

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK
HASTALARINDA NÖROSTEROİD DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. LALE GÖNENİR ERBAY

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ŞÜKRÜ KARTALCI

MALATYA 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
TANIM VE TARİHÇE.....	4
KLİNİK ÖZELLİKLER.....	8
EPİDEMİYOLOJİ.....	10
GİDİŞ VE SONLANIŞ.....	11
ETYOLOJİ.....	12
PSİKODİNAMİK YAKLAŞIM:.....	12
BİLİŞSEL-DAVRANIŞÇI ETKENLER:.....	13
GENETİK FAKTÖRLER:.....	13
NÖROİMMÜNOLOJİ:.....	14
NÖROANATOMİ:.....	15
NÖROKİMYASAL ETKENLER:.....	16
NÖROSTEROİDLER: DAVRANIŞSAL VE PSİKOPATOLOJİK ETKİLERİ... 19	
3. DENEKLER VE YÖNTEM.....	24
DENEKLER.....	24
YÖNTEM.....	25
BİYOKİMYASAL YÖNTEM.....	25
KULLANILAN ÖLÇEKLER.....	26
İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	45
6. ÖZET.....	55
7. SUMMARY.....	57
8. KAYNAKLAR.....	59
EKLER.....	69

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında beni motive ederek hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Yrd. Doç. Dr. Şükrü Kartalci'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bana mesleğimi öğreten ve sevdiren değerli hocalarım Prof. Dr. Süheyla Ünal, Doç. Dr. Rıfat Karlıdağ ve Doç. Dr. Birgül Cumurcu'ya emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan ve ayrıca değerli fikirleri ile yön veren Sn. Prof. Dr. Cemalettin Özcan'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma her şey için teşekkür ederim.

Son olarak; her şeyimi borçlu olduğum aileme, bana verdikleri destek için eşim ve canım kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

TABLolar DİZİNİ

Tablo1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikler bakımından Karşılaştırması.....	29
Tablo 2. Nörosteroid düzeyleri bakımından grupların karşılaştırması.....	30
Tablo3: Nörosteroid düzeyleri bakımından kadın hasta ve kontrollerin karşılaştırması.....	31
Tablo4: Nörosteroid düzeyleri bakımından erkek hasta ve kontrollerin Karşılaştırması.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: DHEA düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması.....	33
Şekil 2: Kortizol düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması.....	34
Şekil 3: DHEA-S düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması.....	35
Şekil 4: Pregnanolon düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması.....	36
Şekil 5: Progesteron düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması.....	37
Şekil 6: Testesteron düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması.....	38
Şekil 7: Erkek hastalarda kortizol düzeyi ile Yale-Brown Kompulsiyon puanlarının korelasyonu.....	42
Şekil 8: Erkek hastalarda DHEA düzeyi ile Yale-Brown Kompulsiyon puanlarının korelasyonu.....	42

KISALTMALAR

OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal Aks
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
DSM	: Ruh Hastalıkları Tanı ve İstatistik Kılavuzu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ICD	: International Classification of Disease
ECA	: Epidemiologic Catchment Area
PANDAS	: Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections
ASO	: Antistreptokok Otoantikör
NAA	: N-Asetil-Aspartat
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
5-HIAA	: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit
m CPP	: Metaklorofenilpiperazin
TH DOC	: Tetrahidrodeoksikortikosteron
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
HSD	: Hidroksisteroid Dehidrogenaz
DOC	: Deoksikortikosteron
AMPA	: Alfa-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İsokszolepropionicasid
AVP	: Arjinin-Vazopressin
SCID-1/CV	: Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR/ Clinical Version
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
HAM-D	: Hamilton Depresyon Ölçeği
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Ölçeği
YBOKÖ	: Yale–Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği

DEHB : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
PTSB : Post Travmatik Stres Bozukluğu
DST : Deksametazon Supresyon Testi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) kişiler arası ilişkileri, iş ve aile yaşamında işlevselliği ciddi düzeyde bozan yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Obsesyonlar zorlayıcı, tekrarlayıcı düşünce, dürtü ya da imgelerdir. Genellikle obsesyonlara yanıt olarak gelişen, anksiyeteyi kısa süreliğine azaltmayı amaçlayan, kişinin kendisini yapmaktan alıkoyamadığı davranış ya da zihinsel eylemlere ise kompulsiyon denir.

Önceleri daha çok psikoanalitik kuramlarla açıklanmaya çalışılan ve genellikle anal döneme fiksasyona bağlanan OKB'nin nörobiyolojisi ile ilgili araştırmalar son yıllarda giderek önem kazanmış ve önemli bulgular ortaya konulmuştur.

OKB'nin etyolojisinde biyolojik faktörlerin önemli olduğunu düşündüren pek çok bulgu vardır. OKB vakalarının kafa travmasından sonra başlangıç gösterebilmesi (1), hastalarda silik nörolojik belirtilerin sık görülmesi (2,3), orbitofrontal- limbik-bazal gangliyon işlev bozukluğunu gösteren çalışmalar (4), ailesel geçişin olması (5), Parkinson hastalığı, Tourette bozukluğu, Huntington hastalığı ve Sydenham koresi ile sık birlikte görülmesi (6), serotonin geri alımını

bloke eden ilaçların OKB'yi düzeltmesi, singulotomi ve stereotaktik cerrahinin OKB belirtilerine iyi gelmesi (7) biyolojik kanıtlar arasında sayılabilir.

Depresyonda olduğu gibi OKB'de de bazı cinsiyet farklılıklarının olduğu bilinmektedir. Erkeklerde hastalığın başlangıç yaşının çok daha erken olduğu ve bunlarda trikotillomani ve tik bozuklukları ile birlikteliğin daha fazla görüldüğü bilinmektedir (8). Bu farkın nedeni tam olarak bilinmese de cinsiyet hormonlarının olası bir faktör olabileceği düşünülebilir. Bu hipotezi destekleyen başka bir gözlem de OKB belirtilerinin genellikle ergenlik döneminde başlaması ve menstrüel dönemde şiddetlenmesidir. Yine hastalığa postmenapozal dönemde daha sık rastlanmaktadır (9). Depresyon ve bazı anksiyete bozukluklarında testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve diğer nörosteroidlerin düzeylerinde değişiklikler olduğu ve bunun bu tür hastalıklarda gözlenen cinsiyet farkıyla ya da bu hastalıkların patofizyolojisiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (10).

Nörosteroidler beyin dokusunda kendiliğinden sentezlenebilen ve beyin üzerinde de etkilerini gösterebilen steroid yapıda bir grup hormona verilen genel bir addır. Bu nörosteroidler arasında progesteron, pregnanolon, 3 alfa 5 alfa tetrahidroprogesteron (allopregnanolon), DHEA ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) yer almaktadır. Bunlara ek olarak progesteron, testosteron, östradiol gibi steroidler de nörosteroidler arasında sayılmaktadır.

Bu nörosteroidlerden biri olan DHEA'nun beyindeki sentezinin yanı sıra hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın (HPA) bir parçası olan adrenal korteksten ve overlerden de eş zamanlı salındığı düşünülmektedir. DHEA-S ve daha az oranda DHEA, beyinde gama amino bütirik asit-A (GABA-A) reseptörlerinin yarışmalı olmayan potent antagonistleri olup, kemirgenlere enjekte edildiklerinde kompulsif davranışları ve anksiyojenik aktiviteyi düzenledikleri gösterilmiştir (11).

Nörosteroidler ve anksiyete bozuklukları ile ilgili şimdiye kadar yapılan çalışma sonuçlarında yaygın anksiyete bozukluğu, posttravmatik stres

bozukluğu (PTSB), fobi ve panik bozukluğunda nörosteroidlerin düzeylerinde değişiklikler bulunduğu rapor edilmiştir (12, 13, 14, 15,10). Depresyonda yapılan çalışmalarda da DHEA gibi bazı nörosteroidlerin konsantrasyonlarının değiştiiği bildirilmiştir (16).

OKB'li hastalarda yapılan çalışmalarda, kortizol, melatonin (17), kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), adrenokortikotropin (ACTH) , arjinin, vazopressin (18) ve oksitosin (19) konsantrasyonlarında değişiklikler ve OKB'li bazı hastalarda, HPA aksın hiperaktivitesine işaret edecek şekilde deksametazon supresyon testi sonrası kortizol sekresyonunun inhibe olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen (20) literatürde nörosteroidlerin araştırıldığı tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Bigos ve Folan'a ait olan bu çalışmada bir OKB hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile çalışılmıştır. DHEA ve DHEA-S konsantrasyonlarının OKB'li denekte sırasıyla %72 ve %93 oranında yüksek olduğu ortaya konmuştur (21).

Bu bulgulardan yola çıkarak biz de çalışmamızda bir anksiyete bozukluğu olan OKB'de nörosteroidlerin düzeylerini ve hastalığın doğasında görülen cinsiyetler arası farklılıklar ile olası ilişkisini araştırmayı planladık. OKB'nin diğer anksiyete bozuklukları ile ortak bir patofizyolojiyi paylaştığını düşünerek, çalışmamızda nörosteroidlerin serum düzeylerinin hasta grubunda artmış olmasını bekliyoruz. Literatürde daha önce raporlanmış çok fazla veri olmamasını da dikkate alarak elde edilecek verilerin OKB'nin etyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağını ve belki de gelecekteki yeni tedavi hedeflerine ışık tutacağını umuyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

TANIM VE TARİHÇE

Obsesyonlar istenmeden akla gelen, kişiyi rahatsız eden, bireyin iradesi ile uzaklaştıramadığı, inatçı biçimde tekrarlayan, benliğe yabancı (ego-distonik) düşünceler, dürtüler ya da hayallerdir. Kompulsiyonlar ise haz amacı olmayan, çoğu zaman obsesyonların yarattığı kaygıyı azaltmayı amaçlayan ya da korkulan sonuçları engellemek için yapılan davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir.

Tipik obsesyonlar arasında bulaşma, kendine ya da başkasına zarar verme düşünceleri, cinsel-dini içerikli obsesyonlar, simetri-sayma-sıralama obsesyonları, biriktirme-istifleme obsesyonları sayılabilir. Obsesyonlar çoğu zaman hastanın düşünce/değer sistemi ile çelişen özellikler taşır. Örneğin çocuğunu seven birinin ona zarar vereceğinden korkması ya da dindar birinin aklına tanrıya küfür etme isteğinin gelmesi gibi. Kompulsiyonlar, ritüeller olarak bilinir ve tekrar tekrar yapılan görünür davranışları ya da dışardan fark edilmeyen zihinsel eylemleri kapsar.

Hastaların çoğunda hem obsesyon hem de kompulsiyon bir arada bulunur. Yalnızca obsesyonlarla gittiği düşünülen hastalar incelendiğinde, çoğunda obsesyonlarının yarattığı anksiyeteden kurtulmak için yaptıkları zihinsel eylemlerin bulunduğu görülmüştür (22)

Obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı insanlık tarihi kadar eskidir. Çok eski din kitaplarında buna işaret eden davranış örnekleri bulunmaktadır. Dinsel ve büyüsel törenlerin kaynağında büyük oranda obsesif-kompulsif nevrozdakine benzer savunma düzeneklerinin işlediği düşünülmektedir (23). Edebiyat eserlerinde de Shakespeare'in Lady Machbeth karakterinde tanımladığı gibi obsesif-kompulsif belirtilere rastlanmaktadır. Machbeth kocasını öldürdükten sonra duyduğu suçluluk duygularını sürekli ellerini yıkayarak gidermeye çalışmakta, ellerinin pis olduğu düşüncesini kafasından atamamaktadır.

Tıp literatüründe obsesyonlar ilk olarak 1838 yılında Esquirol tarafından "Mental Hastalıklar" adlı yapıtında incelenmiş ve mental durumu normal kişilerin istemsiz, önlenemez ve dürtüsel aktivitesi olarak tanımlanmıştır. Belirtileri bir çeşit "dürtü monomanisi" olarak tanımlaması OKB için yeni bir çığır açmıştır.

1866 yılında Morel, farklı bir açılım getirmiş ve bozukluğu otonom sinir sisteminin karmaşık bir görünümü olarak açıklamaya çalışmıştır. "Delire Emotif" olarak adlandırdığı bu durumu psikozdan çok nevroz kavramı içinde değerlendirmiş ve klasik kullanımı dışında ilk defa içgörünün olduğu bir durum için kullanmıştır. Daha sonraları Carl Frederich Westphal de obsesyonun hastanın iradesi dışında ortaya çıkan düşünceler olduğunu söylemiştir.

1900'lü yılların başında P. Janet klinik tabloyu takıntılı, saplantılı düşünceler (obsesyon), tepkiler-ataklar (kompulsiyon) ve fobiler üçlüsü olarak "psikastenî" yani ruhsal zayıflık çerçevesi içinde ele almıştır (24).

Freud ise obsesif kompulsif nevrozu fobik nevrozdan ayrı olarak ele almış ve obsesyonların agresif ve cinsel dürtülerden kaynaklandığını belirtmiştir. Bu dürtülerin yarattığı anksiyetenin gerileme ve karşıt tepki kurma gibi savunma mekanizmaları ile giderilmeye çalışıldığını ileri sürmüştür (25).

Daha sonraları Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (American Psychiatric Association, APA) 1952 de yayınlamış olduğu Ruh Hastalıkları I.Tanı ve İstatistik Kılavuzunda (DSM- I) Obsesif-Kompulsif Reaksiyon; 1968'de DSM-

II'de Obsesif-Kompulsif Nevroz ve 1978'de DSM- III'de Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) olarak söz edilmiştir.

Günümüzde ise OKB tanısı koymada APA'nın yayınladığı DSM-IV-TR ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı International Classification of Disease (ICD-10) sınıflaması kullanılmaktadır. DSM-IV-TR'de OKB, anksiyete bozuklukları içerisinde yer almaktadır. Obsesyonlarla anksiyetenin ortaya çıkması, kompulsiyonlarla anksiyetenin giderilmeye çalışılması bu sınıflamayı doğrulamaktadır.

DSM-IV-TR'ye göre OKB Tanı Kriterleri (26):

A. Obsesyonlar ve kompulsiyonlar vardır:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3) ve (4) ile tanımlanır:

- (1) Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.
- (2) Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.
- (3) Kişi bu düşünceleri, dürtüleri ya da düşlemlerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışır.
- (4) Kişi, obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

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

- (1) Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulaması gereken kurallara göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örn. el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örn. dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma)
- (2) Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan

korunmaya yöneliktir; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

- B. Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder. Not: bu çocuklar için geçerli değildir.
- C. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (günde 1 saatten daha fazla zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini ya da olağan toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozar.
- D. Başka bir eksen 1 bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; hipokondriyazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da majör depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geniş getirircesine düşünme).
- E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç ya da tedavide kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Varsa belirtiniz:

İç görüsü az olan: O sıradaki dönem sırasında çoğu zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmiyorsa.

ICD-10 OKB tanı ölçütleri(27):

Kesin tanı koyabilmek için, obsesyonlar ve kompulsiyonlar üst üste en az 2 hafta süre ile çoğu günler bulunmalı ve sıkıntı verici, günlük aktiviteleri aksatıcı nitelikte olmalıdır. Obsesyonlar aşağıda belirtilen niteliklere sahip olmalıdır:

(1) kişinin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanırlar

- (2) bu düşüncelerden ya da hareketlerden en az birine kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ya da hareketler olabilir.
- (3) Kompulsiyonlar haz verici olmamalıdır. Yalnızca gerginlik ya da bunaltının giderilmesi söz konusudur.
- (4) Düşünceler imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

ICD-10'da obsesif kompulsif belirtilerin 5 tipi tanımlanmıştır:

- (a) obsesyonel düşünceler ya da ruminasyonların baskın olduğu tip
- (b) kompulsif hareketlerin baskın olduğu tip
- (c) obsesyonel düşüncelerin ve hareketlerin birlikte bulunduğu karışık tip
- (d) başka obsesif kompulsif bozukluklar
- (e) obsesif kompulsif bozukluk, belirlenmemiş

KLİNİK ÖZELLİKLER

Pek çok görüngüsel çalışmada kirlenme-bulaşma içerikli obsesyonlar %45-55 sıklık oranı ile en sık görülen obsesyonlardır (28). Hasta sürekli kirlendiği düşüncesi ile anksiyete düzeyini yükseltmekte ve bir şeyleri temizleme ihtiyacı duymaktadır. Bulaşmasından en çok korkulan maddeler arasında kir, mikrop, meni, idrar, dışkı ve benzerleri bulunmaktadır. Bulaştı düşüncesinin oluşturduğu bunaltı, yıkama kompulsiyonu ile giderilmeye çalışılır (29). En sık yıkanan bölge ellerdir. Ama pek çok vücut bölgesi ya da eşya temizlenmesi gereken nesne olarak algılanabilir. Bu çoğunlukla anlamsız ve aşırıdır. Örneğin hastanın hastaneye geldikten sonra eve gittiğinde çantasını çamaşır suyu ile temizlemeye çalışması gibi. Bazen yıkamak yeterli olmayıp belli sayılarda yıkama yapılabilir. Hastanın bununla uğraşırken yaşadığı zaman kaybı diğer günlük işlerini yapmasını önemli ölçüde aksatabilir. Zamanla bu obsesyonların oluşturduğu kaçınma davranışı hastanın kliniğine eklenir ve günlük etkinliklerin daha da bozulmasına katkıda bulunur.

