

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

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
OKÜLER İNFLAMASYON BULGULARININ VE SERUM
LİPOKALİN-2 DÜZEYİNİN KONTROL GRUBU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. HATİCE CANSU SELVİ

TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. İrem Ekmekçi Ertek
Doç. Dr. Mehmet Cüneyt Özmen

ANKARA
MAYIS 2024

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

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK TANILI HASTALARDA
OKÜLER İNFLAMASYON BULGULARININ VE SERUM
LİPOKALİN-2 DÜZEYİNİN KONTROL GRUBU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. HATİCE CANSU SELVİ

TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. İrem Ekmekçi Ertek
Doç. Dr. Mehmet Cüneyt Özmen

ANKARA
MAYIS 2024

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Hatice Canrı SELVİ
Baba Adı	Ueli Hakan
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	05.07.2018/2.B1.16.138
Mezun Olduğu Fakülte	Sakarya Devlet Üniversitesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Psikiyatri
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 11
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	22.05.2024

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı
Hastalarda Öksür İnflamasyon Bulantısının ve
Serum Lp(a) Düzeyinin Kontrol Gerekliği
Karşılaştırılması

JÜRİ KARARI:

Basarılı olmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez süreci boyunca bana bilim ve etik ilkeler ışığında çalışmayı öğreten, karşılaştığım birçok zorlukta beni motive edip cesaretlendiren, üzerimde büyük emekleri olan ve her zaman desteğiyle daha büyük işler başaracağıma inandığım tez danışmanım Doç. Dr. İrem Ekmekci Ertek'e,

Bu araştırmanın planlanmasında büyük katkısı olan, çalışma disiplini ve başarısı ile örnek aldığım, çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı saydığım Doç. Dr. Mehmet Cüneyt Özmen'e,

Uzmanlık eğitimimde psikiyatri klinik pratiğinin toplumsal değerlerden ayrı tutulamayacağını öğreten, kendimi geliştirmek için attığım her adımda beni cesaretlendiren, iyi bir klinisyen olmanın yollarını öğreten Prof. Dr. Selçuk Candansayar'a,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren her koşulda sonsuz sevgisini ve desteğini hissettiğim, akademik alanda her daim yeni kapılar açan, yaptığım her işin arkasında olan ve olacağını bildiğim çok kıymetli Prof. Dr. Behcet Coşar'a,

Kısa bir dönem de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum hem klinik hem akademik alanda bilgisini içtenlikle paylaşan Doç. Dr. Aybeniz Civan Kahve'ye, mesleki gelişimimde çok değerli katkıları bulunan Prof.Dr. Aslı Kuruoğlu, Prof.Dr. Selçuk Aslan, Prof.Dr. Filiz Karadağ, Doç.Dr.Hakan Aksu ve Dr.Öğr.Üyesi Buket Kaplan'a,

Asistanlığımın bir süresini kendileriyle geçirebilmiş olduğum için kendimi şanslı hissettiğim bölümümüzün emekli öğretim üyeleri Prof. Dr. Nevzat Yüksel ve Prof. Dr. Zehra Arıkan'a,

Bu araştırmanın TTU-2023-8465 proje kodu ve 8465 proje numarası ile bütçe desteğini sağlayan Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne; sürdürülmesinde yoğun çalışma temposunda dahi desteklerini ve hoşgörülerini esirgemeyen Dr.Burcu Atay, Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları bölüm personeli, kıymetli poliklinik hemşirelerimiz Aycan Kayalar ve Reyhan Canbay ve sevgili psikologumuz Çisem Utku'ya,

Pandemi sürecinde tanıştığım, çok değerli dostluklar kurduğum ve desteklerini her koşulda hissettiğim Dilara Akalın, Dr. Mehmet Yıldız ve Dr. Mert Akalın'a, kıdemlimiz olarak bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşarak örnek olan Dr. Mehmet Ünler ve Dr.Ayşegül Yay Pençe'ye; bölümde birlikte çalışmaktan keyif aldığım moralimi yüksek tutmama yardımcı olan değerli asistan arkadaşlarım Dr.Begüm Marşap, Dr.Hande Gazey, Dr.Selin Özcelep, Dr. Nur Temizkan, Dr.Selim Başaran'a;

Enerjisi ve güler yüzüyle yanımda olan, koşulsuz desteğini her an hissettiğim Nermin Dönertaş'a,

Ve son olarak bütün eğitim hayatım boyunca hep arkamda olan, sevgilerini her daim hissettiğim, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan başta biricik annem olmak üzere babam, abim ve sevgili eşi Tuğçe, hayatıma şans katan Uras'a; Sonsuz teşekkürlerimle..

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk	4
2.1.1. OKB Tanımı	4
2.1.2. OKB Tarihsel Bakış ve Tanı Ölçütleri.....	4
2.1.3. OKB Epidemiyoloji	9
2.1.4.Etiyoloji.....	11
2.1.5.Klinik Özellikler	16
2.1.6.Tedavi.....	18
2.2. OKB ve NÖROİNFLAMASYON	20
2.2.1-Periferik İmmun Hücre Değişiklikleri	22
2.2.2- Periferik Sitokin Değişiklikleri	24
2.2.3- Nöroinflamasyon	25
2.3. Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin (Lipokalin 2, Ngal)	27
2.4.Psikiyatrik Hastalıklarda Oftalmolojik Bulgular.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36

3.1. Araştırma Tasarımı	36
3.2. Araştırmanın Örneklemi	36
3.2. Katılımcıların Araştırmaya Kabul Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	36
3.2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Grubu	36
3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu.....	38
3.3. Veri Toplama Araçları	39
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu:	39
3.3.2. Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ):.....	39
3.3.3. Hastane Anksiyete- Depresyon Ölçeği (HAD):	40
3.3.4. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease Index, OYHI)	41
3.3.5. Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ).....	41
3.4. Araştırmanın Protokolü (Verilerin Toplanması)	42
3.4.1. Biyokimyasal Analizler	44
3.4.2. İn-vivo korneal konfokal mikroskopi	46
3.4.3. Artırılmış Derinlik Görüntüleme Optik Koherens Tomografi (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography- EDI-OKT).....	48
3.5. İstatistiksel Yöntem	50
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA	62
5.1. Lipokalin-2 Düzeyinin Değerlendirilmesi	64
5.2. Koroid Kalınlığı ve Koroid Vaskülerite İndeksinin Değerlendirilmesi	68

5.3 Korneal Konfokal Mikroskop (KKM) Parametrelerinin Değerlendirilmesi	74
6.SONUÇ	82
7. KAYNAKLAR	84
8.ÖZET	103
9. SUMMARY	106
10.EKLER	108
EK 1. 10.1 Sosyodemografik Veri Formu	108
EK 2. 10.2 Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ):	109
EK 3. 10.3 Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği(HAD)	111
EK 4. 10.4 Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease Index, OYHI)	112
EK 5. 10.5 Etik Kurul Kararı	113
11.ÖZGEÇMİŞ	116

KISALTMALAR

OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PANS	: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom
PANDAS	: Streptokokla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar
LCN2	: Lipokalin 2
KVI	: Koroid Vaskülarite İndeksi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
KKM	: Korneal Konfokal Mikroskopi
KSTK	: Kortiko-striato-talamo-kortiko
YBOKBÖ	: Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği
HAD	: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
GKZ	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
SGİ	: Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SBNP	: Subbazal Sinir Pleksusu
EDI OKT	: Artırılmış Derinlik Görüntüleme Optik Koherens Tomografi (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography)
CNFD	: Kornea Sinir Lifi Yoğunluğu (Corneal Nerve Fiber Denstiy)
CNBD	: Kornea Sinir Sal Yoğunluğu (Corneal Nerve Branch Density)
CNTD	: Kornea Sinir Kök Yoğunluğu (Corneal Nerve Trunk Density)
CNFL	: Tüm Sinir Liflerinin Ve Dallarının Toplam Uzunluğu (Corneal Nerve Fiber Lenght)
CNBL	: Kornea Sinir Dal Uzunluğu (Corneal Nerve Branch Lenght)
CNTL	: Kornea Sinir Kök Uzunluğu (Corneal Nerve Trunk Lenght)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Örnekleme Oluşturan Grupların Sosyodemografik Özellikleri	53
Tablo 2. Grupların Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması	54
Tablo 3. Grupların Koroidal Kalınlık ve Koroid Vaskülerite İndeksi Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	55
Tablo 4. Grupların Konfokal Mikroskopi İle Değerlendirilen SBNP Tabakasından Elde Edilen Parametrelerin Karşılaştırılması.....	57
Tablo 5. Grupların Kan Değeri Açısından Karşılaştırılması	58
Tablo 6. Gruplar ve Cinsiyet Açısından Kan Değerinin Karşılaştırılması	58
Tablo 7. OKB Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları, Hastalık Süresi ve Kan Değeri İle Koroidal Kalınlık ve Koroid Vaskülerite İndeksi Değerleri Arasındaki İlişki.....	59
Tablo 8. OKB Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları, Hastalık Süresi ve Kan Değeri İle Konfokal Mikroskopi İle Değerlendirilen SBNP Tabakasından Elde Edilen Parametreler Arasındaki İlişki	59
Tablo 9. OKB Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları ve Hastalık süresi İle Kan Değeri Arasındaki İlişki	60

Tablo 10.Kontrol Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları ve Kan Değeri İle Koroidal Kalınlık ve Koroid Vaskülerite İndeksi Değerleri Arasındaki İlişki	60
---	----

Tablo 11. Kontrol Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları ve Kan Değeri İle Konfokal Mikroskopi İle Değerlendirilen SBNP Tabakasından Elde Edilen Parametreler Arasındaki İlişki	61
--	----

Tablo 12. Kontrol Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları İle Kan Değeri Arasındaki İlişki.....	61
--	----

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.: Merkezi ve sistemik bağışıklık sistemleri arasındaki iki yönlü iletişimi gösteren şematik bir diyagram.	22
Şekil 2. OKB’de gözlemlenen periferik hücrel ve moleküler değişikliklerin şematik temsili(Coelho ve ark. yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır.	27
Şekil 3. Çalışma Akış Diyagramı.....	43
Şekil 4. OKB tanısı olan hasta ve sağlıklı kontrolde korneal sinir pleksusunun KKM görüntüleri A.OKB grubundan bir hastaya ait KKM görüntüsü B.Sağlıklı kontrol grubundan bir hastaya ait KKM görüntüsü	47
Şekil 5. EDI-OKT görüntü binarizasyonu ile KVI hesaplaması.....	50

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), bireyde kaygıya neden olan tekrarlayıcı obsesyonlar ve/veya kompulsiyonlarla karakterize edilen, günlük yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kronik bir psikiyatrik rahatsızlıktır [1]. OKB'nin prevalansı değişken olmakla birlikte, genel nüfusta yaşam boyu görülme sıklığının %2-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir [2]. Yaygın görüş, OKB'nin etiolojisinde nörobiyolojik faktörlerin rol oynadığı yönündedir; ancak son dönemde, bu hastalığın anlaşılmasında nöroinflamasyonun potansiyel katkısı üzerinde durulmaktadır.

İlk kez Swedo tarafından tanımlanan, çocuklarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen ve OKB ile tik bozukluklarına eşlik eden “Streptokokla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar” (PANDAS) [3] ve sonraki çalışmalar, OKB patofizyolojisinde immün sistem bozukluğunun etkisini ortaya koymuştur. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar OKB hastalarında periferik immün hücrelerde ve sitokin düzeylerinde değişiklik olduğunu, kortiko-striato-talamo-kortikal devrede mikrogliya aktivasyonu olduğunu göstermiştir [4].

Lipokalin-2 (LCN2), birçok psikiyatrik hastalığın altında yatan nöroinflamatuvar süreçleri daha iyi anlamak için son zamanlarda dikkat çeken bir biyomarker olarak öne çıkmıştır. LCN2, özellikle inflamasyon ve hücre hasarı

durumlarında salgılanan, immun yanıtı düzenleyen ve demir metabolizmasında rol oynayan bir protein olarak tanımlanmaktadır [5]. Psikiyatrik hastalıkların patogenezindeki nöroinflamatuvar bağlamı anlamada, LCN2'nin rolü giderek daha fazla incelenmektedir.

Psikiyatrik hastalıklarla ilgili oftalmolojik bulgulara dair çalışmalar ise eski zamanlara dayanır. Retinanın beyinle aynı nöroektodermal dokudan gelişmesi, retinal değişikliklerin beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle paralellik gösterebileceği fikrini güçlendirir [6]. Yapılan çalışmalarda, psikiyatrik hastalıkların patogenezinde inflamatuvar bir belirteç olarak koroid kalınlığının rolü de araştırılmıştır. Koroid vaskülarite indeksi (KVI) ise, koroid damarlarının alanının toplam koroid alanına oranını gösteren koroid kalınlığından daha güvenilir bir ölçüttür ve çeşitli oküler ve sistemik hastalıkların araştırılmasında kullanılmaktadır. Son dönemlerde ise, psikiyatrik hastalıklarda görülen nöroinflamasyonu göstermek için bir araç olabileceği öne sürülmüştür [7]. Bir diğer oftalmatolojik bulgu korneada görülen değişikliklerdir. Korneada bulunan dendritik hücreler, gözün ön yüzeyinde bulunan ve immun yanıtının önemli bir parçası olan antijen sunucu hücrelerdir. Bu hücreler, çeşitli doku hasarları ve inflamatuvar süreçler sırasında aktive olabilir. Sistemik inflamatuvar ve otoimmun hastalıklarda yapılan çalışmalarda dendritik hücre yoğunluğunda artış olduğu gösterilmiştir [8].

Bu çalışmada OKB'nin inflamatuvar ve immünolojik yönlerini aydınlatarak hastalığın daha derinlemesine anlaşılmasına katkıda bulunmak için OKB

hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu arasında LCN2, KVI ve kornea değişikliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın hipotezleri aşağıda sıralanmıştır:

1- OKB hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla Lipokalin-2 seviyeleri anlamlı derecede yüksektir. OKB şiddeti ile Lipokalin-2 seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardır.

2- OKB hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla KVI anlamlı derecede yüksektir, bu da koroid tabakasında artmış vasküler aktivite ve potansiyel olarak artmış nöroinflamatuvar durumu yansıtmaktadır.

3- OKB hastalarında, kornea dendritik hücre yoğunluğu sağlıklı kontrollere göre artmıştır, bu da sistemik inflamatuvar süreçlerin bir yansımasıdır. Kornea dendritik hücre yoğunluğuındaki artış, OKB ile ilişkili nöroinflamatuvar aktivitenin göstergesi olarak kullanılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1.1. OKB Tanımı

Obsesif kompulsif bozukluk kişide ciddi sıkıntıya ve zaman kaybına neden olan, kişinin rutin hayatını, mesleki işlevselliğini, genel toplumsal ilişkilerini önemli ölçüde engelleyen, tekrarlayan obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla karakterize bir ruhsal hastalıktır.

Obsesyonlar, istenmeden gelen ve genellikle kaygıya yol açan, tekrarlayan ve ısrarcı düşünceler, görüntüler, dürtüler veya zorlanmalardır. Kompulsiyonlar ise bireyin, obsesyonun oluşturduğu kaygıyı azaltmak veya bazı korkulan olay ve durumların gerçekleşmesini engellemek için yaptığı tekrarlayan davranışlar veya zihinsel eylemlerdir [1].

OKB hastalarında sık görülen obsesyonlar arasında; kirlenme, kendine veya başkalarına zarar verme düşüncesi, cinsel düşünceler, simetri yer almaktayken kompulsiyonlar arasında; yıkama veya temizleme, kontrol etme, zihinsel ritüeller, sıralama veya sayma yer almaktadır [9].

2.1.2. OKB Tarihsel Bakış ve Tanı Ölçütleri

OKB, yüzyıllardır bilinen en eski ruhsal hastalıklardan biridir. İlk olarak 15. Yüzyılda büyücülük ve psikopatoloji üzerine yazılan Malleus Maleficarum

isimli kaynakta yer alırken, uzun yıllar küfür veya cinsel nitelikteki takıntılı düşünceleri olanların şeytan tarafından kısmen ele geçirildiğine, ‘psikotik’ bireylerin ise tamamen ele geçirildiğine inanılmıştır.

Zamanla obsesyon ve kompulsiyonların açıklaması dini bir bakış açısı olmaktan çıkıp tıbbi bir bakış açısına dönüşerek psikiyatri literatüründe ilk tanımlama 1838’de Esquirol tarafından yapılmıştır. 19. Yüzyılın sonlarına doğru genellikle melankoli veya depresyonun belirtileri olarak kabul edilmiştir [10]. Obsesyon terimini ise ilk kez 1866 yılında Morel kullanmıştır. ‘Delire Emotif’ olarak adlandırdığı durumu otonom sinir sisteminin karmaşık bir görünümü olarak ele almıştır. 1878 yılında Carl Frederich Westphal obsesyonlar, tik bozuklukları ve epilepsi arasındaki ilişkiye dair gözlemlerde bulunmuş, bu düşünceleri irade dışı olarak tanımlamıştır [11].

20. yüzyılın başlarında Janet kompulsif ritüelleri davranışçı yöntemlerle tedavi etmiş ve fobi, obsesyon, kompulsiyon kavramlarını bir başlık altında toplayarak buna ruhsal zayıflık anlamına gelen psikastenî adını vermiştir [12].

Freud ise 1909’da yayımlanan “Obsesyonel Nevrozun Psikanalizi” adlı eserinde (Sıçan Adam), takıntılı ve zorlayıcı eylemlerin bilinçdışı çatışmaların sonucu olarak görüldüğünü vurgulamış ve fobik nevrozla obsesif kompulsif nevrozu farklı hastalıklar olarak ele almıştır [13].

Davranışsal terapinin 1950’lerde yükselişiyle birlikte fobik bozuklukların kavramsallaştırılmasında ve tedavisinde yardımcı olduğu kanıtlanmış öğrenme kuramları OKB semptomlarına uygulanmıştır. Bu kuram tüm OKB semptomlarını

açıklamakta yetersiz kalsa da etkili tedavilerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamıştır [10].

Resmi sınıflama sistemlerinde ilk kez 1980 yılında Ruhsal Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III'te) obsesyon ve kompulsiyon ayrımı net bir şekilde yapılmış ve diğer psikopatolojik fenomenlerden ayrı tutulmuştur [14].

DSM-IV ile kompulsiyon kavramının davranışlara ek olarak zihinsel aktivitelerden de oluşabileceği vurgulanmış ve “Anksiyete Bozuklukları” başlığı altında incelenmiştir [15].

DSM-V ve ICD-11 ile birlikte, bu başlık altından çıkarılarak OKB'nin merkezinde yer aldığı, Obsesif-Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar adı verilen yeni bir tanı başlığı içinde yer almıştır. Yeni bölüm, OKB'yi anksiyete bozukluklarından ayıran tekrarlayan düşünce ve davranışlar üzerine odaklanmıştır. Aynı zamanda bu yeni sınıflandırma, bu çatı altında toplanan bozuklukların fenomenoloji, komorbidite, nörol substrat ve tedaviye yanıt açısından ortak özellikler taşıdığını vurgulamıştır.

DSM-V'te, Obsesif-Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar yeni bölümü; OKB, beden dismorfik bozukluğu, istifleme bozukluğu, trikotillomani (saç yolma) ve deri yolma bozukluğunu içerir. ICD-11'deki bu bölüm aynı bozukluklara ek olarak hipokondriyazis (ciddi bir hastalığa sahip olma olasılığı hakkında bir düşünce veya korku) ve olfaktor referans bozukluğunu (hoş olmayan bir vücut kokusunu atladığına inanma durumu) da içerir [16].

DSM-5'e göre OKB tanı kriterleri [1]

A. Obsesyonlar, kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Obsesyonlar aşağıdakilerden 1 ve 2 ile tanımlanır:

1) Bu bozukluk sırasında kimi zaman zorla ve istenmeden gelen ve çoğu kişide belirgin bir anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da imgeler.

2) Kişi bu düşüncelere, dürtülere ya da imgelere önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışır.

