep olmaması dikkat çekmiştir (154). Depresyon görülme oranları ise aynı grupta triptofan tükenmesi ile eş zamanlı olarak artış göstermiştir (154). Bununla birlikte, etiyolojide serotonin eksikliği olduğuna dair yapılan bilimsel kanıt sayısı oldukça azdır (155). OKB'lilerde serotonerjik ilaçlardan alınan yanıt oranları %40-60 arasında değişmektedir ve bu tedavilere yanıt vermeyen önemli bir grup hasta bulunmaktadır (7). Bu sebeple, OKB'nin oluşumuna neden olabilecek farklı nörokimyasal anormalliklere ilişkin bakış açılarının geliştirilmesi, mevcut tedavilere dirençli hastalarda büyük yarar sağlayacaktır (156).

2.1.4.3.2. OKB ile Dopamin İlişkisi

Dopamin üretiminin büyük kısmı substantia nigranın pars kompaktası (SNpc) ile ventral tegmental alanda (VTA) olmak üzere striatum, prefrontal korteks ve bazı orta beyin çekirdeklerinde de yapılır (157–159). OKB'lilerde serotonerjik tedavinin antipsikotiklerle güçlendirme tedavisinin etkili bulunması dopaminerjik sistemin etiyolojideki yerini akla getirmektedir (160). OKB'li hastalarda bazal ganglionlardaki dopamin düzeylerinde artış olduğunu gösteren görüntüleme çalışmaları bu durum ile tutarlılık gösterir (161). Yapılan bir çalışmada, ilaç kullanmayan OKB hastalarının sağ bazal ganglionlarında yer alan dopamin bağlanma oranlarının sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (162). Bazal ganglionları etkileyen dopamin agonistlerinin hayvanlarda (163) ve insanlarda (164) OKB benzeri davranışlar oluşturabilmesi OKB'de subkortikal dopaminin rolü olabileceğinin göstergesidir (165). Subkortikal dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotiklerin SSRI'lara ek tedavi olarak kullanılması, kompulsif davranışların ve alışkanlık olarak yapılan anormal hareketlerin azaltılmasına yardımcı olur (166). Antipsikotik ilaçlar, otizmde görülen kendine zarar verme davranışlarının ve kalıplaşmış hareketlerin düzenlenmesine katkı sağladığı için zaman zaman hasta özelinde "endikasyon dışı" olarak kullanılır (166). Bu sayede bu ilaçların OKB'deki büyüsel düşünceler veya gerçekçi olmayan takıntıların azalmasını sağladığı gözlenmiştir (167). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar dopaminin frontostriatal alanlarda da (168) önemli yeri olduğunu vurgulamaktadır. OKB'de kortikal dopaminin rolü subkortikal dopamine göre farklılık gösterir (166); bilişsel esnekliğin ve davranış uyumun sağlanmasına katkıda bulunur ve OKB'lilerde bilişsel esnekliğin azaldığı

gösterilmiştir (169). Çift kör, plasebo kontrollü 2 haftalık bir çalışmada Katekol-o-metil-transferaz (COMT) inhibitörü tolkapon ile kortikal dopaminin artırılması, OKB semptomlarını büyük ölçüde azaltmıştır (170).

2.1.4.3.3. OKB ile Glutamat İlişkisi

OKB'nin patofizyolojisinde bulunan bir diğer nörotransmitter, CSTC döngüsünde görev alan temel uyarıcı nörotransmitter olan glutamattır (171). Görüntüleme çalışmaları, ilaç kullanmayan pediatrik OKB'li grubun nukleus kaudattaki glutamat konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre arttığını tespit etmiştir (166). Bu çalışmada, 12 haftalık SSRI (paroksetin) tedavisinden sonra kaudat glutamat düzeylerinin normal seviyeye döndüğü görülmüştür (172). Bu durum kaudat glutamat aktivitesindeki artışın, serotonin artışı ile normal düzeye gerileyebileceğini düşündürmektedir (173). Bununla beraber çeşitli araştırmalar ilaç kullanmayan OKB hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) glutamat seviyelerinin arttığını göstererek; OKB'deki glutamat fonksiyonunun bozuk olduğunu desteklemiştir (174). Bu bulgular glutamat fonksiyonunu düzenleyen pek çok ilacın OKB'deki etkinliğine dair merak uyandırmıştır (175). Bu ilaçlar genellikle glutamaterjik aktiviteyi azaltarak etkisini göstermektedir (176). Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığı için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış olan riluzol, OKB tedavisinde öncelikli olarak test edilecek glutamat düzenleyici ajanlardandır (156). Riluzol sıklıkla iyi tolere edilmekle beraber transaminaz düzeylerinin yükselmesine neden olabilir ve kullanan OKB'li iki çocukta pankreatit oluşmasına neden olmuştur (177). Düşük afiniteli bir NMDA blokörü olan memantinin, pek çok açık etiketli çalışma ile OKB hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir (175). McLean Hastanesi'nde 44 OKB hastasıyla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında tedavisinde memantin kullanan 22 hasta kullanmayanlara göre daha fazla iyileşme kaydetmiştir (178). Yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar, OK ile ilişkili bozukluklar olan trikotillomani ve deri yolma bozukluğunda glutamat modülatörü olan n-asetil sisteinin tedavide etkili olduğunu saptamıştır (179,180). Glutamatın OKB'deki rolünün anlaşılması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (166).

2.1.4.4. İmmun Sistemle İlgili Etkiler

A grubu beta-hemolitik streptokok (GAS) enfeksiyonları, çocuklarda romatizmal ateş (RF) gibi bağışıklık sistemi tepkileri, Sydenham koresi (SC) gibi nörolojik durumlar ve OKB ve tik ile ilişkili psikiyatrik sendromların meydana gelmesiyle ilişkilendirilmiştir (181). GAS enfeksiyonları pediatrik grupta oldukça fazla görülmesine rağmen, bu enfeksiyonu geçiren çocukların az bir kısmında nöropsikiyatrik semptomların ortaya çıkması bireysel hassasiyetin de önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (182). Aile çalışmaları, RF probandlarının birinci derece akrabalarında kontrol grubuna göre OKB, yaygın kaygı bozukluğu ve ayrılma kaygısı bozukluğunun daha sık birliktelik göstermesi bu ilişkinin ailesel olabileceğini akla getirmektedir (183,184). Aday gen çalışmalarında, tümör nekroz faktörü (TNF)-a geninin promoter bölgesindeki iki polimorfizmin OKB ve RF oluşumuyla ilişkili bulunması (185,186) bu durumun altında yatan ortak genetik faktörleri gösteriyor olabilir (187). Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüleri yaklaşık yirmi yıl önce hem OKB semptomları hem de koreiform hareketler ile karakterize edilen sendromlar için "streptokokla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (PANDAS)" terimini önermiştir (182,188–190). PANDAS'ta otoimmün süreçlerdeki etkisi netlik kazanmamış olsa da (182), putamenlere karşı çapraz reaksiyon gösteren D8-17 olarak tanımlanan antikorlar saptanmıştır (191,192). Bağışıklık sisteminin erişkin grup OKB'lilerin patofizyolojisinde de rolü olduğunu ileri süren pek çok çalışma yapılmıştır (181). OKB'de sistemik lupus eritematozus, tiroid fonksiyon bozuklukları, multiple skleroz gibi pek çok otoimmün hastalığın görülme sıklığı diğer psikiyatrik bozukluklara göre daha fazla bulunmuştur (182,193–198). Erişkin OKB hastalarında bağışıklık hücresi anormalliklerinin çeşitli SSRI'lar ile başarılı tedavi sonucunda normale döndüğü izlenmiştir (199).

2.1.4.5. Nöropsikolojik Yaklaşımlar

Frontostriatal bölgedeki işlevsel bozuklukların OKB'nin endofenotipik göstergeleri olduğuna dair oluşan kanı, bozukluğun nöropsikolojisine karşı merak uyandırmıştır (200). OKB'li hastalar, tepki ketleme (201–203), planlama (204) ve görevleri değiştirme (205,206) gibi yürütücü işlev becerilerinde sağlıklı bireylere

göre düşük performans gösterir. OKB'li bireylerde sıklıkla bozulma izlenen sözel olmayan hafızanın (207,208) yanı sıra sözel hafızada da bozulmalar izlenmiştir (208,209). Yapılan çalışmalar kodlanmış bilgi düzeyini azaltarak hatırlama görevlerinde performans kaybına neden olan işlevsiz kodlamaların, OKB'deki hafıza bozukluklarına sebep olduğuna işaret etmektedir (209–212). Yapılan bazı çalışmalar ise planlama (213), akıcılık (205), tepki ketleme (214,215) ve set değiştirme gibi yürütücü işlev fonksiyonlarına yönelik yapılan nöropsikolojik testlerde performans kaybı saptamadı (216,217). Çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesi üzerine; OKB'deki yürütücü işlev bozukluğunun komorbid görülen depresyona bağlı ortaya çıktığı (218), OKB'nin gerçek bir hafıza kaybından çok hafızaya güvenmeme problemine yol açtığı (219,220) veya OKB'nin esas olarak bilgi işleme hızındaki eksiklik ve psikomotor yavaşlığa sebep olduğu bu durumun ise nöropsikolojik test performansının yanlış yorumlanmasına yol açtığı (221,222) şeklinde açıklamalar öne sürülmüştür (218).

2.1.4.6. Psikanalitik Yaklaşımlar

Obsesif nevroz ile ilgili psikanaliz kavramları ilk kez 1909'da Freud'un ünlü Fare Adam vakasını yayınlamasıyla ortaya çıkmıştır (223). Bu vaka aracılığıyla kararsızlığı ve Ödipus dönemindeki çözülmemiş çatışmalar nedeniyle anal-sadistik döneme gerilemeyi OKB'nin temel yapısı olarak tanımlamıştır (224). Hastanın içgüdüsel dürtüler ve arzular yaşamasına karşılık yaşadığı duygusal engellenmeler; iki tarafın çarpışmasına ve OKB semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur (61,225). Freud, obsesif düşüncelerin ve kompulsif davranışların meydana gelmesinde entelektüelleştirme, bozma ve karşıt tepki kurma savunma mekanizmalarının büyük yer tuttuğunu söylemiş bununla birlikte düşünce-eylem füzyonunun ve büyüsel düşüncenin de önemine vurgu yapmıştır (224). Dört yıl sonra yayınladığı 'Obsesyonel Nevroza Eğilim' adlı makalesinde bu düşüncesini, bozukluğun çoğunlukla 6-8 yaşlarındayken, ego ve libidinal çatışmalar sonucunda ortaya çıktığı ve ilkindeki hızlı ilerlemenin baskı ve takıntılı savunmaların gelişimine neden olduğu şeklinde detaylandırmıştır (226). Ferenczi farklı olarak bozukluğun esas olarak psikoseksüel gelişimdeki gerilikten çok gerçeklik algısındaki bozulmadan kaynaklandığını belirtmiştir (227). Ferenczi, gerçeklik algısındaki gelişimi; büyülü

dönem, yansıtımlı dönem ve mantıksal düşünme dönemi olmak üzere birbirini takip eden üç döneme ayırmıştır (228). Klein ise OKB ile takıntılı bir savunma mekanizmasının ilişkilendirilmesinin ötesinde bu kişilerin nesne ilişkilerindeki farklı bir durumundan bahsetmiştir (227). OKB semptomlarını şizoid semptomatoloji arasına sokmuş (229) ve sonrasında da şizoid nesne ilişkilerinin özelliklerini açıklamayı sürdürmüştür (230).

2.1.4.7. Davranışçı Model

Obsesif düşünce ve kompulsif davranışların meydana gelmesi ve devam ettirilmesine dair pek çok bilişsel davranışçı teori üretilmiştir (231). Dollard ve Miller (232) Mowrer'in OKB'deki korku/kaygı ve kaçınmanın oluşumunu ve sonrasında devam ettirilmesini açıklayan iki basamaklı teorisini kabul etmiştir (233,234). Mowrer'in teorisine göre, nötr bir uyaran (koşullu uyaran) ile kaygı ve sıkıntıya yol açan bir uyaran (koşulsuz uyaran) tekrarlayan şekilde bir arada verildiğinde korku duygusunu ortaya çıkarmaktadır. Koşullu uyaran zihinsel bir olay ya da çöp kutusu, düş alma gibi fiziksel durumlar da olabilir. Koşullu uyaranla birlikte oluşan korku ve endişe duygularını azaltmak için kaçma veya kaçınma davranışları meydana gelir. OKB'de görülen kaçınma davranışı daha sonra kompulsiyon veya ritüel haline döner. Pek çok kaçınma davranışında olduğu gibi kompulsiyonlar da rahatsızlık hissini azalttığı için yapılmaya devam eder. Mowrer'in teorisi hem korku duygusunun nasıl oluştuğu hem de (235) ritüellerin nasıl devam ettirildiğine dair oluşan gözlemlerle tutarlılık gösterir. Rachman ve arkadaşları, yaptıkları pek çok çalışmada obsesyonların sıkıntıya neden olduğunu, kompulsif davranışların ise bu sıkıntıyı azalttığını gözlemledi (236,237).

2.1.4.8. Bilişsel Model

Öğrenmeye dayalı teorileri yansıtan bilişsel modellere göre yanlış inançlar, takıntılı bir kaygının oluşmasına neden olmaktadır (166). Zorlayıcı düşüncelerin kaygı ve sıkıntı hissi doğurmaması için kompulsif davranışlar yapılır (238–240).

OKB'de görülen yanlış bilişler şunlardan oluşmaktadır (238);

1. **Artmış sorumluluk duygusu:** olumsuz sonuçlar açısından belirgin bir yetenek veya sorumluluk taşımak,
2. **Düşünceye fazla önem vermek:** bir durumu sadece düşünmenin bile onun gerçekleşme ihtimalini arttırması,
3. **Düşünceyi kontrol altında tutabilmek:** kişinin düşüncesi üzerinde tam kontrolünün olması gerektiği,
4. **Tehditlerin olduğundan büyük algılanması:** Olumsuz bir sonucun ortaya çıkma ihtimalinin ve olumsuzluk derecesinin fazla olacağına inanmak
5. **Mükemmel olma gerekliliği:** bir davranışın tam olarak ve eksiksiz yapılması gerektiği ve oluşabilecek hatalara karşı hoşgörüsüzlük,
6. **Belirsiz durumlara katlanamamak:** Sıkıntı yaratacak durumların meydana gelmeyeceğine dair güvence aramak.

Bu bilişsel hataları düzeltebilmek için “bilişsel terapi” tekniği oluşturulmuştur (241). Bilişsel terapi, bu bilişlerin uyumsuz ve mantıkla örtüşmeyen yapısının takıntılara nasıl yol açtığına dair hastaları bilgilendirmeyi amaçlar (238).

2.1.5. Klinik Yansıması

OKB, yaşam boyu görülme sıklığı ve meydana getirdiği engellilik nedeniyle önemli zihinsel bozukluklardan biridir ve “obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar” grubunun önde gelen üyesidir (155). Bazı durumlar zaman zaman insanlar tarafından takıntı haline getirilebilir fakat OKB tanısı koyabilmek için obsesif-kompulsif semptomların günde 1 saatten daha fazla görülmesi gerekmektedir (242). Hastaların çoğu kontaminasyonla ilgili takıntılarının farkında olsa da dini, cinsel, saldırganlık veya şüphe takıntılarını tariflemekte veya bu düşüncelerinin OKB ile ilişkili olduğunun ayırdına varmakta zorluk çekerler (242). OKB'lilerin büyük kısmında birden çok obsesyon ve kompulsiyon bulunmaktadır (242). Bulaş obsesyonu ile beraber yıkama kompulsiyonu, saldırganlık obsesyonu ile beraber kontrol etme kompulsiyonu, müdahaleci, cinsel obsesyonlar ile beraber ritüelistik kompulsiyonlar ve simetri obsesyonu ile beraber sıralama veya sayma kompulsiyonu OKB’de sık görülen obsesyon ve kompulsiyonlardır (243,244). OKB bazen titizlik, takıntılı

kıskançlık, müzik takıntıları gibi nadir görülen semptomlarla da tanı alabilir (245,246). Ayrıca biriktiricilik bozukluğunda görülen eşyaları atamamak, OKB'de de zarar vermemek için yapılan bir istifleme kompulsiyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir (155). Dünya çapında benzerlik gösteren bu semptomlar, OKB'nin bazı açılardan homojen bir hastalık olduğu izlenimini vermektedir (155). Fakat Orta Doğu ülkelerinde ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda dini ve saldırganlık obsesyonlarının daha fazla görülmesi (247) obsesyonların içeriğinin kültürel yapılardan (248) etkilenebileceğini göstermektedir. Kendine ya da başkasına zarar verme takıntılarının ise özellikle çocuklarda ve ergenlerde daha fazla görülmesi, OKB'nin alt tiplerinin yaşa ve gelişim basamağına göre değiştiğini göstermektedir (249). Yetişkinlerin çoğu obsesyon ve kompulsiyonlarını fark eder fakat çocuklar açısından obsesyonları tanımak ve ifade etmek kolay değildir (155). Bilişsel-davranışçı teoriler, obsesif düşüncelerin kaygı ve huzursuzluğu artırdığını, kompulsiyonların ise bu düşüncelere tepki olarak ortaya çıktığının altını çizmektedir (250). Birçok OKB hastası kompulsif davranışlarını fazla yaptığının farkındadır ve bunların üzerinde daha fazla hakimiyet sahibi olmak ister (155). OKB'li kişiler, takıntılarının tetiklenmesini önlemek için kaçınma davranışını da sıklıkla sergilerler (155). Faktör analizi yaklaşımını kullanan çalışmalar OKB belirtilerini ele alırken; 'bulaş' faktörü, 'simetri' faktörü, 'zararlı düşünceler' faktörü ve 'yasak düşünceler' faktörü olmak üzere dört faktörlü modeli veya bunlara 'istifleme' faktörünün de eklendiği beş faktörlü modeli tutarlı bulmuştur (243,244). Aslında biriktirme bozukluğu, Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, Beşinci Baskı'da ayrı bir başlık olarak yer alır, fakat bazen OKB'lilerde de istifleme semptomları görülebilmektedir (155).

2.1.6. Tanılama

OKB tanısı koyarken DSM-V ve Hastalıkların veya Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 11. Baskı (ICD-11) gibi rehberlerin tanı kriterleri dikkate alınmaktadır.

DSM-V (1)

A. Takıntılar (obsesyonların), zorlantıların (kompulsiyonların) ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Takıntılar (obsesyonlar) (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, itkiler ya da imgeler.
2. Kişi, bu düşüncelere, itkilere ya da imgelere aldırılmamaya ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme (bir zorlantıyı yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.

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

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

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

B. Takıntılar ya da zorlantılar kişinin zamanını alır (günde 1 saatten daha fazla) ya da klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da diğer önemli alanlarda işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Takıntı-zorlantı belirtileri, bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

D. Bu bozukluk başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (yaygın kaygı bozukluğunda olduğu gibi aşırı kuruntular; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı uğraşma; biriktiricilik bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarını elden çıkartmakta ya da onlarla ilişkisini kesmekte güçlük çekme; trikotillomanide (saç yolma bozukluğu) olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; basmakalıp davranış bozukluğunda olduğu gibi basmakalıp davranışlar; yeme bozukluklarında olduğu gibi törensel yeme davranışı; madde ile ilişkili ve bağımlılık bozukluklarında olduğu gibi maddeleri ya da kumar oynamayı düşünüp durma; hastalık kaygısı bozukluğunda olduğu gibi bir hastalığının olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarında olduğu gibi cinsel itkiler ya da düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarında olduğu gibi dürtüler; yeğin depresyon bozukluğunda olduğu gibi suçlulukla ilgili düşünsel uğraşlar; şizofreni açılım kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanrısız uğraşlar ya da otizm açılım kapsamında bozuklukta olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri).

Varsa belirtiniz:

İçgörüsü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının kesinlikle ya da olasılıkla gerçek olmadığının ya da gerçek olabileceğinin ya da olmayabileceğinin ayrımındadır.

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

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

Varsa belirtiniz:

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

ICD-10 kriterleri

Kesin bir tanı konulabilmesi için, obsesyonel ya da kompulsif bulgular, ardışık en az iki hafta süre ile çoğu günler bulunmalı, sıkıntı verici ve gündelik etkinlikleri kısıtlayıcı nitelikte olmalıdır. Bu bulgular aşağıda belirtilen nitelikleri taşınmalıdır:

- A.** Bunlar kişinin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanırlar.
- B.** Kişi bu düşünceler veya davranışlardan en az birine karşı direnç gösteriyor olmalıdır. Hastanın karşı koyamadığı başka düşünceler ve hareketler bulunabilir.
- C.** Kişi bu davranış veya düşünceyi yerine getirirken yalnızca gerginlik ya da bunaltının giderilmesini amaçlamalı ve bundan dolayı haz duymamalıdır.
- D.** Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici düzeyde tekrarlayıcı olmalıdır.

Gündelik klinik uygulamalarda henüz yaygın bir kullanımı olmasa da güncel rehberlerden biri de ICD-11'dir (251). ICD-11'de DSM-V'ten farklı olarak hipokondriyazis, Tourette sendromu ve sınıflandırma sistemine yeni alınan Olfaktor referans sendromu da "obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar" başlığı altında yer almaktadır (155,252). Hipokondriyazis ayrıca anksiyete bozuklukları sınıfında da yer alırken, Tourette sendromu ise eş zamanlı olarak nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında da yer almaktadır (155).