Bulaşma obsesyonunu ikinci sıklıkta %34-42'lik oranı ile kuşku, daha sonra sıklık sırasına göre simetri, bedensel, saldırganlık, cinsel, dinsel obsesyonlar izlemektedir. En sık görülen kompulsiyonlar ise yine sıklık sırasına göre kontrol etme, yıkama-temizleme, sorma-anlatma ya da dua etme, simetri-düzen, sayma, biriktirme kompulsiyonlarıdır (8).

Kuşku obsesyonları genelde emin olamama şeklinde kendisini gösterir ve kontrol kompulsiyonu ile sonuçlanır. Elektriğin, doğalgazın ya da kapının kapatılıp kapatılmadığından emin olunamaz. Bu emin olamama hali kişide kaygı düzeyinin yükselmesine neden olur. Kaygıyı azaltmak için yapılan kontroller kişinin saatlerinin harcanmasına neden olarak günlük etkinliklerde bozulmayla sonuçlanır.

Saldırganlık obsesyonları kendisine, yakınlarına ya da başkalarına zarar verebileceği düşüncelerinin sık sık ve uygunsuz şekilde akla gelmesi şeklindedir. Kişinin bu obsesyonundan dolayı çocuğuyla yalnız kalamaması ya da kesici-delici aletlerin bulunduğu bir ortamda bulunamaması şeklinde kendisini gösterebilir. Cinsel içerikli obsesyonlarda kişinin zihnini yine yakınları ile olan ya da başka uygunsuz cinsel temalı düşünceler meşgul eder ve belirgin sıkıntıya neden olur.

Saldırgan, cinsel ve dini içerikli obsesyonlar yoğun suçluluk duyguları ve sonrasında majör depresyonla bir arada sık bulunur (29).

OKB'nin fenomenolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar sosyokültürel etmenlerin etkisi ile farklı sonuçlar göstermektedir. Örneğin Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada dini içerikli obsesyonlar %50 oranında bulunurken, İngiliz ve Hindu hasta serilerinde bu oran düşüktür (30).

Ülkemizin farklı yörelerinde yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Gülseren ve arkadaşlarının İzmir'de yaptıkları bir çalışmada (31) dini içerikli obsesyonlar yaygın bulunmazken, Tezcan ve arkadaşlarının Elazığ'da yaptıkları çalışmada (32) bu oran daha yüksek bulunmuştur.

EPİDEMİYOLOJİ

Daha önceleri nadir görülen bir hastalık olduğu düşünölen OKB'nin psikiyatri kliniklerindeki kayıtları gerçek oranları yansıtmamaktadır. Bunun nedenleri arasında hastaların damgalanmaktan korktukları için başvurmamaları, bir kısmında ise belirti ve bulguların kişilik özelliği gibi kabul edilmesi sayılabilir. Bir grup hasta ise semptomların doğurduğu sonuçlar nedeni ile psikiyatri dışı kliniklere başvurmaktadır (örn. ellerini sık sık yıkamaktan dermatit olan bir hastanın dermatoloji kliniğine başvurması gibi). Bu nedenle araştırmacılar bozukluğun genel nüfusta zannedilenden daha sık olduğu kanaatini taşımaktadır (33).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan ulusal epidemiyolojik tarama çalışması (Epidemiologic Catchment Area= ECA) sonuçlarına göre OKB'nin toplumda yaşam boyu yaygınlığı %2-3 arasında saptanmıştır (34). Bu ölkelerde majör depresyon, fobiler ve madde kullanımından sonra dördüncü sıklıkta bir bozukluk olduğu görölmüştür. A.B.D. araştırmaları erkek ve kadın arasında sıklık açısından bir fark olmadığını göstermektedir (35). Ölkemizde ise Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre kadınlarda hastalık oranı erkeklere göre 3 kat daha sık bulunmuştur (36).

OKB genellikle genç yaşlarda başlar. Çoğu çalışmada ortalama başlangıç yaşı 18-25 arası saptanmıştır. Çocukluk yaşlarında başlayan OKB vakaları da bildirilmiştir. Bazı yazarlar hastalığın %80 oranında çocukluk çağında başladığını öne sürmektedir (37). Çocukluk çağı OKB vakaları erkeklerde 3-4 kat daha fazladır. Erişkinlerde de hastalığın erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başladığı görölür (9). Hastalık erken yaşta başladığında erkek cinsiyetinin ağırlıklı olduğu, trikotillomani ve tik bozuklukları ile daha fazla birlikte olduğu, ailesel geçişin daha sık göröldüğü, tedaviye yanıtın daha kötü olduğu, simetri-düzenleme obsesyon ve kompulsiyonunun daha fazla göröldüğü saptanmıştır (8, 38). OKB'nin daha geç yaşlarda başlayan formları da vardır. Belirtileri geç başlangıç gösteren hastalarda organik etyolojinin dışlanması gerekir.

OKB diğer psikiyatrik hastalıklarla sık birlikteliği bulunan bir bozukluktur. En sık birlikte bulunan hastalık %67'lik oranı ile majör depresyondur. Sıklık sırasına göre diğer psikiyatrik hastalıklarla birlikteliği ise basit fobi için %22, sosyal fobi için %18, yeme bozukluğu için %17, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı için %14, panik bozukluk için %12 ve Tourette sendromu için %7 olarak bildirilmiştir (8). OKB ve eksen II komorbiditesi üzerine yapılan çalışmalar, sanılanın aksine, OKB ve obsesif kompulsif kişilik bozukluğu birlikteliğinin sık olmadığını ortaya koymuştur. En sık birliktelik gösteren kişilik bozuklukları, bağımlı ve kaçınan kişilik bozuklukları olarak saptanmıştır (39).

GİDİŞ VE SONLANIŞ

OKB genellikle sinsi başlangıç gösterir. Tetikleyici olaylara sık rastlanmaz. Genellikle kronik ve inatçı bir hastalıktır. Hastalar kendini saklama eğiliminde olduklarından belirtilerin başlaması ile doktora başvuru arasındaki süre uzar. Araya depresyon gibi başka bir ek tanı girerse daha erken başvurular görülebilir. Bozukluk bazen dalgalanmalar, bazen de süreğen bir gidiş izler. Çalışmalar OKB belirtilerinin 1 yıl içinde %60-70 düzeldiğini göstermiştir (40). Yani hastalık tedavi edilmeden de semptomların şiddeti artıp azalabilmektedir.

Hastaların %20-30'unda belirgin klinik düzelme, %40-50 hastada orta düzeyde düzelme, %20-40 hastada ise belirtilerde değişiklik olmaması ya da kötüleşme gözlenmektedir (41).

OKB'nin kötü gidiş göstergeleri arasında hastalığın çocukluk çağında başlangıç göstermesi, hastanede yatışa ihtiyaç duyulması, majör depresyonla birlikte bulunması, kişilik bozukluğu komorbiditesi, sanrı, varsanı ya da aşırı değerlenmiş fikirlerin varlığı sayılabilir (41).

ETYOLOJİ

PSİKODİNAMİK YAKLAŞIM

Freud, OKB hastalarını inceleyerek bu bozukluğun oluşumunda temel rol oynayan mekanizmayı gerileme (regresyon) olarak tanımlamıştır. Ödipal döneme ait dürtü ve isteklerin yarattığı anksiyeteden kaçınmak için anal döneme geri dönülmektedir. Bu anal dönemdeki dürtülerin bilinçdışında etkinliğini sürdürdüğü anlamına gelir. Anal dönemin en belirgin özelliği karşıt değerliliktir (ambivalans). Kişi her eylemin bir olumlu ve bir olumsuz yanı arasında bocalar. OKB'de de her istek, düşünce ve eylemin bir olumlu bir olumsuz yanı vardır (23).

Yetişkin çağda birey anal dönemden kalma cinsel ve saldırgan dürtülere karşı kendisini özel savunma düzenekleri ile korumaya çalışır. Kurama göre kişiler bu dürtülerin yarattığı anksiyete ile baş etmek için yalıtma (izolasyon), yapma-bozma (undoing), karşıt tepki kurma (reaksiyon-formasyon) ve yer değiştirme (deplasman) gibi savunma düzeneklerini kullanır (29). Obsesif kompulsif belirtilerin şeklini belirleyen de bu savunma mekanizmalarıdır.

Yalıtma tam olarak gerçekleştiğinde, duygu bilinç dışına itilir. Hasta bu şekilde duygudan arındırılmış düşüncenin bilinç düzeyinde farkına varmaktadır. Yapma-bozma mekanizması ise dürtünün denetimi ve anksiyetenin yatıştırılmasını amaçlar. Yapılan bir eylem ya da düşünce bir ikincisi ile iptal edilmekte ve böylece sanki hiç yapılmamış sayılmaktadır. Diğer bir savunma mekanizması olan karşıt tepki kurmada kişiler bir dürtünün yarattığı tehdit karşısında kişilik yapısını, davranışlarını sürekli biçimde değiştirerek tehlikeye hazırlıklı bir tutum benimser. Dürtünün tam tersi bir davranış sergilerler. Yine bazı kaynaklarca obsesif kompulsif belirtilerin oluşmasında rol oynayan diğer bir mekanizma yer değiştirmedir. Burada dürtü ve duygunun asıl nesneden başka bir nesneye yönlendirilmesi söz konusudur. Örneğin saldırgan acımasız dürtülerinden dolayı kendisini kirli olarak algılayan birinin, bu ruhsal kirlilik duygusunu bedensel kirliliğe dönüştürerek sürekli ellerini yıkaması gibi (42, 23).

BİLİŞSEL-DAVRANIŞÇI ETKENLER

Bilişsel-davranışçı kurama göre OKB'nin oluşumunda iki basamaklı öğrenme kuramı geçerlidir. Bu kurama göre klasik koşullanma yolu ile öğrenilen korku, kaçınma davranışları (edimsel koşullanma) ile artarak pekişir ve devamlılık kazanır. Klasik koşullanma ilkelerine göre aslında korkutucu olmayan koşulsuz uyarın gerçekten korkutucu olabilen koşullu uyarınla birlikte algılandığında ilk uyarın nötral özelliğini kaybeder ve rahatsız edici bir uyarın özelliği kazanır. Edimsel koşullanmada ise kaçınma davranışının o an için anksiyetesini azalttığını gören kişi, kaçınma davranışı sayesinde ödülleniş olur. Böylece kaçınmalar pozitif pekiştireç gibi işlev görerek davranışın devamını sağlar. Bu ikili öğrenme modeli bilişsel-davranışçı terapinin de temelini oluşturur.

Yine OKB hastalarında belirtilerin süreğenleşmesinde rolü olan, sık rastlanan bilişsel çarpıtmalar vardır. En sık görülenler; hep ya da hiç biçiminde düşünme, aşırı kontrol ve mükemmeliyetçilik, büyüsel düşünce, düşünce ile eylemin kaynaşması ("bir şeyi düşünmekle yapmak aynı şeydir" gibi), düşüncelere aşırı değer verme, belirsizliğe tahammülsüzlük, felaketleştirme ve aşırı sorumluluktur ("bir şeyi önleyememek ona neden olmakla aynıdır" gibi) (43).

GENETİK FAKTÖRLER

OKB'de kalıtsal geçişin üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır. Hastalığın genetik temeline ilişkin kesin sonuçlar bulunmamakla birlikte özellikle son zamanlarda tasarlanan, spesifik genler üzerine yapılan çalışmalarla elimizdeki veriler artmaktadır.

OKB'nin genetiği ile ilgili ilk çalışmalar aile ve ikiz çalışmalarını kapsar. Bu çalışmalar da özellikle erken başlangıçlı ve tik bozukluğunun eşlik ettiği vakalarda ailesel geçişin varlığı tespit edilmiştir (44, 45). Pauls ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise OKB'li hastaların birinci derece

akrabalarında %18.2 oranında OKB saptandığı bildirilmiştir (45). Bir başka çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre hastaların birinci derece yakınlarında hastalanma oranı 5 kat daha yüksek bulunmuş ve yine aynı çalışmada obsesyonların daha yüksek ailesel geçiş gösterdiğinden ve erken başlangıç ile ailesel geçiş oranının arttığından bahsedilmiştir (46).

Yapılan ikiz çalışmalarında ise tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %87, çift yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %47 olarak bulunmuştur (47).

Yığılma (segregasyon) çalışmaları ise Tourette Sendromu ile OKB arasında ilişki olduğunu göstermiştir (48). Ayrıca yine OKB'li hastaların yakınlarında Tourette sendromu ve tik bozukluğu, hasta olmayanların birinci derece yakınlarına göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (45).

Tüm bu çalışmalar OKB'de genetik geçişin olabileceğine dair fikir sağlamakla birlikte bu gen bölgesinin ne olduğu ya da nasıl geçtiği konusunda yeterli açıklama getirmemektedir. Daha ileri modeller olarak segregasyon analizleri ya da moleküler genetik çalışmalarda çelişkili sonuçlara karşın, muhtemelen baskın olan ve kadınlarda daha kuvvetli bir majör gen bölgesi şeklinde bir geçiş modeli olabileceği öne sürülmüştür (48).

NÖROİMMÜNOLOJİ

OKB ile Tourette Sendromunun yakın ilişkisinin olması (44), hastalığın patogenezinde bazal gangliyonların rol oynadığı şüphesini doğurmuştur. Yine bazal gangliyonları tutan Sydenham koresi vakalarında OKB'nin görülmesi (49) bu görüşü desteklemektedir. Sydenham koresi, romatizmal ateşin komplikasyonu olup, puberte öncesi çocuklarda A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonlardan sonra santral sinir sistemindeki nöronlara karşı otoimmün cevabın geliştiği bir hastalıktır. Swedo ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben OKB ve Tourette sendromunun başladığı bildirilmiştir (50). OKB'li çocuklarda da yine

aynı enfeksiyonun semptomlarda alevlenmeye yol açtığı 1993 yılında Leonard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada belirlenmiştir (51). Tüm bu bulgulardan yola çıkarak 1994 yılında bu alt grup Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS) olarak tanımlanmıştır. Temel özelliği semptomların alevlendiği dönemlerde antistreptokokal antikorların artması, boğaz kültüründe üreme olması, düzelme dönemlerinde ise enfeksiyona ait bulgunun olmamasıdır (52).

Enfeksiyon sırasında oluşan otoantikorlar bazal ganglionlardaki hücrelerle çapraz reaksiyon vererek inflamatuvar bir süreci başlatır ve bazal gangliyonlarda büyümeye yol açar. OKB hastalarında kaudat nukleus, putamen ve globus pallidusun hacim artışları, yüksek antistreptokok otoantikor (ASO) titresini ile bağlantılı bulunmuştur. Tüm bu çalışmalardan, otoimmün hastalıklara yatkınlığı bulunan kişilerde streptokok enfeksiyonu, uygun bağışıklık yanıtı oluşturarak, bazal gangliyonlarda büyüme oluşturduğu sonucu çıkarılabilir. Bu büyümenin OKB belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (53).

NÖROANATOMİ

Daha önceden de bahsedildiği gibi OKB’de silik nörolojik bulguların görülmesi (2,3), özellikle bazal gangliyon hastalıkları (Sydenham koresi, Huntington, Tourette sendromu gibi) ile birlikteliği (6) araştırmaları OKB’nin nöroanatomik modeli üzerine yoğunlaştırmıştır. Singulotomi gibi cerrahi yöntemlerin de belirtileri düzeltmesi bunu destekler niteliktedir (7). Bu konudaki araştırmalar fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile manyetik rezonans görüntülemeyi (MRI) kapsar. BT ve MRI bulguları çok tutarlı sonuçlar vermemektedir.

OKB’li hastalarla yapılan BT çalışmalarından birinde ventrikül hacmi artmış olarak bulunmuş (54) ve bundan 4 yıl sonra yapılan bir başka çalışmada da kaudat nükleus hacminin azalmış olduğu bildirilmiştir (55). Her iki çalışma da çocukluk çağında başlayan OKB vakalarında yapılmıştır.

Yetişkin OKB hastalarında yapılan MRI çalışmalarının sonuçları ise daha tutarsızdır. Çalışmalar orbitofrontal korteks, kaudat nukleus ve amigdala ile ilgili anormallikler bildirmekle beraber net sonuçlar elde edilememiştir. Yapılan bir çalışmada kaudat nukleusta artış bildirilmiştir (56). Bir başka çalışmada ise kaudat nukleus hacmi küçük bulunmuştur (57). Ayrıca OKB'li hastalarda bilateral orbitofrontal ve amigdalada volüm azalması olmaktadır (58). Tüm çalışmalara rağmen hasta ve kontroller arasında fark olmadığını belirten MRI çalışmaları da unutulmamalıdır (59). Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmaları ise striatumda azalmış N-asetil-aspartat (NAA) düzeylerine işaret etmektedir (60).

İşlevsel görüntüleme yöntemlerinden pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan çalışmaların bulguları daha tutarlı sonuçlar vermektedir. Bu çalışmaların çoğu orbito frontal korteks, anterior singulat korteks, başta kaudat nukleus olmak üzere bazal gangliyonlar ve talamusta aktivite artışı bildirmektedir (61, 62).

Sonuç olarak bütün bu çalışmaların sonuçlarında vurgulanan OKB hastalarında orbitofrontal korteks-talamus-bazal gangliyon döngüsünde anormallik olduğu yönündedir. Bu döngünün yetersiz çalışması obsesyon ve kompulsyonların oluşmasına neden oluyor gibi görünmektedir.