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, kendisini zorlanmış gibi hissettiği yineleyici davranışlar (örneğin, el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin, dua etme, sayı sayma, birtakım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma)

2) Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan 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. Not: Küçük çocuklar bu davranışlarının ya da zihinsel eylemlerinin amaçlarını dile getiremeyebilir.

B. Obsesyon ya da kompulsiyonlar klinik açıdan kişide belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanının harcanmasına yol açar (örneğin; 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.

C. Bu bozukluk bir maddenin (örneğin; kötüye kullanılabilen bir ilaç yada tedavide kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal hastalığın belirtileri ile daha iyi açıklanamaz. (örneğin; bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; yaygın anksiyete bozukluğunda olduğu gibi aşırı endişeler; trikotillomaninin olması durumunda saç yolma davranışı üzerinde durma; beden dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; hastalık bunaltısı bozukluğunda olduğu gibi 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 sürekli düşünme; şizofreni spektrumu ve psikozla giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanrılar

uğraşlar ya da otizm spektrumu bozukluklarında olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri).

Varsa belirtiniz:

İç görüşü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, obsesif kompulsif bozukluğu ile ilgili inanışlarının kesinlikle ya da büyük olasılıkla gerçek olmadığına ya da olmayabileceğinin farkındadır.

İç görüşü kötü: Kişi obsesif kompulsif bozuklukla ilgili inanışlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.

İç görüşü yok/sanrısız inanışlar: Kişi obsesif kompulsif bozuklukla ilgili inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

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

2.1.3. OKB Epidemiyoloji

1980'lere kadar nadir görülen bir hastalık olduğuna inanılan OKB, ruhsal bozuklukların tanısı için operasyonel kriterleri kullanan ilk epidemiyolojik araştırmalar ile birlikte en yaygın ruhsal hastalıklar arasına girmiş ve küresel hastalık yüküne önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir [17].

OKB semptomlarına sahip çoğu birey hastalığını gizlediği, uzun yıllar devam eden semptomlarını benimsediği ve tedavi arayışı için sağlık hizmetlerine başvurmadağı için yaşam boyu yaygınlığın belirlenmesi zorlaşmıştır.

Ulusal düzeyde temsili olan daha yeni araştırmalar, OKB'nin yaşam boyu yaygınlığının %2-3 olduğunu, bu oranın bölgeler arasında farklılık gösterdiğini, bunun ciddi komorbidite ve morbidite ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır [2]. Elde edilen veriler sonucunda majör depresyon, fobiler, alkol/ilaç kötüye kullanımından sonra dördüncü sıklıkta görülen ruhsal bozukluk olduğu bildirilmiştir [18].

OKB toplumda erkeklere göre kadınlarda daha sık görülürken, klinik örneklerde her iki cinsiyette genellikle eşit düzeyde görülmektedir. Benzer şekilde OKB, düşük gelirli, orta gelirli ve yüksek gelirli ülkelerin yanı sıra farklı sosyoekonomik sınıflardaki bireylerde de görülmektedir [19].

Ülkemizde ise Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre bir yıllık süre içinde genel toplumda OKB yaygınlığı %0,5; kadınlarda (%0,6) erkeklere (%0,2) göre üç kat yüksek bir oran bulunmuştur [20].

Kıtalar arası yapılan büyük bir çalışmada, OKB'li erişkinlerde ortalama başlangıç yaşı 16,9 olup, çoğu vaka 12 ila 21 yaş arasında ortaya çıkmıştır [21]. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, OKB'nin ortalama başlangıç yaşının 19 olduğu ve %60 ila %70'inin 25 yaşından önce başladığı gösterilmiştir [22].

Bazı araştırmalar ortalama başlangıç yaşının 11 ve 25 olmak üzere bimodal dağılım gösterebileceğini, erken başlangıçlı OKB'nin erkeklerde daha fazla görüldüğünü, bu grupta ailesel öykü ve tik bozuklukları beraberliğinin daha yüksek olduğunu vurgulamıştır [23]. Bununla birlikte ileri yaşlarda başlayan, geç başlangıçlı gruplar da yer almaktadır.

2.1.4.Etiyoloji

2.1.4.1.Genetik

OKB hastalarında yapılan çok sayıda aile ve ikiz araştırmaları, patogeneizde kalımsal geçişin rolü olduğunu göstermiştir. 5409 ikiz çiftinin katıldığı bir çalışmada monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre eş hastalanma (concordance) oranı daha yüksek bulunmuştur.[24]

Yapılan nüfus temelli çalışmalar OKB'de ailesel geçişi destekleyici niteliktedir. Mataix-Cols ve arkadaşları aile verilerine dayanarak yaptığı çalışmada genetik etkiyi yaklaşık %50 olarak tahmin etmişlerdir [25]. İlk dönemlerde erken başlangıçlı OKB'de ailesel yüklülüğün daha fazla olduğu gösterilse de [23] son çalışmalarda çocukluk çağı ve geç başlangıçlı gruplar arasında ailesel yük açısından anlamlı fark olmadığı öne sürülmüştür [25].

İkiz çalışmalarının bir meta-analizinde, eklemeli genetik faktörlerin obsesif-kompulsif belirtilerdeki varyansın ~%40'ını, paylaşılmayan çevrenin ise ~%51'ini açıkladığını öne sürmüştür. Bu sonuç paylaşılan çevrenin obsesif

kompulsif belirtilerin gelişiminde sınırlı bir rol oynadığı anlamına gelmektedir [26].

Tiklerin eşlik ettiği erken başlangıçlı OKB dahil olmak üzere OKB'nin bazı alt tiplerinde ise daha yüksek oranda genetik geçiş gösterilmiştir [27].

Aday gen çalışmaları, OKB'de serotonerjik, katekolaminerjik ve glutamaterjik yollarla ilişkili genlerdeki varyantların patofizyolojide potansiyel bir rolü olduğunu ileri sürmüştür. Şu ana kadar en güçlü OKB aday geni, glutamat taşıyıcı geni SLC1A1 olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamıştır [28, 29]. Genom çapı ilişkilendirme çalışmalarında da genom çapı açısından anlamlı sonuçlar elde edilememiştir [30].

OKB'ye genetik katkının önemli bir kısmı hala bilinmemektedir. Genetik ve çevresel risk faktörlerinin endofenotipleri ve sonuçta OKB'yi etkilediği hücresel ve moleküler yolları dikkatli bir şekilde tanımlamak için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [19].

2.1.4.2. Nöroanatomi

Günümüze kadar yapılan işlevsel ve yapısal beyin görüntüleme çalışmaları OKB'nin patogenezinde kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devrelerin rolü olduğunu ortaya koymuştur. KSTK devreleri frontal-kortikal bölgelerden striatuma ve daha sonra talamik bölgelere uzanır ve buradan kortekse geri dönerler. Bu devreler içindeki doğrudan ve dolaylı yolların talamus üzerinde zıt

(ters) etkileri vardır. Bu iki yol arasındaki dengesizliğin OKB patolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Sydenham Koresi, Von Economo ensefaliti ve bazal ganglionu tutan iskemiler gibi nörolojik durumlarda obsesif kompulsif semptomların görülmesi, OKB'nin patofizyolojisinde bazal ganglionların rolüne ilişkin kanıtlar sunmuştur [31, 32]. İlerleyen yıllarda Alexander ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise, KSTK döngünün obsesif kompulsif davranışları açıklamak için nöroanatomik bir bölge olarak ele alınmasını sağlamıştır [33].

Beyin görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelerle OKB patolojisinde spesifik KSTK devrelerini içeren çeşitli hastalık modelleri öne sürülmüştür. Orbitofrontal striatal model üzerine, Milad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada affektif, ventral bilişsel, dorsal bilişsel devrelerde işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir [34]. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise limbik sistem de dahil edilerek frontolimbik, frontoparietal ve serebellar ağda değişiklikler olduğu gösterilmiştir [35].

OKB hastalarında dinlenme durumunda ve semptom provakasyonu sırasında KSTK devrelerinde aktivasyonun arttığı bilinmektedir. Farmakolojik tedavi, psikoterapi uygulamalarının ise dinlenme durumundaki KSTK devre hiperaktivasyonunu baskıladığı [36], cerrahi müdahale yöntemleri ile (örneğin anterior singulotomi) nukleus kaudatus hacminin azaldığı ve OKB semptomlarında iyileşmeye neden olduğu saptanmıştır [37]. Bu genişletilmiş orbitofrontal striatal modelle tutarlı olarak, 1830 OKB hastası ve 1759 sağlıklı

kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir meta-analizde OKB'li erişkinlerde hipokampus hacminde azalma ve iki taraflı putamen hacminde artış olduğu gösterilmiştir [38].

Yapısal çalışmalardan elde edilen en tutarlı ve tekrarlanan kanıtlar, orbitofrontal kortekste, medial frontal girusta ve anterior singulat kortekste gri madde ve beyaz madde hacminde azalma ve ventral putamen hacminde artış olduğu yönündedir [39].

2.1.4.3. Nörokimyasal Çalışmalar

KSTK devrelerinde, OKB semptomlarının temelini oluşturan serotonin, dopamin ve glutamat dahil olmak üzere birçok önemli nörotransmitter yer almaktadır.

OKB'nin serotonin geri alım inhibitörlerine (SGİ) seçici olarak yanıt verdiğine dair ilk gözlemler serotonerjik sisteme büyük ilgi gösterilmesine yol açmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda serotonerjik sistemin etiyopatogenezi açıklamak için gerekli ama yetersiz olduğu, SGİ'lerinin D2 reseptör antagonistleriyle güçlendirilmesi ile hastalık belirtilerinde gerileme olduğu görülmüş ve dopaminerjik sistemin rolü vurgulanmıştır. Son dönemde yapılan çalışmalar ise daha çok glutamaterjik sisteme odaklanmıştır [19].

OKB hastalarında SGİ'lerin seçici etkinliği serotonin hipotezine önemli bir ivme kazandırmış olsa da bu alanda serotonin eksikliğine dair şaşırtıcı derecede az kanıt bulunmaktadır. Sınırlı sayıda çalışmada, OKB hastalarının beyin omurilik

sıvısındaki serotonin ve metabolitlerinin seviyelerinde değişiklikler olduğu, başarılı tedavi sonrasında normale döndüğü rapor edilmiştir [40]. Olasılıkla SGI'lerin etkisi serotonerjik sistem aracılığıyla, OKB'nin altında yatan nörobiyolojiye doğrudan bağlı bir sistemdeki bozukluğu kompanse etmesiyle açıklanmaktadır [41].

Bazal gangliyonlar üzerinde etkili olan dopamin agonistlerinin hem hayvanlarda [42] hem de insanlarda [43] OKB benzeri semptomlar ortaya çıkarması, dopamin reseptör antagonistlerinin tedavide güçlendirme amacıyla kullanılması dopaminin rolüne ilişkin kanıtlar sunmaktadır. Aynı zamanda bu bulgular, OKB'de bazal ganglionlarda dopamin konsantrasyonlarının arttığını ortaya koyan görüntüleme çalışmaları ile tutarlı bulunmuştur. Van der Wee ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer şekilde OKB'de sağlıklı kontrollere kıyasla sol kaudat ve putamende dopamin taşıyıcı yoğunluğunun arttığını göstermiştir [44].

Prefrontal korteksten kaynaklanan glutamaterjik nöronlar KSTK devresinde anahtar bir role sahiptir. Son zamanlarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, genomik çalışmalar, beyin omurilik sıvısının biyokimyasal çalışmaları ise glutamaterjik sistemin OKB nörobiyolojisindeki rolüne ilişkin hipoteze dikkat çekmektedir [45-47]. Bu hipotezle uyumlu olarak tedaviye dirençli hastalarda glutamaterjik ajanların (memantin, n-asetil sistein gibi glutamat modölatörleri) etkisi araştırılmaktadır [48]. Randomize kontrollü çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilse de araştırmalar başlangıç aşamasında olup, OKB tedavisi için onaylanmamıştır.

2.1.4.4. Psikoanalitik Kuram

Freud obsesyonel nevrozlarda ödipal döneme ait dürtü ve isteklerin yarattığı ciddi çatışmaya bağlı olarak, libidonun, anal-sadistik organizasyon evresine regrese olduğunu öne sürmüştür. Psikanalitik kurama göre obsesif nevrozun oluşumunda merkezi rol oynayan regresyona ek olarak yalıtma, karşıt teoki kurma ve yapma- bozma olmak üzere üç temel savunma düzeneği tanımlanmıştır. Obsesif kompulsif belirtilerin şeklini ve niteğini belirleyen bu savunma düzenekleridir [14].

2.1.4.5. Bilişsel Davranışçı Kuram

Bilişsel davranışçı kurama göre klinik obsesyonlar olağan obsesif düşüncelerden (normal zorlayıcı düşünceler) hatalı yorumlama, değerlendirme ve baş etme biçimlerindeki farklılıklar ile ayrılır. Bu kurama göre zihinsel etkinlikler kişisel sorumluluğun göstergesi olarak yanlış yorumlanmaktadır. Davranışçı kuramda ise obsesyonların oluşumunda nötr uyarılar anksiyeteye eşleştirilerek klasik koşullanma yoluyla öğrenilir ve kompulsiyonlar da bu anksiyeteyi kısmen azaltır. Böylece öğrenilmiş davranış örüntüleri olarak obsesyon ve kompulsiyonlar devam eder [14].

2.1.5. Klinik Özellikler

OKB istenmeyen, tekrarlayan, kişiye sıkıntı veren obsesyonlar ve obsesyonların neden olduğu sıkıntıyı yönetmek ve/veya azaltmak için gerçekleştirilen kompulsiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Çoğunlukla bir arada

görölmekle birlikte obsesyon veya kompulsiyonun tek başına varlığı tanı koymak için yeterlidir. Kompulsiyonların obsesyonlara karşı geliştiğini savunan geleneksel görüşe rağmen aralarında nedensel bir ilişki bulunduğuna dair kesin bir kanıt henüz bulunmamaktadır [49].

Obsesyonlar kalıcı, istenmeyen, kişide rahatsızlık uyandıran düşünce, dürtü veya düşlemler olarak tanımlanmaktadır. Bu durum kişinin bu düşünce, dürtü veya düşlemleri bastırmaya, görmezden gelmeye, direnmeye ve etkisiz hale getirmeye çalışmasıyla karakterizedir. Tekrarlayıcı, ısrarcı ve sürekli yani zaman içinde benzer şekilde devam etmesiyle günlük kaygılardan ayrılır. Kişi çoğunlukla obsesyonların mantıksız veya saçma olduğunu farkındadır ve “ego distonik” olarak deneyimlemektedir [1, 50].

Kompulsiyonlar ise aşırı, mantıksız, obsesyonlara yanıt olarak veya belirli kurallara göre gerçekleştirilen tekrarlayan ve sıklıkla ritüelleşmiş davranış veya zihinsel eylemlerdir. Obsesyonun yarattığı rahatsızlığı, kaygıyı azaltmak, korkulan olay ve durumların gerçekleşmesini önleme amacıyla gerçekleştirilir [1, 50].

OKB'nin klinik görünümü heterojen bir yapıya sahiptir. Belirtiler zamanla üst üste binebilir veya değişkenlik gösterebilir. Faktör analiziyle yapılan çalışmalar sonucunda OKB'de belirtilerin boyutsal sınıflandırması yapılmıştır. Görölme sıklığına göre sırasıyla bulaşma, girici düşünceler, simetri ve istifleme ek olarak 4 yeni belirti boyutu olduğu öne sürölmüştür. Bedene odaklanma (beden veya bedensel kaygılara yönelik tekrarlayan düşünce ve davranışlar), batıl

inançlar (büyülü düşünme), kayıp/ayrılık (birini kaybetme korkusuyla ilgili tekrarlayan düşünce ve davranışlar) ve dönüşüm (birine veya başka bir şeye dönüşme korkusu) olarak ele alınan ek boyutlar daha önce de literatürde tanımlanmış fakat henüz ayrı bir boyut olarak kabul edilmemiştir [51]. İstifleme obsesyon ve kompulsiyonları ise daha kötü içgörü düzeyi ve tedavi yanıtı, daha geç başlangıç özellikleri nedeniyle DSM-5’de obsesif-kompulsif ve ilişkili bozukluklar başlığı altında ayrı bir bozukluk olarak sınıflandırılmıştır [52].

OKB tanılı hastaların yarısından fazlasında belirtiler aniden, stresli bir olay sonrasında başlar, uzun ve değişken bir seyir gösterir. Hastaların bir kısmında iyileşme gözlenirken bir kısmında belirtiler sabit kalır ya da kötüleşir [18]. Sıklıkla diğer psikiyatrik bozukluklarla birlikte görülür ve yaşam boyu eşlik eden hastalık oranları %50-60'a kadar çıkmaktadır. Yaygın görülen bozukluklar arasında depresyon (%66), özgül fobi (%22), sosyal anksiyete bozukluğu (%18), yeme bozukluğu (%17), alkol kullanım bozukluğu (%14) ve panik bozukluğu (%12) yer alır [53].

2.1.6.Tedavi

OKB’nin tedavisi, hastayla terapötik bir ilişki kurma ve psikoeğitim ile başlayıp psikolojik ve/veya farmakolojik yaklaşımlarla devam eden birkaç bileşenden oluşur. Tedaviye dirençli OKB hastalarında ise nöromodülasyon ve nörocerrahi müdahaleler uygulanabilir.

Bilişsel davranışçı terapi, OKB için kanıta dayalı en etkili psikoterapi yöntemidir Randomize kontrollü çalışmalardan yapılan meta-analizler, bilişsel

davranışçı terapinin OKB semptomlarını önemli ölçüde iyileştirdiğini tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur [54].

Trisiklik bir antidepresan olan klomipramin OKB’de etkinliği gösterilen ilk ajan olmasına karşın SGI’ler etkinlik, tolere edilebilirlik, güvenlik açısından OKB için birinci basamak farmakolojik tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. FDA tarafından OKB için onaylanan SGI’ler fluoksetin, fluvoksamin, sertralin ve sitalopramdır [18]. SGI’ne dirençli OKB hastalarında antipsikotiklerle güçlendirilme tedavisi en sık kullanılan farmakolojik stratejilerden biridir.

80’li yıllardan bu yana OKB tedavisinde elde edilen etkileyici başarılarla rağmen, OKB hastalarının büyük bir kısmı halen serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) hedefleyen birinci basamak tedavilere yetersiz yanıt göstermektedir [55]. Bu nedenle, dopamin ve glutamat gibi diğer nörotransmitterler ve özellikle bağışıklık sistemi olmak üzere diğer sistemler araştırılmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalarda memantin, riluzol ve ketamin gibi glutamaterjik ilaçlar tedaviye dirençli OKB hastalarında ek tedavi edici ajanlar olarak değerlendirilmiş olup bazı etkinlik kanıtları gösterilmiştir [48].

Son dönemde OKB etiyopatogenezinde inflamatuvar süreçlerin etkisi göz önüne alındığında selekoksib, minosiklin ve N-asetil sistein gibi çeşitli ilaçlar randomize, çift körlü plasebo kontrollü klinik çalışmalarda denenmiştir. Bu çalışmalar olumlu sonuçlara işaret etmekle birlikte, bazı kısıtlamaları da beraberinde bulundurmaktadır [4]. Gelecekte özellikle gliyozisi hedef alan daha büyük örneklem boyutlu çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır.

2.2. OKB ve NÖROİNFLAMASYON

İnflamasyon, immün sistemin çevresel etkenlere, strese ve yaralanmaya karşı başlattığı koruyucu bir yanıttır. Santral sinir sistemi (SSS) ve periferik dokularda patojen yapılara karşı savunma doğal ve edinse-kazanılmış immün sistem mekanizmaları ile sağlanmaktadır. Nöroinflamasyon ise sitokinlerin, kemokinlerin, ikinci habercilerin üretimi ve kompleks etkileşimi ile karakterize SSS inflamasyonudur. Dolaşımdaki monositler, psikososyal strese veya beyin hasarına yanıt olarak SSS'ne geçerek burada fagositik aktivite sergileyebilir, sitokin salınımına neden olabilirler. Periferik olarak üretilen diğer sitokinler de SSS'ne girerek nöroinflamatuvar yanıtı güçlendirebilir [56].