2.1.7. Komorbid Durumlar

OKB'ye oldukça yüksek oranda komorbid hastalık eşlik etmektedir (155). Komorbid durumlar sıklıkla OKB'de daha karmaşık bir gidişat ve daha düşük tedavi

yanıtlarıyla ilişkilendirilmekte (2), ayrıca subklinik OKB'nin semptom derecesinin artmasına da neden olmaktadır (253,254). Yapılan bir çalışmada DSM-IV kriterlerine göre yaşam boyu OKB tanısı alan hastaların %90'ının, en yaygınları duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, dürtü kontrol bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları olmak üzere DSM-IV'teki başka bir tanıya daha sahip olduğu görülmüştür (71). Tik bozuklukları ve diğer “obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar” da çoğunlukla OKB'ye eşlik eder (155). OKB, olguların %79,2'sinde eşlik eden anksiyete bozukluklarından sonra ortaya çıkarken; OKB'nin bir duygudurum bozukluğundan önce veya sonra başlaması neredeyse benzer orana sahiptir ve olguların %92,8'inde bir dürtü kontrol bozukluğu ve %58,9'unda da madde kullanım bozukluklarının eşlik etmesinden sonra OKB görülmüştür (71). Ayrıca bazı kanıtlar OKB'li hastalara eşlik eden genel tıbbi bozukluk oranının da yüksek olduğunu göstermektedir (255). OKB işlevselliği önemli derecede bozan bir bozukluktur ve OKB'lilerin %65,3'ü 12 aylık süreçte Sheehan Engellilik Ölçeğine göre ciddi bir bozulma göstermektedir (71). 12 aylık OKB, önceki 12 aya göre yaklaşık 45,7 gün iş gücü kaybıyla ilişkili bulunmuştur (155). OKB'li hastalarda mortalite oranlarının da yüksek olduğu görülmüştür (256). Çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), tik bozuklukları ve OKB çoğunlukla bir arada görülmektedir (257–259). Pediatrik başlangıçlı OKB, erişkin OKB'ye göre erkeklerde daha yaygın görüldüğü için bu çocuklarda OKB ile komorbid görülen DEHB ve tik bozuklukları tanısı daha fazladır (260). Şizofreni ve bipolar bozukluğun çocukluk çağındaki OKB ile birlikte görülmesi kaygı uyandırmaktadır (261). Pediatrik OKB çoğunlukla bu iki psikiyatrik bozukluktan önce ortaya çıkar ve bu bozuklukların daha sonraki olası başlangıçları açısından erken bir gösterge olabilir (262,263). OKB ve OKB'ye bağlı meydana gelebilecek morbidite ile ilgili farkındalık artmasına rağmen, bu durum hala yeterince tanı almamaktadır ve ciddi vakaların sadece %30,9'unun OKB tedavisi aldığı görülmektedir (71).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

OKB dışı pek çok psikiyatrik durum, OKB'ye benzer şekilde ortaya çıkabilmektedir (264). Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ve OKB'nin birlikte

görölme ihtimali yüksektir (265). OKB’de görölün takıntılı düşünceler YAB’de görölüne çok benzeyebilir ve ikisi de sıklıkla aşırı ve kontrol edilemez olarak tariflenir (266). Turner ve ark. (267) ve Taylor ve ark. (266) YAB’de görölün kaygının kaynağının daha çok aile, sağık, okul gibi günlük hayata dair olaylar iken obsesyonların dini, cinsellik, saldırganlık gibi daha aykırı temalar içerdığını; takıntıların YAB’de görölün endişelerden daha zorlayıcı olduğunu; obsesyonların düşünce dışında imge veya dürtü şeklinde de gelişebileceğini ve obsesyonların içeriğinin sıklıkla egodistonik olduğunu vurgulayarak obsesyonları YAB endişesinden ayırmakta kullanılabilecek durumları belirtmiştir.

Göz kırpma ve boğaz temizleme gibi basit tikleri kompulsiyonlardan ayırt etmek genelde kolaydır (268). Fakat belirli bir eylemi yerine getirmeye çalışan karmaşık tikleri kompulsiyonlardan ayırmak kolay değildir (268,269). OKB ile tik bozuklukları arasındaki çift yönlü ilişki, bu ayrımı yapmayı önemli hale getirmektedir (265). Bir semptomun tik veya kompulsiyon olduğunu anlayabilmek için, semptomu başlatan tetikleyiciler ile sürdürölmesine neden olan tepkiler göz önünde bulundurulmalıdır (265). Yapılan hareketin sıkıntıyı azaltmak amacıyla mı dürtüyü hafifletmek amacıyla mı gerçekleştiğı anlaşılmalıdır (265). Davranışın engellenmesinin kaygıya mı neden olduğı fiziksel/duyusal rahatsızlık mı oluşturduğı belirlenmelidir (265). Son olarak OKB ve tik ayrımında bireyin geçmiş öyküsü dikkate alınmalıdır (265). Kompulsif davranışlar obsesyonlar olmadan görölülebilsede yapılan bir çalışmada OKB’si olan 411 yetişkin hastanın sadece %1,7’sinde obsesyonel düşünce olmadan kompulsif davranışlar bulunduğı saptanmıştır (270).

Otizm spektrum bozukluğunda görölün basmakalıp davranışların ve sınırlı ilgi alanlarının obsesyon ve kompulsiyon olarak anlaşılması sık karşılaşılan bir durumdur (265). Gelişimsel öykünün detaylı bir şekilde değeriendirilmesi, OKB ve otizm spektrum bozukluğu ayrımını yaparken çok önemlidir (265). OKB’li bireylerin hepsi olmasa bile birçoğı semptomlarını egodistonik olarak tariflerken otizm spektrum bozukluğu olan kişiler genellikle davranışlarının egosintonik olduğunu düşünürler (265).

Takıntılı davranışlar anoreksiya nervozanın önemli bir özelliği olmakla beraber bu düşünce ve davranışlar beslenme tutumlarıyla sınırlıdır (265). Yapılan bir çalışmada (271), OKB hastalarında pek çok farklı obsesyon ve kompulsiyon belirlenirken anoreksiya hastalarında özellikle simetri ve düzen ile ilişkili obsesyon ve kompulsiyonlar saptanmıştır. OKB’de görülen endişe ve davranışlar sıklıkla anoreksiyaya özgü olan endişelerden ayırt edilebilir (272). Bazı OKB’li hastalar bulaş obsesyonu nedeniyle yiyeceğin kirli olduğunu düşünerek yiyecek alımlarını kısıtlayıp kilo kaybı yaşayabilirler fakat anoreksiyada olduğu gibi kilo alma korkusu veya kişisel görünümle ilgili kaygı tariflemeyizler (265).

OKB ve psikotik hastaların davranışlarında belirgin benzerlikler vardır (273). Büyülü düşünceler her iki hastalıkta da yaygın olarak görülürken (273) böyle düşüncelerin kaygıyı azaltmak için mi oluştuğu yoksa psikotik düşünce süreçlerinin bir ürünü mü olduğunun ayırımını yapmak kolay değildir (273). Rodowski ve ark. (273), çocukluk döneminde görülen şiddetli OKB’nin heterojen bir görünüme sahip olabileceği bu nedenle psikotik bozukluk semptomlarını da taklit edebileceği için çocukluk döneminde görülen tuhaf davranışların ve atipik düşüncelerin klinisyenler tarafından psikotik bozukluk şeklinde yorumlanmaması gerektiğini ifade etmektedir.

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi

OKB'nin esas farmakolojik tedavisini SSRI (Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü)’lar ve klomipramin oluşturmaktadır (274,275). Sertralin, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve klomipramin FDA tarafından yetişkin OKB tedavisi için onaylanmış beş ilaçtır (118). Yapılan bir meta-analize göre, FDA onaylı SSRI grubu ilaçlar arasındaki etkinlik benzer bulunmuştur (276). Sitalopram, OKB tedavisi için FDA onayı almamış olmakla beraber bir meta-analiz çalışmasında FDA onayı almış SSRI'lara benzer etkinlikte bulunmuştur (276). SSRI'lara kıyasla klomipramin tedavisini bırakma ihtimali, klomipramine bağlı gelişen kilo alımı (277) ve diğer yan etkiler nedeniyle daha fazladır (278–281). Bundan dolayı tedavi rehberleri, klomipramin tedavisinden önce FDA onaylı SSRI'ların kullanılmasını önermektedir

(274,275). Klomipramin tedavisinin SSRI'lardan daha üstün olduğunu ileri süren meta-analiz çalışmaları olsa da (282–288), klomipramin ve SSRI'ları doğrudan karşılaştıran çalışmalarda etkinlikleri eşit olarak bulunmuştur (281,289,290). OKB hastaları genellikle FDA tarafından onaylanmış maksimum dozdan daha yüksek dozda ilaca ihtiyaç duyarlar (274,275,291) ve bu tedavilerin başlangıçta 4-6 hafta olmak üzere toplamda 8-12 hafta süresince tolere edilen en yüksek dozda olması önerilir (274,275,292–294). Tedavi rehberleri semptomlar geriledikten sonra tedavinin 1-2 yıl daha sürdürülüp sonrasında birkaç ay içinde ilaç dozunun düşürülerek tedavinin sonlandırılmasını önermektedir (274). Serotonerjik/noradrenerjik ilaçlar ise bazı hastalarda etkili yanıt oluştururken, kullanan hastaların %50–%60'ında tedaviye yanıt alınamamıştır (274,295). APA kılavuzları, 12 hafta süren başlangıç tedavisi sonrasında orta düzeyde yanıt alınan hastalara, ikinci kuşak bir antipsikotik ilaçla güçlendirme tedavisi yapılmasını önerir (118). Yapılan meta-analiz çalışmaları da bu güçlendirme tedavisini desteklemektedir (296,297) ve hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısı bu güçlendirme tedavisinden fayda görmektedir (297,298). Atipik bir antipsikotik ile yapılan güçlendirme tedavisinin 2-8 hafta sürmesi önerilir (118). Başlangıç SSRI tedavisine alınan yanıt çok azsa veya hiç yanıt alınamıyorsa başka bir SSRI monoterapisi, mirtazapin, venlafaksin veya klomipramin tedavisine geçilebilir ya da SSRI tedavisi atipik antipsikotik ilaçlarla güçlendirilebilir (118).

2.1.9.2. Psikoterapi

OKB'yi psikodinamik açıdan tanımlama ve tedavi etme yönünde gelenekselleşmiş bir tutum olmakla beraber bu konuda kanıta dayalı bir psikodinamik tedavi mevcut değildir (299). Bilişsel-davranışçı terapi (BDT), OKB'de kullanılan kanıta dayalı psikoterapilerin başında gelmektedir (155). Çocuklarda ve ergenlerde hafif ve orta düzeydeki olgularda BDT, OKB'nin birinci basamak tedavisi olarak kabul görmektedir (7). Yapılan çalışmalarda pediatrik OKB tedavisinde temel olarak psikoeğitim, bilişsel yeniden eğitim, maruz kalma ve tepki önleme basamaklarını içeren bir BDT'nin kullanılması faydalı bulunmuştur (7). Çocukla yapılan bireysel BDT seansları ve bununla birlikte aile seanslarını içeren Pozitif Aile Etkileşimi Terapisi modelinde ise, geleneksel bireysel BDT modeline

göre %70'lik cevap alınmıştır (300). Toplumda yüksek kaliteli BDT'ye erişim imkanı kolay olmadığı için, telefon ve web tabanlı programlar ile yapılan görüşmeler de araştırmalarda olumlu sonuçla ilişkilendirilmiştir (301,302). BDT ile kısa ve uzun vadeli olarak iyi sonuç alabilmenin en önemli göstergesi, hastanın ev ortamında maruz kalma ve tepki önleme ödevlerini yeterince uygulamasıdır (303). Pediatrik Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tedavi Çalışmasında (304), maruz kalma ve tepki önleme tekniklerini içeren aile temelli BDT'nin 5 ile 8 yaş arası çocukların klinik semptomlarında düzelme sağladığı gözlemlendi.

2.1.9.3. Diğer Tedaviler

Pek çok farmakoterapi ajanı ve psikoterapi yaklaşımı kullanılmasına karşın faydalanım göstermeyen dirençli OKB hastalarında nöroanatomik korelasyonlara dayalı çeşitli tedavi şekilleri oluşturulmuştur (118). Psikotrop ilaçlara ve psikoterapiye dirençli OKB semptomları için yapılan ilk cerrahi işlem, 1960'larda Massachusetts Genel Hastanesi'nde uygulanan stereotaktik anterior singulotomi işlemiydi (305). Bu cerrahi işlem OKB'lilerde hala etkili bir tedavidir (306,307). Limbik lökotomi, anterior kapsülötomisi ve subkaudat traktotomisi OKB'de kullanılan diğer cerrahi işlemlerdir (308). Yeni bir cerrahi tedavi şekli olan stereotaktik derin beyin stimülasyonu (DBS), 2008 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından OKB tedavisi için onay almıştır (309–312). DBS, elektriksel stimülasyonu açıp kapatma özelliği ile cerrahi tekniklerden farklı olarak geriye dönüş özelliğine sahiptir (118). OKB'li bireylerde DBS'nin "kapalı" veya "açık" olma durumu bu kişilerdeki nöroanatomik fonksiyonları incelemek için bir fırsat sunar ve çalışmalarda DBS'nin subtalamik çekirdekteki etkinliğinin anlaşılmasına yardımcı olur (313). Yapılan çalışmalarda OKB'de Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMU) kullanılırken ise daha çok dorsolateral prefrontal kortekse uygulama yapılmıştır ve ortaya çıkan sonuçlar çelişkili bulunmuştur (314).

2.1.10. Prognoz

Tedavi edilmeyen OKB, kronik bir gidişata sahiptir ve tekrarlayan alevlenme ve sönme dönemleri görülür (242). Tedavi edilmeyen yetişkin hastalar %20 kadar

düşük bir remisyon oranına sahiptir (315). Uygun tedavi edilen hastalarda tedavi edilmeyenlere göre semptomlarda önemli ölçüde daha yüksek bir iyileşme oranı izlenmiştir (316). Tedavi edilen hastalarda daha yüksek remisyon oranlarının görülmesi ve hastalığın daha kısa sürmesi (317), erken teşhis ve tedavinin daha iyi sonuçlara yol açabileceğini göstermiştir. Buna rağmen OKB hastalarının sadece üçte biri uygun farmakoterapi alırken, kanıta dayalı psikoterapi alanlar ise tüm OKB hastalarının %10'dan azını oluşturmaktadır (318).

2.2. BDNF

Beyinden türetilmiş nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4 (NT-4), nörotrofin-5 (NT-5) ve sinir büyüme faktörü (NGF)'den oluşan nörotrofin ailesi, omurgalı sinir sisteminde önemli yeri olan bir protein grubudur (319,320). Sinyal yollarının düzenlenmesinde nöronların farklılaşmasında, işlevlerini yerine getirmelerinde ve yaşam faaliyetlerini sürdürebilmelerinde ayrıca sinyal yollarının düzenlenmesinde nörotrofinlerin önemli görevleri vardır (321). Nörotrofin ailesinde yer alan BDNF, merkezi sinir sistemi (CNS) içinde yaygın bir şekilde bulunur (322,323). Beyinde nöronlar, mikroglialar ve astrositlerden salgılanan BDNF, periferde ise lenfositler, düz kaslar, çizgili kaslar ve vasküler endotelyumda üretilir (30). BDNF, nöroproteksiyon ile dendritik ve nöronal sinaptaki plastisitedeki önemli görevleri nedeniyle çalışmalarda sıklıkla kendine yer edinmiştir (324,325). İnsan BDNF Val66Met polimorfizmini taşıyan transgenik fareler ile yapılan deneyler BDNF geninin anksiyete bozukluklarındaki işlevini desteklemiştir (32). Anksiyete bozukluğu, depresyon, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi pek çok psikiyatrik hastalığın etiyolojisinde BDNF'nin rolü vardır ayrıca OKB ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (33). Depresyonda serum BDNF düzeyleri devamlı olarak düşük seyrederken (326), ilaç ya da ilaç dışı antidepresan tedaviler ile serum nörotrofini normal düzeyine gelmektedir (327–329). Yapılan birkaç çalışma OKB'lilerin serum BDNF düzeylerini kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulmuşken (34,35,330), başka bir çalışma ise serum BDNF düzeylerinde OKB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır (331).

2.3. β -katenin

WNT'ler, omurgalılarda ve omurgasızlarda reseptör aracılı sinyal iletim yollarını uyaran ligand yapılı glikoproteinlerdir (332). WNT ligandlarının üretimi, merkezi sinir sisteminin nöronları ve bağışıklık sistemi hücreleri tarafından yapılır (18). WNT yolları aktive olduğunda, hücre çoğalmasını, hücre davranışını ve hücre kaderini düzenler (332). Görevi en iyi bilinen WNT sinyal yolağı, WNT/ β -katenin yolağıdır (332). WNT/ β -katenin yolağı, embriyogenez, organogenez, hücre proliferasyonu, hücre göçü, hücre polaritesi ve apoptoz gibi birçok sinyal düzenleme yolunda görev alır (16). WNT/ β -katenin sinyal aktivasyonu, astrositler ve mikrogliamakrofajlar arasındaki etkileşimler aracılığıyla inflamasyonu azaltır ve nöroprotektif olayları artırır (17). WNT yolağında yer alan GSK-3 β , aksin ve tümör baskılayıcı adenomatöz polipozis koli (APC) tarafından oluşturulan yıkım kompleksi, sitoplazmada biriken β -kateninin modülasyonunu sağlar (22). Bu yıkım kompleksi, sitoplazmik β -kateninin hiperfosforilasyonuna neden olarak proteozomal bozunmasını sağlarlar (22). GSK-3 β ise sitoplazmik β -kateninin doğrudan inhibisyonunu sağlar bu şekilde onun hücre çekirdeğine gitmesine neden olarak stabilize eder (22). WNT/ β -katenin yolunda meydana gelen bozulmalar, inflamatuvar, metabolik, nörolojik bozukluklara ve kanserlere neden olabilir (333). WNT/ β -katenin yolağı ayrıca otizm, bipolar bozukluk, şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve depresyon gibi pek çok psikiyatrik durumla ilişkilendirilmiştir (334–340). OKB ile WNT/ β -katenin yolunun ilişkisine odaklanan çok az çalışma bulunmaktadır (22).

2.4. GSK-3 β

Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3), birçok dokuda sentezlenebilen serin/treonin kinaz aktivitesine sahip olan protein grubudur (23). GSK-3alfa ve GSK-3beta olmak üzere iki ayrı gen tarafından GSK-3'ün kodlaması yapılır (24). GSK-3 α hipofiz bezinde, retikülositlerde, apendikte ve tam kanda daha yüksek seviyelerde bulunurken; GSK-3 β ise granülositlerde ve doğal öldürücü hücrelerde daha fazla yer alır (25). GSK-3 ile ilgili yapılan çalışmalar, etkisinin glikojen metabolizmasının çok ötesinde olduğunu göstermiştir (341,342). GSK-3'ün yetişkin beyindeki nöronal ve

sinaptik morfolojinin oluşmasında, nöronal göç ile beraber nöronal uyarılabilirlikte ve nörotransmisyonunda, görev aldığı gösterilmiştir (343–345). GSK-3'ün inflamasyon başta olmak üzere obezite, diyabet, yaşlanma, nörolojik hastalıklar, kanser hücrelerinin gelişimi ve kullanılan ilaçlara direnç gelişimi gibi pek çok durumun oluşum sürecinde rolü bulunmaktadır (346,347). Klasik bir duygudurum düzenleyici olan lityumun GSK-3 β üzerinde inhibitör etkiye neden olması, GSK-3'ün santral sinir sisteminde rolü olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (27,28). Hücre davranışının, hücre yapışmasının ve hücre polaritesinin düzenlenmesi, gen ifadesi ve nörogelişimsel açıdan önemli görevleri bulunan GSK-3 β , Wnt/beta-katenin sinyal yolağının da önemli bir ögesidir (348). GSK-3 β , Wnt/beta-katenin sinyal yolağının önemli bir inhibitörüdür (349). Yapılan çalışmalar, nöroinflamasyon sonucunda GSK-3 β aktivitesinin artması ve buna bağlı olarak WNT/ β -katenin yolağının inhibe olması arasında bir ilişki olduğunu tespit etmiştir (350). Enzimler, transkripsiyon faktörleri ve hücre iskeleti proteinleri gibi birçok grubun düzenlenmesinde ve işleyişinde rolü olan GSK-3 β yapısal olarak aktif bir proteindir (351). GSK-3 β , büyüme, farklılaşma ve apoptoz dahil olmak üzere pek çok hücreysel olayda temel bir düzenleyici role sahiptir ve GSK-3 β aktivitesinin artırılması nöronal hücrelerdeki apoptozu tetiklerken, inhibe edilmesi ise nöroprotektif etkilere yol açar (352). GSK-3 β fonksiyonunda meydana gelen bozulmalar nöropsikiyatrik hastalıklarla (29) birlikte pek çok hastalığın oluşmasına zemin hazırlar. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, OKB'li mutant farelerin GSK-3 β aktivitesinin arttığını ve GSK-3 β inhibisyonu ile farelerde izlenen tekrarlayıcı davranışların tedavi edilebileceğini göstermiştir (15). Alzheimer, Amyotrofik Lateral Skleroz, şizofreni, bipolar ve depresyon hastalarında da GSK-3 regülasyonunun bozulduğu bildirilmiştir (353,354).

2.5. IL-6

1980'lerde lenfositten türetilmiş bir sinyal olarak keşfedilen IL-6, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin özellikleriyle pek çok inflamatuvar ve otoimmün bozukluğun etiyolojisinde yer almaktadır (355–357). IL-6 doku hasarını sınırlamak ve uzak organlara inflamasyonun ulaşmasını engellemek için vücudun sistemik antiinflamatuvar bir yanıtı olan akut faz reaksiyonunu tetikler (358). IL-6

klasik olarak bir proinflamatuvar sitokin özelliği taşımakla beraber nötrofil toplanmasını önleme, IL-1 β ve TNF- α 'nın etkilerini bloke etme gibi antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir (356–362). IL-6 merkezi ve periferik sinir sisteminde yer alan mikroglialar tarafından üretilir (363). Mikroglia ve astrositlerin sebep olduğu nöroinflamasyon ile tetiklenen nörodejeneratif bozuklukların oluşmasında IL-6 önemli bir role sahiptir (356). IL-6 hem eksitotoksisite hem de nöroproteksiyonda görev alır (364). IL-6 nöroprotektif etkisini, beyindeki eksitotoksisiteye karşı koruma sağlayarak ve ilaçların nörotoksik etkilerini azaltarak gösterir (356). IL-6 merkezi sinir sisteminde oynadığı bu rollerden dolayı birçok psikiyatrik hastalığın araştırılmasında, çalışmalarda sıklıkla kendine yer bulmuştur (365). Yapılan çalışmalar Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda ayrıca şizofreni, depresyon, otizm gibi psikiyatrik bozukluklarda merkezi sinir sistemindeki IL-6 ilişkili nöroinflamasyonun rolü olduğunu göstermiştir (37). 50 OKB hastası ve 25 kontrol ile yapılan bir çalışmada, OKB'li hastaların serum IL-6 düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir düşüklük saptanmıştır (40). Yapılan bir meta-analiz, OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında IL-6 plazma düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulamamıştır (39). 10 OKB hastası ve 10 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada plazma IL-6 düzeyi açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (366). 26 OKB hastası ve 26 sağlıklı kontrolü içeren başka bir çalışmada OKB'liler ile kontrol grubu arasında beyin omurilik sıvısındaki (BOS) IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (367).

2.6. hs-CRP

C-reaktif protein (CRP), büyük kısmı karaciğer tarafından daha az bir kısmı vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen pentraksin protein ailesine ait bir akut faz reaktanıdır (368). CRP inflamatuvar süreçlerin erken göstergesi olarak kabul edilmektedir (369). Bu durum, patojenlere, ameliyat, travma, miyokard enfarktüsü, neoplastik hastalıklar ve psikolojik stres gibi durumlara yönelik olarak konağın bağışıklık yanıtını düzenler (370). CRP'nin inflamatuvar etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkileri de bulunmaktadır (371). Duygudurum ve anksiyete bozukluklarının oluşumunda inflamasyon hipotezi anahtar rol

oynamaktadır (372). Yapılan birçok çalışma, CRP ve sitokin gibi dolaşımda yer alan inflamasyon göstergelerinin depresyon riskini artırdığını desteklemektedir (41,42). Yüksek duyarlılıklı (hs)-CRP ise hafif inflamasyonun belirlenmesi açısından CRP'ye göre daha duyarlı bir testtir ve serum hs-CRP, pek çok zihinsel bozukluğun düşük sistemik inflamatuvar yanıtını gösterebilir (43). Yapılan bir çalışmada hs-CRP düzeyi açısından OKB'liler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (44). Başka bir çalışmada reaktif özellikler gösteren OKB'li grubun hs-CRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (373).