NÖROKİMYASAL ETKENLER

OKB ve serotonin

Serotonin geri alımını engelleyen ilaçların OKB belirtilerine iyi gelmesi, dikkatleri OKB'de serotonin hipotezi üzerine yoğunlaştırmıştır. Özellikle klomipramin gibi trisiklik bir antidepresanın OKB belirtilerine iyi gelmesi dikkat çekmektedir. Bunun yanında yine bir trisiklik antidepresan olan desipraminle bu iyileşme görülmemektedir (63). Bu fark klomipraminin diğerlerinden farklı olarak serotonin geri alımı üzerine inhibitör etkisine bağlanmaktadır. Bütün bunların sonucunda dikkatler seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) yönelmiştir.

Yine de OKB'de serotoninin azalmış olduğu hipotezi etyolojiyi açıklamada yetersiz kalmaktadır. Hastaların %40-60 kadarı SSRI'a iyi yanıt vermemektedir (64). Bu da sadece serotoninin hastalığın oluşumunu açıklamada yetersiz kaldığını ispatlamaktadır. Serotonin ve diğer nörotransmitterler arasındaki dengenin değişmesi ya da reseptör değişiklikleri etyolojiyi açıklamada daha etkili olabilir (65).

OKB ve serotonin üzerine yapılan diğer çalışmalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeyi yüksek ölçülmüş, tedavi sonrası belirtilerde azalma ile paralel şekilde düşüş olduğu saptanmıştır (66, 67).

Bir serotonin agonisti olan metaklorofenilpiperazin (m CPP) ile OKB'de belirtilerin arttığı gösterilmiştir (68). Fakat bu durum alevlenme öncesinde SSRI verildiği zaman görülmemektedir (69).

Flament ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ise platelet serotonin konsantrasyonunun tedaviye yanıtla ilişkili olabileceğini göstermiştir. Tedavi öncesi yüksek platelet serotonin konsantrasyonu tedaviye iyi yanıt göstergesidir (70).

Tüm bulgular OKB'de serotoninin, patogeneze den tek başına sorumlu olmadığını düşündürmektedir. OKB hastalarının SSRI'lara depresyondakinden daha düşük oranda cevap vermesi (71), triptofan depleksiyonunun depresyonda belirtilerde kötüleşmeye neden olurken, OKB'de değişiklik yapmaması (72), OKB'de SSRI'a yanıt için daha uzun sürenin gerekmesi ve daha yüksek dozlarda cevap alınabilmesi (73) OKB'de depresyondakinden farklı mekanizmaların işe karıştığını düşündürmektedir. Tüm bunlardan yola çıkılarak OKB'de serotonin-dopamin hipotezi ortaya atılmıştır.

OKB ve dopamin

OKB'nin dopamin nöronlarının fazla olduğu bazal gangliyon hasarı ile birlikte görülebilmesi dikkatleri OKB'de dopaminin rolü olabileceği üzerine çekmiştir. Bu tezi destekleyen diğer bulgular ise dopaminerjik ajanlarla semptomların oluşabilmesi ve SSRI'lara antidopaminerjik ajan eklenmesi ile de düzelmesidir. Tek başına antidopaminerjik tedavi etkili değildir. Yalnız dopaminerjik ajanlarla oluşan belirtilerde, OKB'de görülen anksiyete ve egodistonisite görülmemektedir. Bu da egodistonisite için serotoninerjik işlev bozukluğunun gerekli olduğunu düşündürmektedir (52).

Bu konuda yapılan çeşitli hayvan çalışmalarında da özellikle D1 ve D2 reseptörleri üzerinden dopaminin işe karıştığı rapor edilmiştir (74).

OKB ve endokrin sistem

OKB ve hormonlar arasındaki ilişkiyi destekleyen gözlemler OKB belirtilerinin genellikle ergenlik döneminde başlaması ve menstrüel dönemde şiddetlenmesidir. Yine hastalığa postmenapozal dönemde daha sık rastlanmaktadır (9).

OKB'de endokrin sistemde değişimler olduğu rapor edilmiştir. Catapano ve arkadaşları hastalarda kortizol sekresyonunun kontrol grubundan yüksek olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada melatoninin 24 saatlik salınımının kontrol grubuna göre azaldığını rapor edilmiştir. (17). Gehris ve ark. larının yaptığı bir başka çalışmada ise OKB'lu hastalarda tedavi öncesi saptanan yüksek idrar kortizol düzeyinin, tedavi sonrası düştüğü gösterilmiştir (75). Deksametazon Supresyon Testi (DST), birçok psikiyatrik hastalıkta, özellikle de depresyonda çok fazla çalışılmıştır. Sonuçlar çoğunlukla DST sonrası supresyon gözlenmediği yönündedir (76). Günümüzde klinik uygulamalarda kullanımı tartışmalı olmakla beraber, sonuçların anlamlı olduğu çalışmalar özellikle depresyonda bir biyolojik belirteç olabilmesi açısından ümit vericidir. HPA aksın önemli bir göstergesi olan DST, OKB'lu hastalarda da çalışılmıştır.

Depresyonun eşlik etmediği saf OKB hastaları ile yapılan çalışmalarda DST sonrası baskılanma bildirilmiştir (77). Depresyonun eşlik ettiği OKB hastaları ile yapılan bir başka çalışmada ise depresyonun eşlik ettiği hastaların %81.8'inde baskılanmama gözlemlenmiştir (78). Depresyonlu hastalarda DST sonrası baskılanmama olması, sonucun depresyona bağlı olduğunu düşündürmekte ve önceki çalışmalarda gösterilen saf OKB hastalarında DST sonrası baskılanma olduğu sonucunu desteklemektedir. Insel ve ark. ları ise DST'ye cevabın, OKB'un şiddeti ile ilişkili olduğunu, hafif olgularda baskılanma olurken, daha şiddetli olgularda baskılanmama görüldüğünü öne sürmüşlerdir (79). Fakat yapılan çalışmalarda DST sonrası kortizol düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. HPA aksın hiperaktivitesine işaret edecek şekilde DST sonrası kortizolün sekresyon inhibisyonu olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (20).

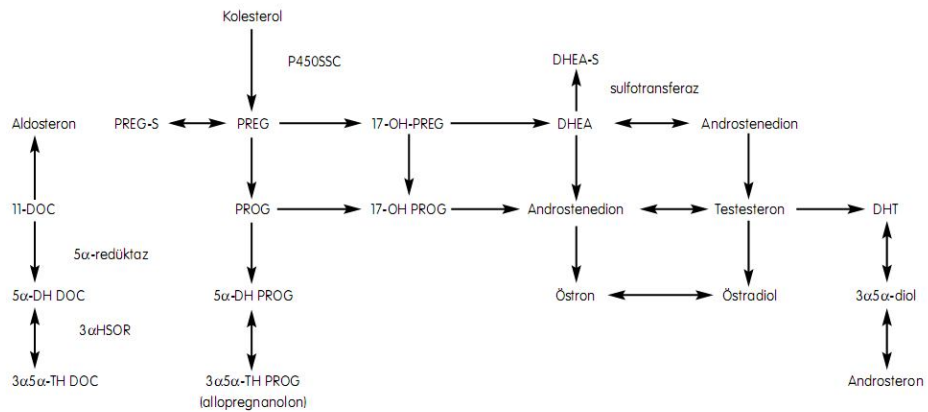
Son yıllarda yapılan çalışmalar OKB'de glutamaterjik sistemin de işe karıştığını düşündürmektedir (80). Leckman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OKB hastalarında BOS'da oksitosin düzeylerinde değişiklikler olduğu saptanmıştır (19). Yine hastalarda BOS arjinin-vazopressin (AVP) düzeyleri belirgin artmıştır (18).

NÖROSTEROİDLER: DAVRANIŞSAL VE PSİKOPATOLOJİK ETKİLERİ

Steroidlerin etkileri doku reseptörleri üzerindeki özgüllüğüne ve konsantrasyonlarına dayanmaktadır. Bu steroidler bazı biyolojik mekanizmaları modüle eder ve vücut homeostazının düzenlenmesinde önemlidir. Santral sinir sistemi lokal olarak bazı steroidleri sentezleyebilir. Bunlar kan beyin bariyerini geçer ve membran reseptör modülasyonu veya genomik mekanizmalar aracılığı ile glial ve nöronal hücre yanıtını kontrol ederler (81). Bu steroidlere 'nöroaktif steroid' adı verilir. Nöroaktif steroidler arasında 3 alfa 5 alfa tetrahydrodeoksikortikosteron (3alfa 5 alfa TH DOC), pregnanolon ve sülfat esteri pregnanolon sülfat, 3 alfa 5 alfa tetrahydroprogesteron (allopregnanolon), DHEA ve DHEA-S sayılabilir (82). Bunlara ek olarak progesteron, testosteron, östradiol gibi steroidler de nörosteroidler arasında sayılmaktadır.

Nörosteroidler yaygın anksiyete bozukluğu (12), PTSTB (13), fobi (14), panik bozukluk (10), depresyon (16) gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta patogeneze dahil olmaktadır. Bunun yanında yeme bozuklukları (83), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DHEB) (84), agresyon (85) ve alkol etkisi (86) gibi durumlarda da rol oynamaktadır. Tüm bu kanıtlar, anksiyete bozukluklarında nörosteroidlerin potansiyel hedef olabileceğini göstermektedir. Nörosteroidlerin bu davranışsal etkileri, GABA reseptörünün allosterik modülasyonu, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin modülasyonu, nöronal plastisite modülasyonu ve genomik etkilerin bütününe bağlanmaktadır (11). Nörosteroidlerden progesteron, pregnanolon ve allopregnanolon GABA-A reseptörlerinin en potent ve selektif pozitif endojen modulatörleridir. Bunun yanında DHEA ve DHEA-S gibi nörosteroidler ise GABA-A'nın zayıf negatif allosterik modulatörleri olarak bilinmektedir (81).

Bütün steroidlerin sentezi kolesterolün pregnanolona enzimatik dönüşümü ile başlar. Bu basamağı sitokrom P450scc enzimi katalizler ve sentezin hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. P450scc enzimi mitokondri iç membranına yerleşmiştir (87) (Şekil 1).



DHEA: dehidroepiandrosteron, DHEA-S: dehidroepiandrosteron sulfat, DHT: dihidrotestosteron, 11-DOC: deoksikortikosteron, 3αHSD: 3α hidroksisteroid oksidoreduktaz, PREG: pregnenolon, PROG: progesteron

Daha sonraki basamaklarda 5 alfa redüktaz ve 3 alfa hidroksisteroid dehidrogenaz (3 alfa HSD) enzimleri, progesteron ve deoksikortikosteronu (DOC) beyinde tetrahidroprogesteron (THP) ve tetrahidroksideoksikortikosterona (THDOC) çevirir (88). Kurbağa

hipotalamusunda yapılan bir çalışma, GABA-A reseptör aktivasyonunun, 5 alfa redüktaz ve 3 alfa HSD enzimlerinin aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (89). GABA'nın kendisinin ya da reseptörünün, nörosteroidlerin yapım aşamasında kullanılan enzimlerin aktivitesini baskılaması yanında, nöroaktif steroidler de GABA-A reseptör kompleksi ile etkileşerek kendi yapımlarını düzenleyebilirler (89).

GABA reseptör kompleksinin etki mekanizmasına aracılık etmesi yanında, steroid modülasyonu için glutamat reseptör ailesinden NMDA, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isokszolepropionicasid (AMPA) ve kainat reseptörleri de hedef olmaktadır (90). Pregnanolon sülfat ve 11 B estradiol, NMDA reseptörlerinin negatif modulatörüdür. Pregnenolon sülfat ve DHEA ise NMDA reseptörünün pozitif modulatörüdür (91). AMPA ve kainat reseptörü için ise pregnenolon sülfat negatif modulatördür (91).

HPA işlevinin araştırılması psikoendokrinolojinin araştırma alanının merkezi konumunda yer almaktadır. CRH, ACTH ve kortizol hormonları strese yanıt olarak yükselir ve homeostazisin sürdürülmesinde görev yapar. Kronik strese maruz kalma hipotalamusda CRH ve arjinin vazopressin (AVP) yoğunluklarında artışa neden olur. CRH salgılanması lokus seruleus noradrenerjik halkasının eşzamanlı aktivasyonu ile sonuçlanır. Aksine ACTH akut strese artar fakat kronik strese maruz kalma durumlarında zaman içinde azalır. HPA işlevindeki değişiklikler başlıca duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluğu ile birlikte (92).

Hipotalamik-hipofizer-gonadal ekseninde ise gonadal hormonlar (progesteron, androstenedion, testosteron) esas olarak overler ve testisler tarafından salınan steroidler olmakla birlikte androjenlerin önemli bir miktarı adrenal korteksten de köken alır. Prostat bezi ve yağ dokusu da dihidrotestosteronun sentezlenmesi ve depolanmasında görev alırlar (92).

Testosteron: Androjenik (erkek gonad gelişimin arttırıcı) ve anabolik (lineer beden büyümesi ve somatik gelişimi arttırıcı) işlevlere sahip birincil

androjenik steroiddir. AVP sentezi ve ACTH salınması üzerine düzenleyici etkileri de vardır. Normal deneklere anabolik-androjenik steroid verilerek yapılan bir çalışmada irritabilite, mizaç dalgalanmaları, şiddet duygusu, öfke, hostilite gibi duygular ve öfori, atılmış enerji, cinsel uyarılma gibi belirtiler bildirilmiştir. Ayrıca testosteron düzeyleri, yapılan çalışmalarda, bulimiya nervozalı hastalarda yüksek (15), depresyon ve distimide ise düşük bulunmuştur (93).

DHEA: DHEA ve DHEA-S, ACTH'ya cevap olarak salınan adrenal androjenlerdir ve dolaşan kanda en çok bulunan steroidlerdir. DHEA aynı zamanda beyinde insitu olarak sentezlenen bir nörosteroiddir. Yaşla beraber istikrarlı biçimde azalır. İnsan gestasyonu sırasında DHEA-S adrenal bezin fetal zonu tarafından yüksek konsantrasyonda salınır. Doğumdan sonra ilk 6 ayda DHEA-S konsantrasyonu düşüş gösterir. Hem kızlarda hem erkeklerde 6-7 yaşlarında adrenarş başlayana kadar düşük kalır. Bu noktada DHEA-S'in sentez ve sekresyonu adrenal korteksin zona retikularis tabakası tarafından yapılır ve dolaşımda konsantrasyonu artmaya başlar. Yetişkinlerde de zona retikularis tarafından yapılmaya devam eder. DHEA aynı zamanda over ve testislerden de salınır. 20'li yaşlarda kanda ki konsantrasyonu pik yapar ve bu yaştan sonra hem kadın hem erkeklerde yaş ile beraber kademeli düşüş gösterir (94). Hayvan ve insan çalışmaları DHEA ve DHEA-S'in depresyonda (16), distimik bozuklukta (93), anksiyete bozukluklarında (88), yeme davranışında (83), panik bozuklukta (10) işe karıştığını düşündürmektedir. Çalışmalar bu etkilerin, onun östrojen ya da testosterona dönüşmesinin, antiglukokortikoid etkilerinin ya da GABA-A, NMDA ve sigma reseptörleri üzerine doğrudan etkilerinin sonucunda oluştuğunu telkin etmektedir. Antiglukokortikoid etkisi olduğu için, strese uyum yanıtının anlaşılmasında esas olarak kortizolün DHEA'ya oranının önemli olduğu düşünülebilir (92).

Progesteron: Bir primer progestin olan progesteron overin korpus luteumu tarafından üretilir. Kendisi anksiyojenik ise de metabolitleri (allopregnanolon ve pregnanolon) GABA-A agonistik etkileri nedeni ile anksiyolitik ve hipnotik özellikler gösterir. Özellikle premenstrüel sendromda ki belirtilerin oluşmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir (92).

Pregnanolon ve allopregnanolon: GABA-A, NMDA, sigma-1, 5-HT3, nikotinic, kainat, oksitosin ve glisin reseptörlerinin aktivitesini modüle ederler. Pregnanolon beyinde kolesterolden üretilen ve kendisinden sonra gelen bütün steroidlere metabolize edilen bir nörosteroiddir. Pregnanolon-sülfat bir eksitatör nörosteroiddir ve GABA üzerine inhibitör etkisi vardır. Allopregnanolon ise yüksek konsantrasyonda bulunur ve GABA agonisti gibi çalışır (81, 91).

Literatürde nörosteroid-OKB ilişkisini değerlendiren sadece iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde, tek bir OKB hastası ve 15 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiş ve 24 saatlik DHEA, DHEA-S ve kortizol düzeyleri kaydedilmiştir. Serum DHEA ve DHEA-S değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (21). Yapılan diğer çalışma ise hayvan çalışmasıdır. Hayvanlarda 'mermer kazma davranışı' OKB olarak kabul edilmiş ve allopregnanolonun hayvanlardaki 'mermer kazma davranışını' inhibe ettiği bulunmuştur. Bu etki fluoksetininkine benzerdir. DHEA ve DHEA-S düzeyleri ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Allopregnanolon tarafından azaltılan mermer kazma davranışı, DHEA-S tarafından artırılmıştır. Bu çalışma nörosteroidlerin kompulsif davranışı etkileyebileceğini gösteren ilk rapor olarak belirtilmektedir (11).

Bütün bu bulgular birlikte düşünüldüğünde OKB'de nörosteroid düzeylerinin araştırılması hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle daha geniş bir örneklem grubunda OKB-nörosteroid ilişkisini araştırmak için bu çalışmayı planladık. Elde edilecek verilerin hastalığın etyopatogenezinin aydınlatılmasına ve belki de ileride yeni tedavi hedeflerine yönelik yapılacak çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

3.DENEKLER VE YÖNTEM

DENEKLER

Bu çalışmaya 18-65 yaş arası, Şubat 2010-Ağustos 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran, DSM-IV-TR (20) tanı kriterlerine göre OKB tanısı alan 30 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tanı SCID-1/CV (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR/ Clinical Version) ile görüşme yapılarak bir psikiyatri kıdemli asistanı ve bir psikiyatri uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak kondu.