Son yıllarda SSS ve immün sistem arasındaki etkileşimin incelenmesi ile Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, şizofreni, depresyon, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi pek çok nöropsikiyatrik bozukluğun patofizyolojisinde immün sistemin önemli bir rol oynadığını doğrulamaktadır [57, 58].

Swedo ve arkadaşlarının streptokok enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan bir OKB formu olan PANDAS (streptokok enfeksiyonlarıyla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk) hakkındaki raporundan bu yana , pek çok çalışmada benzer şekilde OKB hastalarında inflamasyonun rolünü araştırmış ve immün sistemin bir rolü olduğunu öne sürmüştür [3]. Aynı sendromun farklı başlangıç enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkan sonraki vaka serileri "pediatrik akut başlangıçlı nöropsikiyatrik sendrom" (PANS) olarak adlandırılmıştır. PANS

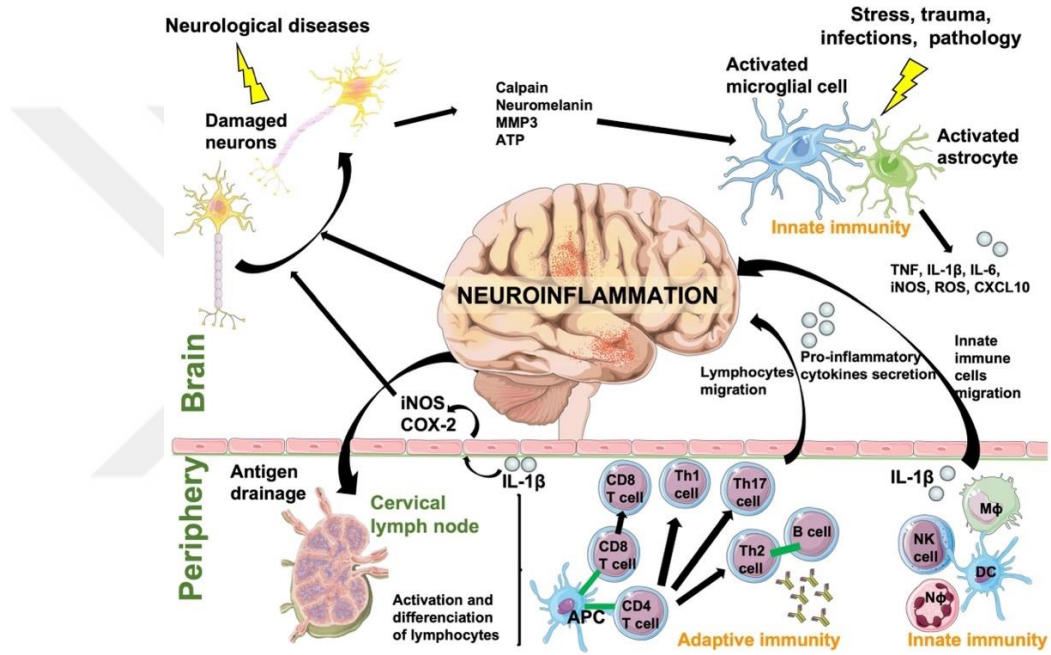
terimi, akut başlangıçlı OKB veya birden fazla psikiyatrik veya nörolojik semptomla birlikte yeme bozukluğu olan çocukları tanımlamak için kullanılmıştır [59].

Sydenham Koresindeki sonuçlarla tutarlı olarak PANDAS'ta da A grubu Beta Hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen antikorların bazal ganglionlar, talamus ve putamende çapraz immünolojik reaksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Kan serumunda kontrollere kıyasla daha yüksek seviyede anti-nöronal antikorlar ve anti-bazal ganglia antikorları bildirilmiştir [60].

95 katılımcının katıldığı bir çalışmada, erken dönemde nonsteroid anti-inflamatuar(NSAID) tedavinin, PANS/PANDAS'ta semptomların alevlenme süresini orta derecede azalttığını ve idame NSAID kullanımının daha kısa alevlenme süresiyle ilişkili olduğunu göstermiştir [61].

PANDAS OKB için otoimmün modelin paradigması haline gelmiştir. Bu durum OKB vakalarının yalnızca küçük bir kısmı için geçerli olsa da, otoimmün hastalıkları olan kişiler arasında obsesif kompulsif belirtilerin prevalansı göz önüne alındığında, bu inflamasyon hipotezinin anlamlı olabileceği görülmektedir [62]. Yapılan çalışmalarda sistemik lupus eritematozus ve multipl sklerozda OKB'nin spesifik yaygınlık oranlarının birkaç kat daha yüksek olduğu görülmüştür [63]. Aile çalışmalarında OKB'si olan bireylerin annelerinde otoimmün hastalık oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir [64].

OKB hastalarında ise sitokinler, mikroglia hücreleri, genetik ve fetal-maternal bağışıklık etkileşimleri ve anti-bazal gangliyon antikoru gibi bir dizi immün sistemin sürece dahil olduğu düşünülmektedir [65].



Şekil 1.: Merkezi ve sistemik bağışıklık sistemleri arasındaki iki yönlü iletişimi gösteren şematik bir diyagram. (Kip ve ark. çalışmasından alınmıştır [62]. Telif hakkı 2023 Kip ve Parr-Brownlie'ne aittir.)

2.2.1-Periferik İmmün Hücre Değişiklikleri

Periferik immün hücre popülasyonlarında, özellikle T hücreleri ve monositlerdeki değişiklikler, OKB ile ilişkilendirilmiştir [66, 67]. Rodríguez ve ark. tarafından yapılan bir araştırma, OKB'li çocukların ve ergenlerin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde Th-17 hücre seviyeleri ve daha düşük düzeyde Treg oranında sahip olduğunu bulmuştur. Ayrıca, yazarlar Th17 hücre

seviyelerinin OCD'nin süresi ve şiddeti ile korelasyon gösterdiğini, Treg hücre oranının ise azaldığını gözlemlemişlerdir [67].

Total monosit yüzdesinin OKB grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunun gösterildiği çalışmadan [66] sonra yapılan izlem çalışmasında, aynı hasta popülasyonunun periferik monositlerin gen ifadesi incelenmiştir. Gen ifadesinde lipopolisakkarit stimülasyonu olmadan antijen işleme ve sunumu, immun sistemin düzenlenmesi ve lökosit hücre adezyonu gibi süreçlerle ilgili değişiklik olduğu görülmüştür [68].

Daha sonra yapılan güncel bir çalışmada OKB hastalarının bir kısmında nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon domeyni (NOD) ve NLRP3 inflamazom kompleksi arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. NLRP3 kompleksi, inflamatuvar yanıtların başlamasından sorumlu olduğu keşfedilen multiprotein yapıda bir kompleks olup; makrofaj, mikrogliya gibi immün sistem hücrelerinin sitozolünde yerleşim gösteren NOD benzeri reseptör proteini 3'ün (NLRP3) aktivasyonu ile meydana gelmektedir. Bu kompleks, doğal bağışıklık sistemi ve inflamatuvar sinyal süreçlerini düzenler. Tetik ve arkadaşları, NLRP3 inflamazom yolunun bazı bileşenlerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre OKB tanısı olan yetişkinlerde anlamlı derecede yükseldiğini gözlemlemiştir [69].

Yapılan çalışmaların sonucu olarak bazı OKB vakalarının, hem hücresel hem de moleküler düzeyde bağışıklık yanıtında değişikliklerle potansiyel bir ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. İmmun sistem hücrelerinin (Th17, Treg, monositler ve NLRP3 inflamazom kompleksi) düzensizliği, proinflamatuvar bir

duruma yol açabilir; bu da OKB patofizyolojisine katkıda bulunan nöroinflamasyon ve oksidatif stres sonuçlarına neden olabileceği vurgulanmıştır [70, 71].

2.2.2- Periferik Sitokin Değişiklikleri

Sitokinler, farklı organlarda çeşitli hücreler tarafından üretilen ve inflamasyon, enfeksiyonlara yanıt ve otoimmünite ile ilişkili mekanizmalarda rol oynayan geniş bir glikoprotein ailesini temsil eder. Bu aile, aralarında interleukinler (IL'ler), kemokinler, interferonlar (IFN'ler), lenfokinler ve tümör nekroz faktörleri (TNF'ler) gibi bileşenleri içerir. Periferik inflamasyonun arttığı durumlarda, sitokinlerin periferik sinirleri uyardığı, ventriküllere yakın makrofaj benzeri hücrelerin sitokin salgıladığı ve kan-beyin bariyerindeki sitokin taşıyıcıları gibi mekanizmalar aracılığıyla SSS'ne iletildiği varsayılmaktadır.[72] En çok çalışılan sitokinler arasında IL-6, IL-1 β ve TNF- α bulunmaktadır.

Bu bağlamda literatürde OKB ile ilgili birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. OKB hastalarında yapılan bir çok çalışmada KSTK devresi dahil olmak üzere kanda proinflamatuvar belirteçlerde bir artış olduğu öne sürülmektedir [66, 70, 73]. Yakın zamanda yapılan başka bir araştırmada IL-6'nın ilaç kullanmayan OKB hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla arttığı bulunmuştur [74]. Bu bulgunun yalnızca IL-6 düzeylerinin değil aynı zamanda IL-2, IL-4, IL-10 ve TNF- α 'nın da artan plazma seviyelerini vurgulayan önceki bir araştırmalarla tutarlı olduğu görülmüştür [73].

OKB, bağışıklık sistemi ve bilişsel işlev bozuklukları arasındaki bağlantıyı aydınlatmaya yönelik bir araştırmada, OKB hastalarında IL-6 ve TNF- α düzeylerinin yanı sıra kan IL-1 β düzeylerinde de önemli bir artış saptanmıştır [75]. Ancak aynı alanda yapılan diğer çalışmalarda mevcut veriler doğrulanamamıştır. IL-1 β düzeyinde azalma olduğu ya da kontrol gruplarıyla arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur [76].

538 OKB vakası ve 463 sağlıklı kontrol ile yapılan meta-analize dayanarak, OKB hastalığında artmış periferik inflamasyon için yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir. Bu analiz, tümör nekroz faktörü α (TNF α), IL-6, IL-1 β , IL-4 ve IL-10 gibi bir dizi serum belirteci arasında anlamlı farklılık bulunmadığını göstermiştir [77].

Sonuçlardaki bu farklılıklar nedeniyle Meyer ve arkadaşları, merkezi inflamasyonu temsil eden biyobelirteçler belirlenirken periferik belirteçler yerine, nöroinflamasyonun ana kaynağı olan gliyozisin SSS üzerindeki etkilerine odaklanılması gerektiğini savunmaktadır. Bu nedenle, santral inflamasyonu gösteren birincil biyobelirteçlerin geliştirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir [4].

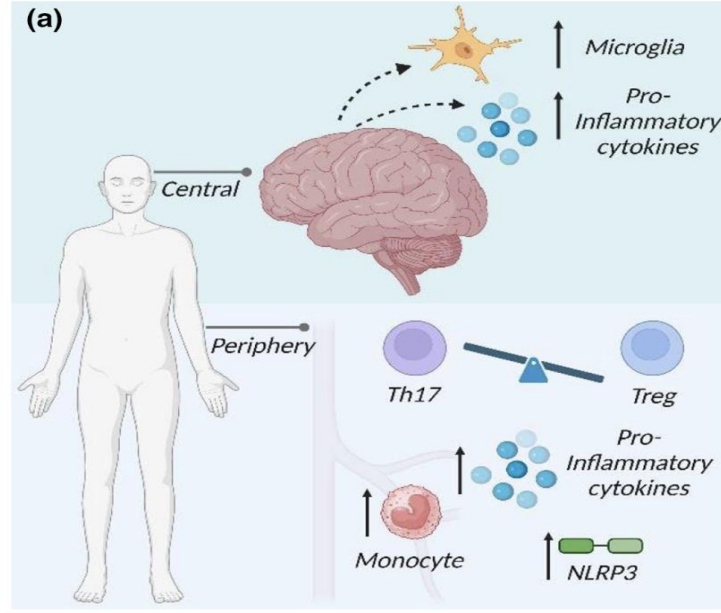
2.2.3- Nöroinflamasyon

OKB'de mikrogliya aktivasyonunu araştırmalarının, hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Mikrogliya, SSS'nde immun sistemden sorumlu olan hücrelerdir. Bu hücrelerin enfeksiyonlar, yaralanmalar veya diğer

stres faktörleri gibi çeşitli uyarılara karşı proliferasyonu ve morfolojik değişiklikleri gliyozis adı verilen inflamatuvar yanıtı oluşturur.

Mikroglia aktivasyonu nöroinflamasyonun temel bir belirleyicisi olarak kabul edilen translokator protein 18kDA'nın artmış ifadesine yol açar, bu protein ayrıca mitokondriyal translokator protein (TSPO) olarak da bilinir ve mitokondriyal membran proteinidir [63]. Nöropsikiyatrik hastalıklarda artmış TSPO ifadesi genellikle aktive mikroglia ve astrositlerin proliferasyonundan kaynaklanan gliyozise bağlanmaktadır [78]. Pozitron emisyon tomografisi (PET) aracılığıyla yapılan bir araştırmada OKB hastalarında KSTK devresinde belirgin bir TSPO aktivitesi tespit edilmiştir [4]. TSPO dağılım hacmini (VT) TSPO yoğunluğunun bir indeksi olarak analiz eden başka bir çalışma, çoğu beyin bölgesinde TSPO VT'nin arttığını bildirmiştir [63]. Bununla birlikte, orbitofrontal kortekste TSPO VT ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu bulgular, OKB'deki nöroinflamatuvar süreçlerin bazal gangliyonların çok ötesine geçtiği hipotezine yol açmıştır. OKB'nin patofizyolojisinde nöroinflamasyona ilişkin çalışmalarda örneklem büyüklüğü ve çalışma miktarının az olması nedeniyle tutarlı kanıt elde edilememiş olsa da umut verici araştırma sonuçları giderek önem kazanmaktadır.



Şekil 2. OKB'de gözlemlenen periferik hüresel ve moleküler değışikliklerin şematik temsili(Coelho ve ark. yapmış olduğu çalışmadan alınmıştır [79].)

2.3. Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin (Lipokalin 2, Ngal)

Nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL, Lipokalin-2), lipokalin protein ailesine ait bir glikoprotein olarak olarak tanımlanmıştır. Nötrofil spesifik granüllerinde yer alan LCN2 hücre homeostazı, demir transportu ve nöronal uyarılabilirlik dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol alan akut faz pro-inflamatuar bir protein olarak bilinmektedir [5]. Kemotaktik peptidlere, lökotrienlere ve trombosit aktivasyon faktörüne bağlanarak inflammatuar aktiviteyi düzenlemektedir [80].

Normal fizyolojik koşullarda beyinde çok düşük seviyelerde ifade edilir. Hücre kültürü deneyleri, lipokalin seviyelerinin stres altında SSS'de hastalık

şiddetine bağlı olarak arttığını, astrositlerin ve mikrogliaların oksidatif strese duyarlı hale gelmesine, nöron hasarına neden olmasına ve beyindeki inflamatuvar hasarı yansıtmaya neden olduğunu göstermiştir [81].

Multipl skleroz, kalp yetmezliği, inme ve koroner arter hastalarında LCN2 düzeyinin arttığı aynı zamanda prognostik öneme sahip olduğu bulunmuştur [82]. Hayvan deneylerinde ise psikolojik strese maruz kalan farelerin hipokampal bölgesinde LCN2 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [83]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, OKB gibi psikiyatrik hastalıkların gelişiminde nöroinflamatuvar ve immun sistem değişiklikleri gösterilmiştir. LCN2'nin ise SSS'de inflamatuvar süreçlerde yer aldığı bilindiğinden günümüzde bazı çalışmalar LCN2'nin psikiyatrik hastalıklardaki rolünü araştırmıştır. Birçok hayvan ve insan çalışması depresyon [84, 85], şizofreni [86], multipl skleroz [87], Parkinson [88] ve Alzheimer hastalığı [89] gibi hastalık durumlarında yüksek LCN2 seviyeleri bulmuştur.

Şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı olan 73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada şizofreni grubunda serum LCN2 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bipolar bozukluk grubunda depresyon grubuyla karşılaştırıldığında LCN2 düzeyinde anlamlı artış gösterilmiştir [86].

LCN2 etkisini tanımlamak için kardiyovasküler hastalıklar ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcut bulgulardan farklı olarak ters U

şeklinde bir eğri önererek, LCN2'nin hem yokluğunun hem de aşırı ekspresyonunun nöroinflamasyon süreçlerini bozabileceğinin altını çizmiştir [84].

Daha önce ilaç kullanımı olmayan 49 şizofreni hastası, antipsikotik tedavi gören remisyonadaki 59 şizofreni hastası ve 58 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği serum LCN2 düzeyi ve inflamatuvar parametreleri inceleyen güncel bir çalışmada şizofreni hastalarında daha düşük LCN2 ve TNF- α seviyeleri gözlenmiştir. Bu durum hastalık süreci boyunca ilerleyici doku hasarının yetersiz LCN2 salınımına neden olabileceği ile açıklanmış [90] ve literatürde daha önce tanımlanmış olan ters u etkisini doğrulamıştır [84].

Daha büyük örnekleme sahip 196 majör depresif bozukluk (MDB) hastası ve 180 sağlıklı kontrolün dahil edildiği güncel bir çalışmada serum LCN2 düzeyi sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. LCN2 vücutta salınımının azalmasının depresyona yol açan artan inflamatuvar aktivitelerle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır [91].

Literatürde OKB hastalarında LCN2 düzeylerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alanda yapılan ilk çalışmada OKB hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek LCN2 seviyesi tespit edilmiş, semptom şiddeti ile korelasyon gösterilememiştir [92]. Yine OKB hastalarında yapılan subklinik inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise LCN2 ve hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur [93].

2.4.Psikiyatrik Hastalıklarda Oftalmolojik Bulgular

Psikiyatrik bozukluklarda oftalmolojik bulgularla ilgili çalışmalar çok eskilere dayanmaktadır. Retinanın beyinle aynı dokudan, nöroektodermden gelişmesi, retina değişikliklerinin beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere paralel olabileceğini düşündürmektedir. Son araştırmalar, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda kortikal atrofinin retinal tabaka incelmesi tarafından öngörüldüğünü göstermiştir [6]. Noninvaziv retina görüntüleme yöntemi olan optik koherens tomografi (OKT) teknolojisi ise beyin dokusundaki bu değişikliklerin potansiyel biyobelirteçlerini belirlemeye aracılık etmektedir. OKT, yakın-kızılötesi ışık kullanarak yüksek çözünürlük yoluyla tek tek katmanlara kadar retinanın kesitsel görüntülerini yakalayan hızlı, invaziv olmayan bir görüntüleme cihazıdır [94].

OKT günümüzde Alzheimer, Parkinson ve Multipl Skleroz gibi diffüz ve progresif beyin hastalıklarında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Bu hastalık gruplarında Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT) kalınlığının azaldığı bilinmektedir [6]. Alzheimer hastalığı (AH) olan kişilerde yapılan güncel bir çalışmada FDG-PET ile tespit edilen ve AH için tipik olarak kabul edilen bölgelerdeki hipometabolizma ile OKT'de azalmış RSLT kalınlığı olan kadranlar arasında anlamlı ve orta derecede pozitif bir korelasyon ($p < 0.05$) bulunmuştur. Bu nedenle, düşük maliyeti, invaziv olmayışı ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle OKT'nin Alzheimer tanısı konmuş hastaların periyodik takibinde bir araç olarak katkıda bulunabileceği öngörülmüş [95].

Psikiyatri alanında yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun ise şizofreni, bipolar bozukluk, MDB hasta gruplarını kapsadığı bilinmektedir. Şizofreni hastalarında OKT ile yapılan 2 çalışma dışında yapılan tüm çalışmalarda RSLT ve/veya maküler kalınlıkta incelme olduğu gösterilmiştir. Bu iki çalışmada ise fark olmadığı gösterilmiştir [96, 97]. Bipolar bozukluk alanında yapılan çeşitli çalışmalarda ise şizofrenide olduğu gibi superior kadran, sağ nazal kadran ve ortalama olmak üzere farklı bölgelerde RSLT kalınlığında azalma bulmuştur [98, 99].