3. YÖNTEM ve GEREÇ

3.1. Amaç

Bu çalışmada obsesif kompulsif bozukluğa sahip olan çocukların ve sağlıklı kontrollerin serum β -katenin, GSK-3 β ve BDNF düzeylerini inceleyerek aralarındaki farklılıkları karşılaştırmayı ve bunların hs-CRP ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

- OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında serum BDNF düzeylerinin farklılık gösterebileceği
- OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında serum Gsk-3 β düzeylerinin farklılık gösterebileceği
- OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında serum β - katenin düzeylerinin farklılık gösterebileceği
- OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında serum IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin serum BDNF, Gsk-3 β ve β - katenin düzeyleri ile ilişkili olabileceği
- OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında serum BDNF, Gsk-3 β ve β - katenin düzeylerinin OKB şiddeti ile ilişkili olabileceği

varsayılmıştır.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Bu çalışma 2022 yılı Kasım ayı ve 2023 yılı Ağustos ayı arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları (ÇERSAH) Anabilim Dalı polikliniğinde yapılmıştır.

3.4. Araştırmanın Deseni

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya başlamadan önce Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'ndan 27/10/2022 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/670 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2023-12010 proje numarası ile desteklenmesi uygun bulunmuştur. Çalışmaya alınan çocukların ve ebeveynlerin hepsine çalışmaya katıldıklarına gönüllü olduklarını belirten yazılı onam belgesi imzalatılmıştır.

3.5. Araştırmanın Örneklemi

Araştırma örneklemini Atatürk Üniversitesi ÇERSAH Polikliniği'ne başvuran, 9-18 yaş aralığındaki OKB tanısı alan hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından denkleştirilmiş sağlıklı gönüllüler oluşturmuştur.

Çalışmanın başladığı tarih olan 2022 yılı Kasım ayı itibarıyla, Atatürk Üniversitesi ÇERSAH Polikliniğine başvuran 9-18 yaş aralığındaki OKB tanısı alan olgular, araştırmacıya yönlendirilmiştir. Araştırmacının yaptığı yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme sonucunda OKB tanısı teyit edilen olgu, çalışmaya alınma kriterlerini ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılıyorsa; hem kendisinden hem de ebeveyni/yasal vasisinden bu çalışmaya katılmaya rıza gösterdiklerine dair yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın başladığı tarih olan 2022 yılı Kasım ayı itibarıyla, Atatürk Üniversitesi ÇERSAH Polikliniğine yakın yerel okullardan gönüllülük esasına göre yönlendirilen daha önce çocuk psikiyatri başvuru öyküsü olmayan ve aktif psikiyatrik şikayet tariflemeyen 9-18 yaş aralığındaki çocuklar araştırmacıya yönlendirilmiştir. Araştırmacının yaptığı yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme sonucunda DSM-V'e göre herhangi bir psikiyatrik bozukluğun tanı kriterlerini karşılamayan çocuklar çalışmaya alınma kriterlerini ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılıyorsa; hem kendisinden hem de ebeveyni/yasal vasisinden bu

çalışmaya katılmaya rıza gösterdiklerine dair yazılı onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5.1. Olgu Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Görüşme esnasında aktif olarak DSM-V kriterlerine göre klinik ve yarı yapılandırılmış görüşmelerle OKB tanısı almak
2. 9-18 yaş aralığında olmak
3. Normal bilişsel gelişime sahip olmak (Klinik değerlendirmeyle belirlenmiş)
4. En az 6 aydır psikofarmakolojik veya psikoterapötik herhangi bir tedavi almıyor olmak
5. Aktif enfeksiyonun olmaması (Hastanın hemogramındaki beyaz küre, lenfosit, nötrofil, bazofil düzeylerine bakılarak enfeksiyon tablosunun olmaması ile doğrulanacaktır.)
6. En az 1 aydır geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün olmaması
7. En az 6 aydır kortikosteroid dahil olmak üzere bağışıklık sistemi üzerinde etkisi olan herhangi bir ilaç kullanmamak
8. En az 3 aydır herhangi bir nedenle farmakolojik bir tedavi almamak
9. Ebeveynin/yasal vasiinin çalışmayı sözel olarak kabul etmesinden sonra onam formunu imzalaması
10. Katılımcının OKB dışında bir psikopatolojiye sahip olmaması
11. Katılımcının nörolojik veya kronik tıbbi bir bozukluğa sahip olmaması

3.5.2. Olgu Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Görüşme esnasında DSM-V kriterlerine göre klinik ve yarı yapılandırılmış görüşmelerle aktif olarak OKB tanısını karşılamamak
2. 9-18 yaş aralığında olmamak
3. Klinik değerlendirmede zekanın normal dışı aralıkta saptanması
4. Psikofarmakolojik veya psikoterapötik herhangi bir tedavi alıyor olmak veya tedavi almayı bırakmasının üzerinden 6 aydan daha az süre geçmesi

5. Aktif enfeksiyonun olması (Hastanın hemogramında beyaz küre, lenfosit, nötrofil, bazofil düzeylerine bakılarak enfeksiyon tablosunun olması ile doğrulanacaktır.)
6. Son 1 ay içinde herhangi bir nedenle enfeksiyon geçirmiş olmak
7. Son 6 ay içinde kortikosteroid dahil olmak üzere bağışıklık sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanmak
8. Son 3 ay içinde herhangi bir nedenle farmakolojik bir tedavi almak
9. Katılımcının OKB dışında bir psikopatolojiye sahip olması
10. Katılımcının nörolojik veya kronik tıbbi bir bozukluğa sahip olması
11. Son 3 ay içinde madde kullanımının olması
11. Ebeveynin/yasal vasinin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi

3.5.3. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 9-18 yaş aralığında olmak
2. Ebeveynin/yasal vasinin çalışmayı sözel olarak kabul etmesinden sonra onam formunu imzalaması
3. Görüşme esnasında DSM-V kriterlerine göre klinik ve yarı yapılandırılmış görüşmelerle aktif olarak psikiyatrik tanı almamış olmak
4. Katılımcının psikiyatrik, nörolojik veya kronik tıbbi bir hastalığa bağlı tanı ve tedavi öyküsü olmaması
5. Normal bilişsel gelişime sahip olması (Klinik değerlendirmeye belirlenmiş)
6. Aktif enfeksiyonun olmaması (Hastanın hemogramında beyaz küre, lenfosit, nötrofil, bazofil düzeylerine bakılarak enfeksiyon tablosunun olmaması ile doğrulanacaktır.)
7. En az 1 aydır geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün olmaması
8. En az 6 aydır kortikosteroid dahil olmak üzere bağışıklık sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanmamak
9. En az 3 aydır herhangi bir nedenle farmakolojik bir tedavi almamak

3.5.4. Sağlıklı Kontrol Grubu İçin Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. 9-18 yaş aralığında olmamak
2. Ebeveynin/yasal vasiinin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
3. Görüşme esnasında DSM-V kriterlerine göre klinik ve yarı yapılandırılmış görüşmelerle aktif olarak psikiyatrik tanı almış olmak
4. Katılımcının psikiyatrik, nörolojik veya kronik tıbbi bir hastalığa bağlı tanı ve tedavi öyküsü olması
5. Klinik değerlendirmede zekanın normal dışı aralıkta saptanması
6. Aktif enfeksiyonun olması (Hastanın hemogramında beyaz küre, lenfosit, nötrofil, bazofil düzeylerine bakılarak enfeksiyon tablosunun olması ile doğrulanacaktır.)
7. Son 1 ay içinde herhangi bir nedenle enfeksiyon geçirmiş olmak
8. Son 6 ay içinde kortikosteroid dahil olmak üzere bağışıklık sistemini etkileyen herhangi bir ilaç kullanmak
9. Son 3 ay içinde herhangi bir nedenle farmakolojik bir tedavi almak
10. Son 3 ay içinde madde kullanımının olması

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

OKB ve sağlıklı kontrol grubu katılımcılarının sosyodemografik ve klinik bilgilerini tespit etmek amacı ile araştırmacılar tarafından oluşturulmuş bir formdur. Araştırmacı çocuk psikiyatristi tarafından görüşmelerde katılımcılardan ve ebeveyn/yasal vasilerinden alınan bilgiler dahilinde doldurulacaktır. Form aracılığıyla katılımcıların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu (kaçıncı sınıf), tıbbi ve psikiyatrik öyküsü, nörogelişimsel öyküsü, boy ve kilo; ebeveynlerinin yaşı, eğitim durumu, mesleği, tıbbi ve psikiyatrik öyküsü, ailenin gelir durumu bilgilerinin çalışmada kullanılmak üzere elde edilmesi amaçlanmıştır. Formda yer alan mevcut tanı, eşlik eden psikiyatrik hastalık tanısı maddeleri sadece OKB hasta grubunda yer alan katılımcılar için doldurulacaktır.

3.6.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie-SADS-lifetime Version (K-SADS-PL-DSM-5-T))

6-18 yaş arasında bulunan çocuk ve ergenlerin şimdi ve geçmişte olan psikopatolojilerinin belirlenebilmesi için ilk kez 1997 yılında Kaufman ve arkadaşları (374) tarafından geliştirilen sonrasında yine Kaufman ve arkadaşları (375) tarafından DSM-5 tanıları göz önünde bulundurularak yenilenen bu yarı yapılandırılmış görüşme formunun Türkçe uyarlaması ise çeviri ve geri-çeviri metinlerinde yer alan farklılıklar ile çocuklar ve ebeveynleriyle yapılan deneme görüşmelerinin düzenlenmesi sonucunda ÇDŞG-ŞYDSM-5-T olarak son şeklini almıştır (376).

Çocuğa ait demografik bilgiler, sağlık durumu ve aktif psikiyatrik şikayetlerin sorgulandığı yapılandırılmamış bir görüşmeyle başlayan form pek çok semptom ve davranışın değerlendirildiği tanıya yönelik tarama görüşmesi ile devam eder ve çocuğun mevcut işlevselliğini belirlemek için yapılan çocuklar için genel değerlendirme ölçeği ile son bulur (376). Alınan bütün bilgiler önce ayrı ayrı puanlanır ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle birleştirilerek tekrar puanlama yapılır (376).

Bu form aracılığıyla depresyon bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu, davranım bozukluğu, karşıt olma/karşı gelme bozukluğu, bipolar ve ilişkili bozukluklar, şizofreni açılımı kapsamında bozukluklar, dışa atım bozuklukları, yeme bozuklukları, tik bozuklukları, alkol ve madde kötüye kullanımı, travma ilişkili bozukluklar başlıklarında sınıflandırılan birçok psikiyatrik tanı birincil olarak taranmaktadır (376). DSM-5 ile beraber ÇDŞG-ŞYDSM-5-T ile taranabilen tanılar arasına otizm spektrum bozuklukları, yıkıcı duygudurumu düzenleyememe bozukluğu, seçici konuşmazlık ve tıknırcasına yeme bozukluğu yeni olarak eklenmiştir (375). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2018 yılında Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

3.6.3. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS))

OKB belirti düzeyini ölçmek için 8-18 yaş arası çocuk ve ergenlerde uygulanabilen ölçek yarı yapılandırılmış özelliktedir. Her madde görüşmenin yapıldığı günün öncesindeki hafta dikkate alınarak ve bu haftanın ortalamasını gösterecek şekilde puanlanmalıdır. Bir hafta öncesinde var olan obsesyon ve kompulsiyonlar şu anda yoksa geçmişte diye belirtilir (377). Ölçeğin ilk kısmında obsesif ve kompulsif semptomların sorgulandığı tarama listesi yer alır. Tarama sorularından sonra obsesif ve kompulsif semptomların şiddetinin düzeyini belirlemek için yok, hafif, orta, ağır ve ileri şeklinde beş seçeneğe sahip 19 madde hastalara uygulanmaktadır. Bu maddelere 0 ile 4 arasında puan verilmektedir. Ölçeğin puanlaması yapılırken ilk 10 soru puanlamaya alınırken bu sorulardaki “b” maddeleri puanlamaya dahil edilmez. Değerlendirme sonucunda 0-7 puan arası alanlar subklinik, 8- 15 puan arası alanlar hafif, 16-23 puan arası alanlar orta, 24-31 puan arası alanlar ciddi ve 32-40 puan arası alanlar ise ileri olarak derecelendirilerek obsesyon ve kompulsiyonların şiddeti saptanır (378). Schail ve ark. tarafından 1997 yılında çocuklar için geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 2006 yılında Yücelen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

3.6.4. Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) Revised Child Anxiety and Depression Scale – Child Version (RCADS-CV)

Çocuk ve gençlerde DSM-IV göz önünde bulundurularak oluşturulan ÇADÖ-Y anksiyete bozuklukları, depresyon ve OKB ile ilgili semptomları tarayan bir ölçektir (379). Chorpita ve arkadaşları tarafından Spence Çocuk Anksiyete Ölçeğinden uyarlanarak 2000 yılında ortaya konmuştur. Bu ölçek yeğin depresyon bozukluğu, yaygın kaygı bozukluğu, panik bozukluk, ayrılma kaygısı bozukluğu, toplumsal kaygı bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk olmak üzere 6 grupta ilgili toplam 47 soru içerir (379). Ölçek sonucunda bu altı alt grupta birlikte toplam anksiyete puanı ve toplam anksiyete-depresyon puanı yani ölçeğin toplam puanı olmak üzere sekiz tane puan türü hesaplanabilir.(379). 2017 yılında Görmez ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçeğin

Türkçe uyarlaması da 6 alt grup ve 47 maddeden oluşurken dörtlü Likert yapısını içermektedir (380). Ölçekteki sorular asla (0), bazen (1), sık sık (2) ve her zaman (3) seçenekleri işaretlenerek puanlanır.

3.7. Uygulama

Çalışmada yer almaya rıza gösteren çocuklar ve ebeveynleri araştırmacıya yönlendirilmiştir. Çalışmaya alınan katılımcıların hepsiyle yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme gerçekleştirilmiştir. Çocuklara uygulanacak ölçekler ve yapılacak girişimsel işlemler, çocuk ve ebeveynine detaylı şekilde anlatılmış ve her ikisinden de bilgilendirilmiş yazılı onam belgesi alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta çocuklar ve sağlıklı gönüllülerin tamamına, sosyodemografik ve klinik veri formu uygulanmıştır. Çalışmada yer alan bütün çocuk ve ebeveynlere psikiyatrik değerlendirme ve olası psikiyatrik tanıların belirlenebilmesi için Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT) yapılmıştır. Hasta grubunun OKB şiddetinin belirlenmesi için klinisyen tarafından uygulanan Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (ÇY-BOKÖ) kullanılmıştır. Olgu ve kontrol grubunun depresyon ve anksiyete bozukluklarını taramak için Yenilenmiş Çocuk Ergen Anksiyete Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) kullanılmıştır.

3.8. Biyokimyasal Analizler

Hasta ve sağlıklı gönüllülerden bir gecelik açlığın ardından 08.00-10.00 saatleri arasında ön koldan alınan venöz kan örnekleri, 10 ml antikoagülan içermeyen tüplere ve 10 ml antikoagülan etilendiamin tetra-asetik asit (EDTA) içeren tüplere ayrı ayrı alınmıştır. Antikoagülan içermeyen tüplerdeki kan örnekleri 3.000 rpm'de +4°C'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alikotlanıp analiz edilecek güne kadar -80°C'de saklanmıştır. Bütün analizler tek seferde yapılmıştır. Serum örneklerinde BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ticari olarak satın alınan human-specific sandwich enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle kit prospektüsüne göre analiz edilmiştir. Hemogram düzeyleri taze kanda çalışılması gerektiği için EDTA'lı tüpe alınan kan

örneklerinden aynı gün hizmet alımı ile hemogram düzeyi çalışılmıştır. Tüm katılımcılara ait serum örneklerine yönelik biyokimyasal işlemler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (Thermoscientific, Multiskan SkyHigh Microplate Spectrophotometer Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

3.8.1. BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP

Serum BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışan Human BDNF, Human Gsk-3 β , Human β -katenin, Human IL-6, Human hs-CRP SunRed Biotechnology Company kitleri kullanılarak incelenmiştir. Testlerin standart dilüsyonları BDNF için 6.4, 3.2, 1.6, 0.8, 0.4 ng/ml; Gsk-3 β için 20, 10, 5, 2.5, 1.25 ng/ml; β -katenin için 40, 20, 10, 5, 2.5 ng/ml; IL-6 için 320, 160, 80, 40, 20 ng/L ve hs-CRP için 24, 12, 6, 3, 1.5 mg/L şeklinde hazırlandı. Hasta grubundan ve sağlıklı gruptan alınan kan örneklerinden 40'ar μ l alınarak ELISA plate'ine aktarıldı. Human BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP antikorlarının her biri ayrı bir plate'de değerlendirilecek şekilde üzerlerine 10'ar μ l bu antikorlardan biri ve 50'şer μ l streptavidin-HRP eklendi. Plate'lerin üzeri yapışkan kağıt ile kapatıldı. Plate'ler IsoLab shakerda 37°C' de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından plate'lerin yüzeyindeki yapışkan kağıt çıkarıldı ve kuyucuklar boşaltıldı. 1X'e seyreltilmiş olan yıkama solüsyonları ile plate'ler 5 kez yıkandı. Her kuyucuğa 50'şer μ l kromojen A ve kromojen B eklendi. Plate'ler 37°C' de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından her kuyucuğa 50'şer μ l durdurma solüsyonu eklendi ve standart ve kör kuyularla birlikte 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm alındı. Absorbanslar BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP konsantrasyonlarıyla doğru orantılıdır. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrileri çizildi. Elde edilen sonuçların hepsi, ölçüm aralığı içerisindeydi.

3.9. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 24.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Sürekli veriler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Fisher's exact test ve Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak, normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyen sürekli veriler medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunulacaktır. Parametrik durumlar için “Bağımsız Örneklem T Testi” kullanılmıştır. Parametrik olmayan durumlara ise “Mann-Whitney U Testi” uygulanmıştır. Çalışmadaki çoklu değişkenler karşılaştırılırken meydana gelebilecek Tip-2 hatanın oluşmasını engellemek amacıyla çok değişkenli analizler yapıldı. Çok değişkenli analizler yapılmadan önce β -katenin ve Gsk-3 β değerleri normal dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kafa karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için OKB ve kontrol grubuna MANCOVA analizi uygulandı. MANCOVA analizi sonrasında ortaya çıkan gruplar arasındaki farklılığın, hangi değişkenlerden kaynaklandığını belirlemek üzere de sonrasında ANCOVA analizi yapıldı. Parametrik ve parametrik olmayan veriler için sırasıyla Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Farklı değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak için lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. Testler %95 güven aralığında incelenmiş ve testlerin sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan farklılıklar yorumlanarak tablolar haline getirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ değeri olarak kabul edilmiştir. Anlamlılığın düzeyini göstermek için “p” değeri doğrudan yazılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcılara ait Tanımlayıcı Özellikler

4.1.1. Çocuğa Ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmamıza 9-18 yaş aralığında olan 51 OKB hastası (21 erkek, 30 kız) ve 51 sağlıklı kontrol (23 erkek, 28 kız) olmak üzere toplam 102 çocuk ve ergen alınmıştır. Katılımcıların ortalama yaşları OKB grubunda $13,78 \pm 2,24$ ve kontrol grubunda $13,27 \pm 2,77$ olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında katılımcı yaşları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,310$). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ($p=0,689$), kardeşler arasında kaçınıcı çocuk olduğu ($p=0,131$), gebelikte tıbbi sorun yaşanması ($p=0,586$), doğum zamanı ($p=1,000$), doğum sırasında tıbbi sorun yaşanması ($p=0,715$) ve kuvöz veya yoğun bakımda kalma öyküsü ($p=1,000$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Daha önceki psikiyatrik başvuru öyküsü, OKB grubunda %52,9 kontrol grubunda %2 şeklindeydi ve bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Hasta grubuna uygulanan ÇY-BOKÖ sonucunda ÇY-BOKÖ-kompulsiyon puanı ortalama $13,24 \pm 3,38$ ÇY-BOKÖ-obsesyon puanı ortalama $13,37 \pm 3,35$ ve ÇY-BOKÖ-toplam puanı ortalama $26,59 \pm 6,57$ olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı özellikler Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Çocuğa ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	OKB		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	30	58,8	28	54,9	0,689 ^b
	Erkek	21	41,2	23	45,1	
Kaçınıcı Çocuk	1.	18	35,3	22	43,1	0,131 ^c
	2.	18	35,3	12	23,5	
	3.	11	21,6	11	21,6	
	4.	1	2,0	6	11,8	
	5.	2	3,9	0	0,0	
	7.	1	2,0	0	0,0	

Tablo 1. (Devamı)

Önceden Psikiyatrik Başvuru	Yok	24	47,1	50	98,0	<0,001 ^c
	Var	27	52,9	1	2,0	
Gebelikte Tıbbi Sorun	Yok	42	82,4	44	86,3	0,586 ^b
	Var	9	17,6	7	13,7	
Gebelikte Psikiyatrik Sorun	Yok	46	90,2	50	98,0	0,205 ^c
	Var	5	9,8	1	2,0	
Doğum Zamanı	Zamanında	47	92,2	48	94,1	1,000 ^c
	Erken	3	5,9	3	5,9	
	Geç	1	2,0	0	0,0	
Doğumda Tıbbi Sorun	Yok	48	94,1	46	90,2	0,715 ^c
	Var	3	5,9	5	9,8	
Kuvöz Yoğun Bakım Öyküsü	Yok	46	90,2	47	92,2	1,000 ^c
	Var	5	9,8	4	7,8	
Yaş	Ort. ± SS.		Ort. ± SS.		,0,310 ^a	
	13,78 ± 2,24		13,27 ± 2,77			

a. Bağımsız T Testi b. Pearson Chi-Square Test c. Fisher's Exact Test
OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk

4.1.2. Ebeveynlere ait Tanımlayıcı Özellikler

4.1.2.1. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya dahil edilen annelerin ortalama yaşları OKB grubunda $40,58 \pm 3,46$ ve kontrol grubunda $39,14 \pm 4,38$ olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında anne yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,081$). Hasta ve kontrol grubu arasında anne eğitim düzeyi ($p=0,778$), anne iş durumu ($p=1,000$) ve annede tıbbi hastalık varlığı ($p=0,149$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Psikiyatrik hastalık öyküsü, OKB hastalarının annelerinin %41,2'sinde varken kontrol grubunun annelerinin %7,8'inde vardı ve bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmaya katılan annelere ait tanımlayıcı özellikler Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Anneye ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	OKB		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Eğitim	Okur-yazar değil	1	2,0	1	2,0	0,778 ^c
Düzeyi	Okur-yazar	2	3,9	0	0,0	
	İlkokul	22	43,1	19	37,3	
	Ortaokul	8	15,7	11	21,6	
	Lise	12	23,5	12	23,5	
	Üniversite	6	11,8	8	15,7	
İş Durumu	Ev Hanımı	43	84,3	43	84,3	1,000 ^b
	Çalışıyor	8	15,7	8	15,7	
Psikiyatrik Hastalık	Yok	30	58,8	47	92,2	<0,001 ^c
	Var	21	41,2	4	7,8	
Tıbbi Hastalık	Yok	37	72,5	43	84,3	0,149 ^b
	Var	14	27,5	8	15,7	
Yaş		Ort. ± SS.		Ort. ± SS.		0,081 ^a
		40,58 ± 3,46		39,14 ± 4,38		

a. Bağımsız T Testi b. Pearson Chi-Square Test c. Fisher's Exact Test

OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk

4.1.2.2. Babaya ait Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya dahil edilen babaların ortalama yaşları OKB grubunda $46,13 \pm 5,44$ ve kontrol grubunda $44,78 \pm 5,35$ olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında baba yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,221$). Hasta ve kontrol grubu arasında baba eğitim düzeyi ($p=0,924$), baba iş durumu ($p=1,000$) ve babada tıbbi hastalık varlığı ($p=0,586$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Psikiyatrik hastalık öyküsü, OKB hastalarının babalarının %8,8'inde varken kontrol grubunun babalarında yoktu ve bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Çalışmaya katılan babalara ait tanımlayıcı özellikler Tablo-3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Babaya ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	OKB		Kontrol		P
		n	%	n	%	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	5	9,8	4	7,8	0,924 ^c
	Ortaokul	9	17,6	12	23,5	
	Lise	26	51,0	25	49	
	Üniversite	11	21,6	10	19,6	
İş Durumu	Çalışmıyor	0	0,0	0	0,0	1,000 ^b
	Çalışıyor	51	100,0	51	100,0	
Psikiyatrik Hastalık	Yok	42	82,4	51	100,0	0,003 ^c
	Var	9	17,6	0	0,0	
Tıbbi Hastalık	Yok	42	82,4	44	86,3	0,586 ^b
	Var	19	17,6	7	13,7	
Yaş		Ort. ± SS.		Ort. ± SS.		0,221 ^a
		46,13 ± 5,44		44,78 ± 5,35		

a. Bağımsız T Testi b. Pearson Chi-Square Test c. Fisher's Exact Test

OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk

4.2. Aileye ait Tanımlayıcı Özellikler

Aileye ait tanımlayıcı özellikler incelendiğinde; ortalama kardeş sayısının OKB grubunda $3,10 \pm 1,31$ ve kontrol grubunda $3,18 \pm 0,81$ olduğu tespit edilmiştir. Her iki grup arasında kardeş sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,126$). Hasta ve kontrol grubu arasında aile gelir düzeyi ($p=0,351$), ebeveyn medeni durumu ($p=0,341$) ve ebeveyn akrabalık ilişkisi ($p=0,234$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aileye ait tanımlayıcı özellikler Tablo-4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Aileye ait tanımlayıcı özellikler

Değişken	Grup	OKB		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Gelir Düzeyi	Düşük	6	11,8	11	21,6	0,351 ^a
	Orta	41	80,4	35	68,6	
	Yüksek	4	7,8	5	9,8	
Medeni Durumu	Evli	45	88,2	49	96,1	0,341 ^a
	Boşanmış	3	5,9	1	2,0	
	Vefat Etmiş	3	5,9	1	2,0	
Ebeveyn Akrabalığı	Yok	47	92,2	42	82,4	0,234 ^a
	Var	4	7,8	9	17,6	
Kardeş Sayısı		Ort. ± SS		Ort. ± SS		0,126 ^b
		3,10 ± 1,31		3,18 ± 0,81		

a. Fisher's Exact Test b. Mann-Whitney U

OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk

4.3. Hematolojik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm çocukların tam kan parametreleri incelenmiştir ve hasta ve kontrol grupları arasında WBC ($p=0,257$), lenfosit düzeyi ($p=0,180$), lenfosit yüzdesi ($p=0,595$), nötrofil düzeyi ($p=0,452$) ve nötrofil yüzdesi ($p=0,886$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm çocukların serum BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kafa karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için OKB ve kontrol grubuna MANCOVA analizi uygulandı. Analiz öncesinde normal dağılım göstermeyen Gsk-3 β ve β -katenin değerleri logaritmik olarak dönüştürüldü. MANCOVA analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (Pillai's trace $V=0.307$, $F(5,91)=8.058$, $p<0.001$, $hp^2=0.307$). Gruplar arasındaki farklılığın hangi değişkenlerden kaynaklandığını belirlemek üzere yapılan ANCOVA analizi sonucunda hem serum BDNF ($F=12.703$, $p=0.001$, $hp^2=0.118$) düzeyinin hem de serum log-Gsk-3 β ($F=26.850$, $p<0.001$,

$hp^2=0.220$) düzeyinin OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak IL-6, hs-CRP ve log- β -katenin açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Biyokimyasal değerlendirme sonuçları Tablo-5'te sunulmuştur.

Tablo 5. OKB ve kontrol gruplarının BDNF, IL-6, hs-CRP, Log-Gsk-3 β ve Log- β -katenin düzeylerinin karşılaştırılması

	OKB (n=51)	KONTROL (n=51)	ANCOVA		
			F	p	n_p^2
BDNF	1,12 $\pm$ 0,66	0,73 $\pm$ 0,40	12,703	0,001	0,118
IL-6	41,43 $\pm$ 12,81	37,42 $\pm$ 13,36	2,087	0,152	0,021
hs-CRP	1,14 $\pm$ 0,42	1,26 $\pm$ 0,35	2,167	0,144	0,022
Log-Gsk-3β	-0,07 $\pm$ 0,20	-0,34 $\pm$ 0,30	26,850	<0,001	0,220
Log-β-katenin	0,74 $\pm$ 0,17	0,68 $\pm$ 0,13	2,717	0,103	0,028

OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk

Gsk-3 β ve β -katenin değerleri normal dağılım göstermediği için analiz öncesinde logaritmik dönüşüm yapılmıştır.

İki grup arasındaki yaş, cinsiyet, VKİ'ye göre düzeltmeler yapıldıktan sonra kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılmıştır.

OKB grubunda biyokimyasal parametrelerin birbirleri ve ÇY-BOKÖ alt ölçek ve toplam puanları ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi yapıldı. BDNF ile hs-CRP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.440$, $p = 0,001$). β -katenin ve Gsk-3 β arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.295$, $p = 0,035$). Gsk-3 β ve hs-CRP arasında zayıf pozitif korelasyon izlenmiştir ($r = 0.298$, $p = 0,033$). OKB grubunda biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile olan korelasyon analizi sonucu Tablo-6'da sunulmuştur. Çalışmamızda yer alan OKB'li çocukların BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ve tam kan parametreleri ile ÇY-BOKÖ alt ölçek ve toplam puanları arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiş ve bunlar arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 6. OKB grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

	BDNF	Gsk-3β	β-katenin	IL-6	hs-CRP
BDNF					
r_p	-	0,192	0,108	0,117	0,440
p	-	0,178	0,453	0,414	0,001
Gsk-3β					
r_{ho}	0,165	-	0,295	0,273	0,298
p	0,248	-	0,035	0,053	0,033
β-katenin					
r_{ho}	0,108	0,295	-	0,202	0,116
p	0,453	0,035	-	0,156	0,416
IL-6					
r_p	0,117	0,273	0,202	-	0,267
p	0,414	0,053	0,156	-	0,058
hs-CRP					
r_p	0,440	0,298	0,116	0,267	-
p	0,001	0,033	0,416	0,058	-

rp: Pearson korelasyon sayısı *rho*: Spearman korelasyon sayısı

5. TARTIŞMA

OKB'ye neden olabilecek etiyolojik faktörler arasında pek çok etken hedef gösterilmektedir ve nöroinflamasyonun da etiyolojideki yerine dair giderek artan kanıtlar ortaya konulmaktadır (12,381). Biz de OKB'nin etiyolojisinde çok kez suçlanan nöroinflamatuvar sürecin aydınlatılmasına katkı sunmak için bu çalışmada; OKB tanısı alan ve en az 6 aydır herhangi bir ilaç veya psikoterapötik tedavi almayan bununla birlikte OKB dışında başka bir psikiyatrik tanısı olmayan çocuklar ile sağlıklı kontrol gruplarında serum BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri arasında farklılık olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. OKB'li grupta BDNF ve Gsk-3 β düzeylerinin yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi. hs-CRP, IL-6 ve β -katenin düzeylerinde ise OKB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. BDNF ile hs-CRP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, Gsk-3 β ile hs-CRP arasında ve Gsk-3 β ile β -katenin arasında ise zayıf pozitif korelasyonlar izlenmiştir.

BDNF, nöronların gelişimini, yapısını ve hayatta kalmasını sürdürmelerine yardımcı moleküller olan nörotrofin ailesinden hücre dışı sinyal proteini (382). Bu çalışmamızda hasta grubunu oluşturan OKB'li çocukların serum BDNF düzeylerini, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulduk. BDNF ile hs-CRP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanırken BDNF ile IL-6 arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı. ÇY-BOKÖ ile değerlendirdiğimiz hastalık şiddeti ve serum BDNF düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ülkemizde daha önce ilaç kullanmamış OKB'li çocuk hastalar ile yapılan bir çalışmada, bizim bulgularımızla uyumlu olarak hasta grubunda ölçülen serum BDNF düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (34). Bilgiç ve arkadaşlarının çocuk OKB'lilerde yaptığı bir çalışmada serum BDNF düzeyinin sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması bizim bulgularımızla uyumludur (35). 2021 yılında Japonyada yapılan 39 erişkin OKB hastası ve 37 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada bizim bulgularımızla uyumlu olarak serum BDNF düzeyi; OKB'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (330). Yine ülkemizde OKB'li çocuklar ile yapılan başka bir çalışmada ise sağlıklı çocuklara göre serum

BDNF düzeyinde fark gözlenmemiştir (331). Bununla birlikte erişkin OKB'li hastalarda yapılan 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde; OKB'lilerdeki serum BDNF düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (36). Maina ve arkadaşlarının daha önce ilaç kullanmamış 24 OKB hastası ve 24 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada, OKB'li grupta serum BDNF düzeyleri düşük saptanmıştır (383). Yaşam boyu depresyon geçmişi olmayan, daha önce ilaç kullanmamış 22 OKB hastasının, ilaçla tedavi edilen 52 OKB hastasının ve 63 sağlıklı kontrolün serum BDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada; her iki OKB grubunda da serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuş fakat ilaç kullanan ve kullanmayan OKB'li grup arasında farklılık görülmemiştir (384). İlaç kullanmayan fakat daha önce tedavi alıp almadığına dikkat edilmeyen 25 OKB hastasının serum BDNF düzeyleri, 25 sağlıklı kontrole göre daha düşük saptanmıştır (385). Erişkin OKB hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran başka bir çalışmada, OKB'li grupta serum BDNF seviyeleri anlamlı düzeyde düşük izlenmiştir (386). Ülkemizde yetişkin hastalarla yapılan, şizofreni, bipolar mani, bipolar depresyon ve OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum BDNF düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, OKB'lilerin serum BDNF düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ayrıca diğer tanı gruplarındaki hastaların da serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha düşük bulunmuştur (387). Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde; pediatrik OKB'lilerde serum BDNF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre çoğunlukla yüksek saptanmışken (34,35), erişkin OKB'lilerdeki serum BDNF düzeyleri ise sağlıklı kontrollere göre çoğunlukla düşük saptanmıştır (36,383–387). Bizim çalışmamızda da pediatrik OKB'lilerdeki serum BDNF düzeyinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunması bu açıdan literatürle uyum göstermektedir. Yapılan çalışmalar BDNF'nin sinaptogenez, sinaptik iletim, nöral plastisite ve hücre sağkalımı gibi olayların düzenlenmesinde görevli olduğunu ve glutamatın BDNF'nin bu görevleri yerine getirmesinde aracılık ettiğini göstermektedir (388,389). Daha önceki çalışmalarda periferik BDNF düzeyinin yüksek bulunması, OKB'de görülen yüksek glutamat düzeylerinin BDNF üzerine artırıcı etkisinden kaynaklanmış olabilir (330). Yine çocuk hasta grubunda yapılan çalışmalarda BDNF ile birlikte ACTH ve kortizol düzeylerinin de sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması nedeniyle

yazarlar, OKB'nin çocukluk gibi erken döneminde HPA eksenini hiperaktivitesinin beyin üzerindeki zararlı etkilerinin bir sonucu olarak BDNF düzeylerinin adaptif olarak artabileceğini öne sürmüşlerdir (34,35). OKB'lilerdeki plazma BDNF düzeyini kontrol gruplarından düşük bulan çalışmalar ise serotonin taşıyıcılarının düzenlenmesinde rolü bulunan BDNF'nin, BDNF ile OKB arasındaki ilişkilerden sorumlu tutulabileceğini işaret etmektedir (35). Erişkinlerde ve çocuklarda yapılan çalışmaların neden farklı sonuçlar verdiği bununla beraber OKB'li çocuklarda izlenen artmış plazma BDNF düzeylerinin adaptif bir mekanizmayı mı yoksa patolojik bir süreci mi yansıttığı henüz netlik kazanmamıştır (35). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç ile literatürü birlikte değerlendirecek olursak; çocukluk döneminde hastalığın başlangıcından itibaren geçirilen zamanın erişkin dönemdekine göre çoğunlukla daha kısa olması, ayrıca nörojenез, sinaptogenез gibi işlevlerin çocukluk döneminde daha fazla olması (390–393) nedeniyle çocuklukta adaptif mekanizmaların daha baskın bir rol oynadığı, erişkin hastalarda ise tablonun tam oturması nedeniyle bu mekanizmaların yerini esas patolojik sürecin aldığı düşünülebilir.

Gsk-3 β , glikojen metabolizmasındaki önemli görevlerinin dışında pek çok hücresel faaliyette de rolü olan bir proteindir (394). Bu çalışmamızda hasta grubunu oluşturan OKB'li çocukların serum Gsk-3 β düzeylerini, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulduk. Gsk-3 β ve hs-CRP arasında ayrıca Gsk-3 β ile β -katenin arasında zayıf pozitif korelasyonlar izlenirken Gsk-3 β ile IL-6 arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. ÇY-BOKÖ ile değerlendirdiğimiz hastalık şiddeti ve serum Gsk-3 β düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız hem erişkin OKB hastalarında hem de çocuk OKB hastalarında serum Gsk-3 β düzeylerinin incelenerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Yapılan çalışmalar Gsk-3 β 'nın majör depresyonun patogeneğinde rolü olduğunu ve antidepresanların Gsk-3 β aktivitesini azaltarak tedavi edici etkilerini oluşturduklarını göstermektedir (395). İmipramin ve fluoksetin gibi antidepresanların farelerin beyinde bulunan serin-9 molekülünü fosforile ederek Gsk-3 β aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (396). Antidepresan ilaçların etkisini artırdığı gösterilen bir

duygudurum düzenleyici olan lityumun hem fare beyinde bulunan Gsk-3 β 'yı (27,28) hem de insan periferik kan mononükleer hücrelerinde bulunan Gsk-3 β 'yı (397) inhibe ettiği bulunmuştur. Son araştırmalar lityumun duygudurumu düzenleme etkisi dışında (398) eksitotoksisite ve beyin hasarına karşı koruyucu rolü olduğunu göstermektedir (399). Lityumun GSK3 β inhibisyonu aracılığıyla Wnt/beta-katenin sinyal yolunu aktive etmesi böylece glutamaterjik ve inflamatuvar yolları düzenlemesindeki rolü lityumun OKB'de etkili olabileceğini göstermiştir (398). Lityum, GSK3 β 'nın inhibitör fosforilasyonunu artırarak GSK-3 β aktivitesini azaltır (398). GSK-3 β inhibitörü olan lityum tedavi edici dozlarda β -katenin miktarını artırır (400,401) ve sonrasında β -kateninin transkripsiyonel fonksiyonunu düzenler (402,403). Lityum GSK-3 β aktivitesini azaltarak ve β -kateninin aktivitesini artırarak oksidatif stres ve nöroinflamasyon üzerinde iyileştirici role sahiptir (398). Bir çalışmada (404) klomipramine eklenen lityum tedavisinin dirençli OKB hastalarında etkili olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, OKB'li mutant farelerin GSK-3 β aktivitesinin arttığını ve GSK-3 β inhibisyonu ile farelerde izlenen tekrarlayıcı davranışların tedavi edilebileceğini göstermiştir (15). Ülkemizde yakın zamanda yapılan otizm ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada otizmlili hastaların serum GSK-3 β düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (405). OKB hastalarında WNT/ β -katenin yolu ile ilgili hala yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (398). Lityum, GSK-3 β inhibisyonu aracılığıyla WNT/ β -katenin yolunu aktive ederek, OKB'de yeni bir tedavi seçeneği haline gelebilir (398). OKB'nin etiolojisinin aydınlatılması hem hastalığı daha iyi tanımak hem de tedavi seçenekleri oluşturmak açısından önemlidir. GSK-3 β , inflamasyon, hücre zarı sinyalleme ve hücre polaritesi gibi birçok patolojik yolun düzenlenmesinde görev alır (26). Her ne kadar OKB'de yapılmış bir çalışma olmasa da GSK-3 β 'nın inflamatuvar bir biyobelirteç olduğu bilinmektedir ve obezite, diyabet, yaşlanma, nörolojik hastalıklar ile kanserde inflamatuvar yolların belirteci olduğu gösterilmiştir (346,347). OKB etiolojisinde inflamasyon rolü göz önünde bulundurulduğunda GSK-3 β , inflamasyon aracılığı ile OKB etiolojisinde rol oynuyor olabilir.

WNT/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonu, inflamatuvar belirteçleri azaltır ayrıca mikroglia-makrofajlar ile astrositler arasındaki etkileşimler aracılığıyla nöroprotektif olayları artırır (17,406). Bu çalışmamızda serum β -katenin düzeyleri açısından hasta grubunu oluşturan OKB'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmadık. OKB'li grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da β -katenin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. β -katenin ve GSK-3 β arasında zayıf pozitif korelasyon saptanırken β -katenin ile IL-6 ve hs-CRP gibi inflamasyon belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. ÇY-BOKÖ ile değerlendirdiğimiz hastalık şiddeti ve serum β -katenin düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız hem erişkin OKB hastalarında hem de çocuk OKB hastalarında serum β -katenin düzeylerinin incelenerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Bir çalışma, BDNF aşırı aktivasyonunun, GSK-3 β 'nin inhibisyonu aracılığıyla WNT/ β -katenin yolunun aktivasyonuna böylece nöronların büyümesine yol açabileceğini göstermiştir (407). WNT/ β -katenin yolunda oluşan bozulmalar; kronik inflamasyonla ilişkili nörodejeneratif hastalıklarla birlikte depresyon, OKB, otizm gibi pek çok psikiyatrik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (19–21). OKB ile WNT/ β -katenin yolunun ilişkisine odaklanan çok az çalışma bulunmaktadır (22). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada otizmlı hastalarda serum β -katenin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (408). Kannabidiol, nöron dejenerasyonu ve beyin hasarlarını azaltmasının yanı sıra sinaptik plastisiteyi artırarak nörojenezi tetikleyebilen (22), antidepresan, anksiyolitik, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özelliklere sahip bir fitokannabinoiddir (409). Kannabidiol, GSK-3 β üzerinde inhibitör role sahiptir (410,411). Bu açıdan birkaç çalışma kannabidiolün OKB için yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini öne sürmüştür (412–416). β -katenin hem GSK-3 β ile olan ilişkisi hem de lityum ve kannabidiol gibi OKB'de kullanılabilecek yeni tedavi seçenekleri açısından önemli bir moleküldür. Nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı (398) β -katenin OKB'nin etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalar β -kateninin OKB ile olan ilişkisinin aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

IL-6 merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle OKB'de üzerinde en çok çalışılan sitokinlerden biridir (417). IL-6 inflamasyonun yokluğunda bile merkezi sinir sisteminde az miktarda eksprese edilmeye devam eder (417). Bu çalışmamızda serum IL-6 düzeyleri açısından hasta grubunu oluşturan OKB'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmadık. Ülkemizde 29 çocuk OKB hastası ve 28 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada OKB'li grup ve kontrol grubunun serum IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaması bulgularımızla uyumluluk göstermektedir (38). 19 OKB hastası ve 19 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada bizim bulgularımızla uyumlu olarak her iki grup arasında serum IL-6 düzeyi açısından farklılık saptanmamıştır (418). Başka bir çalışmada bizim bulgularımızla uyumlu olarak OKB'li grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum IL-6 düzeyi açısından farklılık bulunmamıştır (419). Başka bir çalışmada yine bizim bulgularımızla uyumlu olarak OKB'li grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum IL-6 düzeyi açısından farklılık bulunmamıştır (417). İlaç kullanmayan ve başka bir hastalığı olmayan 20 OKB hastası ve 20 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, OKB'li grubun serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (420). Ülkemizde yapılan ilaç kullanmayan ve başka bir hastalığı olmayan 40 OKB hastası ve 40 sağlıklı kontrolün plazma IL-6 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, OKB hastalarının plazma IL-6 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (421). Ülkemizde yapılan 33 OKB hastası ve 17 sağlıklı kontrolden oluşan bir çalışmada OKB'li grubun serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (373). Elde edilen verilerdeki tutarsızlıklar, serum IL-6 düzeylerini etkileyebilecek depresyon gibi komorbid hastalıklardan veya mevcut olarak kullanılan ilaçların etkisinden kaynaklanıyor olabilir (39). Depresyon gibi eşlik eden psikiyatrik hastalıkların, plazma sitokin düzeyleri üzerinde düzenleyici bir role sahip olabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (39). Ayrıca literatürde yer alan OKB'li hastalardaki sitokin çalışmalarının çoğu yetişkin hastalarda yapıldığı için sitokin üretimi, çocuklarda yetişkinlerden farklı olabilir (422). Çalışma grubumuza başka bir psikiyatrik tanısı, kronik tıbbi bir hastalığı ve aktif enfeksiyonu olmayan ayrıca mevcut ilaç kullanımı olmayan OKB'li çocuklar alındığı için serum IL-6 düzeyini etkileyebilecek birçok

durumu dışlamış olduk. Bu şekilde her iki grup arasında serum IL-6 düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulmadık. Bizim çalışmamıza benzer dışlama kriterleriyle yapılan erişkin OKB hastalarında yapılan çalışmaların bazıları hasta grubunun serum IL-6 düzeyini kontrol grubundan daha yüksek bulmuşken (417,420) bazı çalışmalar ise OKB'lilerin serum IL-6 düzeyini kontrol grubundan daha düşük (421) bulmuştur. Yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesi, çalışmaya alınan katılımcı sayısı, çalışma grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi, eşik altı depresyon, anksiyete semptomlarının bulunması ayrıca IL-6'nın hem proinflatuar hem de antiinflatuar özellikler göstermesi (355-357) nedeniyle olabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalar bu durumların aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

CRP, IL-6'nın doğrudan uyarılmasıyla karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinidir (423). Spesifik olmayan enfeksiyon ve kronik inflamasyonun bir belirteci olarak görev yapar (424). Yüksek duyarlılıklı (hs)-CRP ise hafif inflamasyonun belirlenmesi açısından CRP'ye göre daha duyarlı bir testtir ve serum hs-CRP, pek çok zihinsel bozukluğun düşük sistemik inflamatuar yanıtını gösterebilir (43). Bu çalışmamızda serum hs-CRP düzeyleri açısından hasta grubunu oluşturan OKB'li çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. hs-CRP ile BDNF arasında orta düzeyde, hs-CRP ile GSK-3 β arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız pediatrik OKB hastalarının serum hs-CRP düzeylerini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Ülkemizde erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada hs-CRP düzeyi açısından OKB'liler ve kontrol grubu arasında bizim bulgularımızla uyumlu olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (44). 21 erişkin OKB hastası ve 22 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada, hasta grubunun serum CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (425). Ülkemizde erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada ise reaktif özellikler gösteren OKB'li grubun hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (373). Pediatrik OKB'li hastaların serum hs-CRP düzeylerini karşılaştıran literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamakla beraber erişkin hastalarda yapılan az sayıda çalışma ise farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesi,

Çalışmaya alınan katılımcı sayısı, çalışma grubunun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi, eşik altı depresyon, anksiyete semptomlarının bulunması ayrıca hs-CRP'nin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özellikler göstermesi (371) nedeniyle olabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalar bu durumların aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.