Hasta grubunda majör sistemik hastalık, endokrin patoloji, nörolojik hastalık, kafa travması geçirmiş olmak, alkol/madde bağımlılığı, Elektrokonvulsif tedavi (EKT) uygulanmış olması, geçmişte ya da görüşme sırasında şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olması, manik ya da hipomanik epizod geçiriyor olmak, zeka geriliği, gebelik ya da emzirme döneminde olmak, oral kontraseptif kullanıyor olmak dışlama kriteri olarak belirlendi. Çalışmaya dahil olan kadın hasta ve kontrollerden menstrüel periyodun midluteal fazında kan örnekleri toplandı.

Kontrol grubu, daha önce ya da şu anda herhangi bir psikiyatrik, nörolojik, sistemik, endokrin hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, madde/alkol bağımlılığı olmayan, gebe ya da emzirme döneminde olmayan, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Araştırma protokolü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı. Çalışma 'Helsinki İnsan Hakları Sözleşmesi-2001 versiyonu' ve 'İyi Klinik Uygulamalar' prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Hastalara planlanan çalışmanın amaçları ve yapılış şekli anlatılarak yazılı onamları alındı (ek 1).

YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Polikliniğe başvuran hastalardan obsesif belirtileri olanlarla SCID-1/CV ile görüşme yapılarak, DSM-4-TR'ye göre tanı konuldu. Daha sonra hastalara Hamilton Depresyon, Hamilton Anksiyete Skalası ve Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon ölçekleri uygulandı. Hastalardan sabah 09:00-10:00 arasında, 12 saatlik açlık ve 30 dakikalık dinlenme sonrası progesteron, pregnanolon, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), kortizol ve testosteron için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 4000 devirde santrifüj edilerek tüplere ayrıldı ve -70 C'de saklandı. Toplanan bu serum örnekleriyle bekleme süresi iki ayı geçmemek üzere hormonal analiz yapıldı.

Biyokimyasal yöntem:

Elde edilen serumlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında analiz edildi. Progesteron, total testosteron, kortizol ve DHEA-S, Simens marka kit, immulite 2000 model hormon analizör cihazında çalışıldı. Yöntem olarak immünoassey yöntemlerden kemilüminesans kullanıldı. DHEA-S için dönüşüm faktörü $\mu\text{g/dL} \times 0.02714 \rightarrow \mu\text{mol/L}$, kalibrasyon aralığı 15-1.000 $\mu\text{g/dL}$ (0,41-27 $\mu\text{mol/L}$), analitik duyarlılık 3 $\mu\text{g/dL}$ (0.08 $\mu\text{mol/L}$); progesteron için dönüşüm faktörü $\text{ng/mL} \times 3.18 \rightarrow \text{nmol/L}$, kalibrasyon aralığı 0.2-40 ng/mL (0.6-127 nmol/L), analitik duyarlılık 0,1 ng/mL (0.3 nmol/L); kortizol için dönüşüm faktörü $\mu\text{g/dL} \times 27.59 \rightarrow \mu\text{mol/L}$, kalibrasyon aralığı 1-50 $\mu\text{g/dL}$ (28-1.380 $\mu\text{mol/L}$), analitik duyarlılık 0.20 $\mu\text{g/dL}$ (5,5 $\mu\text{mol/L}$); testosteron için

dönüşüm faktörü ng/mLx0.03467→nmol/L, kalibrasyon aralığı 20-1.600 ng/mL (0.7-55 nmol/L), analitik duyarlılık 15 ng/mL (0.5 nmol/L) idi.

Pregnanolon ve DHEA, DRG marka kit (DRG Instruments GmbH, Germany), Elisa yöntemi ile çalışıldı. (Simens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Lanberis, Gwynedd LLSS 4EL, United Kingdom).

Kullanılan Ölçekler:

Hasta Bilgi Formu: Hastalara ait sosyodemografik verileri ve hastalığın başlangıcı ve süresi ile ilgili bilgileri toplamaya yarayan tarafımızca hazırlanan bir formdur (ek 2).

SCID-I/CV: DSM-IV-TR'ye göre eksen-1 bozuklukların tanısını koymak için görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir görüşme aracıdır. Toplam DSM-IV eksen-1 ruhsal bozukluklarından 38'ini tanı ölçütleri ile 10'unu ise tanı ölçütleri olmadan araştırmaktadır. First ve arkadaşları (95) tarafından geliştirilmiş bu tanı aracı dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, Türkiye'de de geçerlilik ve güvenilirlik araştırması yapılmıştır (96).

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D): Hekimlerin hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (97). Son bir hafta içerisinde yaşantılanan depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok depresyonun melankolik ve fiziksel belirtileri üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir (98). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından da test edilmiştir (99) (ek 3).

Hamilton anksiyete ölçeği (HAM-A): Deneklerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirler ve Şiddet deđiŐimini ölçer. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan toplam 14 soru içermektedir. Son 72 saat içindeki anksiyete düzeyini değerlendirmek üzere kullanılır. Her maddeden elde edilen puan toplanarak toplam puan elde edilir. Her maddenin puanı , 0–4 arasında, ölçeğin toplam puanı ise 0–56 arasında değerlemektedir (100) (ek 4).

Yale–Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ): Bu ölçek, obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda görölen belirtilerin özelliğini ve ağırlığını derecelendirmek amacıyla Goodman ve Rasmussen tarafından 1989’ da geliŐtirilmiŐtir (101). Değerlendirmede hasta bildirim esas alınmaktaysa da puanlama görüŐmeyi yapan kişinin klinik kararına dayanmaktadır. Toplam 19 maddeden oluşan ölçekte değerlendirmeye ilk 10 maddenin puanı dâhil edilir. Diğer dokuzu da kaçınma, içgörü, global etkilenim, global düzelme konusunda bilgiler verir. 1–5. sorular obsesyonlara ait değerlendirmeler yaparken, 6–10. sorular kompulsiyonlar hakkında değerlendirmeler yapar. Toplam puan 0–40 arasında değerlemektedir (ek 5).

İstatistiksel yöntem:

DeđerŐkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy, kilo gibi demografik özellikler açısından fark olup olmadığı bağımsız örneklerde t-testi ile karşılaştırıldı. Cinsiyet açısından gruplar arasında fark olup olmadığını araştırmak için Yates düzeltilmiş Ki-kare testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet farkı gözetmeden yapılan nörosteroidlerin incelendiği analizlerde bağımsız örneklerde t-testi kullanıldı. Gruplar dürtü kontrol bozukluğu olanlar, dürtü kontrol bozukluğu olmayanlar ve kontroller olarak 3 gruba ayrılarak tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, varyanslar homojen olmadığından ($p=0.003$, Levene testi) çoklu karşılaştırmalar Tamhane T2 testi ile yapıldı.

Gruplar depresyonu olanlar, depresyonu olmayanlar ve kontroller olarak 3 gruba ayrıldı. Nörosteroidler açısından gruplar arasında fark olup olmadığı;

normal dağılım gösteren Kortizol ve DHEA-S için tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyen DHEA, Testosteron, progesteron ve pregnanolon için Kruskal Wallis H testi ile incelendi. Tek yönlü varyans analizi anlamlı olduğunda, çoklu karşılaştırmalar, varyanslar homojen olduğunda Tukey Testi ile, olmadığında ise Tamhane T2 testi ile gerçekleştirildi. Kruskal Wallis H testi ile gruplar arası fark olduğunda, çoklu karşılaştırmalar Conover testi ile yapıldı.

Hastalar daha sonra hastalık süresinin ve yaşın etkisini görmek açısından Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi ile değerlendirildi.

Kadınları ve erkekleri kendi içinde nörosteroid düzeyleri açısından ayrı ayrı değerlendirirken yapılan analizlerde bağımsız örneklerde t test uygulandı. Daha sonra hasta kadın, sağlam kadın, hasta erkek ve sağlam erkek olarak 4 grup elde edildi ve gruplar karşılaştırıldı. DHEA-S normal dağılım gösterirken, diğer nörosteroidler için normal dağılım saptanmadı. Nörosteroidler açısından gruplar arasında fark olup olmadığı, normal dağılım göstermeyen DHEA, Testosteron, progesteron, kortizol ve pregnanolon için Kruskal Wallis H testi ile, normal dağılım gösteren DHEA-S için tek yönlü varyans analizi ile incelendi. Tek yönlü varyans analizi anlamlı olduğunda, çoklu karşılaştırmalar, varyanslar homojen olduğundan Tukey Testi ile yapıldı.

Hastalık şiddeti ile nörosteroidler arasındaki ilişki, DHEA, Pregnalonon, progesteron, testesteron normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon analizi ve DHEAS ile kortizol normal dağılım gösterdiği için Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi.

4.BULGULAR

Grupların sosyodemografik özellikleri

Hasta ve kontrol grubu sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırması

Demografik veriler	Hasta grubu n=30 Ort±SS	Kontrol grubu n=30 Ort±SS	Karşılaştırma
Yaş	31.93±10.92	31.77±9.40	t:0.16 p:0.871
Cinsiyet (E/K)	10/20	10/20	χ^2 :0.00 p:0.608
Sigara (içen/içmeyen)	5/25	10/20	χ^2 :2.22 p:0.233
Hastalık süresi (yıl)	7.87±6.658		

n:denek sayısı

Yaş ortalaması hasta grubunda 31.93±10.92, kontrol grubunda ise 31.77±9.40 idi. Cinsiyetlerine göre bakıldığında ise hasta grubunda kadınların yaş ortalaması (n=20) 34.60±11.37, erkeklerin yaş ortalaması (n=10) 26,60±7,97 idi. Kontrol grubunda ise kadınların yaş ortalaması (n=20) 34.05±9.87, erkeklerin yaş ortalaması (n=10) 27.20±6.66 olarak saptandı.

Hasta grubunun %16,7'si, kontrol grubunun ise %33.3'ü sigara/tütün kullanıyordu, gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2 = 2.22$, $p=0.233$). Hasta grubunda 20 kadın (%66.7), 10 erkek (%33.3) vardı. Kontrol grubunda da aynı şekilde 20 kadın (%66.7), 10 erkek (%33.3) sağlıklı gönüllü bulunmaktaydı. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 7.87 ± 6.658 yıl olarak hesaplandı.

Gruplar arasında nörosteroid değerlerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubu nörosteroid değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında DHEA ve kortizol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Hasta grubunda DHEA ve kortizol değeri istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.0001$). DHEA-S, pregnanolon, progesteron ve testosteron değerlerinde açısından ise hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.43$, $p=0.40$, $p=0.19$, $p=0.69$) (tablo 2).

Tablo 2. Nörosteroid düzeyleri bakımından grupların karşılaştırması

	Hasta grubu n=30 Ort+-SS	Kontrol grubu n=30 Ort+-SS	Karşılaştırma
DHEA	14.75±7.77	9.73±5.28	F:7.30 p:0.005
DHEA-S	190.54±99.04	170.49±99.18	F:0.07 p:0.436
Pregnanolon	6.04±2.87	5.45±2.53	F:0.09 p:0.408
Progesteron	2.51±3.57	4.03±5.26	F:7.05 p:0.193
Kortizol	15.05±5.47	9.54±3.43	F:4.30 p:0.000
Testosteron	154.56±181.61	175.37±225.96	F:3.30 p:0.696

n:denek sayısı

Cinsiyet farkının Nörosteroidler üzerine etkisinin araştırılması

Değerlendirmeye alınan nörosteroidler cinsiyet farkından etkilendiği için gruplar cinsiyetlere göre ayrıldı. Kadın hastalar ve kadın kontrol grubu t testi ile karşılaştırıldığında DHEA-S, progesteron, testosteron ve pregnanolon açısından anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla $p=0.741$, $p=0.511$, $p=0.941$, $p=0.243$), DHEA ve kortizol hasta kadın grubunda kontrol kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.008$) (tablo 3).

Tablo 3: Nörosteroid düzeyleri bakımından kadın hasta ve kontrollerin karşılaştırması

	Hasta kadın grubu n=20 Ort±-SS	Kontrol kadın grubu n=20 Ort±-SS	Karşılaştırma
DHEA	14.68±8.89	7.92±3.59	p:0.009
DHEA-S	166.27±87.79	136.93±93.18	p:0.741
Pregnanolon	6.21±3.42	4.64±2.05	p:0.243
Progesteron	3.39±4.11	5.28±5.66	p:0.511
Kortizol	13.98±5.26	9.22±3.73	p:0.008
Testosteron	39.64±19.48	26.26±10.10	p:0.941

n=denek sayısı

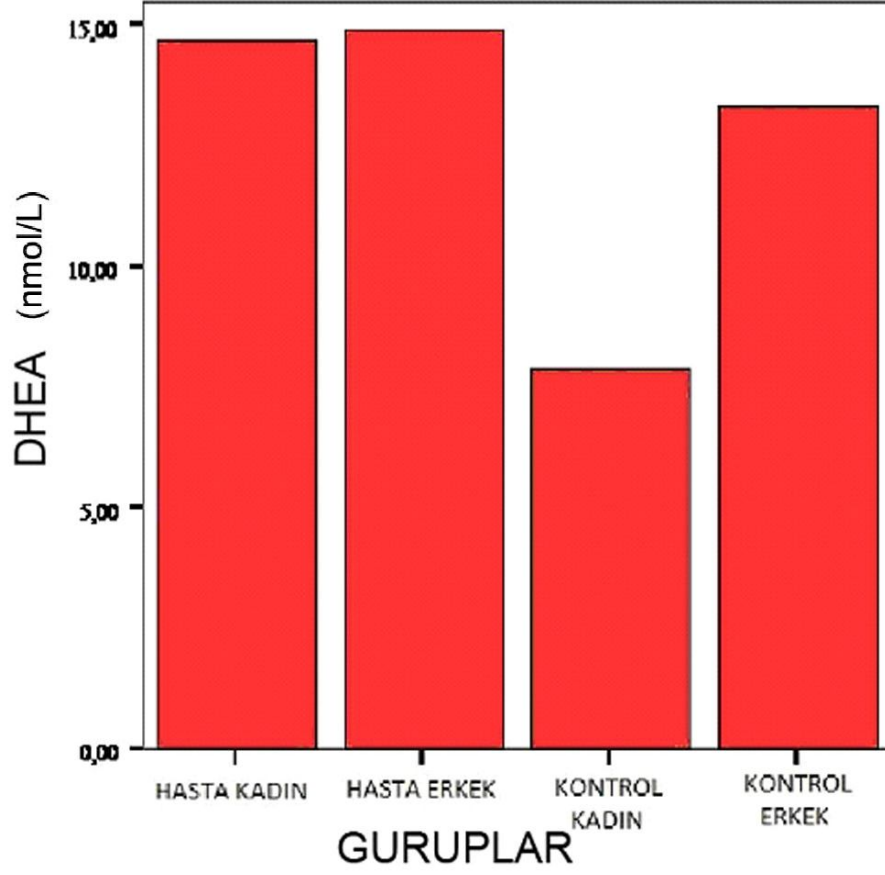
Erkek hastalar ve kontrol grubu arasında nörosteroid düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında kortizol ve testosteron düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık mevcuttu (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.047$). Kortizol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekken, testosteron düzeyleri ise daha düşüktü. DHEA, DHEA-S, pregnanolon ve progesteron düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.951$, $p=1.000$, $p=0.641$, $p=0.124$) (tablo 4).

Tablo 4: Nörosteroid düzeyleri bakımından erkek hasta ve kontrollerin karşılaştırması

	Hasta grubu n=10 Ort±-SS	Kontrol grubu n=10 Ort±-SS	Karşılaştırma
DHEA	14.90±5.26	13.36±6.39	p:0.951
DHEA-S	239.10±106.81	237.60±76.56	p:1.000
Pregnanolon	.69±1.33	7.08±2.73	p:0.641
Progesteron	0.73±0.26	1.54±3.33	p:0.124
Kortizol	17.18±5.52	10.19±2.79	p:0.005
Testosteron	384.40±132.06	473.60±126.79	p:0.047

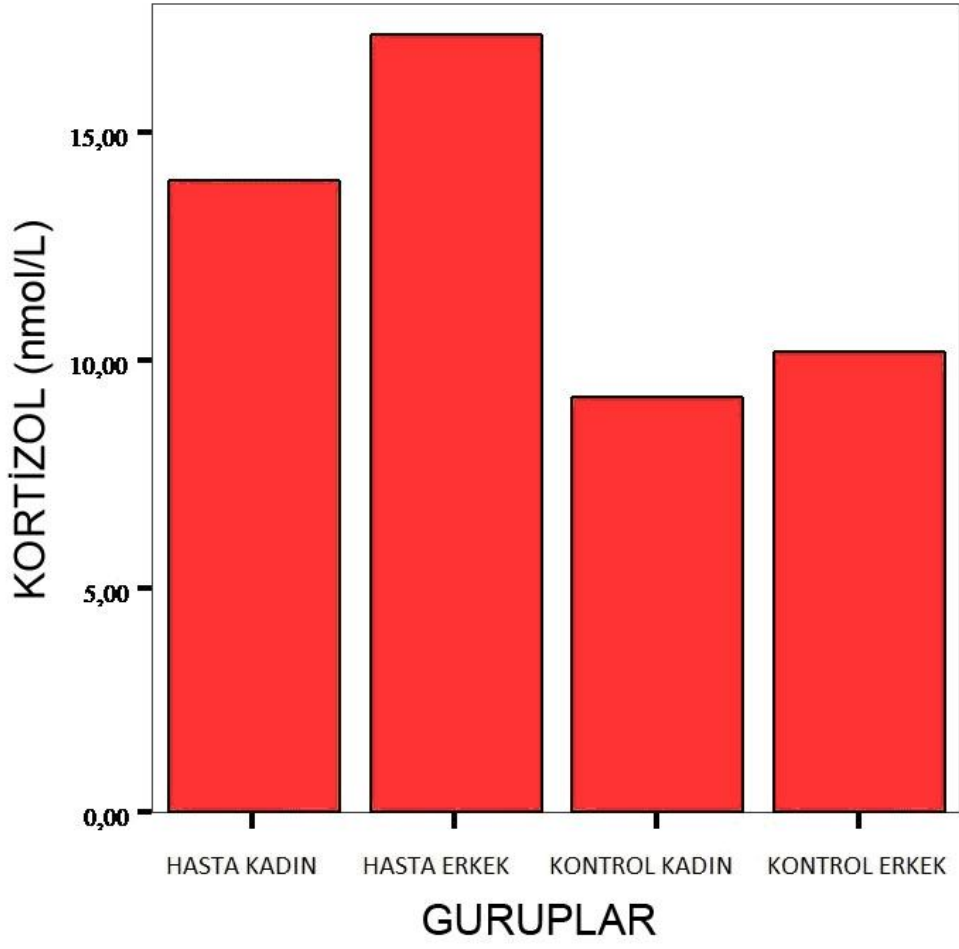
n=denek sayısı

Nörosteroidler, hasta kadın, hasta erkek, sağlam kadın, sağlam erkek olarak 4 grup arasında incelendiğinde ortaya çıkan sonuçlar aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir.