Yapılan çalışmalarda, psikiyatrik hastalıkların patogenezinde inflamatuvar bir belirteç olarak koroid kalınlığının rolü de araştırılmıştır. Koroid dokusu, damarlar ve stromadan oluşan, retinal fotoreseptörlere oksijen ve besin desteği sağladığı düşünülen kan-retina bariyeri olarak bilinmektedir. Koroid ve retina üzerindeki değişiklikler, hem göz hastalıklarının hem de sistemik inflamatuvar hastalıkların patogenezinin ve prognozunu daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir [7]. Literatürde bu alanda yapılan çalışmalara bakıldığında çelişkili sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Kalenderoğlu ve ark. tekrarlayan MDB tanısı olan, ilaç kullanımı olmayan ilk epizod MDB hastaları ve kontroller olmak üzere 3 grup arasında OKT parametrelerini incelemiştir. Her iki MDB grubunda da ortalama koroid kalınlığı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun da potansiyel bir nöroinflamatuvar etki sonucu geliştiği düşünülmüştür.[100]

Şizofreni hastalarında antipsikotik ilaçların OKT bulguları üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada, klozapin tedavisi alan kişilerde koroid tabakasının kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir [101]. Bu bulgu, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında koroidal incelme olabileceğini gösteren önceki çalışmayla uyumlu bulunmuştur [102].

Bipolar bozukluk [103, 104] ve ilk atak psikoz [105] tanısı alan kişilerde yapılan diğer çalışmalarda koroid kalınlığı açısından hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmadığı belirtilmiştir.

OKB hastalarında nörodejenerasyonu araştıran çalışmalar, nöronal disfonksiyonun ve buna eşlik eden olası bir retinal sinir ağı defektinin gözlemlenmesinin mümkün olduğunu öne sürmektedir [106]. Literatürde ise OKB hasta grubunda OKT cihazı ile yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. OKB hastalarında OKT kullanarak olası bir nörodejenerasyonu göstermek için retina sinir ağını analiz eden ilk çalışma Özen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 50 OKB hastası ile 42 sağlıklı kontrol vakasını karşılaştıran çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda RSLT istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte incelme, ganglion hücre tabakası ve santral foveal kalınlık seviyelerinde belirgin azalma ve koroid tabakasında belirgin kalınlaşma bildirilmiştir [107]. 30 OKB hastası ve 31 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran bir başka çalışmada ise hasta grupları arasında RSLT, ganglion hücre tabakası kalınlığı ve santral foveal kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hasta grubunun koroid kalınlığı değerleri

kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve ortalama koroid kalınlık değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir [108].

Koroid kalınlığı bu alanda bilinen bir inflamasyon belirteci olsa da, aksiyel uzunluk, kırma kusuru, göz içi basıncı ve sistolik kan basıncı gibi çeşitli faktörler bu ölçümü etkileyebilmektedir [109]. Bu nedenle, daha güvenilir bir inflamatuvar belirteç ihtiyacı vurgulanmıştır. Vasküler alanın stromal alana oranı ile hesaplanan koroid vaskülerite indeksi (KVI), çeşitli sistemik hastalıklarda inflamasyonun bir biyobelirteci olarak önerilmiş ve koroid kalınlığından daha güvenilir bir parametre olarak kabul edilmiştir [7, 110].

Bu alanda yapılan bir çalışmada OKB hastalarında; KVI ve sistemik inflamatuvar durumlar için bir gösterge aynı zamanda prognostik belirteç olarak gösterilen nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 39 OKB hastası ve 25 kontrol grubu dahil edilmiş olup çalışma sonuçlarında KVI ve nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır [111].

İlk atak psikoz, yüksek riskli grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında KVI değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, ilk atak psikoz grubunda KVI değeri diğer iki gruba göre, yüksek riskli grupta sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun yüksek risk altındaki bireylerin psikoza dönüşümünde belirleyici olabileceği belirtilmiştir [105].

Psikiyatri alanında kullanımı henüz oldukça yeni ve sınırlı olan bir diğer oftalmolojik görüntüleme tekniği ise korneal konfokal mikroskopi (KKM)

yöntemidir. KKM korneanın canlı halini hücresel seviyede görüntüleyebilen ve histokimyasal yöntemlerle karşılaştırılabilir görüntüler sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir [112]. Korneanın enfeksiyöz ajanlar, metabolik bozukluklar, otoimmün hastalıklar gibi çeşitli hastalıklara veya genetik anormalliklere sistemik düzeyde tepki verdiği bilinmektedir. Son dönemde yapılan deneysel çalışmalar, korneadaki dendritik hücrelerin sırasıyla antijen sunma ve T hücresi uyarımı aracılığıyla immun yanıtı indüklemek ve immünolojik hafıza oluşturmakla sorumlu olan kemik iliği kökenli antijen sunan hücreler olduğunu göstermektedir [113]. Sistemik patolojiyle ilişkili kornea anormalliklerinin çoğu belirli bir bozukluğa özgü olmasa da, diğer semptomlarla birlikte birçok sistemik hastalıkta ortaya çıkabilmektedir [8]. KKM ise çeşitli göz hastalıkları ve SSS'nin nörodejeneratif hastalıkları, polinöropati gibi sistemik hastalıklarda korneal sinirleri ve inflamatuvar hücreleri incelemeye olanak tanır [112, 114].

Hafif bilişsel bozukluk tanısı olan bireylerde yapılan bir çalışmada demansa ilerlemenin öngörülmesi için korneal sinir ölçümlerinin beyin hacmi ölçümleri ile karşılaştırması yapılmıştır. Yaklaşık iki yıllık takip sonrasında hafif bilişsel bozukluğu olan ve demansa ilerleyen katılımcıların başlangıçta daha düşük korneal sinir lifi ölçümüne sahip olduğu, beyin hacmi ölçümlerine göre KKM'nin daha yüksek prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir [115].

Ponirakis ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise şizofreni hastalarında kornea sinir lifi yoğunluğu oranının, singulat girus hacmi ile pozitif

korelasyon gösterdiği bulunmuştur. KKM kullanılarak tanımlanan kornea sinir lifi kaybının, şizofreni hastalarında nörodejenerasyonun hızlı non-invaziv bir belirteç olarak işlev görebileceği öne sürülmüştür [116].

Korneada bulunan dendritik hücrelerin adaptif immün yanıtın başlatılması, yara iyileşmesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik yanıtlar için önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu durum, korneanın sadece kollajen bir doku olmadığını, bağışıklık ve inflamatuvar yanıtlara aktif olarak katılan bir yapı olduğunu vurgulamaktadır [117].

Tip 2 diabetes mellituslu bireylerde yapılan bir çalışmada, korneada bulunan dendritik hücre sayısı ile tümör nekroz faktör reseptörü süper aile üyesi-9'un plazma seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir [118]. Yapılan diğer çalışmalar, immün sistem ve sinir sistem arasında yakın bir ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Farklı etiyolojilere bağlı olarak korneada sinir hasarı, korneada artan inflamatuvar hücrelerle güçlü bir korelasyon göstermektedir [119]. Bu alanda yapılan başka bir araştırmada ise korneadaki dendritik hücre yoğunluğundaki değişikliklerin, küçük lif nöropatisinde nöroinflamasyonun bir belirteci ve sistemik antiinflamatuvar yanıtın terapötik bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür [120].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ağustos 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilen tek merkezli,prospektif, multidisipliner, vaka-kontrol çalışmasıdır. Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17/01/2023 tarihinde 02 karar numarası ile etik kurulu onayı alınmıştır. Araştırmanın bütçesi Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2023-8465 proje kodu ve 8465 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Gazi Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran OKB tanılı hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 18-65 yaş arası gönüllü olan kişiler hasta grubunun, Gazi Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine rutin kontrol için başvuran ve gönüllü olan kişiler ise sağlıklı kontrol grubunun evrenini oluşturmuştur.

3.2. Katılımcıların Araştırmaya Kabul Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

3.2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Grubu

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri (İçleme Kriterleri):

- DSM-5 tanı kriterlerine göre OKB tanısı almış olmak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri:

- OKT- Korneal konfokal mikroskopi ölçümlerini etkileyebilecek göz hastalığı (Kuru göz, glokom, katarakt, makula hastalıkları, yüksek miyopi veya hipermetropi, üveit, koroidal hastalıklar) bulunan hastalar
- Ek psikiyatrik rahatsızlığı bulunanlar
- Son 6 ay içinde psikiyatrik ilaç kullanımı bulunan
- Bilinen inflamatuvar parametreleri etkileme olasılığı olan fiziksel (diabetes mellitus, kanser vb.), nörolojik (serebral palsy, epilepsi vb.), metabolik (fenilketonüri vb.), alerjik, romatolojik, inflamatuvar ve otoimmün hastalık tanısı almış olan hastalar
- OKT üzerine etkisi olabilecek herhangi bir damar hastalığı olan ve/ veya ilaç (kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler) kullananlar
- Son 4 hafta içinde enfeksiyöz hastalık geçirmiş olma
- Son 4 hafta içinde herhangi bir antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- Son 6 ayda immünsüpresan tedavi almış olmak

- Alkol bağımlılığı olan hastalar
- Madde bağımlılığı olan hastalar
- Okuma-yazma bilmeyen hastalar

3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri (İçleme Kriterleri):

- 18-65 yaş aralığında olmak
- DSM-5 tanı kriterlerine göre psikiyatrik hastalık tanısı olmayan ve en az 6 aydır psikotrop ilaç kullanımı bulunmayan
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri:

- OKT- Korneal konfokal mikroskopi ölçümlerini etkileyebilecek göz hastalığı (Kuru göz, Glokom, katarakt, makula hastalıkları, yüksek miyopi veya hipermetropi, üveit, koroidal hastalıklar) bulunan hastalar
- Bilinen inflamatuvar parametreleri etkileme olasılığı olan fiziksel (diabetes mellitus, kanser vb.), nörolojik (serebral palsy, epilepsi vb.), metabolik (fenilketonüri vb.), alerjik, romatolojik, inflamatuvar ve otoimmün hastalık tanısı almış olan hastalar

- OKT üzerine etkisi olabilecek herhangi bir damar hastalığı olan ve/ veya ilaç (kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler) kullananlar
- Son 4 hafta içinde enfeksiyöz hastalık geçirmiş olma
- Son 4 hafta içinde herhangi bir antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- Son 6 ayda immünsüpresan tedavi almış olmak
- Alkol bağımlılığı olan hastalar
- Madde bağımlılığı olan hastalar
- Okuma-yazma bilmeyen hastalar

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Hastaların sosyodemografik verilerinin ve klinik verilerinin toplanması için araştırmacılar tarafından hazırlanan veri formu kullanılmıştır. Bu form Ek-bölümüne eklenmiştir.

3.3.2. Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ):

YBOKÖ OKB’de belirti şiddetinin ölçümü için 1980’lerin sonlarında geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşmeye dayanan bir ölçektir. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır. Fakat toplam puanın belirlenmesi için yalnızca ilk 10 madde kullanılır. İlk 5 madde obsesyonlarla ilgilidir. Geriye kalan 5 madde

kompulsiyonlar hakkında paralel sorular sorar. OKB şiddetinin değerlendirilmesinde standart bir araç olmuştur. Baer (1992) tarafından geliştirilen Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ)-Öz Bildirim Formu, uzman değerlendirmesi ile aynı şekilde obsesyon ve kompulsiyonları 10 madde ile; Harcanan Zaman, Yaşamı Etkilemesi, Rahatsızlık Hissi, Direnç Gösterme ve Kontrol Derecesi olarak beş boyutta değerlendirmektedir [121]. Bu formda obsesyon ve kompulsiyonların tanımı ve örneklendirilmesi uzman formundaki gibi klinisyen tarafından okunarak değil, öz bildirim formunda yazılı olarak sunulmaktadır. Maddelerin derecelendirilmesi de Y-BOKÖ Uzman Değerlendirmesi ile aynıdır ve ölçekten alınabilecek puanlar 0 ile 40 arasındadır. YBOKÖ-Öz Bildirim Formunun Türkçe çevirisi Hakan Türkçapar (2005) tarafından yapılmıştır. Türkçe. öz bildirim formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Koçoğlu ve Bahtiyar tarafından 2021 yılında yapılmıştır [122].

3.3.3. Hastane Anksiyete- Depresyon Ölçeği (HAD):

HAD 1983 yılında Zigmond ve Snaith (1983) tarafından geliştirilmiştir [123]. Ülkemizde ise geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve ark. (1987) tarafından yapılmıştır [124]. Ölçek hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacı ile kullanılmaktadır. Ölçek bedensel hastalığı olan hastalar ve birinci basamak sağlık hizmetine başvuranlara uygulanmaktadır. Ölçek toplam 14 sorudan oluşmaktadır. Bunların yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve diğer yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Ölçek, dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır.

3.3.4. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease Index, OYHI)

Allergan Inc (Irvine, calif) outcomes research group tarafından geliştirilen, kuru göz hastalarının tanı ve tedavisinde kullanılan, kolay uygulanabilen bir ankettir. On iki sorudan oluşan bu anket, aynı zamanda şikâyetlerinin süresi ve şiddetini de sorgulayarak, hastanın son bir hafta içindeki göz kuruluşunun ciddiyetini derecelendirmiş olur. Sorulara verilen cevaplar: 0: Hiçbir zaman, 1: Bazen, 2: Ara sıra, 3: Sıklıkla, 4: her zaman olarak 0-4 puanlık skorlarla değerlendirdiği, hastaların subjektif semptomlarının ciddiyetini ve görme ile ilgili fonksiyon üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik bir ankettir [125].

$$OYHI = [(cevaplanan\ tüm\ soruların\ skorlarının\ toplamı) \times 25] / [(cevaplanan\ total\ soru\ sayısı)]$$
 formülü ile hesaplanır. 0-100 arasında puanlanan sonuçlar, skor arttıkça kuru göz hastalığının ciddiyeti de artmış olarak değerlendirilir. Anketin kesme puanı 12 olup çalışmamızda 12 puan altındaki katılımcılar araştırmaya dahil edildi.

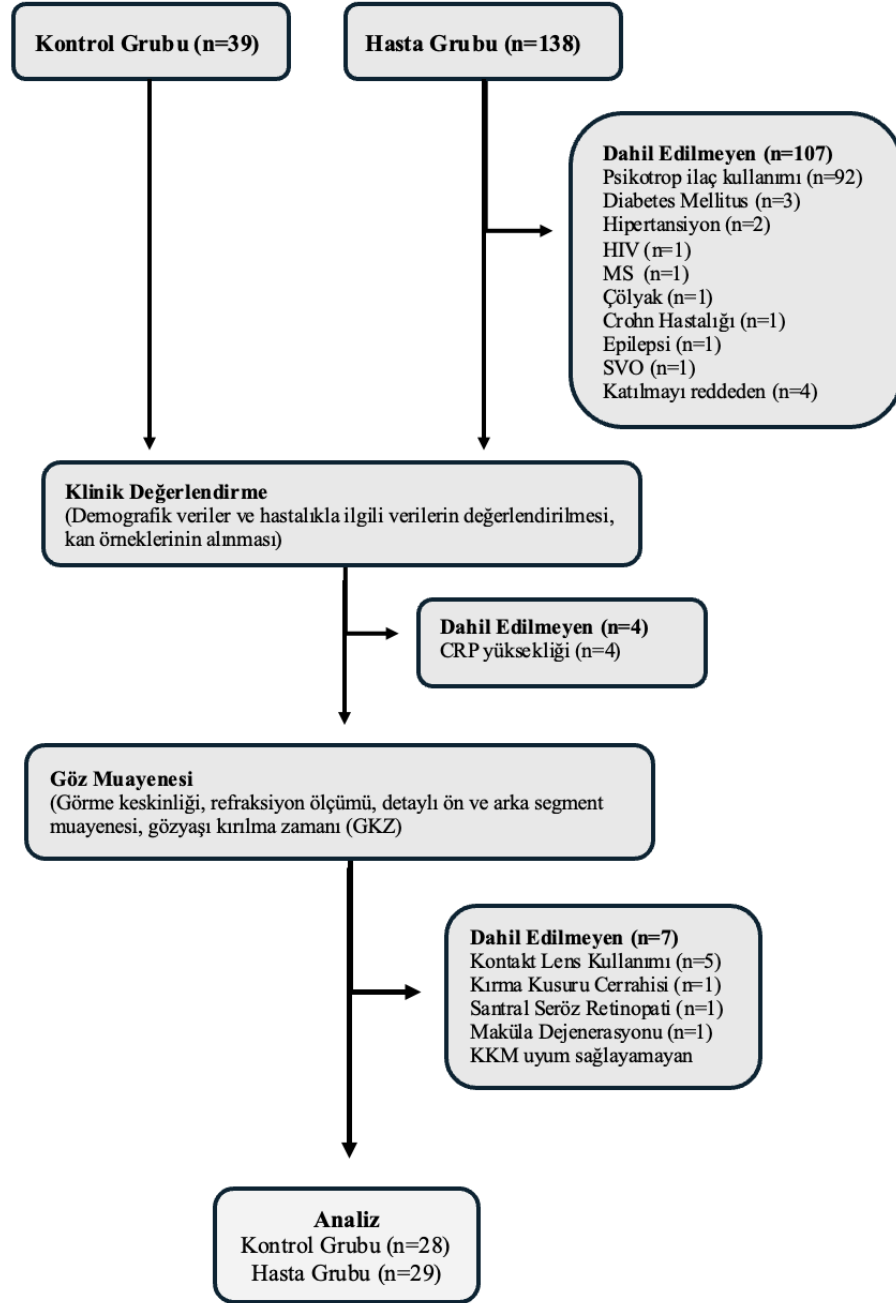
3.3.5. Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ)

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinliği, refraksiyon ölçümü, detaylı ön ve arka segment muayenesi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerlendirmesi amacıyla Gazi Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapıldı. GKZ değerlendirmesi için biyomikroskopta yerleşik iken alt fornikse uygulanan florosein strip ile gözyaşının boyanması sağlandıktan sonra katılımcıya birkaç kez

göz kırpması söylenerek gözyaşının homojen boyanması sağlandı. Biyomikroskopta geniş ışık huzmeli kobalt mavisi filtre kullanılarak hastanın gözlerini kırpmadan karşı doğrultuda bakması istendi. Bu esnada kobalt filtresi ile gözyaşı tabakası izlenerek son göz kırpma ile gözyaşı bütünlüğünün bozulduğu (gözyaşı filminin kırıldığı) yani ilk siyah alanın görüldüğü arasındaki süre ölçüldü. 10 saniyenin üzerindeki değerler normal kabul edildi, 10 saniyenin altındaki değerler patolojik olarak değerlendirildi, çalışmadan çıkarıldı.

3.4. Araştırmanın Protokolü (Verilerin Toplanması)

Araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatıldıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul eden, çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılayan katılımcılardan sözlü onam ve yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Tüm katılımcılarla öncelikle DSM-5 temelli psikiyatrik değerlendirme yapıldı, katılımcılara YBOKÖ, HAD ve göz kuruluğu değerlendirmesi açısından OYHI ölçek değerlendirmesi yapıldı. Tüm katılımcılarda serum LCN2 ve CRP düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla psikiyatrik ve psikometrik değerlendirmenin yapıldığı gün sarı kapaklı antikoagülan içermeyen tüpe yaklaşık 10 ml venöz kan örnekler alındı. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların EDI (Enhanced Depth Imaging)-OKT ölçümü ve konfokal lazer tarayıcı mikroskop ile kornea tabakalarının hücresel düzeyde analizi yapıldı. Çalışma akış diyagramı şekil-3'de sunulmuştur.