6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki hasta ve sağlıklı grubun kan örneklerini periferik kandan aldığımız için bu durum biyobelirteçlerin santral sinir sistemindeki düzeyini tam olarak yansıtmıyor olabilir. Çalışmamızdaki diğer kısıtlılık, çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Çalışmamızdaki başka bir kısıtlılık ise çalışmamızın tek merkezli olarak yapılmış olması, elde ettiğimiz bulguların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.



7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) tanılı çocukların ve sağlıklı çocukların serum BDNF, Gsk-3 β , β -katenin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ve tam kan parametreleri değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin iki grup arasında gösterdiği farklılıklar ve aralarındaki ilişkiler incelenmiştir. BDNF ve Gsk-3 β plazma düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu farklılık hem BDNF hem de Gsk-3 β plazma düzeylerinin, OKB'li grupta sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu yönündedir. β -katenin, IL-6, hs-CRP düzeyleri ve tam kan parametreleri her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermedi. BDNF ile hs-CRP arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, β -katenin ve Gsk-3 β arasında zayıf pozitif korelasyon, Gsk-3 β ve hs-CRP arasında zayıf pozitif korelasyon izlenmiştir. BDNF ve Gsk-3 β çocukluk çağı OKB'sinde etiyolojinin aydınlatılmasına yardımcı olabilir ve nöroinflamatuvar bir belirteç özelliği görebilir.

KAYNAKÇA

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Gözden Geçirilmiş Beşinci Baskı (DSM-5). Vol. DSM-5, Hekimler Yayın Birliği. 2013.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013 May 22;
3. Stein DJ, Fineberg NA, Bienvenu OJ, Denys D, Lochner C, Nestadt G, et al. Should OCD be classified as an anxiety disorder in DSM-V? *Depress Anxiety* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2023 Sep 10];27(6):495–506. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/da.20699>
4. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive–compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 1];179(4):324–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/prevalence-of-obsessivecompulsive-disorder-in-the-british-nationwide-survey-of-child-mental-health/C1DCEB1AE7E20D12F568C441AA45EA91>
5. DOUGLASS HM, MOFFITT TE, DAR R, McGEE R, SILVA P. Obsessive-Compulsive Disorder in a Birth Cohort of 18-Year-Olds: Prevalence and Predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Nov 1;34(11):1424–31.
6. Fontenelle LF, Mendlowicz M V., Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May 1;30(3):327–37.
7. Nazeer A, Latif F, Mondal A, Azeem MW, Greydanus DE. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *Transl Pediatr* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Aug 20];9(Suppl 1):S76. Available from: [/pmc/articles/PMC7082239/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3222239/)
8. Diler RS AA. Çocuk ve Ergenlerde Obsesif Kompulsif Bozukluklar. Çukurova Üniversitesi Basımevi,. 1999;
9. Rapoport JL, Shaw P. Obsessive compulsive disorder. *Rutter’s Child and Adolescent Psychiatry: Sixth Edition* [Internet]. 2015 Jul 13 [cited 2023 Sep 10];841–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9781118381953.ch61>
10. Wever C, Rey JM. Juvenile obsessive-compulsive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1997;31(1):105–13.
11. Noh HJ, Tang R, Flannick J, O’dushlaine C, Swofford R, Howrigan D, et al. Integrating evolutionary and regulatory information with a multispecies approach implicates genes and pathways in obsessive-compulsive disorder. *Nature Communications* 2017 8:1 [Internet]. 2017 Oct 17 [cited 2023 Sep 10];8(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00831-x>
12. Attwells S, Setiawan E, Wilson AA, Rusjan PM, Mizrahi R, Miler L, et al. Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Sep 11];74(8):833–40. Available

- from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2631893>
13. Alici D, Bulbul F, Virit O, Unal A, Altindag A, Alpak G, et al. Evaluation of oxidative metabolism and oxidative DNA damage in patients with obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Sep 10];70(2):109–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcn.12362>
 14. Grassi G, Pallanti S. Current and up-and-coming pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder in adults. <https://doi.org/10.1080/1465656620181528230> [Internet]. 2018 Sep 22 [cited 2023 Sep 11];19(14):1541–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2018.1528230>
 15. Thompson SL, Dulawa SC. Dissecting the roles of β -arrestin2 and GSK-3 signaling in 5-HT1BR-mediated perseverative behavior and prepulse inhibition deficits in mice. *PLoS One* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Sep 8];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721232/>
 16. Loh KM, van Amerongen R, Nusse R. Generating Cellular Diversity and Spatial Form: Wnt Signaling and the Evolution of Multicellular Animals. *Dev Cell* [Internet]. 2016 Sep 26 [cited 2023 Sep 8];38(6):643–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676437/>
 17. Halleskog C, Mulder J, Dahlström J, Mackie K, Hortobágyi T, Tanila H, et al. WNT signaling in activated microglia is proinflammatory. *Glia* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Sep 8];59(1):119–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/glia.21081>
 18. Wang LT, Lin MH, Liu KY, Chiou SS, Wang SN, Chai CY, et al. WLS/wntless is essential in controlling dendritic cell homeostasis via a WNT signaling-independent mechanism. *Autophagy* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 8];17(12):4202–17. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15548627.2021.1907516>
 19. De V. Ferrari G, E. Avila M, A. Medina M, Perez-Palma E, I. Bustos B, A. Alarcon M. Wnt/β-Catenin Signaling in Alzheimer's Disease.
 20. Le Grand JN, Gonzalez-Cano L, Pavlou MA, Schwamborn JC. Neural stem cells in Parkinson's disease: A role for neurogenesis defects in onset and progression. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2015 Nov 18 [cited 2023 Sep 15];72(4):773–97. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-014-1774-1>
 21. Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Thermodynamic Aspects and Reprogramming Cellular Energy Metabolism during the Fibrosis Process. *International Journal of Molecular Sciences* 2017, Vol 18, Page 2537 [Internet]. 2017 Nov 27 [cited 2023 Sep 15];18(12):2537. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/12/2537/htm>
 22. Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Possible actions of cannabidiol in obsessive-compulsive disorder by targeting the WNT/β-catenin pathway. *Molecular Psychiatry* 2021 27:1 [Internet]. 2021 Apr 9 [cited 2023 Sep 8];27(1):230–48. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01086-1>
 23. Alfhili MA, Alsughayyir J, McCubrey JA, Akula SM. GSK-3-associated signaling is crucial to virus infection of cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2020 Oct 1;1867(10):118767.

24. Hermida MA, Dinesh Kumar J, Leslie NR. GSK3 and its interactions with the PI3K/AKT/mTOR signalling network. *Adv Biol Regul.* 2017 Aug 1;65:5–15.
25. Marques Orellana AM, Vasconcelos AR, Leite JA, Lima L de S, Andreotti DZ, Munhoz CD, et al. Age-related neuroinflammation and changes in AKT-GSK-3 β and WNT/ β -CATENIN signaling in rat hippocampus. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 7];7(12):1094. Available from: [/pmc/articles/PMC4712335/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2712335/)
26. Duda P, Akula SM, Abrams SL, Steelman LS, Martelli AM, Cocco L, et al. Targeting GSK3 and Associated Signaling Pathways Involved in Cancer. *Cells* 2020, Vol 9, Page 1110 [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2023 Sep 11];9(5):1110. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/5/1110/html>
27. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 1996 Aug 6 [cited 2023 Sep 7];93(16):8455–9. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.93.16.8455>
28. Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Current Biology* [Internet]. 1996 Dec 1 [cited 2023 Sep 7];6(12):1664–9. Available from: <http://www.cell.com/article/S09609822020707902/fulltext>
29. Giese KP. GSK-3: A key player in neurodegeneration and memory. *IUBMB Life* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2023 Sep 8];61(5):516–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.187>
30. Gökçe E, Güneş E, Nağacı E. Effect of Exercise on Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A BDNF Focused Approach. *Archives of Neuropsychiatry* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Sep 7];56(4):302. Available from: [/pmc/articles/PMC6927078/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327078/)
31. Motamedi S, Karimi I, Jafari F. The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone. *Metab Brain Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Sep 11];32(3):651–65. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-017-9997-0>
32. Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* (1979) [Internet]. 2006 Oct 6 [cited 2023 Sep 7];314(5796):140–3. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1129663>
33. Oliveira-Maia AJ, Castro-Rodrigues P. Brain-derived neurotrophic factor: A biomarker for obsessive-compulsive disorder? *Front Neurosci.* 2015 Apr 16;9(APR):139673.
34. Şimşek Ş, Gençdoğan S, Yüksel T, Kaplan I, Alaca R. Cortisol and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Prior to Treatment in Children With Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2023 Sep 7];77(7):3837. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/ocd/cortisol-and-bdnf-levels-in-children-with-ocd>
35. Bilgiç A, Sertdemir M, Kılınç İ, Akça ÖF. Increased serum brain-derived neurotrophic factor and adrenocorticotrophic hormone levels are associated with obsessive compulsive disorder in medication-free children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Sep 7];31(2):325–35. Available

- from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-020-01690-6>
36. Hao LS, Du Y, Chen L, Jiao YG, Cheng Y. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2022 Jul 1;151:676–82.
 37. Hong H, Kim BS, Im HI. Pathophysiological Role of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *Int Neurourol J* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Sep 8];20(Suppl 1):S2. Available from: [/pmc/articles/PMC4895907/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/324895907/)
 38. Ozkan Y, Kandemir H, Sermin ,, Sapmaz Y, Taneli F, Bayar CB, et al. Inflammation, the neopterin--tetrahydrobiopterin pathway, and nitric oxide levels in children and adolescents with obsessive--compulsive disorder. *Authorea Preprints* [Internet]. 2020 Nov 4 [cited 2023 Sep 16]; Available from: <https://www.authorea.com/doi/full/10.22541/au.160450027.75634303?commit=48b8958a3bb3129b7fbb557e947f052374fedb5d>
 39. Gray SM, Bloch MH. Systematic review of proinflammatory cytokines in obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2012 Jun 4 [cited 2023 Sep 8];14(3):220–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-012-0272-0>
 40. Denys D, Fluitman S, Kavelaars A, Heijnen C, Westenberg H. Decreased TNF- α and NK activity in obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2004 Aug [cited 2023 Sep 8];29(7):945–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15177711/>
 41. Lang UE, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cellular Physiology and Biochemistry* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2023 Sep 8];31(6):761–77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000350094>
 42. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein, Depression, Somatic Diseases, and All-Cause Mortality: A Mendelian Randomization Study. *Biol Psychiatry.* 2014 Aug 1;76(3):249–57.
 43. Kim JR, Kim HN, Song SW. Associations among inflammation, mental health, and quality of life in adults with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2023 Sep 8];10(1):1–8. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-018-0367-9>
 44. Güzel Özdemir P, Yilmaz E, Yilmaz E. 360 Comparison of paraoxonase, prolidase activities and Hs-CRP, BDNF levels in patients ... Comparison of paraoxonase, prolidase activities and Hs-CRP, BDNF levels in patients with autogenous and reactive subtypes of obsessive compulsive disorder. *Anatolian Journal of Psychiatry.* 2019;20(4):360–7.
 45. Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, Saxena S, et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2023 Jul 24];27(6):507–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/da.20669>
 46. Center for Disease Control and prevention. International Classification of Diseases. 10th (ICD 10). 1993.
 47. Center for Disease Control and prevention. International Classification of Diseases, . 11th (ICD 11). 2019.
 48. Stein DJ, Kogan CS, Atmaca M, Fineberg NA, Fontenelle LF, Grant JE, et al.

- The classification of Obsessive-Compulsive and Related Disorders in the ICD-11. Vol. 190, Journal of Affective Disorders. Elsevier; 2016. p. 663–74.
49. WHO Library Cataloguing in Publication Data. 1999;
 50. Storch EA, Geffken GR, Murphy TK. Handbook of Child and Adolescent Obsessive-Compulsive Disorder. Handbook of Child and Adolescent Obsessive-Compulsive Disorder. 2007 Jan 1;1–415.
 51. Kramer H, Sprenger J. Malleus maleficarum. 1991st ed. São Paulo: Ed. Rosa dos Ventos., editor. 1486.
 52. BLACK JL. Obsessive Compulsive Disorder: A Clinical Update. Vol. 67, Mayo Clinic Proceedings. 1992. p. 266–75.
 53. Del Porto JA. Distúrbio obsessivo-compulsivo: fenomenologia clínica de 105 pacientes e estudo de aspectos trans-históricos e trans-culturais [Obsessive-compulsive disorder: Clinical phenomenology of 105 patients]. 1994;3–46.
 54. Esquirol JED. Des maladies mentales considérées dous les rapports médical, hygiénique et médicq-légal[Mental illnesses considered by medical, hygenic and medico-legal aspects]. . 1838;
 55. Magnan V. Des héréditaires dégénérés [Hereditary insanities]. In Recherches sur les centres nerveux [Research in the nervous system]. 2nd ed. 1893. 109–426 p.
 56. Morel BA. Du délire emotif. Névrose du système nerveux ganglionaire viscéral[The emotional delusion. Neurosis of the visceral ganglionar nervous system]. 1866. 385–551 p.
 57. Westphal K. Uber zwangsvorstellungen [Compelled ideas]. 1878. 734–750 p.
 58. Berrios GE. Historia dos trastornos obsesivos[History of obsessive disorders]. 2nd ed. V. Ruiloba & GEB, editor. 1995. 3–13 p.
 59. Beard GM. Sexual neurasthenia (nervous exhaustion). Its hygiene, causes, symptoms and treatment. 1869;
 60. Janet P. Les obsessions et la psychasthenie. 1903;
 61. Freud S. Notas sobre um caso de neurose obsessiva. Vol. 10. 1909.
 62. Freud S. Totem e Tabu [Totem and taboo]. . Vol. 8. 1913.
 63. Freud S. Totem e Tabu [Totem and taboo]. 1976;8.
 64. Association, A.P., American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC.; 1952.
 65. Association, A.P., American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third. Washington DC.; 1980.
 66. Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY. 1998.
 67. SA Rasmussen JE. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. 1990;10–3.
 68. Vivan A de S, Rodrigues L, Wendt G, Bicca MG, Braga DT, Cordioli AV. Obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive disorder in adolescents: a population-based study. Brazilian Journal of Psychiatry [Internet]. 2013 Oct 18 [cited 2023 Jul 31];36(2):111–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/q9kvn94PgpkDzQXLxNpXpkB/>
 69. Karno M GJSSBMA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:1094–9.
 70. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: Prevalence, Comorbidity, impact, and help-

- seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1978–85.
71. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry* 2010 15:1 [Internet]. 2008 Aug 26 [cited 2023 Aug 1];15(1):53–63. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp200894>
 72. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Akyol Ardic U. Prevalence of Psychiatric Disorders Among Turkish Children: The Effects of Impairment and Sociodemographic Correlates. *Child Psychiatry Hum Dev* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Sep 13];47(1):35–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10578-015-0541-3>
 73. Dell’Osso B, Benatti B, Hollander E, Fineberg N, Stein DJ, Lochner C, et al. Childhood, adolescent and adult age at onset and related clinical correlates in obsessive-compulsive disorder: a report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). <http://dx.doi.org/10.1080/1365150120161207087> [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul 31];20(4):210–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13651501.2016.1207087>
 74. Fontenelle LF, Hasler G. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: Risk factors and correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;32(1):1–15.
 75. Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al. Predictors of Treatment Nonresponse in Bipolar Children and Adolescents with Manic or Mixed Episodes. <https://home.liebertpub.com/cap> [Internet]. 2004 Oct 26 [cited 2023 Aug 1];14(3):395–404. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2004.14.395>
 76. VALLENI-BASILE LA, GARRISON CZ, JACKSON KL, WALLER JL, McKEOWN RE, ADDY CL, et al. Frequency of Obsessive-Compulsive Disorder in a Community Sample of Young Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Jul 1;33(6):782–91.
 77. Mancebo MC, Boisseau CL, Garnaat SL, Eisen JL, Greenberg BD, Sibrava NJ, et al. Long-term course of pediatric obsessive-compulsive disorder: 3 years of prospective follow-up. *Compr Psychiatry*. 2014 Oct 1;55(7):1498–504.
 78. Leckman JF, Bloch MH, King RA. Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009 Mar 31;11(1):21–33.
 79. Jaisoorya TS, Janardhan Reddy YC, Nair BS, Rani A, Menon PG, Revamma M, et al. Prevalence and correlates of obsessive-compulsive disorder and subthreshold obsessive-compulsive disorder among college students in Kerala, India. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Aug 1];59(1):56. Available from: [/pmc/articles/PMC5419013/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2419013/)
 80. Adam Y, Meinschmidt G, Gloster AT, Lieb R. Obsessive-compulsive disorder in the community: 12-month prevalence, comorbidity and impairment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2012 Mar 2 [cited 2023 Aug 1];47(3):339–49. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00127-010-0337-5>
 81. Canals J, Hernández-Martínez C, Cosi S, Voltas N. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in Spanish school children. *J Anxiety Disord*.

- 2012 Oct 1;26(7):746–52.
82. Politis S, Magklara K, Petrikis P, Michalis G, Simos G, Skapinakis P. Epidemiology and comorbidity of obsessive-compulsive disorder in late adolescence: a cross-sectional study in senior high schools in Greece. <http://dx.doi.org/101080/1365150120171324038> [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2023 Aug 1];21(3):188–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13651501.2017.1324038>
 83. Guerrero APS, Hishinuma ES, Andrade NN, Bell CK, Kurahara DK, Lee TG, et al. Demographic and Clinical Characteristics of Adolescents in Hawaii With Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2023 Aug 1];157(7):665–70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/481366>
 84. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. <http://dx.doi.org/101080/0954026021000046146> [Internet]. 2009 Feb [cited 2023 Aug 1];15(1–2):178–84. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0954026021000046146>
 85. Fineberg NA, Hengartner MP, Bergbaum C, Gale T, Rössler W, Angst J. Lifetime comorbidity of obsessive-compulsive disorder and sub-threshold obsessive-compulsive symptomatology in the community: impact, prevalence, socio-demographic and clinical characteristics. <https://doi.org/103109/136515012013777745> [Internet]. 2013 [cited 2023 Aug 2];17(3):188–96. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13651501.2013.777745>
 86. Dünya Sağlık Örgütü. Mortalite Tahminleri ve Hastalık Yüğü. 2004–2030 p.
 87. Whiteford, H.A., et al., Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Vol. 382(9904). 2013. 1575–1586 p.
 88. DuPont RL, Rice DP, Shiraki S, Rowland CR. Economic costs of obsessive-compulsive disorder. *Med Interface* [Internet]. 1995 Apr 1 [cited 2023 Aug 3];8(4):102–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/10141765>
 89. Taylor S. Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: Evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev*. 2011 Nov 1;31(7):1083–100.
 90. Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, Geller DA. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience* 2014 15:6 [Internet]. 2014 May 20 [cited 2023 Aug 6];15(6):410–24. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn3746>
 91. Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular Psychiatry* 2013 18:7 [Internet]. 2012 Jun 5 [cited 2023 Aug 6];18(7):799–805. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp201276>
 92. Taylor S. Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Aug 6];171(3):325–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.32407>
 93. Strom NI, Soda T, Mathews CA, Davis LK. A dimensional perspective on the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry* 2021 11:1

- [Internet]. 2021 Jul 21 [cited 2023 Aug 7];11(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01519-z>
94. Grootheest DS van, Cath DC, Beekman AT, Boomsma DI. Twin Studies on Obsessive–Compulsive Disorder: A Review. *Twin Research and Human Genetics* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2023 Aug 8];8(5):450–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/twin-research-and-human-genetics/article/twin-studies-on-obsessivecompulsive-disorder-a-review/CBCD21DE3044FE18DE3B540AA31E2B09>
 95. Pauls DL. The genetics of obsessive compulsive disorder: A review of the evidence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2008 May 15 [cited 2023 Aug 7];148C(2):133–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.30168>
 96. Bolton D, Rijdsdijk F, O'Connor TG, Perrin S, Eley TC. Obsessive–compulsive disorder, tics and anxiety in 6-year-old twins. *Psychol Med* [Internet]. 2007 Jan [cited 2023 Aug 8];37(1):39–48. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/obsessivecompulsive-disorder-tics-and-anxiety-in-6yearold-twins/418EFFA5B9A28FF6D142AAC49D23FE95>
 97. Tambs K, Czajkowsky N, Røysamb E, Neale MC, Reichbom-Kjennerud T, Aggen SH, et al. Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM–IV anxiety disorders. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2009 Oct [cited 2023 Aug 8];195(4):301–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/structure-of-genetic-and-environmental-risk-factors-for-dimensional-representations-of-dsmiv-anxiety-disorders/F75A27747F82E38C73735A9784FB5B35>
 98. Nestadt G, Samuels J, Riddle MA, Liang KY, Bienvenu OJ, Hoehn-Saric R, et al. The relationship between obsessive–compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study. *Psychol Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 7];31(3):481–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/relationship-between-obsessivecompulsive-disorder-and-anxiety-and-affective-disorders-results-from-the-johns-hopkins-ocd-family-study/F2DEDA0B7181D957C83839BAFFA2F89A>
 99. LENANE MC, SWEDO SE, LEONARD H, PAULS DL, SCEERY W, RAPOPORT JL. Psychiatric Disorders in First Degree Relatives of Children and Adolescents with Obsessive Compulsive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990 May 1;29(3):407–12.
 100. McKeon P, Murray R. Familial Aspects of Obsessive-Compulsive Neurosis. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1987 [cited 2023 Aug 7];151(4):528–34. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/familial-aspects-of-obsessivecompulsive-neurosis/718B155E49A553EF64CFB41F757DBA40>
 101. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1992 May 1;42(2):111–20.
 102. Black DW, Noyes R, Goldstein RB, Blum N. A Family Study of Obsessive-

- Compulsive Disorder. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1992 May 1 [cited 2023 Aug 7];49(5):362–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/495712>
103. Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. <https://doi.org/10.31887/DCNS2010122/dpauls> [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2023 Aug 7];12(2):149–63. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.31887/DCNS.2010.12.2/dpauls>
 104. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, Riddle MA, Pauls DL, Leckman JF. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? J Clin Psychiatry [Internet]. 1990 Aug 1 [cited 2023 Aug 10];51 Suppl(8 SUPPL.):36–43; discussion 55. Available from: <https://europepmc.org/article/med/2199433>
 105. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Palumbo J, Krystal JH, Nagy LM, et al. Specificity of Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: Comparison of Fluvoxamine and Desipramine. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1990 Jun 1 [cited 2023 Aug 10];47(6):577–85. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/495048>
 106. Arnold PD RMMEBJKJ. Quantitative and qualitative traits in obsessive-compulsive disorder: association with a glutamate receptor gene. Int J Neuropsychopharmacol. 2002;
 107. Hasler G, Kazuba D, Murphy DL. Factor analysis of obsessive-compulsive disorder YBOCS-SC symptoms and association with 5-HTTLPR SERT polymorphism. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics [Internet]. 2006 Jun 5 [cited 2023 Aug 12];141B(4):403–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.30309>
 108. Huang X, Liu J, Cong J, Zhang X. Association between the slc1a1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder in the Chinese han population. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 12];17:347–54. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dnndt20>
 109. Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Are Strongly Associated with Obsessive-Compulsive Disorder. Am J Hum Genet. 2003;73:370–6.
 110. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp M V. What is precision medicine? European Respiratory Journal [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Aug 12];50(4):1700391. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/4/1700391>
 111. Kumar P, Rai V. Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met polymorphism and obsessive compulsive disorder susceptibility: a meta-analysis. Metab Brain Dis [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Aug 12];35(2):241–51. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-019-00495-0>
 112. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate Transporter Gene SLC1A1 Associated With Obsessive-compulsive Disorder. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2023 Aug 11];63(7):769–76.

- Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209779>
113. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, et al. Association Testing of the Positional and Functional Candidate Gene SLC1A1/EAAC1 in Early-Onset Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2023 Aug 11];63(7):778–85. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209783>
 114. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* [Internet]. 2007 Dec 5 [cited 2023 Aug 11];144B(8):1027–33. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.b.30533>
 115. Wendland JR, Moya PR, Timpano KR, Anavitarte AP, Kruse MR, Wheaton MG, et al. A Haplotype Containing Quantitative Trait Loci for SLC1A1 Gene Expression and Its Association With Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2023 Aug 11];66(4):408–16. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/483026>
 116. Wang L, Chen Y, Wang M, Zhao C, Qiao D. Relationship between gene-environment interaction and obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2023 Aug 1;164:281–90.
 117. Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152149> [Internet]. 2016 Oct 18 [cited 2023 Aug 15];281(2):357–72. Available from:
<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016152149>
 118. Sassano-Higgins SA, Pato MT. Obsessive-Compulsive Disorder: Diagnosis, Epidemiology, Etiology, and Treatment. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.130211> [Internet]. 2015 Apr 15 [cited 2023 Aug 15];13(2):129–41. Available from:
<https://focus.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.focus.130211>
 119. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*. 2004 Feb 1;72(3):195–221.
 120. Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Jan 1;32(3):525–49.
 121. 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 35:3 [Internet]. 2009 Nov 4 [cited 2023 Aug 15];35(3):686–91. Available from:
<https://www.nature.com/articles/npp2009175>
 122. De Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*

- [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2023 Aug 15];171(3):340–9. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2013.13040574>
123. Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive–compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 15];195(5):393–402. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/voxelwise-metaanalysis-of-grey-matter-changes-in-obsessivecompulsive-disorder/DBC0FC21E68919B9CA5C0EB272F22151>
 124. Hou J, Wu W, Lin Y, Wang J, Zhou D, Guo J, et al. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive–compulsive disorder: A resting-state fMRI study. *J Affect Disord*. 2012 May 1;138(3):313–21.
 125. Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, Linnman C, Zschenderlein K, Endrass T, et al. Abnormally High Degree Connectivity of the Orbitofrontal Cortex in Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Aug 15];70(6):619–29. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1679420>
 126. Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local Cerebral Glucose Metabolic Rates in Obsessive-Compulsive Disorder: Patients Treated With Clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1990 Sep 1 [cited 2023 Aug 15];47(9):840–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/495107>
 127. Biver F, Goldman S, François A, De La Porte C, Luxen A, Gribomont B, et al. Changes in metabolism of cerebral glucose after stereotactic leukotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1995 Apr 1 [cited 2023 Aug 15];58(4):502–5. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/58/4/502>
 128. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, et al. Localized Orbitofrontal and Subcortical Metabolic Changes and Predictors of Response to Paroxetine Treatment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Dec 1;21(6):683–93.
 129. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Martin KM, Phelps ME. Systematic Changes in Cerebral Glucose Metabolic Rate After Successful Behavior Modification Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1996 Feb 1 [cited 2023 Aug 15];53(2):109–13. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/497532>
 130. 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* [Internet]. 1992 Sep 1 [cited 2023 Aug 15];49(9):690–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/495863>
 131. Matsumoto R, Nakamae T, Yoshida T, Kitabayashi Y, Ushijima Y, Narumoto J, et al. Recurrent hyperperfusion in the right orbitofrontal cortex in obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 May 15;32(4):1082–4.
 132. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HCR, Savage CR, et al. Regional Cerebral Blood Flow Measured During Symptom Provocation in Obsessive-Compulsive Disorder Using Oxygen 15—Labeled Carbon Dioxide and Positron Emission Tomography. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1994 Jan

- 1 [cited 2023 Aug 15];51(1):62–70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/496477>
133. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of Symptom Provocation in Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1996 Jul 1 [cited 2023 Aug 15];53(7):595–606. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/497608>
134. 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 Jul 1;34(4–5):317–24.
135. Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, Linnman C, Zschenderlein K, Endrass T, et al. Abnormally High Degree Connectivity of the Orbitofrontal Cortex in Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Aug 16];70(6):619–29. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1679420>
136. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, et al. Mapping Structural Brain Alterations in Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2023 Aug 16];61(7):720–30. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/482027>
137. Via E, Cardoner N, Pujol J, Alonso P, López-Solà M, Real E, et al. Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 16];204(1):61–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/amygdala-activation-and-symptom-dimensions-in-obsessivecompulsive-disorder/579D8821D6F9C6DF3B14A284E17EA071>
138. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, et al. Brain Corticostriatal Systems and the Major Clinical Symptom Dimensions of Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb 15;73(4):321–8.
139. Chapin AA, Han J, Ghodssi R. Adsorption Kinetic Model Predicts and Improves Reliability of Electrochemical Serotonin Detection. *Methods Protoc* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Aug 19];6(1):6. Available from: <https://www.mdpi.com/2409-9279/6/1/6/html>
140. Popova NK. From gene to aggressive behavior: The role of brain serotonin. *Neurosci Behav Physiol* [Internet]. 2008 Jul 8 [cited 2023 Aug 19];38(5):471–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11055-008-9004-7>
141. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and Function of the Brain Serotonin System [Internet]. Vol. 72, *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*. 1992. Available from: www.physiology.org/journal/physrev
142. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2023 Aug 19];9 Suppl 4:41–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7622823>
143. Yang X, Lou J, Shan W, Ding J, Jin Z, Hu Y, et al. Pathophysiologic Role of Neurotransmitters in Digestive Diseases. *Front Physiol*. 2021 Jun 14;12:567650.
144. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome

- influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 Aug 19];36(5):305–12. Available from: <http://www.cell.com/article/S0166223613000088/fulltext>
145. Logashina YA, Korolkova Y V., Kozlov SA, Andreev YA. TRPA1 Channel as a Regulator of Neurogenic Inflammation and Pain: Structure, Function, Role in Pathophysiology, and Therapeutic Potential of Ligands. *Biochemistry (Moscow)* 2019 84:2 [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2023 Aug 19];84(2):101–18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1134/S0006297919020020>
 146. Khoshnevisan K, Maleki H, Honarvarfard E, Baharifar H, Gholami M, Faridbod F, et al. Nanomaterial based electrochemical sensing of the biomarker serotonin: a comprehensive review. *Microchimica Acta* 2019 186:1 [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2023 Aug 19];186(1):1–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00604-018-3069-y>
 147. Rejithamol R, Krishnan RG, Beena S. Disposable pencil graphite electrode decorated with a thin film of electro-polymerized 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-octahydropyrimido [1, 2-a] azepine for simultaneous voltammetric analysis of dopamine, serotonin and tryptophan. *Mater Chem Phys*. 2021 Jan 15;258:123857.
 148. Wu B, Yeasmin S, Liu Y, Cheng LJ. Sensitive and selective electrochemical sensor for serotonin detection based on ferrocene-gold nanoparticles decorated multiwall carbon nanotubes. *Sens Actuators B Chem*. 2022 Mar 1;354:131216.
 149. Carpenter WT, Davis JM. Another view of the history of antipsychotic drug discovery and development. *Molecular Psychiatry* 2012 17:12 [Internet]. 2012 Aug 14 [cited 2023 Aug 20];17(12):1168–73. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp2012121>
 150. Brown WA, Rosdolsky M. The Clinical Discovery of Imipramine. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101336> [Internet]. 2015 Apr 30 [cited 2023 Aug 20];172(5):426–9. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2015.14101336>
 151. Yaryura-Tobias JA, Neziroglu F. The action of chlorimipramine in obsessive-compulsive neurosis: a pilot study.
 152. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Aug 20];178(1):17–29. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2020.20111601>
 153. Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 20];173(S35):13–20. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/role-of-serotonin-in-obsessive-compulsive-disorder/4DFAAC25BE91878616BA96BC7C0E6543>
 154. Barr LC, Goodman WK, McDougale CJ, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS, et al. Tryptophan Depletion in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder Who Respond to Serotonin Reuptake Inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1994 Apr 1 [cited 2023 Aug 20];51(4):309–17. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/496567>

155. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C, Miguel EC, Reddy YCJ, Shavitt RG, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1 [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Aug 20];5(1):1–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0102-3>
156. Pittenger C, Bloch MH, Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: Neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther.* 2011 Dec 1;132(3):314–32.
157. Poulin JF, Caronia G, Hofer C, Cui Q, Helm B, Ramakrishnan C, et al. Mapping projections of molecularly defined dopamine neuron subtypes using intersectional genetic approaches. *Nature Neuroscience* 2018 21:9 [Internet]. 2018 Aug 13 [cited 2023 Aug 27];21(9):1260–71. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41593-018-0203-4>
158. Sonne J, Reddy V, Beato MR. Neuroanatomy, Substantia Nigra. 2021;
159. Moore RY, Bloom Arthur V FE. CENTRAL CATECHOLAMINE NEURON SYSTEMS: ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE DOPAMINE SYSTEMS. *Ann Rev Neurosci* [Internet]. 1978 [cited 2023 Aug 27];1:129–69. Available from: www.annualreviews.org
160. Endres D, Domschke K, Schiele MA. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Nervenarzt* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Aug 26];93(7):670–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00115-022-01331-0>
161. Denys D, Zohar J, Westenberg HGM. The Role of Dopamine in Obsessive-Compulsive Disorder: Preclinical and Clinical Evidence. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:11–7.
162. Kim CH, Koo MS, Cheon KA, Ryu YH, Lee JD, Lee HS. Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2003 Dec 25 [cited 2023 Aug 27];30(12):1637–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-003-1245-7>
163. Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: A potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behavioral Neuroscience.* 1998;112(6):1475–85.
164. Borcherting BG, Keysor CS, Rapoport JL, Elia J, Amass J. Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs: Is there a common vulnerability? *Psychiatry Res.* 1990 Jul 1;33(1):83–94.
165. Stein DJ. The Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. <http://dx.doi.org/10.1177/107385849600200516> [Internet]. 1996 Sep 1 [cited 2023 Aug 27];2(5):300–5. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/107385849600200516>
166. Jalal B, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. *Brain Behav* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Aug 27];13(6):e3000. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/brb3.3000>
167. Gillan CM, Robbins TW, Sahakian BJ, van den Heuvel OA, van Wingen G. The role of habit in compulsivity. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Aug 27];26(5):828–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774661/>
168. Klanker M, Feenstra M, Denys D. Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Front Neurosci.* 2013 Nov 5;7(7

- NOV);56649.
169. Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(7):1282–4.
 170. Grant J, Hook R, Cv E, Valle S, Chesisvoir E, Chamberlain S. Tolcapone treatment in obsessive compulsive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial *International Clinical Psychopharmacology*. 2021;225–9.
 171. Marinova Z, Chuang DM, Fineberg N. Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017 Sep 6 [cited 2023 Aug 27];15(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322166/>
 172. Rosenberg DR, Macmaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 27];39(9):1096–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10986805/>
 173. Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C, Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2023 Aug 27];37(6):663–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9628087/>
 174. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2005 Sep [cited 2023 Aug 27];30(9):1735–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841109/>
 175. Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2023 Aug 27];37(3):375–91. Available from: <http://www.psych.theclinics.com/article/S0193953X14000549/fulltext>
 176. Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Aug 27];178(1):17–29. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2020.20111601>
 177. Grant PJ, Joseph LA, Farmer CA, Luckenbaugh DA, Lougee LC, Zarate CA, et al. 12-Week, Placebo-Controlled Trial of Add-on Riluzole in the Treatment of Childhood-Onset Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014 39:6 [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2023 Aug 27];39(6):1453–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/npp2013343>
 178. Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, Stack DE, Dodman NH, Shuster L, et al. A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 Aug 27];30(1):34–9. Available from: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2010/02000/a_single_blinded_case_control_study_of_memantine.6.aspx
 179. Grant JE, Odlaug BL, Suck WK. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Aug 27];66(7):756–63.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581567/>

180. Grant JE, Chamberlain SR, Redden SA, Leppink EW, Odlaug BL, Kim SW. N-Acetylcysteine in the Treatment of Excoriation Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Aug 27];73(5):490–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27007062/>
181. Marazziti D, Mucci F, Fontenelle LF. Immune system and obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Jul 1;93:39–44.
182. Murphy TK, Sajid MW, Goodman WK. Immunology of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2023 Aug 27];29(2):445–69. Available from: <http://www.psych.theclinics.com/article/S0193953X06000165/fulltext>
183. Dale RC. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2023 Aug 27];47(11):785–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-8749.2005.tb01079.x>
184. Ravindran A V., Griffiths J, Merali Z, Anisman H. Circulating lymphocyte subsets in obsessive compulsive disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord*. 1999 Jan 1;52(1–3):1–10.
185. Fluitman SBAHA, Denys DAJP, Heijnen CJ, Westenberg HGM. Disgust affects TNF- α , IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Jul 1;35(6):906–11.
186. Hounie AG, Pauls DL, do Rosario-Campos MC, Mercadante MT, Diniz JB, De Mathis MA, et al. Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders and Rheumatic Fever: A Family Study. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 1;61(3):266–72.
187. Seixas AAA, Hounie AG, Fossaluza V, Curi M, Alvarenga PG, De Mathis MA, et al. Anxiety Disorders and Rheumatic Fever: Is There an Association? *CNS Spectr* [Internet]. 2008 [cited 2023 Aug 27];13(12):1039–46. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/anxiety-disorders-and-rheumatic-fever-is-there-an-association/F1B65D60309D807BDD133AC71CFCD73C>
188. Murphy M, adolescent MPA of pediatrics &, 2002 undefined. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *jamanetwork.com* [Internet]. [cited 2023 Aug 27]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/191735>
189. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of Children With Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections by a Marker Associated With Rheumatic Fever. *Am J Psychiatry*. 1997;154:110–2.
190. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 1998 Apr 18 [cited 2023 Aug 27];155(2):264–71. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.4324/9780203822937-17/pediatric-autoimmune-neuropsychiatric-disorders-associated-streptococcal-infections-clinical-description-first-50-cases-susan-swedo-henrietta-leonard-marjorie-garvey-barbara-mittleman-albert-allen-susan-perlmutter-sara-dow->

jason-zamkoff-billinda-dubbert-lorraine-lougee

191. Mercadante MT, Busatto GF, Lombroso PJ, Prado L, Rosario-Campos MC, Do Valle R, et al. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2023 Aug 27];157(12):2036–8. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.157.12.2036>
192. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* [Internet]. 1999 Oct 2 [cited 2023 Aug 27];354(9185):1153–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673698122973/fulltext>
193. da Rocha FF, Correa H, Teixeira AL. Obsessive–compulsive disorder and immunology: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;32(5):1139–46.
194. Hoekstra PJ, Minderaa RB. Tic disorders and obsessive-compulsive disorder: Is autoimmunity involved? <http://dx.doi.org/10.1080/02646830500382003> [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Aug 27];17(6):497–502. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02646830500382003>
195. Dinn WM, Harris CL, Mcgonigal KM, Raynard RC. Obsessive-Compulsive Disorder and Immunocompetence. <http://dx.doi.org/10.2190/F0BA-BN4F-61KA-UD99> [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2023 Aug 27];31(3):311–20. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2190/f0ba-bn4f-61ka-ud99>
196. Miguel EC, Stein MC, Rauch SL, O’Sullivan RL, Stern TA, Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2023 Aug 27];7(4):507–10. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8555756>
197. Placidi GPA, Boldrini M, Patronelli A, Flore E, Chiovato L, Perugi G, et al. Prevalence of Psychiatric Disorders in Thyroid Diseased Patients. *Neuropsychobiology* [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2023 Aug 27];38(4):222–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000026545>
198. Tinelli E, Francia A, Quartuccio EM, Morreale M, Contessa GM, Pascucci S, et al. Structural Brain MR Imaging Changes Associated with Obsessive-Compulsive Disorder in Patients with Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2023 Aug 27];34(2):305–9. Available from: <https://www.ajnr.org/content/34/2/305>
199. Marazziti D, Mungai F, Masala I, Baroni S, Vivarelli L, Ambrogio F, et al. Normalisation of immune cell imbalance after pharmacological treatments of patients suffering from obsessive-compulsive disorder. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881108089605> [Internet]. 2008 Aug 28 [cited 2023 Aug 27];23(5):567–73. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881108089605>
200. Abramovitch A, Dar R, Schweiger A, Hermesh H. Neuropsychological Impairments and Their Association with Obsessive-Compulsive Symptom Severity in Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2023 Aug 27];26(4):364–76. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/arclin/acr022>
201. Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Response inhibition deficits in

- obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2002 Jun 1;110(2):165–74.
202. Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry.* 2006;163(7):1282–4.
 203. Penadés R, Catalán R, Rubia K, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry* [Internet]. 2007 Sep [cited 2023 Aug 27];22(6):404–10. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/impaired-response-inhibition-in-obsessive-compulsive-disorder/7495A8F8E10CC5D4EAA7002AF71A7820>
 204. Van Den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Witter MP, Merckelbach J, Cath DC, et al. Disorder-Specific Neuroanatomical Correlates of Attentional Bias in Obsessive-compulsive Disorder, Panic Disorder, and Hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2023 Aug 27];62(8):922–33. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/208877>
 205. Aycicegi A, Dinn WM, Harris CL, Erkmén H. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry* [Internet]. 2003 [cited 2023 Aug 27];18(5):241–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/neuropsychological-function-in-obsessive-compulsive-disorder-effects-of-comorbid-conditions-on-task-performance/0A0F304D18702B5088213C3419D0550C>
 206. Lacerda ALT, Dalgalarondo P, Caetano D, Haas GL, Camargo EE, Keshavan MS. Neuropsychological performance and regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Jun 1;27(4):657–65.
 207. Muller J, Roberts JE. Memory and attention in Obsessive-Compulsive Disorder: a review. *J Anxiety Disord.* 2005 Jan 1;19(1):1–28.
 208. Segalàs C, Alonso P, Labad J, Jaurrieta N, Real E, Jiménez S, et al. Verbal and Nonverbal Memory Processing in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder: Its Relationship to Clinical Variables. *Neuropsychology.* 2008 Mar;22(2):262–72.
 209. Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T, et al. Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology.* 2000;14(1):141–51.
 210. Greisberg S, McKay D. Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clin Psychol Rev.* 2003 Feb 1;23(1):95–117.
 211. Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2005 Jan 30;133(1):81–90.
 212. Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL, Jenike MA. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1999 Apr 1;45(7):905–16.
 213. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive Deficits in Obsessive-Compulsive Disorder on Tests of Frontal-Striatal Function. *Biol Psychiatry.*

- 1998 Mar 1;43(5):348–57.
214. Bohne A, Savage CR, Deckersbach T, Keuthen NJ, Wilhelm S. Motor inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2008 Jan 1;42(2):141–50.
 215. Harris CL, Dinn WM. Subtyping obsessive-compulsive disorder: neuropsychological correlates. *Behavioural neurology* [Internet]. 2003 [cited 2023 Aug 29];14(3–4):75–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14757983/>
 216. Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: no evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Res* [Internet]. 1995 Sep 8 [cited 2023 Aug 29];58(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8539310/>
 217. Henry JD. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sorting Test and verbal fluency performance in obsessive-compulsive disorder. <http://dx.doi.org/10.1080/13546800444000227> [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Aug 29];11(2):156–76. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13546800444000227>
 218. Basso M. R., Bornstein R. A., Carona F., Morton R. Depression accounts for executive function deficits in obsessive-compulsive disorder. 2001;241–5.
 219. Dar R, Rish S, Hermesh H, Taub M, Fux M. Realism of confidence in obsessive-compulsive checkers. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Aug 29];109(4):673–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11195991/>
 220. Tolin DF, Abramowitz JS, Brigidi BD, Amir N, Street GP, Foa EB. Memory and memory confidence in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy* [Internet]. 2001 [cited 2023 Aug 29];39(8):913–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11480832/>
 221. Bédard MJ, Joyal CC, Godbout L, Chantal S. Executive functions and the obsessive-compulsive disorder: on the importance of subclinical symptoms and other concomitant factors. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Aug 29];24(6):585–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689989/>
 222. Burdick KE, Robinson DG, Malhotra AK, Szeszko PR. Neurocognitive profile analysis in obsessive-compulsive disorder. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2008 [cited 2023 Aug 29];14(4):640–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18577293/>
 223. Mukhopadhyay P, Tarafder S, Bilimoria DD, Paul D, Bandyopadhyay G. Instinctual impulses in obsessive compulsive disorder: A neuropsychological and psychoanalytic interface. *Asian J Psychiatr*. 2010 Dec 1;3(4):177–85.
 224. Mulhall K, O'Connor J, Timulakova K. Managing the monster in the mind: a psychoanalytically informed qualitative study exploring the experiences of people diagnosed with obsessive-compulsive disorder. <https://doi.org/10.1080/0266873420191614087> [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 29];33(2):117–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02668734.2019.1614087>
 225. Freud S. Inhibitions symptoms and anxiety. 1926. 77–175 p.
 226. Freud S. The disposition to obsessional neurosis: A contribution to the problem of choice of neurosis. 1913;317–26.