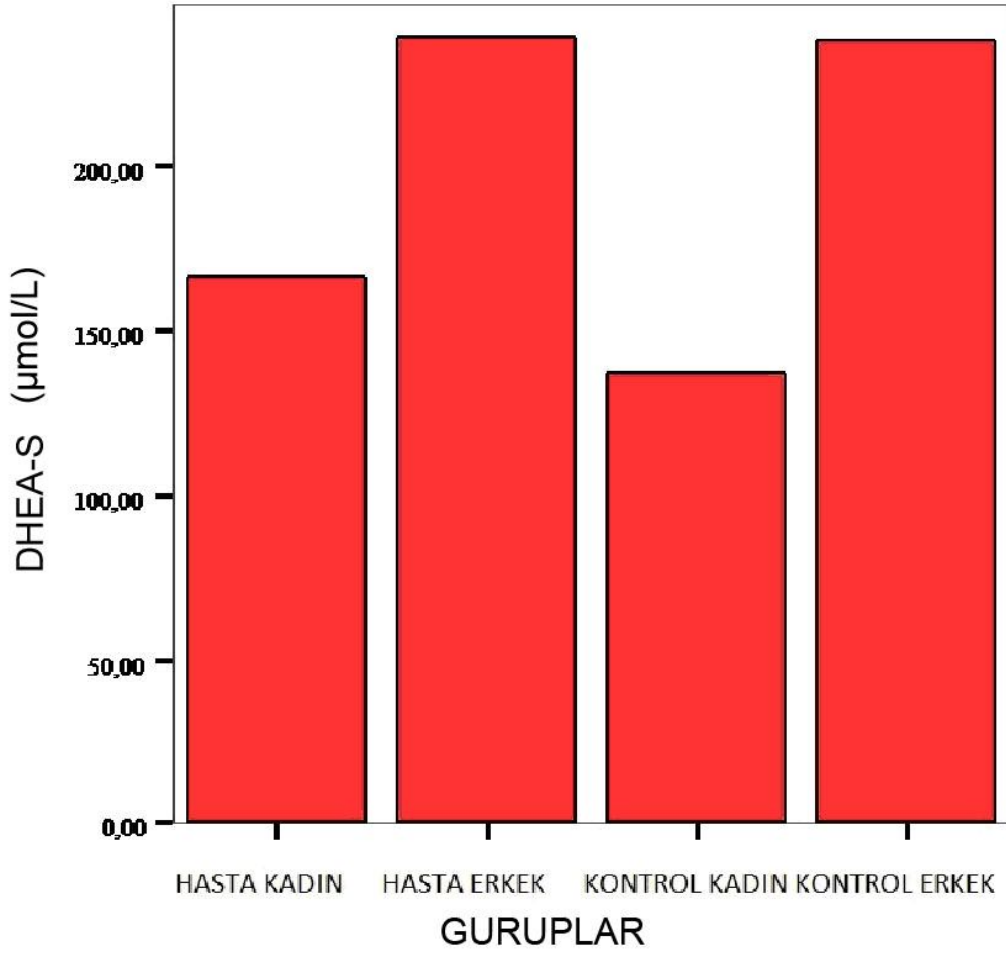


Şekil 1: DHEA düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması

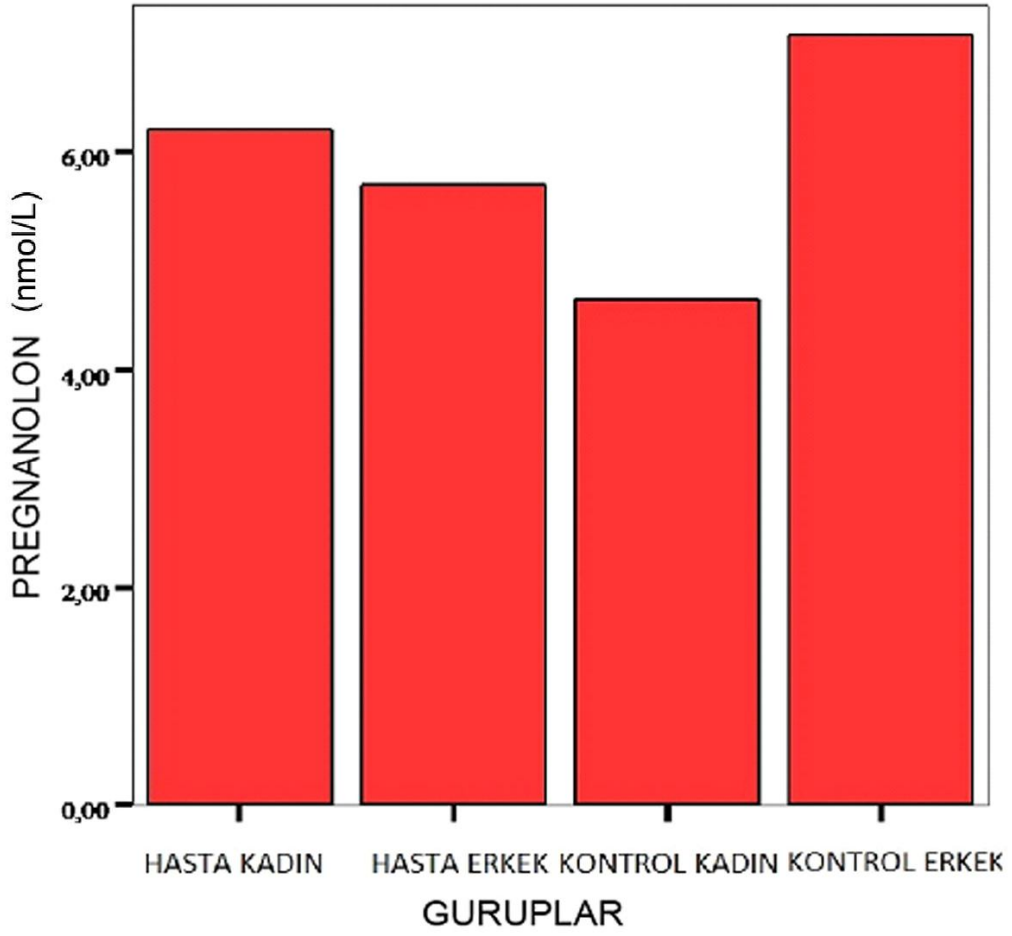
Sağlam insanlarda DHEA açısından erkek (mean:13.36±3.59) ve kadın (mean:7.92±3.59) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık varken, hasta grubunda kadınların DHEA düzeyi (mean:14.68 ±8.89) ile erkeklerin DHEA düzeyi (mean:14.90±5.26) arasında herhangi bir fark yoktu. Hasta kadınlarda DHEA düzeyinin, erkeklerdeki seviyeye yaklaştığı görülmektedir. Gruplar kadın-erkek diye ayrılmadan yapılan analizlerdeki DHEA farkını kadınlar yaratıyor gibi görünmektedir (şekil 1).



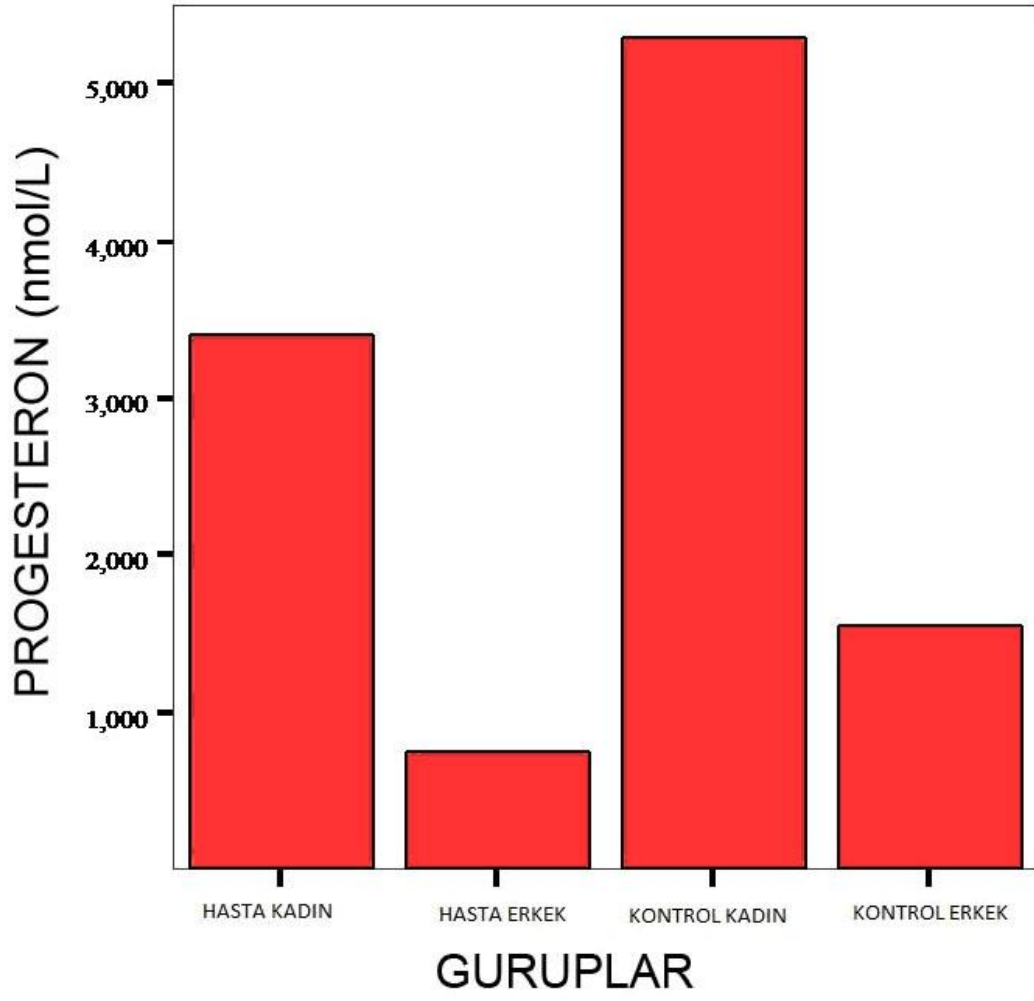
Şekil 2: Kortizol düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması



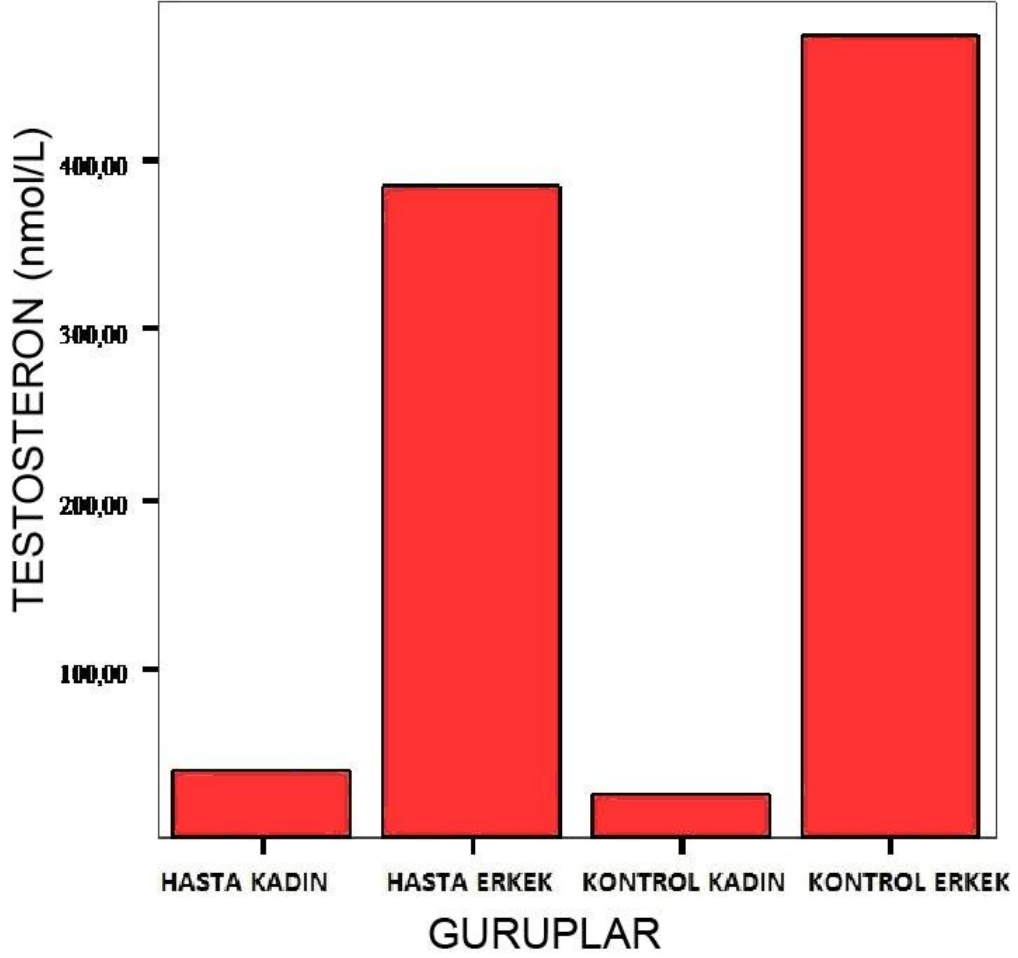
Şekil 3: DHEA-S düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması



Şekil 4: Pregnanolon düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması



Şekil 5: Progesteron düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması



Şekil 6: Testesteron düzeyleri bakımından cinsiyete göre oluşturulan hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması

Hasta kadınlarda testosteron düzeyleri, kontrollere göre anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek saptanırken, hasta erkeklerde testosteron düzeyleri kontrollerden anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (şekil 6).

Örnekleme, dürtü kontrol bozukluğu olanlar (n=6), dürtü kontrol bozukluğu olmayanlar (n=24) ve kontroller (n=30) olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında nörosteroid düzeyleri açısından karşılaştırmalar homojen dağılıma uyanlarda tek yönlü varyans analizi kullanılarak, homojen dağılıma uymayanlarda ise (p=0.003, Levene testi) çoklu karşılaştırmalar Tamhane T2 testi kullanılarak yapıldı.

DHEA düzeyleri açısından bu 3 grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi (F:4.204 df:2 sig: 0.020). Dürtü kontrol bozukluğu olmayan grubun, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek DHEA düzeyine sahip olduğu saptandı (p=0.023). Dürtü kontrol bozukluğu olanlarla kontroller ve dürtü kontrol bozukluğu olanlarla olmayanlar arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi. Dürtü kontrol bozukluğu olanların ortalama değeri 14.81 ± 7.99 , dürtü kontrol bozukluğu olmayanların ortalama değeri 14.74 ± 7.89 , kontrol grubunun ortalama değeri ise 9.73 ± 5.28 idi. Bu 3 grubun karşılaştırmasında Shapiro Wilk testi ile normal dağılım sağlanmasına karşın, dürtü kontrol bozukluğu olan grupta 6 gözlem olduğu için parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi ile ikinci bir analiz yapıldı. Tamhane T2 testi ile yapılan analizlerde elde edilen sonuçlar bu testle de doğrulandı.

Yine kortizol düzeyleri açısından bu 3 grup arasında yapılan analizler sonucunda anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi (sig:0,000). Dürtü kontrol bozukluğu olmayanların (mean: 15.19 ± 5.30) kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek kortizol düzeyine sahip oldukları gözlemlendi (p=0.000). Dürtü kontrol bozukluğu olanlarda (mean: 14.49 ± 14.66) ise, kortizol düzeyi kontrollerden (mean: 9.55 ± 3.44) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.51).

Ancak gruplar arasında testosteron, pregnanolon ve DHEA-S düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.69, p=0.64, p=0.72).