Şekil 3. Çalışma Akış Diyagramı

3.4.1. Biyokimyasal Analizler

Çalışmada kullanılacak kan örnekleri, sarı kapaklı, içerisinde pıhtılaştırmayı kolaylaştırıcı silika partikülleri ve santrifüj sonrasında hücre kısmı ile serumun karışmasını önleyici jel bulunan tüplere alındı. Alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek pıhtılaşma reaksiyonunun tamamlanması sağlandı. Pıhtılaşan kan örnekleri, 3500 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serum örnekleri, 1.5 mL'lik polipropilen Eppendorf tüplerine aktarılıp, gerekli bilgiler yazılarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma gününden bir gece önce, serum örnekleri -80 °C'den çıkarılarak +4 °C'de sabaha kadar çözünmeleri sağlandı. Çalışma günü, numune bütünlüğünü sağlamak amacıyla örnekler oda sıcaklığına getirilip, vorteks cihazı ile karıştırıldı.

ELISA Prosedürü:

LCN2 düzeylerinin belirlenmesinde, BT-LAB Bioassay Technology Laboratory tarafından sağlanan ticari ELISA kiti (Katalog No: E1719HU, Parti No: 202311010, Son Kullanma Tarihi: 2024/11/14) kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 5-600 ng/mL ve duyarlılığı 2.01 ng/mL idi. İntra-assay varyasyon katsayısı %8'in altında, inter-assay varyasyon katsayısı ise %10'un altındaydı. Tüm numuneler dublike çalışıldı.

Analize dair plate yıkama işlemleri Combiwash Workstation – Mikrotitre Plaka Yıkayıcı, absorbans ölçüm işlemleri ChroMate® 4300 ELISA Okuyucusu cihazları tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

Örnek ve Standart Hazırlama:

Kit protokolünde belirtildiği şekilde çalışmaya uygun standartlar ve numuneler hazırlandı. Kit plakasındaki kuyucuklara kit protokolünde belirtildiği şekilde eklendi. Standart ve numune kuyucuklarına biyotinle işaretlenmiş antikorların belirlenmesini sağlamak amacıyla 50µl streptavidin-HRP eklendi. 37°C'de 60 dakika ilk inkubasyon gerçekleştirildi. İnkübasyon sonrası plaka, Combiwash Workstation – Mikrotitre Plaka Yıkayıcı ile otomatik şekilde yıkandı. Yıkama sonrasında her kuyuya 50µl substrat çözeltisi A ve ardından her kuyuya 50µl substrat çözeltisi B eklendi. Kit plakası 37°C'de 10 dakika karanlık inkubasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında her kuyuya 50µl Stop Çözeltisi eklendi ve reaksiyonun durdurulması sağlandı. Kit absorbansı 450 nm dalga boyuna ayarlanmış ChroMate® 4300 ELISA Okuyucusu ile okundu. Elde edilen sonuçlar kaydedildi.

Veri Analizi:

Standartların absorbans değerleri, bilinen konsantrasyonlarına karşı grafiğe döküldü.

Numunelerin LCN2 konsantrasyonları, absorbans değerlerinin standart eğrisinden hesaplanmasıyla belirlendi.

Sonuçlar ve Veri Paylaşımı:

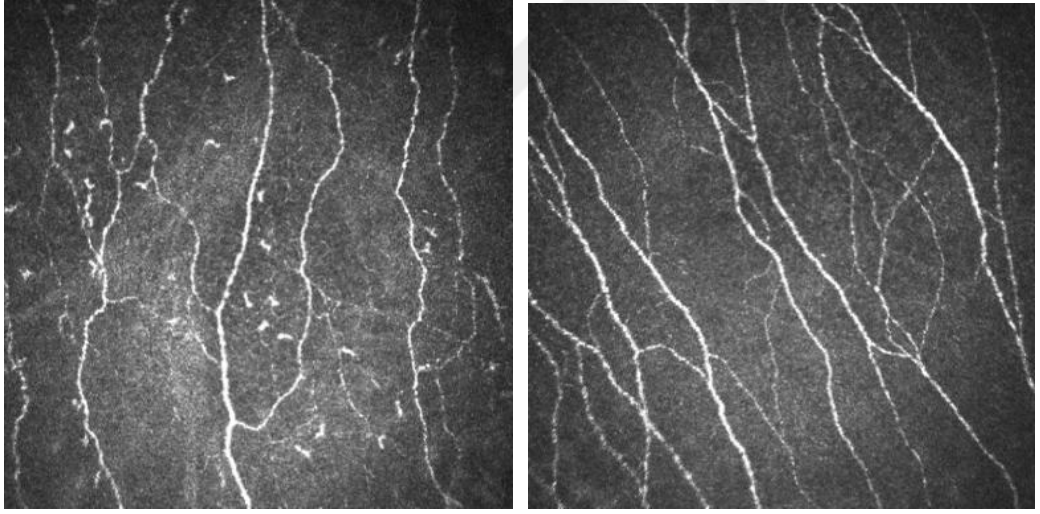
Sonuçlar, her bir numunenin hesaplanan LCN2 konsantrasyonlarını içeren elektronik bir çalışma listesi halinde derlendi ve araştırmacılarla paylaşıldı.

3.4.2. İn-vivo korneal konfokal mikroskopi

İn vivo konfokal mikroskopi tetkiki Rostock Kornea ile Heidelberg Retina Tomograph 3® cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Bu cihaz 670 nm'lik kırmızı dalga boylu diyot lazer kaynağı kullanır ve x400 büyütmede, 400x400 µm (384x384 piksel) görüntüler almaktadır. Lateral çözünürlük 1 µm, alan derinliği ise 4 µm'dir. Alt konjonktiva forniksine tek damla topikal anestezi (proparakain hidroklorür) damlatılması sonrası, konfokal mikroskopun ön lensinin ucuna lubrikan jel uygulandı. Daha sonra ön lens hastanın kornea merkezine doğru kumanda kolu hareket ettirilerek yaklaştırıldı. Kornea epitel hücreleri ve kanat hücreleri görüntülenmesi takiben subbazal sinir pleksusuna (SBNP) da ulaşılarak kesit görüntüler alınarak kaydedildi. Görüntülerin değerlendirmesi santral korneadan tam kat alınan toplam altı ila sekiz sekans taramasından, korneal subbazal tabakanın toplam 50-100 görüntüsü, bir maskeli gözlemci tarafından subbazal sinir pleksusuna en iyi odaklanmış ve en iyi kontrastı olan üç görüntüsü seçildi. İki maskeli gözlemci, dendritiform hücrelerin ve subbazal sinir pleksusunun morfolojisi ve yoğunluğu açısından KKM görüntülerini analiz etti. Dendritik hücre yoğunluğu (hücre sayısı/mm²), dendritik hücre toplam alanı daha önceki çalışmalarda tarif edildiği gibi Image J (<https://imagej.nih.gov/ij/>) kullanılarak ölçüldü. Kornea sinir lifi yoğunluğu (corneal nerve fiber denstiy;

CNFD), kornea sinir dal yoğunluğu (corneal nerve branch density; CNBD), kornea sinir kök yoğunluğu (corneal nerve trunk density; CNTD); tüm sinir liflerinin ve dallarının toplam uzunluğu (corneal nerve fiber length; CNFL), kornea sinir dal uzunluğu (corneal nerve branch length; CNBL), kornea sinir kök uzunluğu (corneal nerve trunk length; CNTL) Neuron J kullanılarak ölçüldü.

KKM görüntü analizi sonuçları daha sonra aynı yaş ve cinsiyetten sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandı.



Şekil 4. OKB tanısı olan hasta ve sağlıklı kontrolde korneal sinir pleksusunun KKM görüntüleri A.OKB grubundan bir hastaya ait KKM görüntüsü B.Sağlıklı kontrol grubundan bir hastaya ait KKM görüntüsü

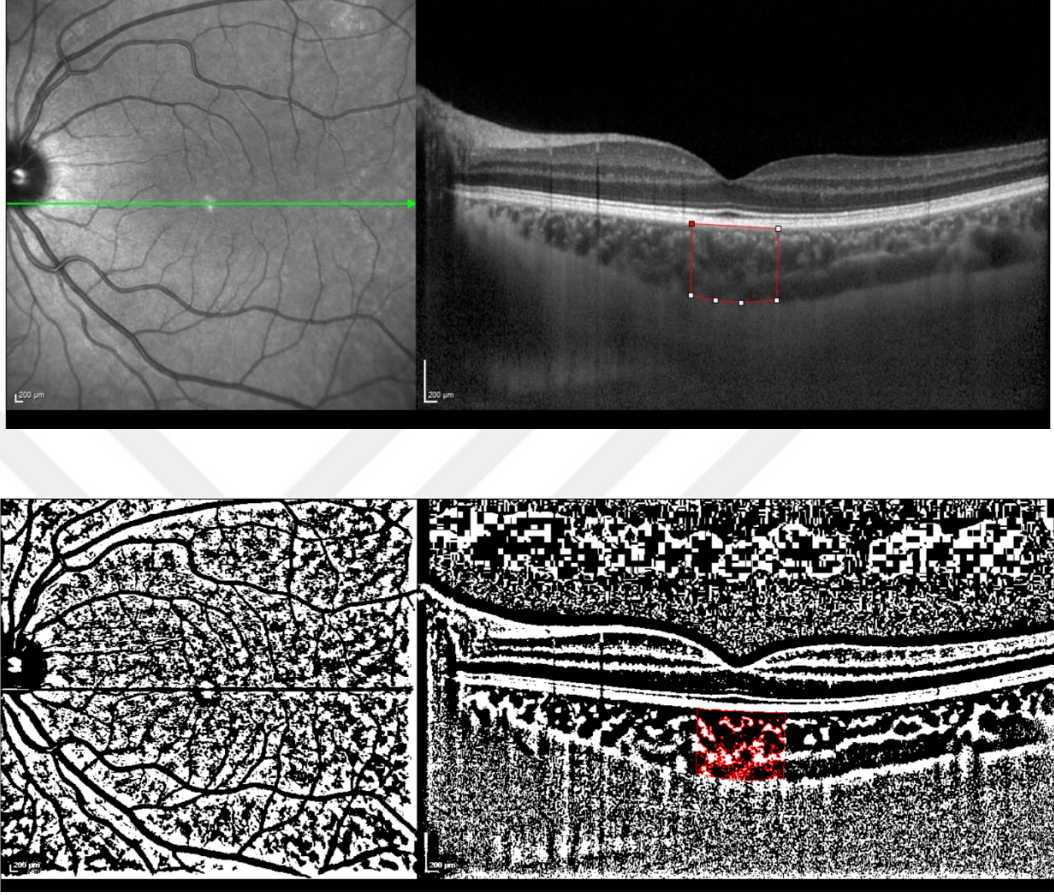
3.4.3. Artırılmış Derinlik Görüntüleme Optik Koherens Tomografi (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography- EDI-OKT)

Optik koherens tomografi, biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, nispeten yeni bir görüntüleme yöntemidir. Klinik olarak uygulanan OKT sistemlerinde ışık kaynağı olarak süperlüminesan diyet lazer kullanılmaktadır. Bu lazerler ekonomik, uzun ömürlü ve kompakt yapıdadır. 800-840 nm dalga boyunda ışık yaymaktadır. Bu kaynaktan göze yönlendirilen ışın kat ettiği mesafe bilinen referans aynasına ve retinaya olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki ışın demetinin interferansı değerlendirilerek dokudan yansıyan ekoların gecikmesi ve derinliği hesaplanır.

Görüntüler, Spectralis OKT'nin (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) EDI modu kullanılarak kaydedildi. Bu sistem 840 ± 10 nm'lik bir tarayıcı diod lazer kullanmaktadır. Midriyazis sağlandıktan ve hastanın başı ve çenesi uygun pozisyona getirildikten sonra hasta internal fiksasyon ışığında fiksasyonunu sürdürürken retinadan görüntü alındı. Görüntü analizleri için her bir gözün foveasından geçen yatay EDI-OKT taraması seçildi. Uzunluk ölçümleri OKT cihazında yerleşik olan ölçek baz alınarak ayarlandı. Koroid vasküler tabakalarının segmentasyonu ise manuel olarak maskeli gözlemci tarafından yapıldı.

Subfoveal koroidal kalınlık, retina pigment epitelinin alt sınırı ile koroidal skleral sınır arasına bir çizgi çekilerek fovea altından manuel olarak ölçüldü. İncelenecek koroidal alan ise fovea merkezinden nazale ve temporale 750 μ m

mesafede olacak şekilde toplam 1500 μm genişliğinde olan alan olarak kabul edildi. Haller 'in tabakasının kalınlığı, foveaya en yakın koroidal damar lümenin ($\geq 100 \mu\text{m}$) en iç noktasından sklera iç sınırına kadar olan mesafe olarak tanımlandı. Koroidal kalınlık ve haller tabakası farkı da koryokapillaris ve Sattler katmalarının kalınlığı olarak kabul edildi. Haller/Sattler (H/S) oranı ise ölçülmüş olan Haller tabakası kalınlığının Sattler tabakası ve koryokapillaris tabakasının birlikte oluşturduğu kalınlığına bölünmesi ile ortaya çıkan oran olarak tanımlandı. OKT görüntüsündeki koroid alanının binarizasyonu, literatürde bildirilen şekilde yapılacaktır. OKT görüntüsü ImageJ programı ile analiz edildi. (ImageJ versiyon 1.47, National Health Institute, Bethesda, Maryland, ABD; <http://imagej.nih.gov/ij/> adresinde bulunabilir). Maskeli gözlemci tarafından manuel olarak OKT görüntüsünde koroidal alan seçildikten sonra ilgili görüntünün ölçümleri yapıldı. 100 μm 'den daha büyük lümenli 3 koroid damarı, araç çubuğunun oval seçim aracı tarafından rastgele seçilen ve bu alanların ortalama yansıtması yazılım tarafından belirlendi. OKT görüntüsündeki gürültüyü en aza indirmek için ortalama parlaklık minimum değeri olarak ayarlandı. Daha sonra, görüntü 8 bit'e dönüştürülecek ve Median otomatik yerel eşiği ile ayarlandı. Binarize edilmiş görüntü bir RGB resmine dönüştürülecek ve luminal alan eşik aracı kullanılarak belirlendi. Her bir pikselin uzaklığına ilişkin veriler eklendikten sonra toplam koroidal alan, lümen alanı ve stromal alan merkezi 1500 mikron bölge içinde hesaplandı. Parlak pikseller stromal koroid veya koroidal interstisyel alan olarak tanımlanırken koyu pikseller lümen alanı olarak tanımlandı.



Şekil 5. EDI-OKT görüntü binarizasyonu ile KVI hesaplaması

3.5. İstatistiksel Yöntem

Bu araştırmada katılımcılarda elde edilen verilerin analizleri SPSS 21.0 IBM paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu hem histogram ve olasılık grafikleri hem de analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Sağlıklı kontroller ve hasta grubu arasında normal dağılım göstermeyen ve 30'un

altında olan sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İki grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile incelenmiştir.



4.BULGULAR

Bu bölümde, 29 OKB hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubuna ait verilere yer verilmiştir. Bu veriler, YBOKÖ ve HAD ölçek puanları, hastalık süresi, serum LCN2 düzeyleri, konfokal mikroskopi ile değerlendirilen subbasal sinir pleksusu (SBNP) tabakası verileri ile birlikte koroid kalınlığı ve koroid vaskülarite indeksi değerlerini içermektedir.

Katılımcılara ait sosyodemografik veriler Tablo 1’de gösterilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet ($X^2=0,490$, $p=,825$), yaş ($U=406$, $p=1,000$), VKİ ($U=317,5$, $p=,158$), medeni durum ($X^2=0,160$, $p=,689$), sigara kullanımı ($X^2=0,478$, $p=,490$) ve ailede psikiyatrik hastalık ($X^2=3,317$, $p=,069$) açısından anlamlı bir fark olmadığı, geçmişte psikiyatrik hastalık ($X^2=14,354$, $p<,001$) açısından ise anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Eğitim durumu, hastalık içgörüsü, ek hastalık ve VKİ dağılımı için yapılan Ki-Kare analizinin geçerli olmadığı görülmüştür.

Tablo 1. Örneklemi Oluşturan Grupların Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Özellikler	OKB (N=29)		Kontrol (N=28)		Toplam (N=57)		p
Cinsiyet	N	%	N	%	N	%	
Erkek	8	53.3	7	46.7	15	100	.825
Kadın	21	50	21	50	42	100	
Medeni Durum							
Evli	14	56	11	44	25	100	.689
Bekar/Dul/Boşanmış	15	46.9	17	53.1	32	100	
Eğitim Durumu							
İlkokul	4	57.1	3	42.9	7	100	-
Ortaokul	2	100	0	0	2	100	
Lise	16	55.2	13	44.8	29	100	
Üniversite	7	36.8	12	63.2	19	100	
Sigara Kullanımı							
Var	6	42.9	8	57.1	14	100	.490
Yok	23	53.5	20	46.5	43	100	
Geçmişte Psikiyatri Takibi							
Var	17	85	3	15	20	100	.000
Yok	12	32.4	25	67.6	37	100	
Ailede Psikiyatrik Hastalık							
Olan	14	66.7	7	33.3	21	100	.069
Olmayan	15	41.7	21	58.3	36	100	
Hastalık İçgörüsü							
İyi	20	100	-	-	20	100	-
Kötü	9	100	-	-	9	100	
Ek Hastalık							
Var	3	42.9	4	57.1	7	100	-
Yok	26	52	24	48	50	100	
VKİ							
Zayıf	1	33.3	2	66.7	3	100	-
Normal	19	48.7	20	51.3	39	100	
Fazla Kilolu	9	60	6	40	15	100	
	Ort.	s.s.	Ort.	s.s.	Ort.	s.s.	
Yaş	34.07	12.62	33.32	11.74	33.70	12.09	1.000
VKİ	24.1	3.77	22.8	3.12	23.4	3.5	.158
Hastalık Başlangıç Yaşı	22.59	6.16	-	-	-	-	-
Toplam Hastalık Süresi (Yıl)	11.38	9.69	-	-	-	-	-

Gruplar uygulanan HAD ve YB ölçek puanları açısından karşılaştırılmış, sonuçlar Tablo 2’de gösterilmiştir. Gruplar arasında HAD Anksiyete ($U=95,5$, $p<,001$), HAD Depresyon ($U=170,5$, $p<,001$), YB Obsesyon ($U=0$, $p<,001$), YB

Kompulsiyon ($U=0$, $p<.001$) ve YB toplam ($U=0$, $p<.001$) puanları açısından anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. Buna göre, OKB grubundakiler (Ortanca=11) kontrol grubundaki kişilerden (Ortanca=5) anlamlı olarak daha yüksek HAD Anksiyete puanı almışlardır. Benzer şekilde, OKB grubundakiler (Ortanca=8) kontrol grubundaki kişilerden (Ortanca=3) anlamlı olarak daha yüksek HAD Depresyon puanına sahiptirler. Yine, OKB grubundakiler (Ortanca=15) kontrol grubundaki kişilerden (Ortanca=0) anlamlı olarak daha yüksek YB Obsesyon puanına sahiptirler. OKB grubundakiler (Ortanca=14) kontrol grubundaki kişilerden (Ortanca=0) anlamlı olarak daha yüksek YB Kompulsiyon puanı almışlardır. Aynı şekilde, OKB grubundakiler (Ortanca=28) kontrol grubundaki kişilerden (Ortanca=0) anlamlı olarak daha yüksek YB toplam puanına sahiptirler.

Tablo 2. Grupların Uygulanan Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

Ölçekler	Grup	N	Ortanca (%25-%75)	U	p
HAD Anksiyete	OKB	29	11 (7-16)	95.5*	.000
	Kontrol	28	5 (3-6)		
HAD Depresyon	OKB	29	8 (4-11.5)	170.5*	.000
	Kontrol	28	3 (1.5-4.5)		
YB Obsesyon	OKB	29	15 (10-16)	0*	.000
	Kontrol	28	0 (0-0)		
YB Kompulsiyon	OKB	29	14 (10.5-16)	0*	.000
	Kontrol	28	0 (0-0)		
YB Toplam	OKB	29	28 (22.5-32)	0*	.000
	Kontrol	28	0 (0-0)		

* $p<.001$

Gruplar koroid kalınlığı ve KVI değerleri açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 3). Sonuçta, gruplar arasında sadece KVI ($U=246,5$, $p<,05$) değeri açısından anlamlı bir fark olduğu diğer değerler açısından ise anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. OKB grubundakiler (Ortanca=0,65) kontrol grubundaki kişilerden (Ortanca=0,64) anlamlı olarak daha yüksek KVI değerine sahiptir.