227. Csigó K. Obsessive position: the new psychoanalytic approach of obsessive-compulsive disorder. *Current Psychology* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Aug 29];42(7):5407–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12144-021-01893-3>
228. Ferenczi S. Stages of the Development of the Sense of Reality. 1913;
229. Klein M. Personification in the play of children. 1929;193–204.
230. Klein M. Notes on some schizoid mechanisms. . 1946;99–110.
231. Allen A. Cognitive behavioral therapy of obsessive-compulsive disorder. <https://doi.org/10.31887/DCNS2010122/efoa> [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Aug 30];15(7):39–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.31887/DCNS.2010.12.2/efoa>
232. Dollard, J., & Miller, N. E. *Personality and Psychotherapy*. - ProQuest [Internet]. [cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://www.proquest.com/openview/4ea5ce69c8b4accc6cbdb8f3e1eed83/1?cbl=1819178&pq-origsite=gscholar>
233. Mowrer OH. Stimulus response theory of anxiety.
234. Mowrer OH. Learning theory and the symbolic processes. *Learning theory and the symbolic processes*. 2006 Sep 15;
235. Rachman S, Wilson GT. *Effects of Psychological Therapy*. 1980;
236. Röper G, Rachman S. Obsessional-compulsive checking: Experimental replication and development. *Behaviour Research and Therapy*. 1976 Jan 1;14(1):25–32.
237. Roper G, Rachman S, Hodgson R. An experiment on obsessional checking. *Behaviour Research and Therapy*. 1973 Aug 1;11(3):271–7.
238. Abramowitz JS. The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2023 Aug 30];51(7):407–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838822/>
239. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Potentials and limitations of cognitive treatments for obsessive-compulsive disorder. *Cogn Behav Ther* [Internet]. 2005 [cited 2023 Aug 30];34(3):140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16195053/>
240. Gillan CM, Robbins TW. Goal-directed learning and obsessive-compulsive disorder. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2014 Nov 5 [cited 2023 Aug 30];369(1655). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267818/>
241. Rosa-Alcázar AI, Sánchez-Meca J, Gómez-Conesa A, Marín-Martínez F. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Aug 30];28(8):1310–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701199/>
242. Grant JE. Obsessive–Compulsive Disorder. Solomon CG, editor. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1402176> [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2023 Sep 2];371(7):646–53. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1402176>
243. Mataix-Cols D, Do Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Feb [cited 2023 Sep 2];162(2):228–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677583/>
244. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF.

- Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2008 Dec [cited 2023 Sep 2];165(12):1532–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18923068/>
245. Stein DJ, Hollander E, Josephson SC. Serotonin reuptake blockers for the treatment of obsessional jealousy. 1994;30–3.
 246. Greenberg D, Huppert JD. Scrupulosity: a unique subtype of obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2010 Aug [cited 2023 Sep 2];12(4):282–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20544313/>
 247. Fontenelle LF, Mendlowicz M V., Marques C, Versiani M. Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *J Psychiatr Res*. 2004 Jul 1;38(4):403–11.
 248. Greenberg D, Witztum E. The influence of cultural factors on obsessive compulsive disorder: religious symptoms in a religious society. *Isr J Psychiatry Relat Sci* [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2023 Sep 2];31(3):211–20. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7868322>
 249. Geller DA, Biederman J, Faraone S, Agranat A, Cradock K, Hagermoser L, et al. Developmental aspects of obsessive compulsive disorder: findings in children, adolescents, and adults. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2001 [cited 2023 Sep 2];189(7):471–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504325/>
 250. Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-Compulsive Disorder: Puzzles and Prospects. *Neuron* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2023 Sep 2];102(1):27–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946823/>
 251. Mortalite ve Morbidite İstatistikleri için ICD-11 [Internet]. [cited 2023 Sep 3]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
 252. Prado H d. S, et al. Sensory Phenomena in Obsessive-Compulsive Disorder and Tic Disorders: A Review of the Literature. 2008;425–32.
 253. Barzilay R, Patrick A, Calkins ME, Moore TM, Wolf DH, Benton TD, et al. Obsessive-Compulsive Symptomatology in Community Youth: Typical Development or a Red Flag for Psychopathology? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Feb 1;58(2):277–286.e4.
 254. Saad LO, Do Rosario MC, Cesar RC, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Manfro GG, et al. The Child Behavior Checklist-Obsessive-Compulsive Subscale Detects Severe Psychopathology and Behavioral Problems Among School-Aged Children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Sep 3];27(4):342–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151703/>
 255. Isomura K, Brander G, Chang Z, Kuja-Halkola R, Rück C, Hellner C, et al. Metabolic and Cardiovascular Complications in Obsessive-Compulsive Disorder: A Total Population, Sibling Comparison Study With Long-Term Follow-up. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Sep 3];84(5):324–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395042/>
 256. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Schendel DE, Mortensen PB, Plessen KJ. Mortality Among Persons With Obsessive-Compulsive Disorder in Denmark. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Sep 3];73(3):268–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818216/>
 257. Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric

- comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Sep 3];44(5):330–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/developmental-medicine-and-child-neurology/article/abs/tics-and-psychiatric-comorbidity-in-children-and-adolescents/ED9077AF7491E02EE3539CE1AA798590>
258. Masi G, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C, Arcangeli F. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in referred children and adolescents. *Compr Psychiatry*. 2006 Jan 1;47(1):42–7.
 259. Wanderer S, Roessner V, Freeman R, Bock N, Rothenberger A, Becker A. Relationship of obsessive-compulsive disorder to age-related comorbidity in children and adolescents with tourette syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Sep 3];33(2):124–33. Available from: https://journals.lww.com/jrnldbpf/fulltext/2012/02000/relationship_of_obsessive_compulsive_disorder_to.4.aspx
 260. Walitza S, Van Ameringen M, Geller D. Early detection and intervention for obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Sep 3];4(2):99–101. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352464219303761/fulltext>
 261. Liu X, Fan Q. Early Identification and Intervention in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Sciences* 2023, Vol 13, Page 399 [Internet]. 2023 Feb 25 [cited 2023 Sep 3];13(3):399. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/3/399/htm>
 262. Amerio A, Maina G, Ghaemi SN. Updates in treating comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2019 Sep 1;256:433–40.
 263. Poletti M, Raballo A. Obsessively thinking through the schizophrenia spectrum: Disentangling pseudo-obsessive schizophrenia from OCD. *Schizophr Res* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2023 Sep 3];212:232–3. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31421971>
 264. Lewin AB, Piacentini J. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Obsessive-compulsive disorder in children. . 9th ed. 2009. 3671–3678 p.
 265. Lewin AB, Piacentini J. Evidence-based assessment of child obsessive compulsive disorder: Recommendations for clinical practice and treatment research. *Child Youth Care Forum* [Internet]. 2010 Jan 8 [cited 2023 Sep 4];39(2):73–89. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10566-009-9092-8>
 266. Taylor S, Thordarson D, Sochting I. Obsessive-compulsive disorder. . 2002;182–214.
 267. Turner SM, Beidel DC, Stanley MA. Are obsessional thoughts and worry different cognitive phenomena? *Clin Psychol Rev*. 1992 Jan 1;12(2):257–70.
 268. Mansueto CS, Keuler DJ. Tic or Compulsion? <http://dx.doi.org/10.1177/0145445505279261> [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2023 Sep 4];29(5):784–99. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145445505279261>
 269. Castellanos FX. Tic disorders and obsessive-compulsive disorder. 1998;1–28.

270. EB F, MJ K, WK G, E H, MA J, SA R. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1995 [cited 2023 Sep 4];152(1):90–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7802127/>
271. Bastiani AM, Altemus M, Pigott TA, Rubenstein C, Weltzin TE, Kaye WH. Comparison of obsessions and compulsions in patients with anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2023 Sep 4];39(11):966–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9162209/>
272. Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F, Raich RM, Alonso P, Krug I, Jaurrieta N, et al. Obsessive-compulsive and eating disorders: Comparison of clinical and personality features. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2023 Sep 4];61(4):385–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1819.2007.01673.x>
273. Rodowski MF, Cagande CC, Riddle MA. Childhood obsessive-compulsive disorder presenting as schizophrenia spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2023 Sep 4];18(4):395–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18759651/>
274. Koran LM, Hanna GL, Hollander E et al. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. . 2007;5–53.
275. Koran L, Simpson H. American Psychiatric Association. Guideline Watch (March 2013): Practice Guideline for the Treatment of Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. 2013;
276. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 4];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001765.pub3/full>
277. Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight Gain During Long-Term Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Comparison Between Serotonin Reuptake Inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1365.
278. Freeman CPL, Trimble MR, Deakin JFW, Stokes TM, Ashford JJ. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1994 Jul 1 [cited 2023 Sep 4];55(7):301–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8071291>
279. Koran LM, McElroy SL, Davidson JR et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. 1996;121–9.
280. Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. 2000;69–76.
281. Zohar J, Judge R, Investigators OPS. Paroxetine versus Clomipramine in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. 1996 [cited 2023 Sep 4];169(4):468–74. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/abs/paroxetine-versus-clomipramine-in-the-treatment-of-obsessivecompulsive-disorder/066F3ADB38C163871D296F774782D7C9>

282. Greist J, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and Tolerability of Serotonin Transport Inhibitors in Obsessive-compulsive Disorder: A Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2023 Sep 4];52(1):53–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/496922>
283. Jenike MA, Baer L, Greist JH. Clomipramine versus fluoxetine in obsessive-compulsive disorder: a retrospective comparison of side effects and efficacy. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1990 Apr 1 [cited 2023 Sep 4];10(2):122–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/2140372>
284. Pini S, Bellantuono C. Efficacy of Drug Treatment in Obsessive-Compulsive Disorder: a Meta-Analytic Review Moods Spectrum assessment View project. 1995 [cited 2023 Sep 4]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/15403120>
285. Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1995 Mar 1 [cited 2023 Sep 4];10(1):11–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7622800>
286. Abramowitz JS. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: A quantitative review. *J Consult Clin Psychol*. 1997 Feb;65(1):44–52.
287. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1998 [cited 2023 Sep 4];136(3):205–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002130050558>
288. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. 2002;309–17.
289. Mundo E, Rouillon F, Luisa Figuera M, Stigler M. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2023 Sep 4];16(6):461–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hup.317>
290. Rouillon F. A double-blind comparison of fluvoxamine and clomipramine in OCD. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. 1998 Nov [cited 2023 Sep 4];8:S260–1. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1363388843490614016>
291. Pampaloni I, Sivakumaran T, Hawley CJ, Al Allaq A, Farrow J, Nelson S, et al. High-dose selective serotonin reuptake inhibitors in OCD: a systematic retrospective case notes survey. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881109104850> [Internet]. 2009 Apr 7 [cited 2023 Sep 4];24(10):1439–45. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881109104850?casa_token=xe3lLay3DWYAAAAA%3AjGV-8RB23u8fd1QxYu33hJRhwPn5iQIW4wd-elhi9nf5brbTFiZgTvCg2PyZxE67VWgP46fp1kkZ354
292. Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y. High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2023 Sep 4];23(1):49–53. Available from: https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/fulltext/2008/01000/high_dose_escitalopram_for_the_treatment_of.7.aspx

293. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Pittenger C. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2010 15:8 [Internet]. 2009 May 26 [cited 2023 Sep 4];15(8):850–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp200950>
294. Ninan PT, Koran LM, Kiev A, Davidson JRT, Rasmussen SA, Zajecka JM, et al. Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), the National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Corresponding author and reprints. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(1).
295. Stein DJ, Koen N, Fineberg N, Fontenelle LF, Matsunaga H, Osser D, et al. A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2023 Sep 4];14(3):211–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-012-0268-9>
296. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2023 Sep 4];16(3):557–74. Available from: <https://dx.doi.org/10.1017/S1461145712000740>
297. Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*. 2007 Jan 15;17(2):79–93.
298. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2006 11:7 [Internet]. 2006 Apr 4 [cited 2023 Sep 4];11(7):622–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/4001823>
299. Leichsenring F, Steinert C. Psychodynamic therapy of obsessive-compulsive disorder: principles of a manual-guided approach. *World Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Sep 5];15(3):293. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22548378/>
300. Peris TS, Piacentini J. Optimizing treatment for complex cases of childhood obsessive compulsive disorder: a preliminary trial. *J Clin Child Adolesc Psychol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Sep 5];42(1):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22548378/>
301. Storch EA, Caporino NE, Morgan JR, Lewin AB, Rojas A, Brauer L, et al. Preliminary investigation of web-camera delivered cognitive-behavioral therapy for youth with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 Oct 30 [cited 2023 Sep 5];189(3):407–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684018/>
302. Turner CM, Mataix-Cols D, Lovell K, Krebs G, Lang K, Byford S, et al. Telephone cognitive-behavioral therapy for adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled non-inferiority trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Sep 5];53(12):1298–1307.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457928/>

303. Wheaton MG, Galfalvy H, Steinman SA, Wall MM, Foa EB, Simpson HB. Patient adherence and treatment outcome with exposure and response prevention for OCD: Which components of adherence matter and who becomes well? *Behaviour research and therapy* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Sep 5];85:6–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497840/>
304. Freeman J, Garcia A, Benito K, Conelea C, Sapyta J, Khanna M, et al. The Pediatric Obsessive Compulsive Disorder Treatment Study for Young Children (POTS jr): Developmental Considerations in the Rationale, Design, and Methods. *J Obsessive Compuls Relat Disord* [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 Sep 5];1(4):294–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23181244/>
305. Ballantine HT, Cassidy WL, Flanagan NB, Marino R. Stereotaxic Anterior Cingulotomy for Neuropsychiatric Illness and Intractable Pain. *J Neurosurg* [Internet]. 1967 May 1 [cited 2023 Sep 5];26(5):488–95. Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/26/5/article-p488.xml>
306. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2023 Sep 5];159(2):269–75. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.159.2.269>
307. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, et al. Cingulotomy for Intractable Obsessive-compulsive Disorder: Prospective Long-term Follow-up of 18 Patients. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2023 Sep 5];52(5):384–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/497081>
308. Sheth SA, Neal J, Tangherlini F, Mian MK, Gentil A, Cosgrove GR, et al. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients: Clinical article. *J Neurosurg* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2023 Sep 5];118(3):491–7. Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/118/3/article-p491.xml>
309. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006 31:11 [Internet]. 2006 Jul 19 [cited 2023 Sep 5];31(11):2384–93. Available from: <https://www.nature.com/articles/1301165>
310. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Molecular Psychiatry* 2010 15:1 [Internet]. 2008 May 20 [cited 2023 Sep 5];15(1):64–79. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp200855>
311. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, Ricciuti N, Bauer R, Ward H, et al. Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive Compulsive Disorder: Pilot Study Using a Blinded, Staggered-Onset Design. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 15;67(6):535–42.
312. de Koning PP, Figeo M, Endert E, Storosum JG, Fliers E, Denys D. Deep brain stimulation for obsessive–compulsive disorder is associated with cortisol changes. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Aug 1;38(8):1455–9.

313. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. <https://doi.org/101056/NEJMoa0708514> [Internet]. 2008 Nov 13 [cited 2023 Sep 5];359(20):2121–34. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0708514>
314. Trevizol AP, et al. Transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: an updated systematic review and meta-analysis. 2016;262–6.
315. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see commetns]. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1999 Feb [cited 2023 Sep 5];56(2):121–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10025435/>
316. Mancebo MC, Eisen JL, Pinto A, Greenberg BD, Dyck IR, Rasmussen SA. The brown longitudinal obsessive compulsive study: treatments received and patient impressions of improvement. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2023 Sep 5];67(11):1713–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17196050/>
317. Reddy YCJ, D’Souza SM, Shetti C, Kandavel T, Deshpande S, Badamath S, et al. An 11- to 13-year follow-up of 75 subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2023 Sep 5];66(6):744–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15960568/>
318. Blanco C, Olfson M, Stein DJ, Simpson HB, Gameroff MJ, Narrow WH. Treatment of obsessive-compulsive disorder by U.S. psychiatrists. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2023 Sep 5];67(6):946–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848654/>
319. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience* 2005 6:8 [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2023 Sep 6];6(8):603–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn1726>
320. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the Neurotrophins. <https://doi.org/101146/annurev.ne19030196001445> [Internet]. 2003 Nov 28 [cited 2023 Sep 6];19:289–317. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445>
321. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function1. <https://doi.org/101146/annurev.neuro241677> [Internet]. 2003 Nov 28 [cited 2023 Sep 6];24:677–736. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
322. Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S. Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2023 Sep 6];17(7):2295–313. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/17/7/2295>
323. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* [Internet]. 1990 Aug 1 [cited 2023 Sep 6];9(8):2459–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x>
324. Gonzalez A, Moya-Alvarado G, Gonzalez-Billaut C, Bronfman FC. Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor. *Cytoskeleton* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Sep 7];73(10):612–28. Available from:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cm.21312>
325. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2017 38:3 [Internet]. 2017 Jun 16 [cited 2023 Sep 7];38(3):579–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-017-0510-4>
 326. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):527–32.
 327. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2008 Aug 28 [cited 2023 Sep 7];11(8):1169–80. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18752720>
 328. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Maria Rossini P, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord*. 2006 Mar 1;91(1):83–6.
 329. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, et al. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *European Neuropsychopharmacology*. 2006 Dec 1;16(8):620–4.
 330. Akimoto T, Sutoh C, Kuno M, Matsuzawa D, Niitsu T, Iyo M, et al. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder in a Japanese Population. *Open J Psychiatr* [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2023 Sep 7];11(1):20–8. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=106720>
 331. Çolak Sivri R, Bilgiç A, Kılınç İ. Cytokine, chemokine and BDNF levels in medication-free pediatric patients with obsessive–compulsive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Sep 7];27(8):977–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-017-1099-3>
 332. Moon RT. Wnt/ β -Catenin Pathway. *Science's STKE* [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2023 Sep 8];2005(271). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/stke.2712005cm1>
 333. Oren O, Smith BD. Eliminating Cancer Stem Cells by Targeting Embryonic Signaling Pathways. *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Sep 8];13(1):17–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12015-016-9691-3>
 334. Zandi PP, Belmonte PL, Willour VL, Goes FS, Badner JA, Simpson SG, et al. Association study of Wnt signaling pathway genes in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Sep 8];65(7):785–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18606951/>
 335. Levchenko A, Davtian S, Freylichman O, Zagrivnaya M, Kostareva A, Malashichev Y. Beta-catenin in schizophrenia: Possibly deleterious novel mutation. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015 Aug 30 [cited 2023 Sep 8];228(3):843–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027441/>
 336. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Huang J, Swiderski RE, Pietila J, et al.

- Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* [Internet]. 2001 Jul 8 [cited 2023 Sep 8];105(5):406–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11449391/>
337. Martin PM, Yang X, Robin N, Lam E, Rabinowitz JS, Erdman CA, et al. A rare WNT1 missense variant overrepresented in ASD leads to increased Wnt signal pathway activation. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 8];3(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002087/>
 338. Turner TN, Hormozdiari F, Duyzend MH, McClymont SA, Hook PW, Iossifov I, et al. Genome Sequencing of Autism-Affected Families Reveals Disruption of Putative Noncoding Regulatory DNA. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2023 Sep 8];98(1):58–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749308/>
 339. Grünblatt E, Nemoda Z, Werling AM, Roth A, Angyal N, Tarnok Z, et al. The involvement of the canonical Wnt-signaling receptor LRP5 and LRP6 gene variants with ADHD and sexual dimorphism: Association study and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Sep 8];180(6):365–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474181/>
 340. Zhao H, Nyholt DR. Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. *Hum Genet* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Sep 8];136(2):263–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035465/>
 341. EMBI N, RYLATT DB, COHEN P. Glycogen Synthase Kinase-3 from Rabbit Skeletal Muscle. *Eur J Biochem* [Internet]. 1980 Jun 1 [cited 2023 Sep 7];107(2):519–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-1033.1980.tb06059.x>
 342. Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, Davis JA, Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2023 Sep 7];156(6):885–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-5381.2008.00085.x>
 343. Kim WY, Snider WD. Functions of GSK-3 signaling in development of the nervous system. *Front Mol Neurosci*. 2011 Nov 17;4(NOV):15448.
 344. Bradley CA, Peineau S, Taghibiglou C, Nicolas CS, Whitcomb DJ, Bortolotto ZA, et al. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2012 Jan 31;5(JANUARY 2012):19197.
 345. Jaworski T, Banach-Kasper E, Gralec K. GSK-3 β at the intersection of neuronal plasticity and neurodegeneration. *Neural Plast*. 2019;2019.
 346. Sokolosky M, Chappell WH, Stadelman K, Abrams SL, Davis NM, Steelman LS, et al. Inhibition of GSK-3 β activity can result in drug and hormonal resistance and alter sensitivity to targeted therapy in MCF-7 breast cancer cells. <http://dx.doi.org/104161/cc27728> [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2023 Sep 7];13(5):820–33. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cc.27728>
 347. Nagini S, Sophia J, Mishra R. Glycogen synthase kinases: Moonlighting proteins with theranostic potential in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2019 Jun 1;56:25–36.
 348. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 β in cellular signaling. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Sep

- 7];65(4):391–426. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527574/>
349. Vallée A, Vallée JN, Lecarpentier Y. PPAR γ agonists: potential treatment for autism spectrum disorder by inhibiting the canonical WNT/ β -catenin pathway. *Molecular Psychiatry* 2018 24:5 [Internet]. 2018 Aug 13 [cited 2023 Sep 7];24(5):643–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0131-4>
 350. Sharma C, Pradeep A, Wong L, Rana A, Rana B. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation can regulate beta-catenin levels via a proteasome-mediated and adenomatous polyposis coli-independent pathway. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Aug 20 [cited 2023 Sep 7];279(34):35583–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15190077/>
 351. Kockeritz L, Doble B, Patel S, Woodgett J. Glycogen synthase kinase-3--an overview of an over-achieving protein kinase. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2006 Nov 11 [cited 2023 Sep 7];7(11):1377–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17100578/>
 352. Forde JE, Dale TC. Glycogen synthase kinase 3: A key regulator of cellular fate. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2007 Aug 29 [cited 2023 Sep 8];64(15):1930–44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-007-7045-7>
 353. Lovestone S, Killick R, Di Forti M, Murray R. Schizophrenia as a GSK-3 dysregulation disorder. *Trends Neurosci* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2023 Sep 8];30(4):142–9. Available from: <http://www.cell.com/article/S0166223607000355/fulltext>
 354. Kozlovsky N, Belmaker RH, Agam G. GSK-3 and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2002 Feb 1;12(1):13–25.
 355. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* [Internet]. 1986 [cited 2023 Sep 8];324(6092):73–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3491322/>
 356. Spooren A, Kolmus K, Laureys G, Clinckers R, De Keyser J, Haegeman G, et al. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res Rev* [Internet]. 2011 Jun 24 [cited 2023 Sep 8];67(1–2):157–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21238488/>
 357. Kishimoto T. Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity. *J Autoimmun*. 1992 Apr 1;5(SUPPL. A):123–32.
 358. Zheng H, Fletcher D, Kozak W, Jiang M, Hofmann KJ, Corn CA, et al. Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 beta-deficient mice. *Immunity* [Internet]. 1995 [cited 2023 Sep 8];3(1):9–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7621081/>
 359. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* [Internet]. 1998 Jan 15 [cited 2023 Sep 8];101(2):311–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9435302/>
 360. Uyttenhove C, Coulie PG, Van Snick J. T cell growth and differentiation induced by interleukin-HP1/IL-6, the murine hybridoma/plasmacytoma growth factor. *J Exp Med* [Internet]. 1988 Apr 1 [cited 2023 Sep 8];167(4):1417–27.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2965738/>