Daha sonra örneklem, depresyonu olanlar (n=6), depresyonu olmayanlar (n=24) ve kontroller (n=30) olarak 3 gruba ayrıldı. Nörosteroid düzeyleri açısından gruplar arasında fark olup olmadığı; normal dağılım gösteren kortizol ve DHEA-S düzeyleri için tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyen DHEA, testosteron, progesteron ve pregnanolon düzeyleri için Kruskal Wallis H testi ile incelendi. Tek yönlü varyans analizi anlamlı olduğunda, çoklu karşılaştırmalar, varyanslar homojen dağılıma uyduğunda Tukey Testi ile, uymadığında ise Tamhane T2 testi ile yapıldı. Kruskal Wallis H testi ile gruplar

arası fark olduğunda ise çoklu karşılaştırmalar Conover testi ile yapıldı. DHEA düzeyleri açısından bu 3 grup arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p=0.020$). Depresyonu olmayan grupta, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek DHEA düzeyi olduğu gözlemlendi ($p=0.024$). Depresyonu olanlarla kontroller ve depresyonu olanlarla olmayanlar arasında ise anlamlı farklılık yoktu. Depresyonu olan grupta DHEA'nın ortalama değeri 14.99 ± 8.58 , depresyonu olmayan grupta 14.69 ± 7.75 , kontrol grubunda ise 9.73 ± 5.28 idi.

Yine kortizol düzeyleri açısından bu 3 grup arasında yapılan analizler sonucunda anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p=0.00$). Kortizol düzeyinin hem depresyonu olanlarda hem de depresyonu olmayanlarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.002$, $p=0,000$). Depresyonu olan grupta kortizolün ortalama değeri 16.98 ± 5.29 , depresyonu olmayan grupta 14.56 ± 5.52 , kontrol grubunda ise 9.54 ± 3.43 dü.

Hastalar daha sonra hastalık süresinin ve yaşın etkisini görmek açısından Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi ile değerlendirildi. Örneklem 15 yıl altı hastalık süresine sahip olanlar ve 15 yıl ve daha uzun hastalık süresine sahip olanlar diye 2 gruba ayrıldığında görüldü ki, dürtü kontrol bozukluğu ek tanısına sahip olanların hepsi 15 yılın altında hastalık süresine sahip olan gruptaydı. Hastalığı 15 yıldan uzun süredir var olanların hiç birinde dürtü kontrol bozukluğu bulunmamaktaydı.

Dürtü kontrol bozukluğu olanların ortalama hastalık süresi 3,6 yıl, olmayanların ortalama hastalık süresi ise 8 yıl olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Depresyon açısından hastalık süresinin etkisine bakıldığında, dürtü kontrol bozukluğunda olduğu gibi depresyonu olan hastaların hepsi 15 yıl ve daha az hastalık süresine sahip olan gruptaydı.

İlaçların nörosteroidler üzerindeki etkilerini görmek için gruplar SSRI kullananlar ($n=5$), SSRI+antipsikotik kullananlar ($n=9$), ilaç kullanmayanlar

(n=16) ve kontroller (n=30) olarak 4 gruba ayrıldı. Grupların ortalama DHEA değerleri; ilaç almayan grup için 16.04 ± 8.11 , SSRI kullanan grup için 10.01 ± 4.56 , SSRI+antipsikotik kullanan grup için 15.10 ± 8.22 ve kontrol grubu için 9.73 ± 5.28 olarak bulundu.

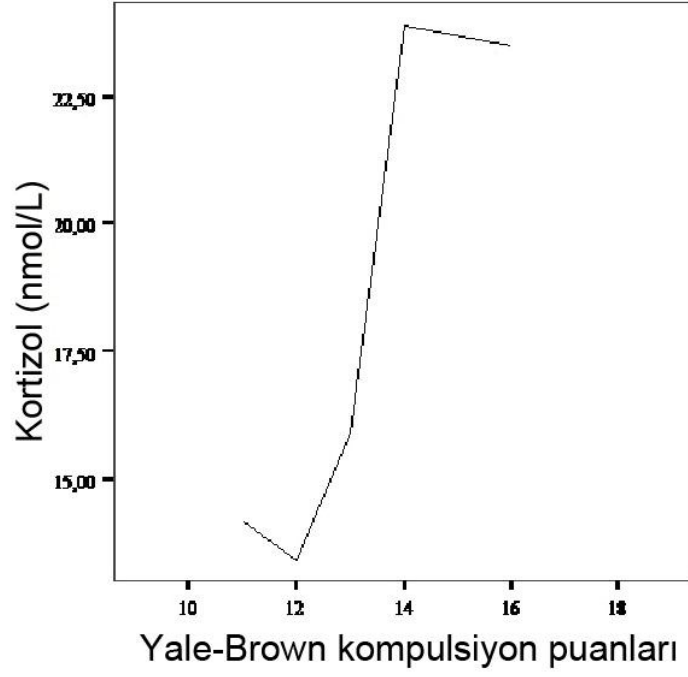
İlaç kullanımlarına göre nörosteroid düzeyleri karşılaştırıldığında, DHEA düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık varken ($p=0,012$), diğer nörosteroid düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). İlaç almayanlarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek DHEA değeri saptandı ($p=0,016$). Yine SSRI kullanan hastalarda DHEA düzeyinin, kontrollerle hemen hemen aynı olduğu görüldü. İlaç almayan gruba göre, SSRI alanlarda DHEA düzeyinin kontrollere yaklaşacak şekilde düşmesi dikkat çekiciydi.

Bu 4 grup yaş açısından karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı fark vardı. İlaç almayanların yaşları (ortalama:27.6), SSRI+antipsikotik kullananlardan (ortalama:40.3) anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0.013$).

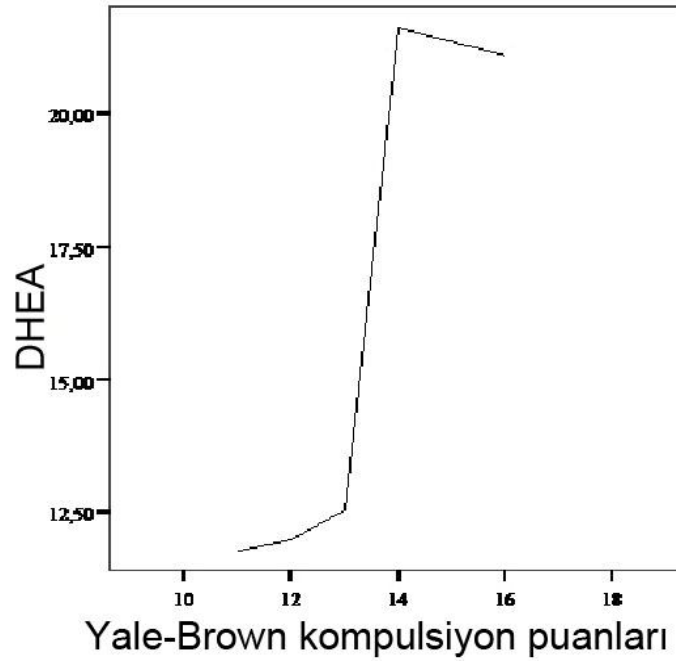
Hasta grubunda korelasyon incelemeleri

Hastalık şiddeti Yale–Brown obsesyon-kompulsiyon ölçeği ile değerlendirildi. Hasta grubunun kompulsiyon puanı ortalaması 14.10 ± 2.46 , obsesyon puanı ortalaması 14.53 ± 2.31 , Yale-Brown toplam puanı ortalaması ise 28.30 ± 5.09 idi. Hasta grubunda nörosteroidlerin Yale–Brown obsesyon-kompulsiyon ölçek puanları ile, yani hastalık şiddeti ile, ilişkisi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hasta grubu kadın-erkek diye ayrıldığında ise kadın hastalarda Yale–Brown obsesyon-kompulsiyon ölçeği ile nörosteroid düzeyleri arasında korelasyon bulunmazken, erkek hastalarda ise DHEA ve kortizol düzeyleri ile kompulsiyon puanları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.019$). Yani erkek hastalarda DHEA ve kortizol düzeyleri arttıkça kompulsiyon puanları da artıyordu (şekil 7, şekil 8).



Şekil 7: Erkek hastalarda kortizol düzeyi ile Yale-Brown kompulsiyon puanlarının korelasyonu



Şekil 8: Erkek hastalarda DHEA düzeyi ile Yale-Brown kompulsiyon puanlarının korelasyonu

Bulguların özeti

1. DHEA ve kortizol düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.
2. Dürtü kontrol bozukluğu ek tanısı olmayan hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek DHEA ve kortizol düzeyleri vardı. Aynı anlamlı fark dürtü kontrol bozukluğu ek tanısı olan hastalarla kontroller arasında yoktu.
3. Depresyon ek tanısı olmayan hastalarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek DHEA düzeyi vardı. Aynı anlamlı fark depresyonu olanlarla kontroller arasında yoktu. Kortizol düzeyi ise hem depresyonu olanlarda, hem de depresyonu olmayanlarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksekti.
4. Dürtü kontrol bozukluğu ek tanısı olan bütün hastalar 15 yıldan daha az hastalık süresine sahipti. Dürtü kontrol bozukluğu olanların ortalama hastalık süresi 3,6 yıldır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
5. İlaç almayan hasta grubunda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek DHEA düzeyi vardı. SSRI kullanan grubun DHEA düzeyi ise sağlıklı insanların DHEA düzeyine yaklaşacak şekilde düşmüştü.
6. Hasta kadınlarda, kontrol kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek DHEA ve kortizol düzeyi vardı. Testosteron düzeyi ise sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olmakla beraber aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
7. Hasta erkeklerde, kontrol erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek kortizol düzeyi saptandı. Kadınlarda görülen DHEA düzeyi yüksekliği erkeklerde yoktu. Testosteron düzeyi ise hasta kadınlardaki yükselmenin aksine, hasta erkeklerde düşmüştü ve kontrol erkeklerle aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
8. Sağlam insanlarda DHEA düzeyi açısından erkek ve kadın arasında fark varken, hasta grubunda kadınların DHEA düzeyi ile erkeklerin DHEA düzeyi arasında fark bulunmamaktaydı. Hasta kadınlarda DHEA düzeyinin erkeklerinkine yaklaştığı görüldü. Gruplar kadın-erkek diye ayrılmadan yapılan analizlerdeki DHEA farkını kadınlar yaratıyor gibi görünmekteydi.

9. Hasta grubunda nörosteroidlerin Yale–Brown obsesyon-kompulsiyon ölçeği puanları ile, yani hastalık şiddeti ile, ilişkisi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubu kadın-erkek diye ayrıldığında kadın hastalarda Yale–Brown obsesyon-kompulsiyon ölçeği ile nörosteroid düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı. Erkek hastalarda ise DHEA ve kortizol düzeyi ile kompulsiyon puanları arasında pozitif korelasyon bulundu. Yani erkeklerde DHEA ve kortizol düzeyi arttıkça kompulsiyon puanları da artıyordu.

5.TARTIŞMA

Bu alışma OKB hastalarında ve kontrol grubunda nörosteroid düzeyini karşılaştıran ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. Daha önce bu konuda yapılmış iki çalışmadan birinde tek bir OKB hastası çalışmaya dâhil edilmiş (21), diğer çalışmaysa hayvanlar üzerinde yapılmıştır (11). Biz alışmamızda, nörosteroid düzeylerini daha geniş bir örneklem grubunda değerlendirdik. Bu nedenle bulgularımızın nörosteroid-OKB ilişkisini anlamada önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş olması da bulgularımızı değerli kılmaktadır.

Bu çalışmanın ana bulgularından biri OKB'li hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek DHEA ve kortizol düzeyi bulunmuş olmasıdır. Bu bulgu daha önce Bigos ve arkadaşlarının (21), bir OKB hastası kullanarak yaptıkları çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. Ancak bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamız, DHEA-S düzeyleri açısından, hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark ortaya koymamıştır.

Daha önceki çalışmalarda duygudurum bozuklukları ve diğer anksiyete bozukluklarında da DHEA ve kortizol disregölasyonu olduğunu bildirilmiştir. Örneğin plazma DHEA düzeyleri panik bozukluğu olan erkek hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (102). Panik bozukluklu kadın hastalarda ise hasta ve kontrol grubu arasında DHEA açısından fark saptanmamıştır (10). Anorexia ve bulimia nervosa gibi yeme bozukluklarında da serum DHEA ve kortizol düzeyi yüksek bulunmuştur (83). PTSD ile başvuran

erkek hastalarda DHEA ve DHEA-S seviyelerinin normalden yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Başka bir çalışmada ilaç kullanmayan, majör depresyon tanısı almış hastaların anksiyete derecesi ile serum DHEA konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuştur. Aynı ilişki, depresyon derecesi ile DHEA seviyesi arasında bulunamamıştır (103). OKB de anksiyete bozuklukları arasında sınıflandırılan bir hastalık olduğundan ve OKB hastaları da diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi yüksek düzeyde anksiyete yaşadıklarından DHEA ve kortizol seviyelerinin yüksek olması önceki çalışmalardaki artmış DHEA düzeyi ve anksiyete bozukluğu arasındaki bu ilişkiyi destekler niteliktedir. Serumda artmış DHEA düzeylerinin beyindeki düzeylerini de yansıtır olabileceği düşünüldüğünde, bu bulgunun hastalıklarla olan ilişkisi daha da anlamlı hale gelmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda ratlara oral yoldan DHEA uygulanması ile hipokampus ve hipotalamusta da DHEA düzeylerinin arttığı saptanmıştır (104). Ayrıca kan ve BOS'taki DHEA seviyeleri arasında anlamlı korelasyon olması nedeni ile (105) serum DHEA düzeyinin aynı zamanda yükselmiş beyin DHEA düzeyini yansıttığı düşünülmektedir.

İn vitro beyin çalışmaları DHEA'nın GABA-A reseptörleri üzerine çift yönlü bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (106). Yani düşük dozlarda pozitif allosterik modülasyon, yüksek dozlarda negatif allosterik modülasyon yapar. Aynı zamanda DHEA ve DHEA-S düzeyi düşük olan farelerin, kontrol grubuna göre daha az anksiyete yaşadıkları da saptanmıştır (107). DHEA, GABA reseptör kompleksinin etki mekanizmasına aracılık etmesi yanında, steroid modülasyonu için glutamat reseptör ailesinden NMDA, AMPA ve kainat reseptörleri de hedef olmaktadır. DHEA, NMDA reseptörünün pozitif modulatörüdür (91). Ayna çember testinde DHEA ve DHEA-S'in NMDA reseptör antagonisti olan dizocilpinin anksiyolitik etkilerini bloke ettiği görülerek, DHEA ve DHEA-S'in anksiyete üzerindeki etkilerinin GABA'dan bağımsız mekanizmalar aracılığı ile olabileceği öne sürülmüştür (108). Bu veriler, birlikte ele alındığında, kortizol ve GABA reseptör antagonisti olan DHEA'nın dolaşımdaki artışının anksiyete patofizyolojisinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. DHEA'nın OKB ve diğer anksiyete bozukluklarıyla da ilişkili olabilecek bu

davranışsal etkileri, GABA reseptörünün allosterik modülasyonu, NMDA reseptörlerinin modülasyonu, nöronalplastisite modülasyonu ve genomik etkilerinin bütününe bağlanabilir.

Bu konuda bir başka bakış açısı da DHEA'nın anksiyetenin nedeni olmaktan çok sonucu olabileceğidir. HPA işlevinin araştırılması psikoendokrinolojinin önemli çalışma alanlarından biridir. ACTH ve kortizol strese cevap olarak yükselir ve böylece homeostazisin sürdürülmesinde görev yapar. HPA işlevindeki değişiklikler başlıca duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluğu ile birlikte (92). OKB'de de kortizolün yüksek düzeyleri daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (17). Antiglukokortikoid etkisi de olduğu bilinen DHEA (94), stres durumlarında artan kortizolün yıkıcı etkisinden, organizmayı korumak için yükseliyor olabilir. Yani DHEA'nın yükselmesi organizmanın anksiyolitik aktiviteyi azaltmak için geliştirdiği bir kompansasyon mekanizması olarak da yorumlanabilir.

Cinsiyet hormonlarının kadın ve erkeklerdeki fizyolojisinin ve kandaki düzeylerinin farklı olduğu bilinmektedir. Nörosteroidler insan vücudunda adrenal korteksin zona retikülaris tabakası tarafından salgılanmasının yanı sıra over ve testis gibi cinsel dokulardan da salgılanmaktadır. Dolayısı ile nörosteroidlerin de serumdaki düzeylerinin cinsiyetler arasında farklı olacağı açıktır. Aynı zamanda bunların fizyolojik etkilerinin kadınlar ve erkekler arasında farklı olacağını düşünülmesi de doğaldır. Bu nedenle biz çalışmamızda örneklemimizi kadın-erkek olarak iki gruba ayırarak hormon düzeylerini ayrı ayrı tekrar değerlendirmenin, toplu olarak değerlendirmeden daha doğru bir yaklaşım alacağını düşündük. Bu amaçla hasta kadın grubu ve kontrol kadın grubu arasında nörosteroid düzeyleri karşılaştırıldığında görüldü ki, hasta kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek DHEA ve kortizol düzeyi vardı. Hasta erkek grubu ve erkek kontrol grubu kendi arasında değerlendirildiğinde ise, DHEA açısından aynı anlamlı fark bulunmazken, kortizol hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Sağlıklı kontrollerde, kadınlarda DHEA düzeyi erkeklerden daha düşükken, OKB hastalığı varlığında kadınların DHEA düzeyi yükselerek erkeklerdeki seviyeye yaklaşmaktadır.