Tablo 3. Grupların Koroidal Kalınlık ve Koroid Vaskülerite İndeksi Değerleri Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Ortanca (%25-%75)	U	p
KVI	OKB	29	0.65 (0.63-0.69)	246.5*	.044
	Kontrol	25	0.64 (0.63-0.67)		
Koroid Kalınlığı (mikrometre)	OKB	29	354 (278.5-439.5)	361	.787
	Kontrol	26	358 (299.5-437)		

* $p<,05$

Gruplar, konfokal mikroskopi ile değerlendirilen SBNP tabakasından elde edilen parametreler açısından karşılaştırılmış sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde, gruplar arasında CNFD ($U=124,5$, $p<,001$), CNFL ($U=114$, $p<,001$), CNBL ($U=192$, $p<,01$), CNBD ($U=151$, $p<,001$), CNTD ($U=164$, $p<,001$), CNTL ($U=118$, $p<,001$), Hücre Sayısı ($U=110,5$, $p<,001$) ve Toplam Alan ($U=133$, $p<,001$) parametreleri açısından anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Buna göre, OKB grubundakiler (Ortanca=58,33) kontrol grubundakilerden (Ortanca=81,25) anlamlı olarak daha düşük CNFD değerine sahiptirler. Benzer şekilde, OKB grubundakiler (Ortanca=14,37) kontrol grubundakilerden (Ortanca=18,92) anlamlı olarak daha düşük CNFL değerine

sahiptirler. Yine, OKB grubundakiler (Ortanca=5,12) kontrol grubundakilerden (Ortanca=7,84) anlamlı olarak daha düşük CNBL değerine sahiptirler. OKB grubundakiler (Ortanca=35,42) kontrol grubundakilerden (Ortanca=52,08) anlamlı olarak daha düşük CNBD değerine sahiptirler. OKB grubundakiler (Ortanca=20,83) kontrol grubundakilerden (Ortanca=27,08) anlamlı olarak daha düşük CNTD değerine sahiptirler. OKB grubundakiler (Ortanca=8,52) kontrol grubundakilerden (Ortanca=11,12) anlamlı olarak daha düşük CNTL değerine sahiptirler. Tersine, OKB grubundakiler (Ortanca=106,25) kontrol grubundakilerden (Ortanca=32,29) anlamlı olarak daha yüksek hücre sayısına sahiptirler. Aynı şekilde, OKB grubundakiler (Ortanca=6,57) kontrol grubundakilerden (Ortanca=2,57) anlamlı olarak daha yüksek toplam alan değerine sahiptirler.

Tablo 4. Grupların Konfokal Mikroskopi İle Değerlendirilen SBNP Tabakasından Elde Edilen Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	N	Ortanca (%25-%75)	U	p
CNFD (sayı/mm ²)	OKB	29	58.33 (45.83-65.62)	124.5**	.000
	Kontrol	28	81.25 (68.75-95.83)		
CNFL (mm/mm ²)	OKB	29	14.37 (11.45-15.79)	114**	.000
	Kontrol	28	18.92 (16.96-20.4)		
CNBL (mm/mm ²)	OKB	29	5.12 (4.43-6.23)	192*	.001
	Kontrol	28	7.84 (6.63-7.84)		
CNBD (sayı/mm ²)	OKB	29	35.42 (28.12-42.71)	151**	.000
	Kontrol	28	52.08 (41.67-63.54)		
CNTD (sayı/mm ²)	OKB	29	20.83 (15.62-25)	164**	.000
	Kontrol	28	27.08 (26.04-31.25)		
CNTL (mm/mm ²)	OKB	29	8.52 (5.91-9.91)	118**	.000
	Kontrol	28	11.12 (10.56-12.17)		
Dendritik Hücre Yoğunluğu (hücre sayısı/mm ²)	OKB	29	106.25 (58.33-182.29)	110.5**	.000
	Kontrol	28	32.29 (17.19-62.5)		
Toplam Alan	OKB	29	6.57 (4.86-11.94)	133**	.000
	Kontrol	28	2.57 (1.18-4.84)		

* $p < .01$, ** $p < .001$

Gruplar serum LCN2 değerlerine göre karşılaştırılmıştır (Tablo 5).

Sonuçta, gruplar arasında serum LCN2 değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ((U=299,5, p=,089).

Tablo 5. Grupların Kan Değeri Açısından Karşılaştırılması

Kan Değeri	Grup	N	Ortanca (%25-%75)	U	p
LCN2	OKB	29	103.81 (85.17-153.99)	299. 5	.089
	Kontrol	28	140.13 (92.61-358.72)		

Gruplar ve cinsiyet açısından serum LCN2 değerleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 6’da gösterilmiştir. Tabloya bakıldığında gruplar arasında serum LCN2 açısından anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.

Tablo 6. Gruplar ve Cinsiyet Açısından Kan Değerinin Karşılaştırılması

Kan Değeri	Grup	N	Ortanca (%25-%75)	U	p
LCN2	Erkek OKB	8	91.99 (73.95-148.96)	18	.281
	Erkek Kontrol	7	140.13 (88.27-398.71)		
LCN2	Kadın OKB	21	109.42(87.96-178.94)	174.5	.247
	Kadın Kontrol	21	123.49 (92.61-358.72)		

OKB grubunda uygulanan ölçek puanları, hastalık süresi ve LCN2 kan değeri ile koroid kalınlığı ve KVI değerleri arasındaki ilişkiye bakılmış, sonuçlar Tablo 7’de gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde, sadece KVI ile YB Obsesyon puanları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ($r=.405$, $p<.05$), diğer değerler arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Tablo 7. OKB Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları, Hastalık Süresi ve Kan Değeri İle Koroidal Kalınlık ve Koroid Vaskülerite İndeksi Değerleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	HAD Anksiyete	HAD Depresyon	YB Obsesyon	YB Kompulsiyon	YB Toplam	Hastalık Süresi	LCN2
KVI	.312	.252	.405*	.197	.303	-.170	.132
Koroid Kalınlığı (mikrometre)	-.242	-.280	-.140	.093	-.012	-.159	.043

* $p<05$

OKB grubunda uygulanan ölçek puanları, hastalık süresi ve serum LCN2 değeri ile konfokal mikroskopi ile değerlendirilen SBNP tabakasından elde edilen parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 8). Sonuçta, hiçbir değer arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 8. OKB Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları, Hastalık Süresi ve Kan Değeri İle Konfokal Mikroskopi İle Değerlendirilen SBNP Tabakasından Elde Edilen Parametreler Arasındaki İlişki

Değişkenler	HAD Anksiyete	HAD Depresyon	YB Obsesyon	YB Kompulsiyon	YB Toplam	Hastalık Süresi	LCN2
CNFD	-.238	-.161	-.221	-.139	-.185	.209	.265
CNFL	-.217	-.104	-.158	-.154	-.167	.155	.328
CNBL	-.097	.005	-.042	.054	.008	.155	.191
CNBD	-.168	-.170	-.185	-.061	-.125	.200	.111
CNTD	-.269	-.154	-.105	-.175	-.161	.113	.354
CNTL	-.254	-.090	-.250	-.263	-.265	.113	.295
Dendritik Hücre Yoğunluğu	-.139	.104	.065	-.010	.005	-.147	.175
Toplam Alan	-.076	.052	.066	.026	.031	-.083	.210

OKB grubunda uygulanan ölçek puanları, hastalık süresi ile serum LCN2 değeri arasındaki ilişkiye bakılmış, hiçbir değer arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. OKB Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları ve Hastalık süresi İle Kan Değeri Arasındaki İlişki

Değişkenler	HAD Anksiyete	HAD Depresyon	YB Obsesyon	YB Kompulsiyon	YB Toplam	Hastalık Süresi
LCN2	-.079	-.053	.075	.036	.041	-.031

Kontrol grubunda uygulanan ölçek puanları ve serum LCN2 değeri ile koroid kalınlığı ve KVI değerleri arasındaki ilişkiye bakılmış, sonuçlar Tablo 10'da gösterilmiştir. Tablo incelendiğinde, KVI-sol ile YB Obsesyon ($r=.467$, $p<.05$) ve YB toplam ($r=.464$, $p<.05$) puanları arasında ve koroid kalınlığı (mikrometre) değeri ile HAD Depresyon ($r=.397$, $p<.05$) puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu, diğer değişkenler arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 10.Kontrol Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları ve Kan Değeri İle Koroidal Kalınlık ve Koroid Vaskülerite İndeksi Değerleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	HAD Anksiyete	HAD Depresyon	YB Obsesyon	YB Kompulsiyon	YB Toplam	LCN2
KVI-sol	.016	-.233	.467*	.255	.464*	.070
Koroid Kalınlığı (mikrometre)	.165	.397*	-.203	-.200	-.204	.239

* $p<.05$

Kontrol grubunda uygulanan ölçek puanları ve serum LCN2 değeri ile konfokal mikroskopi ile değerlendirilen SBNP tabakasından elde edilen parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 11). Sonuçta, toplam alan ile serum LCN2 değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu ($r=.383$, $p<.05$), diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur.

Tablo 11. Kontrol Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları ve Kan Değeri İle Konfokal Mikroskopi İle Değerlendirilen SBNP Tabakasından Elde Edilen Parametreler Arasındaki İlişki

Değişkenler	HAD Anksiyete	HAD Depresyon	YB Obsesyon	YB Kompulsiyon	YB Toplam	LCN2
CNFD	-.097	.142	-.022	-.060	-.032	-.293
CNFL	-.092	.246	-.009	-.179	-.023	-.264
CNBL	-.204	.083	-.058	-.250	-.064	-.170
CNBD	-.084	.105	-.048	-.131	-.058	-.330
CNTD	.209	.248	.169	.0109	.162	-.232
CNTL	.170	.364	.172	.155	.166	-.304
Dendritik Hücre Yoğunluğu	-.020	.076	.061	-.024	.058	.330
Toplam Alan	.012	-.019	.109	-.083	.107	.383*

* $p<.05$

Son olarak, kontrol grubunda uygulanan ölçek puanları ile serum LCN2 değeri arasındaki ilişkiye bakılmış, hiçbir değer arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol Grubunda Uygulanan Ölçek Puanları İle Kan Değeri Arasındaki İlişki

Değişkenler	HAD Anksiyete	HAD Depresyon	YB Obsesyon	YB Kompulsiyon	YB Toplam
LCN2	-.271	.142	.004	-.060	.005

5. TARTIŞMA

Obsesif kompulsif bozukluk, etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, bu sürece nörokimyasal ve nöroinflamatuvar mekanizmaların eşlik ettiği düşünülen bir psikiyatrik bozukluktur [14]. İlk olarak Swedo ve arkadaşları tarafından tanımlanan PANDAS raporundan ve vaka serilerinden sonra , pek çok çalışmada OKB hastalarında inflamasyonun rolü araştırılmış ve immün sistemin bir rolü olduğunu öne sürülmüştür [3]. Yapılan çalışmalarda OKB hastalarında periferik sitokin değişiklikleri, immün sistem hücre değişiklikleri ve nöroinflamasyona dair artan kanıtlar elde edilmiştir [4, 63, 70]. Aynı zamanda farklı yazarlar tarafından bu durumun kronik ve artmış anksiyete düzeylerine karşı bir yanıt ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [126], bir diğer taraftan enfeksiyöz hastalıklar ve immün sistem bozukluklarının da OKB gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir [70].

Bu çalışmada da OKB’de inflamatuvar ve immünolojik değişikliklerin etiopatogenezdeki olası rolünü incelemek amacıyla OKB tanısı olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında serum LCN2 düzeyi, oküler inflamasyon parametreleri karşılaştırıldı ve belirtilen parametrelerle hastalık şiddeti ve süresi arasındaki korelasyon değerlendirildi. Aynı zamanda bu çalışmanın, OKB hastalarında KKM ile korneal sinirlerin ve dendritik hücre yoğunluğunun kantitatif olarak incelendiği ilk çalışma olarak literatüre katkı sağlaması amaçlandı.

Çalışmamızda LCN2 düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OKB grubunda daha düşük LCN2 olduğu fakat bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, hastalık şiddeti ve süresi ile korelasyon göstermediği; OKB grubunda KVI değerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu aynı zamanda hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği; güncel yayınlarda inflamatuvar bir belirteç olarak araştırma konusu olan korneada dendritik hücre yoğunluğunda artışı ve korneal sinir lifinde anlamlı düzeyde azalmanın olduğu saptandı. LCN2 ve potansiyel oküler inflamatuvar parametreler arasında anlamlı bir korelasyon gösterilemedi.

Çalışmamızda HAD ölçek puanlarına bakıldığında OKB grubunda anksiyete ve depresyon puanlarının yüksek olduğu görülmüştür. Literatüre baktığımızda komorbidite oranları metodolojik farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişiklik göstermekle beraber OKB tanılı hastaların yaklaşık üçte birinin mevcut komorbid MDB tanısı aldığı ve yaklaşık üçte ikisinin yaşam boyu MDB komorbiditesi taşıdığı belirtilmiştir OKB tanılı hastalar yüksek oranda MDB için tanı kriterlerini karşılamamakla beraber depresif semptomlar göstermektedir. [53] Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların kontrol grubuna kıyasla anksiyete ve depresyon düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Fakat ölçek puanları ile bakılan inflamatuvar parametreler arasında korelasyon gösterilememiştir. Bu durumun hastalarda eşlik eden anksiyete ve depresyon belirtilerinin şiddetinin daha düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın diğer bulguları literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılarak alt başlıklar halinde tartışılacaktır.

5.1.Lipokalin-2 Düzeyinin Değerlendirilmesi

LCN2, esas olarak glial hücreler tarafından salgılanan bir protein olup, nöroinflamasyon ve beyin hasarındaki inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir [81]. Nöroinflamasyonun majör depresif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk ve OKB gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, LCN2'nin bu hastalıklardaki etkileri üzerine yapılan çeşitli araştırmalara dayanarak [86, 90-92], çalışmamızda OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum LCN2 düzeylerini karşılaştırdık.

Literatürde OKB hastalarında bu alanda yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alanda yapılan ilk çalışmada SGİ tedavisi altında olan 21 OKB hastası ile 19 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. LCN2 düzeyi OKB grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Elde edilen sonuçlarda hasta ve kontrol grubu kadın cinsiyetler arasında bir fark olduğu gösterilmiştir [92]. Depresif semptomları ve anksiyetesi olan hastalarda yapılan çalışmalarda, inflamatuvar belirteçlerde cinsiyetler arası farklılık olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Yazarlar, bunun farklı davranışsal ve inflamatuvar yollarla ve muhtemelen hastalığa yatkınlıktaki bir farklılıkla ilişkili olduğu hipotezini öne sürmektedir [82]. Ancak psikiyatri hastalarında LCN2 düzeylerinde cinsiyete özgü farklılıklara ilişkin daha önce yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda 21 kadın ve 8 erkek hasta dahil edilmiş, kadın cinsiyetin çoğunlukta olduğu, iki grup arasında LCN2 değeri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu örneklem boyutunun küçük olması nedeniyle tartışmayı sınırlandırırsa da mevcut literatürde OKB'nin kadınlarda daha sık görüldüğüne dair olan kanıtları destekler niteliktedir [127]. Hastalık şiddeti açısından yapılan değerlendirmede Raposo-Lima ve ark yaptığı çalışmayla benzer şekilde çalışmamızda YBOKÖ toplam puan median değeri 28 olarak bulunmuştur [92].

196 depresyon hastası ve 180 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada Lipokalin-2 düzeyi hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır [91]. Yine şizofreni hastalarında yapılan güncel bir çalışmada, şizofreni hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde LCN2 ve diğer inflamatuvar parametrelerin (TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ) plazma konsantrasyonlarının incelenmesi ve LCN2'nin şizofreni için potansiyel bir tanı ve izleme biyobelirteci olarak kullanılabilirliğini araştırmıştır. İlaç kullanımı olmayan şizofreni hastalarında LCN2 ve TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür [90]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sağlıklı kontrol grubunun daha yüksek LCN2 değerine sahip olduğu görülmüş, Raposo-Lima ve ark. OKB hastalarıyla yaptığı çalışmadan farklılık göstermiştir [92]. Bu durum LCN2'nin diğer inflamatuvar belirteçlerde olduğu gibi fazla salınımı veya eksikliğinin inflamatuvar süreçleri etkileyebileceğini, daha önceki depresyon hastalarıyla yapılan çalışmada tanımlandığı üzere ters u etkisi [84]

gösterebileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmalara göre örneklem boyutumuzun küçük olması istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesine yol açmış olabilir.

Karataş ve ark. ilaç kullanımı olmayan 32 OKB hastası ve 25 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise OKB grubunda daha yüksek LCN2 saptanmasına karşın çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak bir anlamlı bir sonuç elde edilememiştir [128]. Bizim çalışmamızda da ilaç kullanımının karıştırıcı etkisini azaltmak amacıyla tedavi altında olmayan hastalar dahil edilmiştir. Ek olarak LCN2 seviyeleri ile hastalık süresi arasındaki ilişkiyi araştırmak için hastaların ne kadar süredir hasta oldukları da göz önünde bulundurulmuştur. Ancak bu iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. OKB hastalarında hastalığın seyri değişkenlik göstermekte olup, iyileşme ve kötüleşme dönemlerini kapsadığı bilinmektedir [18]. Bu çalışmada, hastaların toplam hastalık süresi, şikayetlerin başlangıcından günümüze kadar olan süreyi kapsamıştır. Şikayetlerin aktif olduğu son dönemin ayrı olarak değerlendirilmemesinin sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre çok daha yüksek LCN2 konsantrasyonları sergilediği bilinmektedir [129]. Çalışmamızda OKB hastalarıyla yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak sigara kullanımı açısından katılımcılar değerlendirilmiş, OKB grubunda 6 kişinin (%42,9) kontrol grubunda 8 kişinin (%57,1) sigara kullanımı olduğu görülmüş olup iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda serum LCN2

konsantrasyonlarının VKI ile korelasyonu gösterilmiştir. Hem insan hem de fare modellerinde LCN2'nin plazma konsantrasyonu obezlerde zayıf deneklere göre daha yüksek bulunmuştur [129]. Başka bir çalışma ayrıca zayıf kontrollerle karşılaştırıldığında obez farelerin yağ dokusunda LCN2 salınımında önemli bir artış olduğunu ortaya çıkarmıştır [130]. Çalışmamızda, diğer OKB hastalarıyla yapılan çalışmalardan farklı olarak hastaların VKI değerleri dahil edilmiştir, her iki grupta benzer şekilde katılımcıların yaklaşık yüzde ellisinin normal VKI aralığında olduğu, iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Böylelikle obezitenin LCN2 düzeyleri üzerindeki karıştırıcı etkisinin önüne geçildiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, OKB hastaları ve kontrol grubu arasında LCN2 ve oküler inflamatuvar parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgu, çalışmamızda yer alan potansiyel parametrelerin OKB hastalarında kullanımının sınırlı olması ve henüz literatürde kabul edilmiş bir biyobelirteç olmamasının korelasyonu etkilemiş olabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulgularıyla ile mevcut literatür arasındaki farklar, önemli metodolojik ve bağlamsal değişkenliklere atfedilebilir. Öncelikle, örneklem büyüklüğü, beslenme alışkanlıkları ve egzersiz gibi faktörler sonuçların karşılaştırılmasını etkileyebilir. Ayrıca, serum örneklerinin toplandığı zaman diliminin belirleyici olduğu, çalışmamızda kan örneklerinin farklı saatlerde alınması, bu durumun sonuçlar üzerinde etkili olabileceği unutulmamalıdır. LCN2 potansiyel bir biyobelirteç olarak umut vaat ederken, özellikle OKB hastalarında

kullanımına dair kesin sonuçlar çıkarmak için daha büyük örneklemlili çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, elde edilen veriler ile LCN2 düzeylerindeki değışiklik arasındaki nedensel ilişki hala belirsizdir. LCN2 seviyelerindeki değışikliklerin gözlemlenen durumların bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.2 Koroid Kalınlığı ve Koroid Vaskülarite İndeksinin Değerlendirilmesi

Biyomarker, normal biyolojik veya patolojik süreçlerin veya terapötik müdahaleye farmakolojik yanıtın bir göstergesi olarak nesnel olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özelliktir. Bu bağlamda, koroidal biyobelirteçler, sistemik hastalıklarda koroidal morfoloji veya vaskülarite ile ilgili değışkenleri nesnel olarak değerlendirmek için kullanılmıştır [131]. Koroid biyobelirteçlerinin spektrumu birçok farklı ögeyi içerir. En eski ve en kapsamlı şekilde incelenen koroid parametrelerinden biri, retina pigment epitelinin dış sınırı ile koroidoskleral arayüz arasındaki mesafeye dayalı olarak tek hatlı bir taramayla ölçülebilen subfoveal koroid kalınlığıdır [109].