361. Lotz M, Jirik F, Kabouridis P, Tsoukas C, Hirano T, Kishimoto T, et al. B cell stimulating factor 2/interleukin 6 is a costimulant for human thymocytes and T lymphocytes. *J Exp Med* [Internet]. 1988 Mar 1 [cited 2023 Sep 8];167(3):1253–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3127525/>
362. Tilg H, Trehu E, Shapiro L, Pape D, Atkins MB, Dinarello CA, et al. Induction of circulating soluble tumour necrosis factor receptor and interleukin 1 receptor antagonist following interleukin 1 α infusion in humans. *Cytokine*. 1994;6(2):215–9.
363. Brough D, Tyrrell PJ, Allan SM. Regulation of interleukin-1 in acute brain injury. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Sep 8];32(10):617–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788085/>
364. Carlson NG, Wieggl WA, Chen J, Bacchi A, Rogers SW, Gahring LC. Inflammatory Cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-6, and TNF- α Impart Neuroprotection to an Excitotoxin Through Distinct Pathways. *The Journal of Immunology* [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2023 Sep 8];163(7):3963–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.163.7.3963>
365. Konuk N, Tekin IO, Ozturk U, Atik L, Atasoy N, Bektas S, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm*. 2007;2007.
366. Fluitman SBAHA, Denys DAJP, Heijnen CJ, Westenberg HGM. Disgust affects TNF-alpha, IL-6 and noradrenalin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2010 Jul [cited 2023 Sep 8];35(6):906–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20044210/>
367. Carpenter LL, Heninger GR, McDougale CJ, Tyrka AR, Epperson CN, Price LH. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiatry Res*. 2002 Nov 15;112(3):257–62.
368. Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasihi M, et al. Effect of Statins on Serum level of hs-CRP and CRP in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mediators Inflamm*. 2022;2022.
369. Baysak E, Guden DS, Aricioglu F, Halaris A. C-reactive protein as a potential biomarker in psychiatric practice: Are we there yet? <https://doi.org/10.1080/1562297520211961502> [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 8];23(4):243–56. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15622975.2021.1961502>
370. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Sep 8];396(11):1181–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040008/>
371. Vashist SK, Venkatesh AG, Marion Schneider E, Beaudoin C, Luppa PB, Luong JHT. Bioanalytical advances in assays for C-reactive protein. *Biotechnol Adv*. 2016 May 1;34(3):272–90.
372. Jeon SW, Kim YK. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol*. 2017 Dec 15;313:92–8.
373. Danışman Sonkurt M, Altınöz AE, Köşger F, Yiğitaslan S, Güleç G, Eşsizoglu A. Are there differences in oxidative stress and inflammatory processes

- between the autogenous and reactive subtypes of obsessive-compulsive disorder? A controlled cross-sectional study. *Braz J Psychiatry*. 2022;44(2):171–7.
374. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jul 1;36(7):980–8.
 375. Kaufman J, Birmaher B, Axelson D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children: Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) DSM-5 . 2016;
 376. Psikiyatri T, Ünal F. ARAŞTIRMA MAKALESİ RESEARCH ARTICLE Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliliği 2. Bilge Merve KALAYCI. 2019;30(1):42–50.
 377. Goodman W, Rasmussen S, Price L, Mazure L, Heninger G, Charney D. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)(1986, überarbeitete Fassung 1989). *Verhaltenstherapie* [Internet]. 1991 Mar 1 [cited 2023 Sep 10];1(3):226–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000257973>
 378. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I Reliability and Validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(6):844–52.
 379. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale. *Behaviour Research and Therapy*. 2000 Aug 1;38(8):835–55.
 380. Gormez V, Kılınçaslan A, Örengül AC, Ebesutani C, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale – Child Version in a clinical sample. <https://doi.org/10.1080/2475057320171297494> [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 10];27(1):84–92. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/24750573.2017.1297494>
 381. Gerentes M, Pelissolo A, Rajagopal K, Tamouza R, Hamdani N. Obsessive-Compulsive Disorder: Autoimmunity and Neuroinflammation. 2019;
 382. Zuccato C, Cattaneo E, Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology* 2009 5:6 [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 12];5(6):311–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2009.54>
 383. Maina G, Rosso G, Zanardini R, Bogetto F, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: A case-control study. *J Affect Disord*. 2010 Apr 1;122(1–2):174–8.
 384. Wang Y, Mathews CA, Li Y, Lin Z, Xiao Z. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients. *J Affect Disord*. 2011 Sep 1;133(1–2):305–10.
 385. dos Santos IM, Ciulla L, Braga D, Ceresér KM, Gama CS, Kapczinski F, et al. Symptom Dimensional Approach and BDNF in Unmedicated Obsessive-

- Compulsive Patients: An Exploratory Study. *CNS Spectr* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 12];16(9):179–89. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/symptom-dimensional-approach-and-bdnf-in-unmedicated-obsessive-compulsive-patients-an-exploratory-study/20DF979A65040E6A81FB5B7EA7A9CCD3>
386. Fontenelle LF, Guimarães Barbosa I, Victor Luna J, Pessoa Rocha N, Silva Miranda A, Lucio Teixeira A. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2012 Oct 30;199(3):195–200.
 387. Tunca Z, Kivircik Akdede B, Özerdem A, Alkin T, Polat S, Ceylan D, et al. Diverse Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Support Between Mania and Schizophrenia: A Comparative Study in Four Major Psychiatric Disorders. *European Psychiatry* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Sep 12];30(2):198–204. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/diverse-glial-cell-linederived-neurotrophic-factor-gdnf-support-between-mania-and-schizophrenia-a-comparative-study-in-four-major-psychiatric-disorders/70E30EAC90F5EDBF001236539FDA76A3>
 388. Vázquez CE, Riener R, Reynolds E, Britton GB. NMDA receptor dysregulation in chronic state: A possible mechanism underlying depression with BDNF downregulation. *Neurochem Int*. 2014;79:88–97.
 389. Panja D, Bramham CR. BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76(PART C):664–76.
 390. Mathern GW, Leiphart JL, De Vera A, Adelson PD, Seki T, Neder L, et al. Seizures Decrease Postnatal Neurogenesis and Granule Cell Development in the Human Fascia tDentata. *Epilepsia* [Internet]. 2002 [cited 2023 Nov 23];43(SUPPL. 5):68–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1528-1157.43.s.5.28.x>
 391. Johnston M V., Nishimura A, Harum K, Pekar J, Blue ME. Sculpting the developing brain. *Adv Pediatr* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2023 Nov 23];48:1–38. Available from: <https://europemc.org/article/med/11480754>
 392. Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience* 2001 2:7 [Internet]. 2001 [cited 2023 Nov 23];2(7):475–83. Available from: <https://www.nature.com/articles/35081509>
 393. Klass PE, Needleman R, Zuckerman B. The developing brain and early learning. *Arch Dis Child* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2023 Nov 23];88(8):651–4. Available from: <https://adc.bmj.com/content/88/8/651.1>
 394. Jaworski T. Control of neuronal excitability by GSK-3 β : Epilepsy and beyond. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2020 Sep 1;1867(9):118745.
 395. Tsai SJ, Liou YJ, Hong CJ, Yu YWY, Chen TJ. Glycogen synthase kinase-3 β gene is associated with antidepressant treatment response in Chinese major depressive disorder. *The Pharmacogenomics Journal* 2008 8:6 [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2023 Sep 14];8(6):384–90. Available from: <https://www.nature.com/articles/6500486>
 396. Li X, Zhu W, Roh MS, Friedman AB, Rosborough K, Jope RS. In Vivo Regulation of Glycogen Synthase Kinase-3 β (GSK3 β) by Serotonergic Activity in Mouse Brain. *Neuropsychopharmacology* 2004 29:8 [Internet]. 2004 Mar 24 [cited 2023 Sep 14];29(8):1426–31. Available from:

- <https://www.nature.com/articles/1300439>
397. Li X, Friedman AB, Zhu W, Wang L, Boswell S, May RS, et al. Lithium Regulates Glycogen Synthase Kinase-3 β in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implication in the Treatment of Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Jan 15;61(2):216–22.
 398. Vallée A, Vallée JN, Lecarpentier Y. Lithium: a potential therapeutic strategy in obsessive–compulsive disorder by targeting the canonical WNT/ β pathway. *Translational Psychiatry* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Apr 7 [cited 2023 Sep 14];11(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01329-3>
 399. Zhu ZF, Wang QG, Han BJ, William CP. Neuroprotective effect and cognitive outcome of chronic lithium on traumatic brain injury in mice. *Brain Res Bull*. 2010 Oct 30;83(5):272–7.
 400. Gould TD, Chen G, Manji HK. In Vivo Evidence in the Brain for Lithium Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 2004 29:1 [Internet]. 2003 Aug 27 [cited 2023 Sep 14];29(1):32–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/1300283>
 401. O'Brien WT, Harper ADA, Jové F, Woodgett JR, Maretto S, Piccolo S, et al. Glycogen Synthase Kinase-3 β Haploinsufficiency Mimics the Behavioral and Molecular Effects of Lithium. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2004 Jul 28 [cited 2023 Sep 14];24(30):6791–8. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/24/30/6791>
 402. Marmol F. Lithium: Bipolar disorder and neurodegenerative diseases Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Dec 12;32(8):1761–71.
 403. Jope RS, Johnson GVW. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2023 Sep 14];29(2):95–102. Available from: <http://www.cell.com/article/S0968000403003207/fulltext>
 404. Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1984;141(10):1283–5.
 405. Subasi Turgut F, Karadag M, Taysi S, Hangül Z, Gokcen C. NRF2, KEAP1 and GSK-3 levels in autism spectrum disorder: a case control study. *Int J Dev Disabil* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 20]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20473869.2023.2185959>
 406. L'Episcopo F, Serapide MF, Tirollo C, Testa N, Caniglia S, Morale MC, et al. A Wnt1 regulated Frizzled-1/ β -Catenin signaling pathway as a candidate regulatory circuit controlling mesencephalic dopaminergic neuron-astrocyte crosstalk: Therapeutical relevance for neuron survival and neuroprotection. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2011 [cited 2023 Sep 14];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21752258/>
 407. Yang J wei, Ru J, Ma W, Gao Y, Liang Z, Liu J, et al. BDNF promotes the growth of human neurons through crosstalk with the Wnt/ β -catenin signaling pathway via GSK-3 β . *Neuropeptides*. 2015 Dec 1;54:35–46.
 408. Bilgiç A, Ferahkaya H, Karagöz H, Kılınç İ, Energin VM. Serum claudin-5, claudin-11, occludin, vinculin, paxillin, and beta-catenin levels in preschool children with autism spectrum disorder. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 21];77(5):506–11. Available from:

- <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08039488.2023.2168055>
409. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2012 Dec 5 [cited 2023 Sep 15];367(1607):3364–78. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2011.0389>
 410. Libro R, Diomede F, Scionti D, Piattelli A, Grassi G, Pollastro F, et al. Cannabidiol modulates the expression of Alzheimer’s disease-related genes in mesenchymal stem cells. 2016;
 411. Giacoppo S, Pollastro F, Grassi G, Bramanti P, Mazzon E. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia*. 2017 Jan 1;116:77–84.
 412. Kayser RR, Haney M, Raskin M, Arout C, Simpson HB. Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. *Depress Anxiety* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Sep 15];37(8):801–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/da.23032>
 413. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* 2015 12:4 [Internet]. 2015 Sep 4 [cited 2023 Sep 15];12(4):825–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-015-0387-1>
 414. Ayati Z, Sarris J, Chang D, Emami SA, Rahimi R. Herbal medicines and phytochemicals for obsessive-compulsive disorder. 2020;
 415. Breuer A, Haj CG, Fogaça M V., Gomes F V., Silva NR, Pedrazzi JF, et al. Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Sep 15];11(7):e0158779. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158779>
 416. Casarotto PC, Gomes F V., Resstel LBM, Guimarães FS. Cannabidiol inhibitory effect on marble-burying behaviour: Involvement of CB1 receptors. *Behavioural Pharmacology* [Internet]. 2010 [cited 2023 Sep 15];21(4):353–8. Available from: https://journals.lww.com/behaviouralpharm/fulltext/2010/07000/cannabidiol_inhibitory_effect_on_marble_burying.10.aspx
 417. Jose D, Dinakaran D, Shivakumar V, Subbanna M, Reddy YCJ, Venkatasubramanian G, et al. Plasma IL-6 levels in unmedicated, comorbidity free obsessive-compulsive disorder. <https://doi.org/10.1080/1365150120211937657> [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 16];25(4):437–40. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13651501.2021.1937657>
 418. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Psychoimmune Investigation in Obsessive-Compulsive Disorder: Assays of Plasma Transferrin, IL-2 and IL-6 Receptor, and IL-1 β and IL-6 Concentrations. *Neuropsychobiology* [Internet]. 1994 Dec 31 [cited 2023 Sep 16];30(2–3):57–60. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000119136>
 419. Monteleone P, Catapano F, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Decreased Blood Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients with Obsessive-

- Compulsive Disorder. *Neuropsychobiology* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2023 Sep 16];37(4):182–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000026500>
420. Rao NP, Venkatasubramanian G, Ravi V, Kalmady S, Cherian A, Yc JR. Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2015 Oct 30;229(3):949–52.
 421. Gönenir Erbay L, Akti Kavuran N, Taşkapan Ç, İnce LU, Yoloğlu S, Gül H, et al. Gönenir Erbay et al. 157 Serum IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ levels in drug-free, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder patients. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2018;19(2):157–62.
 422. Lilic D, Cant AJ, Abinun M, Calvert JE, Spickett GP. Cytokine Production Differs in Children and Adults. *Pediatric Research* 1997 42:2 [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 16];42(2):237–40. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr19972299>
 423. Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I, Ortega L, Monseny R, Vilella E, et al. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: Associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Mar 1;41:23–32.
 424. Pfäfflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem* [Internet]. 2009 Mar 23 [cited 2023 Sep 16];393(5):1473–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-008-2561-3>
 425. Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, Patterson B, Soreni N, Bercik P, et al. The gut microbiome and inflammation in obsessive-compulsive disorder patients compared to age- and sex-matched controls: a pilot study. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Sep 17];142(4):337–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acps.13175>

EKLER

EK-1. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet: E () K ()

Eğitim Durumu (Kaçınıcı Sınıf):

Tel:

Tanı:

Eşlik eden psikiyatrik bozukluk:

Eşlik eden tıbbi hastalık:

Kullandığı ilaçlar:

Daha önce çocuk psikiyatri başvuru öyküsü: Var () Yok ()

Var ise nedeni:.....

Kardeş sayısı:

Kaçınıcı çocuk:

Ailenin gelir durumu(aylık): 1) Düşük () 2) Orta () 3) Yüksek ()

Aile durumu: A-B evli () A-B ayrı () Ebeveynlerden biri vefat etmiş ()

Anne baba arasında akrabalık: Var () Yok ()

Anne yaşı:

Anne eğitimi: 1)Okur-yazar değil () 2)Okur-yazar () 3)İlkokul () 4)Ortaokul () 5)Lise () 6)Üniversite ()

Annenin mesleği:

Annede psikiyatrik hastalık: Var ()..... Yok()

Annede tıbbi hastalık: Var ()..... Yok()

Baba yaşı:

Baba eğitimi: 1)Okur-yazar değil() 2)Okur-yazar() 3)İlkokul() 4)Ortaokul() 5)Lise() 6)Üniversite()

Babanın mesleği:

Babada psikiyatrik hastalık: Var ()..... Yok ()

Babada tıbbi hastalık: Var ()..... Yok ()

Gebelikte tıbbi bir sorun oldu mu: 1) Evet ().....2)Hayır ()

Gebelikte psikiyatrikbir sorun oldu mu: 1) Evet ().....2)Hayır ()

Doğum zamanı: 1)Zamanında () 2)Erken () 3)Geç ()

Doğum sırasında tıbbi bir sorun oldu mu:1)Evet ().....2)Hayır ()

Küvözde/yoğun bakımda kaldı mı:1)Evet ().....2)Hayır ()

Yürümeye ne zaman başladı:

İlk kelimelerini ne zaman söyledi:

Tuvalet eğitimi ne zaman oldu:

EK-2. Çocuklar İçin Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

Hastanın adı, soyadı:
Protokol no:

CY-BOCS TOPLAM PUANI (madde 1-10 toplamı)

Tarih:
Klinisyen:

	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ağır 3	İleri 4
1. KOMPULSİYONLARLA GEÇEN ZAMAN					
1b. KOMPULSİYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz.)	Semptom yok 0	Hafif Uzun 1	uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4
2. KOMPULSİYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4
3. KOMPULSİYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4
4. KOMPULSİYONLARA KARŞI DİRENME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4
5. KOMPULSİYONLARIN KONTROLÜ	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4
KOMPULSİYON ALTOPLAMI (madde 1-5 toplamı)					
6. OBSESYONLARLA GEÇEN ZAMAN	Mükemmel Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ağır 3	Yok İleri 4
6b. OBSESYONSUZ GEÇEN DÖNEM (Toplam ve alttoplamlara eklemeyiniz.)	Semptom yok 0	Hafif Uzun 1	uzun 2	Kısa 3	Çok kısa 4
7. OBSESYONLARDAN ETKİLENME	0	1	2	3	4
8. OBSESYONLARDAN RAHATSIZ OLMA	0	1	2	3	4
9. OBSESYONLARA KARŞI DİRENME	Sürekli direnme 0	1	2	3	Tam teslimiyet 4
10. OBSESYONLARIN KONTROLÜ	Tam kontrol 0	Yeterli kontrol 1	Orta kontrol 2	Az kontrol 3	Kontrol yok 4
OBSESYON ALTOPLAMI (Madde 1-5 toplamı)					
11. OBSESYON VE KOMPULSİYONLARI HAKKINDA HASTANIN İÇGÖRÜSÜ	0	1	2	3	4
12. KAÇINMA	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Ağır 3	İleri 4
13. KARARSIZLIK	0	1	2	3	4
14. PATOLOJİK SORUMLULUK	0	1	2	3	4
15. YAVAŞLAMA	0	1	2	3	4
16. PATOLOJİK KUŞKU	0	1	2	3	4
17. GENEL AĞIRLIK	0	1	2	3	4
18. GENEL DÜZELME	0	1	2	3	4
19. GÜVENİRLİK	MÜKEMMEL: 0	İYİ: 1	ORTA: 2	ZAYIF: 3	

EK-3. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği-Yenilenmiş (ÇADÖ-Y)

Adı ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitimi (sınıfı):

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe karar verin (" Asla doğru değil ise 0'ı, Bazen doğru ise 1'i, Sık Sık doğru ise 2'yi, Her Zaman doğru ise 3'ü işaretleyin).

		ASLA	BAZEN	SIK SIK	HER ZAMAN
1.	Bazı konularda endişe/kaygı duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)
2.	Kendimi üzgün veya boşlukta hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
3.	Bir sorunun olduğunda midemde tuhaf bir his olur	(0)	(1)	(2)	(3)
4.	Bir işte başarısız olduğumu veya işi iyi yapmadığımı düşündüğüm zaman endişelenirim/kaygılanırım	(0)	(1)	(2)	(3)
5.	Evde yalnız kalmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
6.	Hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
7.	Sınava gireceğim zaman korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
8.	Birinin bana kızgın olduğunu düşündüğümde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
9.	Ailemden uzakta olmak beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
10.	Aklımdaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler beni rahatsız eder	(0)	(1)	(2)	(3)
11.	Uyku sorunun var	(0)	(1)	(2)	(3)
12.	Okulda başarısız olacağımdan korkarım/ endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
13.	Ailemden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
14.	Hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyorum gibi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
15.	İştahım ile ilgili sorunlarım var	(0)	(1)	(2)	(3)
16.	Yaptığım şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığımı tekrar tekrar kontrol ederim (lambaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
17.	Kendi başıma uyumam gerekirse bundan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
18.	Sabahları gergin veya endişeli hissettiğimden okula gitmek istemem	(0)	(1)	(2)	(3)
19.	Hiçbir şey için enerjim yok	(0)	(1)	(2)	(3)
20.	Aptalca görüldüğümünden endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
21.	Kendimi çok yorgun hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
22.	Başıma kötü şeyler geleceğinden endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
23.	Kötü ve saçma düşünceleri kafamdan atamıyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
24.	Bir sorunun olduğunda kalbim çok hızlı atar	(0)	(1)	(2)	(3)
25.	Rahat bir şekilde düşünemem	(0)	(1)	(2)	(3)
26.	Hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
27.	Başıma kötü bir şey geleceğinden endişe ediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
28.	Bir sorunun olduğunda titrediğimi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
29.	Kendimi değersiz hissediyorum	(0)	(1)	(2)	(3)
30.	Yanlış yapmaktan kaygılanırım/endişe ederim	(0)	(1)	(2)	(3)
31.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklımdan geçirmem gerekir	(0)	(1)	(2)	(3)
32.	Diğer insanların benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir	(0)	(1)	(2)	(3)
33.	Kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
34.	Hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyarım	(0)	(1)	(2)	(3)

35.	Gelecek hakkında endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
36.	Hiçbir nedeni yokken aniden başım döner ve bayılacak gibi olurum	(0)	(1)	(2)	(3)
37.	Ölüm hakkında düşünürüm	(0)	(1)	(2)	(3)
38.	Sınıfımın önünde konuşma yapmak beni korkutur	(0)	(1)	(2)	(3)
39.	Kalbim sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar	(0)	(1)	(2)	(3)
40.	Hareket etmek istemiyor gibi hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
41.	Ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
42.	Aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hissedirim (ellerimi yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi)	(0)	(1)	(2)	(3)
43.	İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
44.	Kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri “tam olması gereken biçimde” yapmak zorunda hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)
45.	Geceleri yatağa gittiğimde endişelenirim	(0)	(1)	(2)	(3)
46.	Gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkarım	(0)	(1)	(2)	(3)
47.	Kendimi huzursuz hissedirim	(0)	(1)	(2)	(3)