Ancak erkeklerde hastalıkla birlikte böyle bir yükselme oluşmamaktadır. Sonuç olarak gruplar kadın-erkek olarak ayrılmadan yapılan analizlerdeki DHEA yükselmesinin kadın hastalardan kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Kadınlarda OKB ile DHEA düzeylerinde böyle bir artış olurken erkeklerde aynı artışın olmamasının nedeni tam olarak bilinemesi de, androjenik nörosteroidlerin cinsiyetler arasında farklı etkinliğinin olması ile açıklanabilir (109).

Çoğunlukla adrenal korteksten salgılandığı bilinen DHEA'nın düzenlenmesinden sorumlu faktörler bilinmemektedir. ACTH'nın adrenal bezden kortizol ve DHEA yapımını uyardığı bilinse de her iki cinsiyette de, kortizol yükselmesine DHEA yükselmesinin eşlik etmemesi salınışları arasında cinsiyetlere göre bir takım farklılıklar olduğunu düşündürmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda çalışılmış ve erkek hastalarda DHEA düzeyinde anlamlı fark varken (102) aynı fark kadınlarda saptanmamıştır (10). Yine bu çalışmadaki diğer önemli bir bulgu, OKB'li kadın hastalarda testosteron düzeyi sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. OKB'li erkek hastalarda ise kadınlardaki yükselmenin aksine testosteron düzeyi sağlıklı erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu iki bulgu birlikte düşünüldüğünde OKB de, kadınlarda DHEA ve testosteron gibi androjenik nörosteroidler kortizolle birlikte artarken, erkeklerde DHEA artmadığı gibi androjenik testosteron düzeylerinin düşmesi araştırılması gereken önemli bir bulgudur.

Önemli bir nörosteroid olan ve erkek cinsiyet hormonu olarak bilinen testosteronun insan davranışı üzerine etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. En potent androjen olan testosteronun erkeklerde en önemli etkisi cinsel davranış üzerinedir. Normal deneklere anabolik-androjenik steroid verilerek yapılan çalışmalarda irritabilite, mizaç dalgalanmaları, şiddet duygusu, öfke, hostilete gibi duygular ve öfori, artmış enerji, cinsel uyarılma gibi belirtiler bildirilmiştir (110). Bir steroid hormon olan testosteronun sosyal ve duygusal davranışların düzenlenmesinde rol oynadığı açıktır. Ancak hangi nöral devrelerin aracılık yaptığı net değildir. Testosteronun psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalarda bulimia nervosa'lı kadın hastalarda yüksek testosteron düzeyleri tespit edilmiştir (15). Distimik bozukluk tanısı alan hem erkek hem de kadın

hastalarda testosteronun kontrol grubuna göre daha düşük seviyeleri saptanmıştır (93). Depresyon ve testosteron ilişkisi üzerine diğer psikiyatrik hastalıklardan daha fazla çalışma yapılmıştır, fakat sonuçlar çelişkilidir. Kadınlarda yapılan çalışmalar hem düşük hem de yüksek testosteron düzeyinin depresyonla ilişkili olduğu yönünde rapor edilmiştir (111). Kadın depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek testosteron düzeyleri saptanmış ve tedaviden sonra normale döndüğü tespit edilmiştir (112). Erkeklerde ise depresyonu olanların kontrollerden daha düşük testosteron düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (113). Çelişkili olarak normal testosteron düzeyi bildiren çalışmalar da vardır (114). Buna rağmen erkek hastalarda yüksek testosteron düzeyi bildiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

OKB'lu hastalarda da testosteron düzeylerinin kadınlarda yükselirken erkeklerde düşüyor olması dikkat çekicidir. Erkeklerde testosteronun ana salınım yeri testisler, kadınlarda ise overlerdir. Her iki cinste de az bir miktarda adrenal bezden salınır. Erkeklerde yaşla birlikte salınımının azaldığı gösterilmiştir (110). OKB'lu kadın hastalarda yine adrenal bez kökenli nörosteroidler olan DHEA ve kortizolün artışına testosteronun eşlik ediyor olması, yüksek testosteron kaynağının adrenaller olduğunu düşündürmektedir. Depresyon sırasında HPA aks hiperaktivitesinin, hipotalamopitüiter gonadal eksen aktivitesindeki azalmaya paralel geliştiği; kadında androjenlerin ana kaynağı adrenaller, erkeklerde testisler olduğu için kadın depresyon hastalarında testosteron düzeyi artarken, erkek depresyon hastalarında testosteron düzeyinin azaldığı ileri sürülmüştür (115). Bu durum OKB'li erkek hastalar için de geçerli olabilir. Erkeklerde testosteronun %90'ı testislerden üretildiği için, OKB'li erkek hastalarda HPA aks hiperaktivitesinin HPG eksenini baskılamasından dolayı testislerin daha az çalıştığı ve bu nedenle adrenal kaynaklı artışın kan testosteron seviyesini yükseltmeye yetmediği ve hatta testis kaynaklı testosteronun azlığına bağlı düşük testosteron seviyelerinin olduğu, bir hipotez olarak öne sürülebilir.

Hem kadınlarda hem de erkeklerde hormon düzeylerinin değiştiği dönemlerde duygudurum bozukluklarının görülme sıklığı artmaktadır. Ayrıca

psikiyatrik bozuklukların sıklığı, gidişatı ve tedaviye cevabı açısından cinsiyetler arasında belirgin farklar vardır (109). Tüm bu sonuçlar testosteronun erkeklerde ve kadınlarda farklı etkileri olduğunu göstermektedir. OKB’de testosteronun nerede rol oynadığını aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuçlar, yapılacak çalışmalarda erkek ve kadınların ayrı değerlendirilmesinin daha uygun olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda daha ileri istatistiksel analizler farklı sonuçların ortaya konulmasını sağlamıştır. Hastaların 6 tanesi dürtü kontrol bozukluğu ek tanısına sahipti. Dürtü kontrol bozukluğunun OKB ile birliktelik oranı farklı çalışmalarda değişmekle beraber %13-27 arasındadır (116). Pek çok araştırmacı dürtü kontrol bozukluğunu OKB spektrumunda ele almaktadır. Her ikisinde de uygunsuz tekrarlayıcı davranışların baskılanamaması söz konusudur. Etyolojisinde ise birinci derece akrabalarında sıklığının artması (92) genetik etmenleri düşündürmektedir. SSRI ve dopamin bloke edici ajanlara yanıt vermesi ise bu sistemlerin patogeneizde rol oynadığını göstermektedir (117). Naltreksonun belirtilere iyi gelmesi, endojen opiyat aktivitesinin etyolojide rol oynayabileceğini akla getirmektedir (92) Beyin görüntüleme çalışmaları sol putamen hacminde azalma, serebellum ve sağ üst parietal alanda metabolizma artışını rapor etmektedir (118).

Biz de yaptığımız analizlerde dürtü kontrol bozukluğu ek tanısı olmayan 24 OKB hastasında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek DHEA ve kortizol seviyeleri olduğunu saptadık. Dürtü kontrol bozukluğu ek tanısına sahip olanlarda ise hasta ve kontrol grubu arasında DHEA ve kortizolün kan düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Literatür taramasında dürtü kontrol bozuklukları ve nörosteroidler arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak bir hipotez olarak dürtü kontrol bozukluğunda nörosteroidlerin düşük seviyelerinden bahsedilebilir. Belki de hastalığın etyopatogenizinde rol oynadığı düşünülebilir. Bir başka bakış açısı da yükselmiş DHEA seviyelerinin dürtü kontrol bozukluğuna karşı koruyucu olabileceğidir. Daha önce DEHB’de yapılmış bir çalışmada yüksek DHEA ve DHEA-S düzeyine sahip hastalarda hiperaktivite belirtilerinin daha az görüldüğü

saptanmıştır. Bu bulgu nedensel bir ilişki kurmak mümkün değilse de DHEA ve DHEA-S'ın DEHB'de hiperaktivite belirtilerinin ortaya çıkışında koruyucu etki gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (84). DEHB'de görülen hiperaktivite kişide dürtü kontrolünde sorun olması ile karakterizedir. Bu açıdan bakıldığında dürtü kontrol bozuklukları ile benzerlik gösterdiğinden söz edilebilir. OKB hastalarında yükselen DHEA seviyesinin belli bir eşiğin üzerine çıkması dürtü kontrol bozukluğu gelişmesini engelliyor olabilir. DHEA'nın eşiği geçecek kadar yükselememesi ise hastalarda dürtü kontrol bozukluğuna yatkınlık yaratıyor olabilir. Bizim çalışmamızda dürtü kontrol bozukluğu ek tanısına sahip hasta sayısının azlığı böyle bir sonuca ulaşmamızı engellemektedir. Bu konuda daha geniş örneklem grubu ile yapılacak yeni çalışmaların literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca örneklemimizde dürtü kontrol bozukluğuna sahip hastaların hepsi 15 yıldan daha az hastalık süresine sahipti. Ortalama hastalık süreleri 3,6 yıl olarak belirlendi. 15 yıldan daha uzun hastalığa sahip olanların hiçbirinde dürtü kontrol bozukluğu ek tanısı saptanmadı. Dürtü kontrol bozukluğu OKB'nin kompulsiyonları ile birçok benzerlik göstermektedir. İkisinde de amaçsız, uygunsuz davranışların baskılanamaması söz konusudur. Kompulsiyonlar kişinin obsesyonların yarattığı anksiyeteyi gidermek için yaptığı davranışlar ya da zihinsel eylemler olarak bilinir. OKB de hastalığın başlarında organizma anksiyeteden kurtulmak için kompensasyon mekanizması olarak dürtü kontrol bozukluğu geliştiriyor olabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise başka mekanizmaların devreye girmesi ile dürtü kontrol bozukluğunun devre dışı bırakılıyor olması bu konuda bir hipotez olarak öne sürülebilir.

Hasta grubunda 6 tane depresyon ek tanısı olan hasta bulunmaktaydı. Yaptığımız analizlerde depresyon ek tanısı olmayan 24 OKB hastasında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek DHEA seviyeleri olduğunu saptadık. Depresyonu olanlarda da DHEA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kortizol ise hem depresyonu olanlarda, hem de depresyonu olmayanlarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksekti. Depresyonda HPA aks hiperaktivitesi ve

yüksek kortizol seviyeleri olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Üstelik depresyonun düzelmesi ile kortizol seviyesi normale dönmektedir (119). Çalışmamızda saptanan OKB hastalarındaki yüksek kortizol seviyelerinin hastalığa depresyon eklenmesi ile değişmemesi de bu bulguları destekler niteliktedir. Majör depresyonlu hastalarda diüurnal DHEA düzeyinin arttığı saptanmıştır (120). Depresyonun tedavisi ile de DHEA ve DHEA-S düzeylerinin azaldığı rapor edilmiştir (121). Depresyonlu hastalara DHEA verilmesi ile belirtilerde düzelme olduğu bildirilmiştir (122). Depresif belirtilerin yatışmasında DHEA'nın, GABA'erjik aktivite, NMDA ya da sigma reseptör aktivitesi yolu ile etki gösterdiği düşünülmektedir (123). Bulgularımıza göre OKB'de DHEA düzeyi yükselmektedir. Ancak OKB ile birlikte depresyonu olan hastalarda DHEA kan düzeyi yükselmiş olmakla beraber kontrollerle aralarında istatistiksel olarak fark oluşturacak düzeyde değildir. Sonuç olarak OKB hastalarında depresif belirtilerin ortaya çıkması ile DHEA'nın bu belirtileri kompanse etmek için artmaya başladığı ve DHEA seviyesi yüksek olanlarda depresyonun da düzelmiş olduğu ya da görülmediği düşünülebilir. Yani spekülatif olsa da DHEA'nın kan düzeyinin belli bir eşiğin üstünde olması OKB hastalarında depresyona karşı koruyucu bir mekanizma gibi görünmektedir. Ya da bir başka bakış açısına göre de DHEA düzeyinin bu eşiği elde edememesi doğrultusunda, OKB'nin seyrine depresyon eklendiği söylenebilir.

Hastalarımız arasında 14'ü tedavi alıyor, 16'sı ise hiçbir tedavi almıyordu. Analizlerimiz sonucunda beklediğimiz üzere ilaç almayan grubun kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek DHEA düzeyi olduğunu saptadık. SSRI kullanan grubun DHEA düzeyi ise kontrol grubunun DHEA düzeyine yaklaşacak şekilde düşmüştü. SSRI'ların serotonin geri alımını engelleyerek sinaptik aralıkta serotonin miktarını arttırdıkları ve bu yolla etki gösterdikleri düşünülmektedir (124). Ancak son çalışmalar serotonerjik sistemden farklı mekanizmalarla da etki edebileceklerini düşündürmektedir. Örneğin allopagnanon gibi nörosteroidlerin düzeyinin artmasının antidepresan etkide rolü olabileceği öne sürülmüştür (125). Daha önce yapılan çalışmalarda depresyon tedavisi ile DHEA ve DHEA-S seviyelerinde düşüş olduğu gösterilmiştir (121). Ancak panik bozukluk hastalarında yapılan bir çalışmada paroksetin tedavisi sonrası

belirtilerdeki düzelmeye, serum DHEA düzeyinde değişiklik eşlik etmemiştir (10). Sonuç olarak SSRI'ların depresyon ve anksiyete bozukluklarındaki etki mekanizmasında nörosteroidlerin rol oynayıp oynamadığını ya da nasıl bir rolü olduğunu açıklayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak nörosteroidlerin Yale-Brown obsesyon-kompulsiyon ölçeği puanları ile korelasyon analizlerini yaptığımızda kadınlarda hastalık şiddeti ile nörosteroidler arasında korelasyon bulunmazken, erkeklerde kompulsiyon puanları ile DHEA ve kortizol arasında pozitif korelasyon saptadık. Yani erkeklerde DHEA ve kortizol düzeyleri arttıkça kompulsiyonlar da artıyordu. Birçok nörotransmitterin kompulsif davranışları düzenlemekte muhtemel rolleri olduğuna inanılmaktadır. Nörosteroidlerin OKB'yi anlamada bize yardımcı olduğunu son çalışmalar göstermektedir. Umathe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nörosteroidlerin kemirgenlerdeki kompulsif davranışı modülasyonu incelenmiştir. Kemirgenlerde kompulsif davranış 'mermer kazma davranışı' olarak kabul edilmiş ve nörosteroidlerin bu davranışı nasıl etkilediğine bakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre fluoksetinin etkisine benzer şekilde allopregnanolon tarafından azaltılan mermer kazma davranışı, DHEA-S tarafından artırılmıştır. Çalışmanın sonuçları nörosteroidlerin kompulsif davranışı etkileyebileceğini gösteren ilk rapor olarak belirtilmektedir (11). Bizim de çalışmamızda rapor ettiğimiz DHEA düzeyi ile kompulsiyon şiddeti arasındaki pozitif korelasyon, bildiğimiz kadarıyla insanlarda nörosteroidlerin kompulsiyonlarla ilişkisini belirten ilk rapordur. Ancak kadınlarda artan DHEA düzeyi ile kompulsiyon puanları arasında aynı korelasyonun olmaması ise ilginçtir.

Bu ilk çalışmanın sonuçlarından nörosteroidlerin OKB'de bir rolünün olabileceği düşünülse de bu ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. OKB'de DHEA ve testosteronun koruyucu mu, tamamlayıcı mı olduğu, biyolojik uyum mekanizması olarak mı sürece katıldığı tam olarak ortaya konamamıştır. Bu çalışmadaki en önemli kısıtlılıklar, hasta sayısının dürtü kontrol bozukluğu ya da depresyonu olan OKB hastalarını ayrı ayrı değerlendirecek derecede fazla

olmamasıdır. Erkek ve kadın cinsiyetleri dikkate alınarak ayrı ayrı değerlendirilmesi böylesi bir çalışmada daha yararlı olabilirdi.

Sonuç olarak erkek ve kadınların ayrı değerlendirildiği daha fazla hasta sayıları dahil edilerek yapılacak çalışmalar, nörosteroidlerle OKB ilişkisinin en azından bazı yönlerinin aydınlatılması açısından önemli görünmektedir.

6. ÖZET

GİRİŞ: Obsesif Kompulsif Bozuklukta (OKB) görülen bazı cinsiyet farklılıklarının altında yatan neden cinsiyet hormonları olabilir. Literatürde OKB hastalarında cinsiyet hormonlarını değerlendiren fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz OKB hastalarında nörosteroid düzeylerini değerlendirmek ve hastalığın patofizyolojisi ile ilişkisini araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

YÖNTEM: Çalışmaya DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre OKB tanısı alan 18-65 yaş arası 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrollerden sabah saat 09:00-10:00 arasında progesteron, pregnanolon, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), kortizol ve testosteron için kan örnekleri alındı. Hastalara Hamilton Depresyon, Hamilton Anksiyete Skalası ve Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon ölçekleri uygulandı. Veriler uygun istatistiksel yöntemle analiz edildi.