Sistemik Lupus Eritematozus, Behçet Hastalığı ve Sistemik Skleroderma gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların alevlenme dönemlerinde koroid tabakasında kalınlaşma olduğu gösterilmiştir. Koroid kalınlığının, bazen hastalığın alevlenme döneminden önce artarak subklinik inflamasyonu gösterebileceği belirtilmiştir [132].

Psikiyatri hastalarında yapılan çalışmalara baktığımızda, Orum ve arkadaşları, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında her iki gözde de koroid tabakasının kalınlığının, tedaviye dirençli olmayan hastalar ve normal bireylere göre anlamlı derecede daha ince olduğunu bulmuşlardır [101]. Topcu-Yılmaz ve arkadaşları, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında temporal parafoveal, foveal ve nazal parafoveal bölgelerde koroid tabakası kalınlığının anlamlı bir fark göstermediğini bildirmişlerdir [133]. İlk atak psikoz hastalarıyla yapılan güncel bir çalışmada da benzer şekilde sağlıklı kontroller arasında koroid kalınlığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır [105].

Özellikle stres ve anksiyete ile ilişkili olduğu düşünülen bir hastalık olan uyku bruksizminde koroid kalınlığını inceleyen bir çalışmada ise, hastalarda kontrollere göre koroid kalınlığının arttığı bulunmuştur. Bu bulgunun nöroinflamatuvar süreçle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [134].

OKB hastalarında koroid kalınlığını inceleyen ve olası bir nörodejenerasyonu görmek için retina sinir lifi tabakasını OKT kullanarak analiz eden ilk çalışma Özen ve ark. ları tarafından yapılmıştır. Çalışmada herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan OKB tanısı olan 50 hasta ve 42 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında koroid tabakasında anlamlı kalınlaşma olduğunu bildirmişlerdir [107]. Bu durum daha önce şizofreni ve MDB hastalarıyla yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur [100, 102]. MDB hastalarında yapılan çalışmada ilk atak grubunda yer alan hastaların tekrarlayan hastalık seyri olan gruba göre koroid kalınlığının daha fazla

olduğu vurgulanmıştır. Yazarlar bu durumun koroid tabakasının, kan akışını etkileyen inflamatuvar veya otoimmün hastalıklardan etkilendiğini, bu nedenle psikiyatrik hastalıklarda koroid kalınlığında artışın inflamatuvar yanıtı ikincil olarak gelişebileceğini, nörodejenerasyonun belirteci olabileceği öne sürmüştür [100].

Literatürde yukarda bahsedildiği üzere psikiyatri hastalarında yapılan çalışmalarda koroid kalınlığı açısından farklı sonuçlar elde edildiği, ortak bir konsensüsa varılamadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da OKB ile ilişkili nöroinflamatuvar süreçleri aydınlatmak amacıyla, OKB grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda subfoveal koroid kalınlıkları ölçülmüştür. Ölçümler sonucunda, OKB grubunda median subfoveal koroid kalınlığı 354 µm olarak belirlenirken, sağlıklı kontrol grubunda bu değer 358 µm olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki subfoveal koroid kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ve bu değerlerin hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.

Bazı çalışmalar koroid kalınlığında belirgin cinsiyet farkları göstermiştir. Birçok çalışma erkeklerde koroidin kadınlardan daha kalın olduğunu göstermiştir [109]. Barteselli ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkeklerde koroid kalınlığının kadınlardan %7,4 daha fazla olduğu görülmüştür [135]. Başka bir çalışmada erkeklerde koroidin, yaş ve aksiyel uzunluğu benzer olan kadınlardan %18 daha kalın olduğu gösterilmiştir [136]. Bizim çalışmamızda gruplar arasında cinsiyetler arası eşitlik sağlanmış olsa da her iki grupta da kadınların erkeklere daha büyük

popölasyon oluşturmasının ortalama değerleri etkilemiş olabileceği dőřünölmüřtür.

Psikotrop ilaçların OKT ölcümleri üzerindeki etkileri daha önce detaylı olarak araştırılmamıştır. Mason'un 1977 yılında ilk raporunda trisiklik antidepressanların oküler toksisitesinden bahsedilmiştir [137]. Daha yakın zamanlarda SGI'lerin midriyazı tetiklediği ve göz içi basıncını arttırdığı bulunmuştur ancak bunların koroid üzerindeki etkileri bilinmemektedir [138]. Çalışmamızda ise en az 6 aydır ilaç kullanımı olmayan hastalar dahil edilerek ilaçların olası etkileri dışlanmıştır. Bir diğer taraftan koroid kalınlığının diüurnal varyasyon göstermesi, sistolik kan basıncından etkilenmesi [109], gibi parametrelerin çalışmamızda değerlendirmeye alınmaması kısıtlılığa neden olmuş olup elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Aynı zamanda literatürde bu alanda sınırlı sayıda çalışma bulunması ve örneklem büyüklüklerinin yeterli olmamasının mevcut sonuçları etkilediği dőřünölmüřtür. Bizim çalışmamızın da üçüncü basamak hastanede yapılması, ilaç kullanımı olmayan hastaların dahil edilmesi, süre sınırlaması olması gibi nedenlerin örneklem büyüklüğünü ve sonuçları etkilemesi ile ilişkilendirilebilir.

Bu çelişkili sonuçlar koroid kalınlığını değerlendirmek için daha güçlü bir belirtcein olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir ve KVI geliştirilmesine yol açmıştır. KVI, koroid kalınlığına göre daha güvenilir bir inflamasyon göstergesi olarak kabul edilmiştir [110]. KVI, koroid içindeki vasküler ve stromal alanları ayrı ayrı değerlendirir, bu da daha hassas ve spesifik bilgiler sunar. Koroid

kalınlığı ölçümleri değişkenlik gösterebilirken, KVI değerlerinin fizyolojik faktörlerden daha az etkilendiği, daha standart ve tekrarlanabilir sonuçlar sağladığı gösterilmiştir [110].

Yapılan bazı çalışmalarda sistemik inflamatuvar hastalıklarda KVI değerlerinde artış bildirilmiştir. Agrawal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek KVI değerleri rapor edilmiş ve akut inflamatuvar süreç sırasında koroidal kan akımının azalmasının etkisi vurgulanmıştır [139]. Ayrıca yazarlar kortikosteroid tedavisi sonrası KVI değerlerindeki azalmanın inflamasyondaki gerilemeyi gösterebileceğini belirtmiş ve bu değişiklikleri otoimmün nedenlerle ilişkilendirmiştir.

KVI'nın bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda değerlendirildiği güncel bir çalışmada, KVI değerinin hasta grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların manik veya depresif dönemde olmaması, stabil dönemlerinde dahil edilmesinin sonuçlara sınırlama getirdiği varsayılmıştır [140].

İlk atak psikoz hastalarında yapılan çalışmada KVI değerinin yüksek riskli grup ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yazarlar psikozda prodromal dönemde bile mikrovasküleritede değişiklikler olabileceğini belirtmiştir. Psikozun gelişimi, tanımlanması ve prognozu için potansiyel bir biyobelirteç olarak KVI konusunda daha fazla çalışmaya duyulan ihtiyacı vurgulamıştır [105].

Literatürde OKB hastalarında KVI'nı değerlendiren tek çalışma bulunmaktadır. Gediz ve ark.nın OKB hastalarında KVI'nı değerlendirmek ve inflamasyon belirteci olarak nötrofil-lenfosit oranı ile KVI arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada OKB grubunda KVI değeri daha yüksek bulunmuş ek olarak nötrofil-lenfosit oranı ile KVI arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.[111]

Bizim çalışmamızda da fizyolojik faktörlerin etkisini azaltmak daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için koroid kalınlığına ek olarak KVI değerleri karşılaştırılmıştır. OKB grubunda KVI değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunduysa da klinik fark izlenmemiştir.

Gözün koroid yapısının, beyin ventriküllerindeki koroid pleksusla yapısal ve işlevsel benzerlik taşıdığı bilinmektedir. Psikoz hastalarında koroid pleksus hacminin arttığı ve proinflamatuvar sitokinlerle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur [141, 142]. Öte yandan önceki çalışmalar, nörotransmitterlerin, özellikle dopamin ve glutamatın koroid damar sistemine olan etkisini göstermiştir [143]. Dolayısıyla elde edilen sonuçlarada OKB'de görülen nörotransmitter sistem değişikliklerinin, koroidal damar sistemindeki değişikliklerin nedenlerinden biri olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak YBOKÖ obsesyon alt ölçek puanı ile KVI arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu durum inflamatuvar belirteçler ile psikopatolojik ölçümler arasındaki ilişkilerin daha

detaylı incelenmesine ve inflamatuvar süreçlerin OKB patofizyolojisindeki rolünü daha iyi anlamamız için yeni araştırmalara olan ihtiyacı vurgulamıştır.

Ancak, çalışmanın örneklem boyutunun sınırlı olması ve kesitsel tasarımı nedeniyle, bulguların genelleştirilebilirliği ve nedensellik kurulması konusunda kısıtlamalar bulunmaktadır. Bu sonuçların daha geniş klinik ve demografik gruplarda doğrulanması ve boylamsal çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

5.3 Korneal Konfokal Mikroskopi (KKM) Parameterlerinin Değerlendirilmesi

KKM, korneanın mikrostrüktürel detaylarını yüksek çözünürlükte görselleştiren in vivo bir görüntüleme teknolojisidir. Bu yöntem, kornea epiteli, stroması ve endoteli gibi çeşitli tabakalarının yanı sıra, korneal sinir pleksusunu detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanır [112]. Korneanın, enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve gen ifadesinde meydana gelen kalıtsal değişimler gibi faktörlere yanıt olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle, korneadaki belirtiler sıklıkla altta yatan sistemik hastalıkların erken teşhisinde önemli ipuçları sunar ve bazen teşhis edilmemiş bir durumun ilk göstergesi olarak işlev görebilir [8]. Literatürde sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda meydana gelen korneal değişiklikleri referans alarak biz de çalışmamızda OKB hastalarında nöroinflamatuvar süreçleri daha iyi anlamak amacıyla KKM parametrelerini inceledik.

Sistemik hastalıklarda yapılan çalışmalara baktığımızda romatoid artrit hastalarında belirgin oküler inflamasyon yokluğunda korneada dendritik hücre

yoğunluğunun ve aktivasyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu durum dendritik hücrelerin toplanmasının ve olgunlaşmasının, IL-1a, TNF-a, IL-6, IL-8 ve IL-12 dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenebilmesi, aynı zamanda sitokinlerin gözyaşı üretimini baskılaması sonucu Sjögren sendromu gelişmeden kuru göz semptomlarının ortaya çıkabilmesi ile ilişkilendirilmiştir [144].

Kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalık olarak bilinen MS hastalarında yapılan çalışmada benzer şekilde kornea dendritik hücre yoğunluğunda artış, CNFD, CNBD değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Yazarlar dendritik hücre yoğunluğundaki artışın, inflamasyonun MS patogenezindeki rolü ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür [145].

Kronik inflamasyonla ilişkili olduğu bilinen obezite grubunda yapılan bir diğer çalışmada dendritik hücre sayısında artış ve korneal sinir lifi hasarı olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar hücre sayısındaki artışa sekonder geliştiği düşünülen sinir lifi hasarının altında yatan mekanizmanın inflamasyonla ilişkili olabileceğini ve bu durumun immun sistem ve sinir sistemi arasında potansiyel bir etkileşimin varlığını doğruladığını öne sürülmüştür [146].

Otoimmün hastalığın kuru göz hastalığı üzerine etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada otoimmün hastalığı olan kişilerde olmayanlara göre dendritik hücre yoğunluğunun daha fazla olduğu gösterilerek otoimmün hastalıkların korneal değişikliklerdeki rolü vurgulanmıştır [147].

Literatürde psikiyatri hastaları üzerinde yapılan KKM çalışmaları sınırlıdır. Hafif bilişsel bozukluk ve demans tanısı olan kişilerde korneal sinir lifi parametrelerinde önemli azalmalar gözlemlenmiş, bu bulgular KKM'nin nörodejenerasyonu belirlemede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur [115, 148]. Şizofreni hastalarında ise nörogelişimsel ve nörodejeneratif patolojilerin incelendiği bir çalışma yapılmış, bu çalışmada KKM'nin kullanımı ile nöronal patolojiler araştırılmış ve elde edilen bulgular MRI ile yapılan beyin hacmi ölçümleriyle karşılaştırılmıştır. Şizofreni hastalarında daha düşük bilişsel işlev ($P \leq 0,01$), korneal sinir lifi yoğunluğu (CNFD), uzunluğu (CNFL), dal yoğunluğu (CNBD), CNBD:CNFD oranı ($P < 0,0001$) ve singulat gyrus hacmi ($P < 0,05$) olduğu saptanmıştır. Kornea sinir lifi kaybı metabolik sendrom ve diyabet ile ilişkilendirilememiştir [116].

Bizim çalışmamızda ise tüm katılımcıların kornea subbazal sinir pleksusu değerlendirmesi sonrasında OKB grubunda mm^2 kare başına düşen dendritik hücre sayısının ve hücrelerin toplam alanının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak hastalık şiddeti ve süresi ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalarda da korneada dendritik hücre varlığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan bir meta analizde dendritik hücre yoğunluğunun merkezi korneada $26,4 \pm 13,6$ hücre/ mm^2 (%95 CI: 22,5–26,8) olduğu, aynı zamanda dendritik hücre yoğunluğunun cinsiyetler arası farklılık göstermediği, yaşla birlikte artış gösterebileceği vurgulanmıştır [149]. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda mm^2 başına düşen dendritik hücre sayısı median değeri 32,29 (17,19-62,5) olarak bulunmuştur. Buna karşılık OKB

grubunda bu değerin 106,25 (58,33-182,29) olduğu, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Aynı zamanda yapılan sinir lifi ölçümlerinde OKB grubunda kontrol grubuna göre CNFL, CNFD, CNBL, CNBD değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla literatürde OKB hastalarında KKM ile yapılan çalışma bulunmamakta olup, çalışmamız OKB’de inflamatuvar süreçlerin kornea üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre sinir lifi yoğunluğunda, uzunluğunda ve dallanma sayısındaki azalmanın inflamasyona ikincil geliştiği düşünülmüştür. Literatürde korneal sinir lifi yoğunluğu ile subbazal immün hücre yoğunluğu arasında negatif korelasyonları raporlayan artan sayıda çalışma bulunmaktadır [150, 151]. Bizim çalışmamızda da otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalarda yapılan çalışmaları destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiş olup dendritik hücre yoğunluğu ve hücrelerin toplam alanında artış olduğu CNFD, CNTD, CNBD değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir.

KKM parametrelerini etkileyen en önemli faktörlerden birisi kuru göz hastalığıdır. Literatürde kuru göz hastalığı ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda iki durum arasında güçlü bir ilişki bulunmasına rağmen aralarındaki etkileşim hala net olarak tanımlanmamıştır. Büyük olasılıkla inflamasyon, nörotransmitter sisteminin bozulması, psikiyatrik ilaçların bu ilişkiden sorumlu olabileceği düşünülmüştür [152, 153]. Bizim çalışmamızda ise kuru gözün kornea üzerindeki inflamatuvar etkisini azaltmak amacıyla çalışmaya

dahil edilen hastalara OYHİ uygulanmış ve GKZ ölçümü ile göz kuruluğu tanısı açısından değerlendirilmiştir. OYHİ değeri kesme noktası 13 ve üzeri olanlar ve GKZ'nı 10 saniyenin altında olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

OKB ve kuru göz hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, OKB grubunda OYHİ (34,8'e karşı 20,8, $P = 0,001$), korneal Oxford skorlaması (0,9'a karşı 0,6, $P = 0,02$) ve konjunktival Oxford skorlaması (0,8'e karşı 0,5, $P = 0,04$) puanlarında anlamlı şekilde daha yüksek değerler bulunmuştur. Ayrıca, Schirmer I testinde (15,7'ye karşı 18,8, $P = 0,043$) ve GKZ (9,1'e karşı 12,9, $P = 0,001$) değerlerinde daha düşük değerler saptanmıştır. Aynı çalışmada bakılan ortalama nötrofil-lenfosit oranı değerlerinin, OKB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek (sırasıyla $2,4 \pm 0,9$ 'a karşı $1,6 \pm 0,4$; $P = 0,001$) olduğu görülmüştür. Yazarlar, psikiyatrik ilaç kullanmayan OKB hastaları ile kuru göz hastalığı arasında bir ilişki olduğunu, her iki hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayan inflamasyonun, bu ilişkiden sorumlu olabileceğini öne sürmüştür [154]. Bizim çalışmamızda inflamasyonun OKB'deki rolüne ilişkin bu bulguyu destekler nitelikte olup, inflamasyona bir yanıt olarak değerlendirilen dendritik hücre sayısı ve toplam alanın OKB grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Kuru göz hastalığının karıştırıcı etkisinin ortadan kaldırılması iki hastalık arasındaki ilişkinin tek yönlü değerlendirilmesine olanak vermiştir.

Sigara kullanımının gözde oküler yüzey üzerine olan olumsuz etkileri ve kuru göz hastalığıyla ilişkilendirildiği bilinmektedir. Sigara kullanımının kornea üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kronik sigara kullanımı olan kişilerde

toplam sinir lifi sayısında azalma olduğu tespit edilmiştir [155]. Çalışmamızda sigara kullanımı olmayan bir örneklem oluşturmanın zorluğu nedeniyle sigara kullanımı dışlanma kriteri olarak belirlenmemiştir. Her iki grup arasında sigara kullanımı açısından fark bulunmasa da sigara kullanım süresi ve miktarı açısından değerlendirme yapılmamasının çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceği varsayılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda kontakt lens kullanımının korneal sinirlerde değişikliklere ve dendritik hücrelerde artışa neden olduğunu gösterilmiştir [150, 156]. Son dönemde yapılan bir meta analizde kontakt lens kullanımının doğrudan korneal sinir değişikliğine neden olmadığını, ön planda dendritik hücre yoğunluğunda artışa neden olduğunu vurgulamıştır [157]. Bu nedenle çalışmamızda kontakt lens kullanımı olan hastalar dahil edilmeyerek OKB hastalarındaki korneal değişikliklerin doğrudan gözlenmesi sağlanmıştır.

KKM, kornea ile çeşitli sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmak için umut vadeden bir araç olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda, literatürde yer alan otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalara benzer şekilde sonuçlar elde edilmesi bu durumun OKB patogenezinde rol oynayan potansiyel nöroinflamatuvar süreçleri ve immün sistem değişikliklerini yansıtabileceği varsayılmıştır. Ancak, mevcut çalışmaların psikiyatrik hastalıklarda sınırlı sayıda olması ve çalışmamızda elde edilen verileri karşılaştırmak için OKB hastalarında yüksek geçerliliğe sahip bir parametre kullanılmaması elde edilen sonuçların genel OKB

popölasyonuna genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu nedenle bu ilk gözlemleri doğrulamak ve genişletmek için devam eden araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız OKB hastalarında LCN2 ile oküler inflamatuvar parametrelerin karşılaştırıldığı ilk araştırma olma özelliği taşımaktadır. Aynı zamanda inflamatuvar parametreleri etkileyebilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve VKİ gibi önemli parametreler yönünden gruplar arasında anlamlı fark olmaması, en az 6 aydır ilaç kullanımı olmayan katılımcıların dahil edilmesi LCN2, koroid ve kornea ölçümlerinin karıştırıcı faktörlerin etkisinden bağımsız biçimde yorumlanmasına olanak sunmuştur. Bütün bunlarla birlikte çalışmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Bu kısıtlılıklar arasında örneklem sayısının küçük olması, kesitsel olması ve izlem sürecini içermemesi, ilaç tedavisi sonrası sonuçların karşılaştırılmaması yer almaktadır.