BULGULAR: DHEA ve kortizol düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Diğer parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Gruplar cinsiyetlere göre ayrıldığında, kadın hastalarda DHEA ve kortizol düzeyi kadın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken, erkek hastalarda, kortizol düzeyi erkek kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, testosteron düzeyi anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca erkek hastalarda DHEA ve kortizol düzeyleri ile kompulsiyon puanları arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. Ayrıntılı analizlerde dürtü kontrol bozukluğu ve depresyon ek tanısı olmayan hastalarda kontrollerden anlamlı derecede daha yüksek DHEA ve kortizol düzeyi vardı. Ayrıca dürtü kontrol bozukluğu ve depresyon ek tanısı olan hastaların 15 yılın altında hastalık süresine sahip olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA: OKB hastalarında yüksek DHEA ve kortizol düzeyleri, diğer anksiyete bozukluklarında yapılan çalışmalardaki sonuçlara benzer niteliktedir. Bu bulgu anksiyete bozukluklarında gösterilmiş olan hipotalamo-pitüiter-adrenal aks hiperaktivitesinin bir sonucu olarak düşünülebilir. Diğer bir bakış açısıyla da yüksek DHEA'nın artan kortizolü ve stresi kompanse etmek amacı ile yükseldiği düşünülebilir. Ancak DHEA düzeyindeki bu artış kadın hastalarda anlamlı iken erkek hastalarda anlamlı bulunmamıştır. Bu durum OKB'de erkeklerdeki hipotalamo-pitüiter-gonadal eksen hipoaktivitesinin bir sonucu olarak düşünülebilir. Erkeklerde bulduğumuz anlamlı düşük testosteron düzeyleri de bu durumu desteklemektedir. Dürtü kontrol bozukluğu ve depresyonu olmayanlarda yüksek DHEA seviyeleri, organizmanın bu iki durumu yükselen DHEA ile kompanse etmeye çalıştığı şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak erkek ve kadınların ayrı değerlendirildiği, daha fazla hasta sayıları dahil edilerek yapılacak çalışmalarla bu sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

7.SUMMARY

INTRODUCTION: Sex hormones may be responsible for the differences between genders with obsessive compulsive disorder (OCD). Limited numbers of studies evaluating sex hormones in patients with OCD exist in the literature. In our study we aimed to evaluate the plasma levels of neurosteroids in OCD patients and to also determine their possible relationships with the pathophysiological mechanisms of the illness.

METHODS: 30 patients diagnosed as OCD according to DSM-IV-TR diagnostic criteria and 30 healthy volunteers were included in the study. Blood samples were collected from patients and control subjects at 9-10 o'clock a.m in the morning for determining the plasma levels of progesterone, pregnanolone, dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S), cortisol and testosterone. The Hamilton anxiety scale, Hamilton depression scale and yale-brown obsessive compulsive scale were applied to all patients. Data were analyzed using appropriate statistical methods.

FINDINGS: Plasma levels of DHEA and cortisol have been found higher in patients compared to those in control subjects. No statistically significant difference was found in other parameters. Plasma levels of DHEA and cortisol in female patients were significantly higher than female control subjects, while male patients having significantly higher levels of cortisol and lower levels of testosterone than male control subjects. Furthermore, a positive correlation was found between the cortisol levels and scores of compulsion in male patients. Patients who had no additional diagnosis of depression and impulse control disorder, had significantly higher levels of DHEA and cortisol than control

subjects in the detailed analyzes. The patients having additional diagnosis with depression and impulse control disorder, were observed to have duration of illness under 15 years.

DISCUSSION: Higher levels of DHEA and cortisol in OCD patients are consistent with the results of studies regarding anxiety disorders. This finding may be resulting from hyperactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis which is evidenced to play role in anxiety disorders. As an other point of view, it can be conceivable the high plasma levels of DHEA compensates for increasing levels of cortisol and stress. Although this elevation of DHEA levels has not been found statistically significant in male patients, it has been found significant in female patients. The reason might be the hypoactivity of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males with OCD. The presence of low plasma levels of testosterone in males, significantly confirms this suggestion. It can be concluded that increasing plasma levels of DHEA compensates for the states of impulse control disorder and depression. As a result, further clinical studies including large numbers of subjects and regarding the sex in these patients respectively, are needed to confirm these conclusions.

KAYNAKLAR

1. McKeon J, McGuffin P, Robinson P. Obsessive-compulsive neurosis following head injury: A report of four cases. *Br J. Psychiatry.* 1984 Feb;144:190-2.
2. Hollander E, Schiffman E, Cohen B. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 Jan;47(1):27-32.
3. Stein DJ, Hollander E, Chan S. Computed tomography and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1993 Oct;50(3):143-50.
4. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J. Psychiatry Suppl.* 1998;(35):26-37.
5. Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(2):149-63.
6. Cummings JL, Cunningham K. Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 1992 Feb 1;31(3):263-70.
7. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;(35):79-90.
8. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1994 Oct;55 suppl:5-10; discussion 11-4.
9. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1992 Dec;15(4):743-58.
10. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Res.* 2003 May 30;118(2):107-16.
11. Umathe S.N, Vaghasiya J.M, Jain N.S. Neurosteroids modulate compulsive and persistent behavior in rodents: Implications for obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 33 (2009) 1161-1166.

12. Semeniuk T, Jhangri GS, Le Melleo JM. Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001 Summer;13(3):396-8.
13. Spivak B, Maayan R, Kotler M. Elevated circulatory level of GABA(A)—antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med.* 2000 Sep;30(5):1227-31.
14. Heydari B, Le Melleo JM. Low pregnenolone sulphate plasma concentrations in patients with generalized social phobia. *Psychol Med.* 2002 Jul;32(5):929-33.
15. Sundblad C, Bergman L, Erikson E. High levels of free testosterone in women with bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand.* 1994 Nov;90(5):397-8.
16. Kartalçı Ş. Eşel E, Özsoy S. Neurosteroids and Cognitive Functions in Depressed Women. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 18,9-21,(2008).
17. Catapano F, Monteleone P, Fuschino A. Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1992 Dec;44(3):217-25.
18. Altemus M, Pigott T, Kalogeras KT. Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Jan;49(1):9-20.
19. Leckman JF, Goodman WK, North WG. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder. Comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Oct;51(10):782-92.
20. Catapano F, Monteleone P, Maj M. Dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder and in healthy controls. *Neuropsychobiology.* 1990;23(2):53-6.
21. Bigos KL, Folan MM, Jones MR. Disregulation of neurosteroids in obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research.* 43 (2009) 442-445.
22. Steketee GS. *Treatment of Obsessive Compulsive Disorder.* New York; The Guilford Press. 1993.
23. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları.* 10. Basım Ankara 2004.

24. Akgün N. Obsesyonel Nevroz, Saplantı-Zorlantı Bozukluğu. Nobel Tıp Kitapevi Ankara-1989.
25. Freud S. 1959: Collected Papers Vol. III. Basic Books, New York.
26. American Psikiyatri Birliği, Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR). American Psikiyatri Birliği, Washington DC 2000 Köroğlu E. (çeviren) Ankara Hekimler Yayın Birliği 2001: 198-200.
27. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Öztürk M.O., Uluğ B. (çeviri editörü) Çuhadaroğlu F.,Kaplan İ.,Özgen G.,Öztürk M.O.,Rezaki M.,Uluğ B. (çevirenler) Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993: 134-7.
28. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical features and phenomenology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Annals*. 1989; 19:2:67-73.
29. Bayraktar E. Obsesif kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*. 1997; 1:25-32.
30. Okasha A, Saad A, Khalil AH. Phenomenology of obsessive compulsive disorder: A Transcultural Study. *Comprehensive Psychiatry*. 1994 May;35(3):191-7.
31. Gülseren L, Eğrilmez A, Gülseren Ş. Obsesif kompulsif bozukluk tanısı konmuş bir grup hastada kompulsiyonların biçim ve içerikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1995;6:35-40.
32. Tezcan AE, Millet B, Kuloğlu M. Türkiye’de ve Fransa’da obsesif kompulsif bozukluk tanısı alan hastaların sosyodemografik, klinik ve görüngüsel özelliklerinin karşılaştırılması. *Bahar Sempozyumları 2. Kitabı*. 1998;54-55.
33. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990 Feb;51 suppl:10-3; discussion 14
34. Karno M, Golding J, Sorenson S. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five U.S. communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1094-9.
35. Horwart E, Weissman MM. (2000) Anxiety Disorders: Epidemiology. *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VII*. (eds.) Editörler: BJ Sadock, VA Sadock. Philadelphia: Lippincott/ Williams & Wilkins.

36. Kılıç C. (1998) Türkiye Ruh Sağlığı Profili: erişkin nüfusta hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımını sonuçları. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı.
37. Fitzgerald KD, Moore GJ, Paulson LA. Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment –naive pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 1;47(3):174-82.
38. Abramowitz J, Moore K, Carmin C. Acute onset of obsessive-compulsive disorder in males following childbirth. *Psychosomatics*. 2001 Sep-Oct;42(5):429-31.
39. Rodrigues Torres A, Del Porto JA. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and personality disorders. A Brazilian controlled study. *Psychopathology*. 1995;28(6):322-9.
40. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow up of patients with obsessive compulsive disorder (see comments). *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb;56(2):121-7.
41. Karaca E, Doksat MK. Klinik açıdan obsesif kompulsif bozukluk. Yeni Sempozyum. 36 (3-4):59-68, 1998.
42. Karamustafalıoğlu OK, Akpınar A. Obsesif kompulsif bozukluk. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(12):30-44.
43. Sungur MZ. Obsesif kompulsif bozukluğun bilişsel davranışçı terapisi. Tükel R. Editör. *Anksiyete bozuklukları tedavi kılavuzu*. 1. baskı. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları, 2004;171-189.
44. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, A family study of Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 1991 Jan; 48(1):154-163
45. Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Jan; 152(1):76-84.
46. Nestadt G, Samuels J, Riddle M. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Apr; 57(4):358-63.
47. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobia, and obsessive-compulsive disorder. In: Klein D, Rabkin J, eds. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. New York, NY:Raven Press; 1981; 117-136.

48. Demet MM. Obsesif kompulsif bozuklukta genetik alışmalar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2005;15:45-52.
49. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL. Increased incidence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's Chorea. Am J Psychiatry. 1989;146:246-249.
50. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry. 1998 Feb;155(2):264-71.
51. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC. A 2-to-7 year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. Arch Gen Psychiatry. 1993 Jun;50(6):429-39.
52. Karslıoğlu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri. 2007;10(ek 3):3-13.
53. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tics, obsessive-compulsive and attention-deficit/hyperactivity disorders. Arch Gen Psychiatry. 2000 Apr;57(4):364-72.
54. Behar D, Rapoport JL, Berg CJ. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 1984 Mar;141(3):363-9.
55. Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. Am J Psychiatry. 1988 Sep;145(9):1089-93.
56. Scarone S, Colombo C, Livian S. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. Psychiatry Res. 1992 Aug;45(2):115-121.
57. Robinson D, Wu H, Munne RA. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry. 1995 May;52(5):393-8.
58. Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry. 1999 Oct; 56(10):913-9.

59. Aylward EH, Haris GJ, Hoehn-Saric R. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jul;53(7):577-84.
60. Bartha R, Stein MB, Williamson PC. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry*. 1998 Nov;155(11):1584-91.
61. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1988 Dec;145(12):1560-3.
62. Lacerda AL, Dalgarrondo P, Caetano D. Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry Res*. 2003 Jun 30;123(2):125-34.
63. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine in children and adolescents. A Double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Dec;46(12):1088-92.
64. Hollander E, Kaplan A, Allen A. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000 Sep;23(3):643-56.
65. Murphy DL, Zohar J, Benkelfat C. Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioural disorder. *Br J Psychiatry*. Suppl.1989 Dec;(8):15-24.
66. Insel TR, Mueller EA, Alterman I. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*. 1985 Nov;20(11):1174-88.
67. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Nov;37(11):1289-94.
68. Zohar J, Mueller EA, Insel TR. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Nov;44(11):946-51.
69. Zohar J, Insel TR, Zohar-Kadouch RC. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Effects of chronic clomipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Feb;45(2):167-72.

70. Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Mar;44(3):219-25.
71. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jan;52(1):53-60.
72. Delgado PL, Price LH, Miller HL. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27(3):321-30.
73. Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):64-70.
74. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectr*. 2007 Feb;12(2 Suppl 3):14-27.
75. Gehris TL, Kathol RG, Black DW. Urinary free cortisol levels in obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Res*. 1990; 32:151-158.
76. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38:15-22.
77. Jenike MA, Baer L, Brotman AW. Obsessive-compulsive disorder, depression, and the dexamethasone suppression test. *J Clin Psychopharmacol*. 1987; 7:182-184.
78. Monteiro W, Marks IM, Noshirvani. Normal dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1986; 148:326-329.
79. Insel TR, Kalin NH, Guttmacher B. The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Res*. 1982; 6:153-160.
80. Nissen JB, Thomsen PH. Significance of the glutaminergic system for obsessive-compulsive disorder. *Ugeskr Laeger* 2008 Sep;170(37):2874-6.
81. Longone P, Rupprecht R, Manieri GA. The complex roles of neurosteroids in depression and anxiety disorders. *Neurochemistry International*. 52 (2008) 596-601.

82. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992 Mar;6(6):2311-22.
83. Monteleone P, Luisi M, Colurcio B. Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosom Med.* 2001;63:62-68.
84. Strous RD, Spivak B, Yoran-Hegesh R. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Sep;4(3):259-64.
85. Nicolas LB, Pinoteau W, Papot S. Aggressive behavior induced by the steroid sulfatase inhibitor COUMATE and by DHEAS in CBA/H mice. *Brain Res.* 2001 Dec 20;;922(2):216-22.
86. Khisti RT, Penland SN, VanDoren MJ. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions. *World J Biol Psychiatry.* 2002 Apr;3(2):87-95.
87. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2004;14:38-49.
88. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Feb;29(2):169-92. Epub 2004 Dec 29.
89. Do-Rego JL, Mensah-Nyagan GA, Beaujean D. Gamma-aminobutyric acid, acting through gamma-aminobutyric acid type A receptors, inhibits the biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Dec 5;97(25):13925-30.
90. Wu FS, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate: a positive allosteric modulator at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Mol Pharmacol.* 1991 Sep;40(3):333-6.
91. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Jan-Feb;13(1):35-43.
92. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 8.baskı, cilt 1. çeviri editörleri: Aydın H, Bozkurt A. Güneş kitabevi 2007;128-136.
93. Markianos M, Tripodianakis J, Sarantidis D. Plasma testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in male and female patients with dysthymic disorder. *Journal of Affective Disorders.* 101 (2007) 255-258.

94. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S). *Frontiers in Neuroendocrinology*. Jan 2009;30(1):65-91.
95. First MB, Spitzer RL, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR/ Clinical Version (SCID-1/CV). Washington D.C: American Psychiatric Pres, 1997.
96. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen-1 bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçeye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-36.
97. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
98. Williams BW. A Structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978;45:742-7.
99. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4:251-9.
100. Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959; 32:50–55.
101. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46:1006–1011.
102. Brambilla F, Mellado C, Alciati A. Plasma concentrations of anxiolytic neuroactive steroids in men with panic disorder. *Psychiatry Research*. 135 (2005) 185– 190.
103. Hsiao C-C. Positive correlation between anxiety severity and plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in medication-free patients experiencing a major episode of depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2006;60:746-50.
104. Bernardi F, Casarosa E, Pluchino N. Effect of dehydroepiandrosterone on central and peripheral levels of allopregnanolone and beta-endorphin. *Fertility and Sterility* 2005;83:1161-8.

105. Guazzo EP, Kirkpatrick PJ, Goodyer IM. Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man:relation to blood levels and the effects of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81:3951-60.
106. Majewska MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA-A reseptör. Mechanism of action and physiological significance. *Prog. Neurobiol.* 38, 379-395.
107. Melchior CL, Ritzmann RF. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 47:437-441.
108. Reddy DS, Kulkarni SK. Differential anxiolytic effects of neurosteroids in the mirrored chamber behavior test in mice. *Brain. Res.* 1997;752:61-71.
109. Kartalçı Ş. Testosteron ve Depresyon. *Current Approaches Psychiatry.* 2010;2(4):457-472.
110. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: Pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry.* 2003; 4:14-20.
111. Davies S, Tran J. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends Endocrinol Metab.* 2001; 12:33-37.
112. Kartalçı Ş, Özsoy S, Ünal S. Depresyonlu kadın hastalarda testosteron ve 17-OH progesteron düzeyleri ve antidepresan tedavinin etkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2010; 11:285-292.
113. Sachar EJ, Halpern F, Rosenfeld RS. Plasma and urinary testosterone levels in depressed men. *Arch Gen Psychiatry.* 1973; 28:15-18.
114. Davies RH, Harris B, Thomas DR. Salivary testosterone levels and major depressive illness in men. *Br J Psychiatry.* 1992;161:629-632.
115. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2005; 4:141-194.
116. Diefenbach GJ, Reitman D, Williamson DA. Trichotillomania: a challenge to research and practice. *Clin Psychol Rewiev.* 2000 20:289-309.
117. Stein DJ, Van Heerden B, Hugo C. Functional brain imaging and pharmacotherapy in trichotillomania single photon emission computed tomography before and after treatment with selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiat.* 2002; 26:85-90.

118. Grachev ID. MRI-based morphometric topographic parcellation of human neocortex in trichotillomania. *Psych Clin Neurosci*. 1997;51:315-321.
119. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrin disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry*. 1996;168:123-8.
120. Hauser I, Deuschle M, Luppia P. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrostenodion in depressed patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83:3130-3.
121. Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG. Endogenous Concentrations of DHEA and DHEA-S Decrease with Remission of Depression in Older Adults. *Biol Psychiatry*. 2001;50:767–774.
122. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A. Double blind treatment of majör depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry*. 1999;156:646-9.
123. Strous RD, Mayan R, Weizman A. Nörosteroidlerin klinik psikiyatri ile ilişkisi: Laboratuvardan hasta başı uygulamaya. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16:155-169.
124. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of majör depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995:933-944.
125. Nechmad A, Maayan R, Spivak B. Brain neurosteroid changes after paroxetine administration in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13:327-332.