Bir diğer kısıtlılık ise OKB’de inflamasyonu tespit etmek için kullanılan EDI-OKT ve KKM’nin geçerlilik-güvenilirliğini artırmak için güçlü bir kontrol parametresi eklenmemesidir. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz plazmada incelenen lipokalin-2 değeriinin, inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisi ve merkezi sinir sistemindeki değeri ne kadar doğru bir şekilde yansıttığının henüz tam olarak keşfedilmediği bilinmektedir. Bu nedenle gelecekte yapılacak çalışmalarda nörodejenerasyonu tespit etmek için manyetik rezonans görüntüleme gibi diğer nörogörüntüleme yöntemlerinin; inflamasyonu tespit etmek için interlökinler veya akut faz reaktanları gibi geçerliliği daha yüksek inflamatuvar belirteçlerin dahil

edilmesi, EDI-OKT ve KKM'nin OKB gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda bir araç olarak kullanımıyla ilgili daha iyi ipuçları sağlayacaktır.



6.SONUÇ

Bu çalışmada, ilaç kullanmayan OKB tanısı almış bireyler ile sağlıklı kontrol grubu arasında biyokimyasal ve fizyolojik belirteçler karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Bulgularımız, iki grup arasında serum lipokalin-2 seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Bu sonuç, başlangıçtaki hipotezimize ters düşmekle birlikte son dönemde diğer psikiyatrik hastalıklarla yapılan çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Nöroinflamasyon süreçlerinde görülen LCN2 seviyesindeki değişikliğin neden mi sonuç mu olduğu sorunu tekrar gündeme getirmiştir.

Buna karşın, OKB tanısı almış bireylerde kornea yapısında belirgin farklar gözlemlenmiştir. Özellikle, kornea dendritik hücre yoğunluğunda artış, sinir lifi yoğunluğu ve dallanmasında azalma bulguları ortaya koyulmuştur. Bu bulgular, OKB'de nöroinflamatuvar süreçlerin etkili olabileceğini ve bu süreçlerin sinir yapılarında gözlemlenebilir düzeyde etkili olabileceğini desteklemektedir.

Bu bulguların iki önemli sonucu vardır. Birincisi, OKB'nin patofizyolojisini daha ayrıntılı anlamamıza katkıda bulunurken, geleneksel serum belirteçlerinin ötesine, daha lokalize doku belirteçlerine bakmanın önemini vurgular. İkincisi, bu sonuçlar, OKB'nin tanı ve tedavi stratejilerinde, nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif yollar üzerine odaklanan potansiyel yeni yollar önermektedir.

Gelecek alışmalar, bu bulguları, bu belirteçlerin tedaviye yanıtını ve zaman içindeki etkilerini keşfetmek, ayrıca hastalık mekanizmasına dair tamamlayıcı içgörüler sunabilecek diğerk potansiyel biyobelirteçleri inceleyerek genişletmelidir. Ayrıca, bu fizyolojik belirteçleri nörogörüntüleme ve psikolojik değerkendirmeler ile bütünleştirmek, OKB'nin anlaşılması ve yönetimi için daha kapsamlı bir tanı aracı sağlayabilir.



7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, D. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Vol. 5. 2013: American psychiatric association Washington, DC.
2. Fontenelle, L.F., M.V. Mendlowicz, and M. Versiani, *The descriptive epidemiology of obsessive–compulsive disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2006. **30**(3): p. 327-337.
3. Swedo, S., et al., Zamkoff J, Dubbert BK, Lougee L.(1998) *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with streptococcal Infections: clinical description of the first 50 cases*. Am J Psychiatry. **155**: p. 264-271.
4. Meyer, J., *Inflammation, obsessive-compulsive disorder, and related disorders*. The Neurobiology and Treatment of OCD: Accelerating Progress, 2021: p. 31-53.
5. Bao, G., et al., *Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)–catechol complex*. Nature chemical biology, 2010. **6**(8): p. 602-609.
6. London, A., I. Benhar, and M. Schwartz, *The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders*. Nature Reviews Neurology, 2013. **9**(1): p. 44-53.
7. Ağin, A., et al., *Evaluation of choroidal thickness, choroidal vascularity index and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with juvenile systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2019. **28**(1): p. 44-50.
8. Shah, R., et al., *Systemic diseases and the cornea*. Experimental eye research, 2021. **204**: p. 108455.

9. Bloch, M.H., et al., *Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder*. American Journal of Psychiatry, 2008. **165**(12): p. 1532-1542.
10. Fornaro, M., et al., *Obsessive-compulsive disorder and related disorders: a comprehensive survey*. Annals of General Psychiatry, 2009. **8**(1): p. 1-13.
11. Zayman, E.P., *DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk*. Cukurova Medical Journal, 2016. **41**(2): p. 360-362.
12. Pitman, R.K., *Pierre Janet on obsessive-compulsive disorder (1903): Review and commentary*. Archives of General Psychiatry, 1987. **44**(3): p. 226-232.
13. Allee, J., *The rat man*. Journal of the Medical Association of Georgia, 2000. **89**(4): p. 19.
14. Tükel, R. and M. Demet, *Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar*. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2017.
15. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Vol. Text Revision)*. Washington. DC, 2000.
16. Cervin, M., *Obsessive-compulsive disorder: diagnosis, clinical features, nosology, and epidemiology*. Psychiatric Clinics, 2023. **46**(1): p. 1-16.
17. Karno, M., et al., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities*. Archives of general psychiatry, 1988. **45**(12): p. 1094-1099.
18. Sadock, B.J. and V.A. Sadock, *Synopsis of psychiatry*. 2007: Wolters Kluwer.
19. Stein, D.J., et al., *Obsessive-compulsive disorder*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 52.

20. Kılıç, C., et al., *Türkiye Ruh Sağlığı profili: Erişkin nüfusla ilgili sonuçlar*. Türkiye Ruh Sağlığı Profili, Ön Rapor. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek ZT (ed.) Ankara, Aydoğdu Ofset, TC Sağlık Bakanlığı, 1997.
21. Brakoulias, V., et al., *Comorbidity, age of onset and suicidality in obsessive–compulsive disorder (OCD): an international collaboration*. Comprehensive psychiatry, 2017. **76**: p. 79-86.
22. Solmi, M., et al., *Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies*. Molecular psychiatry, 2022. **27**(1): p. 281-295.
23. Taylor, S., *Early versus late onset obsessive–compulsive disorder: evidence for distinct subtypes*. Clinical psychology review, 2011. **31**(7): p. 1083-1100.
24. Monzani, B., et al., *The structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-5 obsessive-compulsive spectrum disorders*. JAMA psychiatry, 2014. **71**(2): p. 182-189.
25. Mataix-Cols, D., et al., *Population-based, multigenerational family clustering study of obsessive-compulsive disorder*. JAMA psychiatry, 2013. **70**(7): p. 709-717.
26. Taylor, S., *Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies*. Clinical psychology review, 2011. **31**(8): p. 1361-1372.
27. Leckman, J.F., et al., *Obsessive–compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V*. Depression and anxiety, 2010. **27**(6): p. 507-527.

28. Escobar, A.P., A.E. Chávez, and P.R. Moya, *The neuronal glutamate transporter EAAT3 in obsessive-compulsive disorder*. *Frontiers in Pharmacology*, 2019. **10**: p. 490416.
29. Goodman, W.K., E.A. Storch, and S.A. Sheth, *Harmonizing the neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder*. *American Journal of Psychiatry*, 2021. **178**(1): p. 17-29.
30. Mattheisen, M., et al., *Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS*. *Molecular psychiatry*, 2015. **20**(3): p. 337-344.
31. Asbahr, F.R., et al., *Obsessive-compulsive symptoms among patients with Sydenham chorea*. *Biological psychiatry*, 2005. **57**(9): p. 1073-1076.
32. Cheyette, S.R. and J.L. Cummings, *Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry*. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 1995. **7**(2): p. 125-134.
33. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. *Annual review of neuroscience*, 1986. **9**(1): p. 357-381.
34. Milad, M.R. and S.L. Rauch, *Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways*. *Trends in cognitive sciences*, 2012. **16**(1): p. 43-51.
35. Van den Heuvel, O.A., et al., *Brain circuitry of compulsivity*. *European Neuropsychopharmacology*, 2016. **26**(5): p. 810-827.
36. Fineberg, N.A., et al., *Mapping compulsivity in the DSM-5 obsessive compulsive and related disorders: cognitive domains, neural circuitry, and*

treatment. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2018. **21**(1): p. 42-58.

37. Rauch, S.L., et al., *Volumetric reduction in caudate nucleus following stereotactic lesions of anterior cingulate cortex in humans: a morphometric magnetic resonance imaging study*. Journal of neurosurgery, 2000. **93**(6): p. 1019-1025.
38. Boedhoe, P.S., et al., *Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta-and mega-analysis*. American Journal of Psychiatry, 2017. **174**(1): p. 60-69.
39. De Wit, S.J., et al., *Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder*. American journal of psychiatry, 2014. **171**(3): p. 340-349.
40. Bandelow, B., et al., *Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2017. **18**(3): p. 162-214.
41. Goodman, W.K., et al., *Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder?* The Journal of clinical psychiatry, 1990. **51**: p. 36-43; discussion 55.
42. Szechtman, H., W. Sulis, and D. Eilam, *Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD)*. Behavioral neuroscience, 1998. **112**(6): p. 1475.

43. Borcharding, B.G., et al., *Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs: is there a common vulnerability?* Psychiatry Research, 1990. **33**(1): p. 83-94.
44. Van Der Wee, N.J., et al., *Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [123I] β-CIT SPECT.* American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(12): p. 2201-2206.
45. Brennan, B.P., et al., *A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder.* Biological psychiatry, 2013. **73**(1): p. 24-31.
46. Stewart, S., et al., *Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1.* American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2013. **162**(4): p. 367-379.
47. Bhattacharyya, S., et al., *Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder.* Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(12): p. 2489-2496.
48. Marinova, Z., D.-M. Chuang, and N. Fineberg, *Glutamate-modulating drugs as a potential therapeutic strategy in obsessive-compulsive disorder.* Current neuropharmacology, 2017. **15**(7): p. 977-995.
49. Robbins, T.W., M.M. Vaghi, and P. Banca, *Obsessive-compulsive disorder: puzzles and prospects.* Neuron, 2019. **102**(1): p. 27-47.
50. Organization, W.H., *International Statistical Classification of Diseases and related health problems: Alphabetical index.* Vol. 3. 2004: World Health Organization.

51. Cervin, G. and G. Cervin, *1Introduction*, in *Degrees of Difficulty: How Women's Gymnastics Rose to Prominence and Fell from Grace*. 2021, University of Illinois Press. p. 0.
52. Beşiroğlu, L., *Obsesif kompulsif bozuklukta fenomenoloji: tedavi yanıtı için önemli mi*. Psikiyatride Güncel, 2014. **4**(3): p. 221-229.
53. Fineberg, N.A., et al., *Obsessive-compulsive disorder: boundary issues*. Cns Spectrums, 2007. **12**(5): p. 359-375.
54. Öst, L.-G., et al., *Cognitive behavioral treatments of obsessive–compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014*. Clinical psychology review, 2015. **40**: p. 156-169.
55. Erzegovesi, S., et al., *Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder*. Journal of clinical psychopharmacology, 2001. **21**(5): p. 488-492.
56. Wohleb, E.S., et al., *Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior*. Frontiers in neuroscience, 2015. **8**: p. 447.
57. Marazziti, D., et al., *The cytokine profile of OCD: pathophysiological insights*. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, 2015: p. 35-42.
58. Dell'Osso, L., et al., *Depression, serotonin and tryptophan*. Current pharmaceutical design, 2016. **22**(8): p. 949-954.
59. Swedo, S.E., J.F. Leckman, and N.R. Rose, *From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome)*. Pediatr Therapeut, 2012. **2**(2): p. 113.

60. Singer, H.S., et al., *Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS*. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 2004. **19**(4): p. 406-415.
61. Brown, K.D., et al., *Effect of early and prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flare duration in pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: an observational study of patients followed by an academic community-based pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome clinic*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017. **27**(7): p. 619-628.
62. Wang, L.-Y., et al., *Systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of obsessive–compulsive disorder: a nationwide population-based cohort study*. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 2019. **54**: p. 507-516.
63. Attwells, S., et al., *Inflammation in the neurocircuitry of obsessive-compulsive disorder*. JAMA psychiatry, 2017. **74**(8): p. 833-840.
64. Mataix-Cols, D., et al., *A total-population multigenerational family clustering study of autoimmune diseases in obsessive–compulsive disorder and Tourette’s/chronic tic disorders*. Molecular psychiatry, 2018. **23**(7): p. 1652-1658.
65. Marazziti, D., et al., *Obsessive-compulsive disorder, PANDAS, and Tourette syndrome: Immuno-inflammatory disorders*. Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Immunity in Neuropsychiatric Disorders, 2023: p. 275-300.
66. Rodríguez, N., et al., *Inflammatory dysregulation of monocytes in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder*. Journal of neuroinflammation, 2017. **14**: p. 1-11.

67. Rodríguez, N., et al., *Altered frequencies of Th17 and Treg cells in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder*. Brain, Behavior, and Immunity, 2019. **81**: p. 608-616.
68. Rodríguez, N., et al., *Gene expression study in monocytes: evidence of inflammatory dysregulation in early-onset obsessive-compulsive disorder*. Translational Psychiatry, 2022. **12**(1): p. 134.
69. Tetik, M., et al., *Associations Between Blood Levels of NLRP3 Inflammasome Components and Obsessive Compulsive Disorder*. Archives of Neuropsychiatry, 2023. **60**(1): p. 28.
70. Gerentes, M., et al., *Obsessive-compulsive disorder: autoimmunity and neuroinflammation*. Current psychiatry reports, 2019. **21**: p. 1-10.
71. Chorea, S., *Neuroinflammation in Obsessive-Compulsive Disorder*. Obsessive Compulsive and Related Disorders, An Issue of Psychiatric Clinics of North America, E-Book: Obsessive Compulsive and Related Disorders, An Issue of Psychiatric Clinics of North America, E-Book, 2023. **46**(1): p. 69.
72. Dantzer, R., et al., *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Nature reviews neuroscience, 2008. **9**(1): p. 46-56.
73. Rao, N.P., et al., *Plasma cytokine abnormalities in drug-naïve, comorbidity-free obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Research, 2015. **229**(3): p. 949-952.
74. Jose, D., et al., *Plasma IL-6 levels in unmedicated, comorbidity free obsessive-compulsive disorder*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2021. **25**(4): p. 437-440.

75. Karagüzel, E.Ö., et al., *Blood levels of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha and cognitive functions in patients with obsessive compulsive disorder*. Comprehensive psychiatry, 2019. **89**: p. 61-66.
76. Denys, D., et al., *Decreased TNF- α and NK activity in obsessive-compulsive disorder*. Psychoneuroendocrinology, 2004. **29**(7): p. 945-952.
77. Cosco, T.D., et al., *Immune aberrations in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis*. Molecular neurobiology, 2019. **56**: p. 4751-4759.
78. Betlazar, C., et al., *Cellular sources and regional variations in the expression of the neuroinflammatory marker translocator protein (TSPO) in the normal brain*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(9): p. 2707.
79. Coelho, D.R.A., et al., *Inflammation in obsessive–compulsive disorder: A literature review and hypothesis-based potential of transcranial photobiomodulation*. Journal of Neuroscience Research, 2024. **102**(3): p. e25317.
80. Magnusson, N.E., et al., *Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is associated with kidney function in uraemic patients before and after kidney transplantation*. BMC nephrology, 2012. **13**: p. 1-8.
81. Suk, K., *Lipocalin-2 as a therapeutic target for brain injury: an astrocentric perspective*. Progress in neurobiology, 2016. **144**: p. 158-172.
82. Mommersteeg, P.M., et al., *Gender differences in associations of depressive symptoms and anxiety with inflammatory markers in patients*

with non-obstructive coronary artery disease. Journal of psychosomatic research, 2019. **125**: p. 109779.

83. Ferreira, A.C., et al., *Lipocalin-2 is involved in emotional behaviors and cognitive function*. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2013. **7**: p. 122.
84. Gouweleeuw, L., et al., *The role of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as biological constituent linking depression and cardiovascular disease*. *Brain, behavior, and immunity*, 2015. **46**: p. 23-32.
85. Naudé, P., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel inflammatory marker associated with late-life depression*. *Journal of psychosomatic research*, 2013. **75**(5): p. 444-450.
86. Wei, L., et al., *Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients*. *Journal of affective disorders*, 2018. **226**: p. 307-312.
87. Marques, F., et al., *Lipocalin 2 is present in the EAE brain and is modulated by natalizumab*. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2012. **6**: p. 33.
88. Kim, B.-W., et al., *Pathogenic upregulation of glial lipocalin-2 in the parkinsonian dopaminergic system*. *Journal of Neuroscience*, 2016. **36**(20): p. 5608-5622.
89. Mesquita, S., et al., *Lipocalin 2 modulates the cellular response to amyloid beta*. *Cell Death & Differentiation*, 2014. **21**(10): p. 1588-1599.
90. Çiftci, H., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and inflammatory markers in schizophrenia: A comparative analysis of drug-naïve schizophrenia patients, remitted patients, and healthy controls*. *Journal of Psychiatric Research*, 2024. **169**: p. 14-21.

91. Akter, M.S., et al., *Altered IL-3 and lipocalin-2 levels are associated with the pathophysiology of major depressive disorder: a case-control study.* BMC psychiatry, 2023. **23**(1): p. 830.
92. Raposo-Lima, C., et al., *Elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin among OCD patients: an exploratory study.* BMC psychiatry, 2021. **21**(1): p. 272.
93. Karatas, K.S., et al., *Examination Subclinical Inflammatory Markers and Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Obsessive-Compulsive Disorder.*
94. Silverstein, S.M. and R. Rosen, *Schizophrenia and the eye.* Schizophrenia Research: Cognition, 2015. **2**(2): p. 46-55.
95. Duman Sastim, D., et al., *Evaluation of the relationship between FDG-PET hypometabolism and retinal layer thickness in patients with Alzheimer's disease.* Acta Neurologica Belgica, 2024: p. 1-7.
96. Chu, E.M.-Y., et al., *A window into the brain: an in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography.* Psychiatry Research: Neuroimaging, 2012. **203**(1): p. 89-94.
97. Silverstein, S.M., et al., *Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia.* Psychological medicine, 2018. **48**(12): p. 2023-2033.
98. Garcia-Martin, E., et al., *Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder.* Retina, 2019. **39**(10): p. 2012-2021.
99. Khalil, M.A., et al., *Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder.* Journal of affective disorders, 2017. **218**: p. 115-122.

100. Kalenderoglu, A., et al., *Optic coherence tomography shows inflammation and degeneration in major depressive disorder patients correlated with disease severity*. Journal of affective disorders, 2016. **204**: p. 159-165.
101. Orum, M.H., et al., *Comparison of OCT findings of schizophrenia patients using FGA, clozapine, and SGA other than clozapine*. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), 2020. **47**(6): p. 165-175.
102. Celik, M., et al., *Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography*. European Psychiatry, 2016. **32**: p. 9-15.
103. Polo, V., et al., *Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder*. Eye, 2019. **33**(4): p. 549-556.
104. Kalenderoglu, A., et al., *Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder?* Comprehensive psychiatry, 2016. **67**: p. 66-72.
105. Demirlek, C., et al., *Choroidal structural analysis in ultra-high risk and first-episode psychosis*. European Neuropsychopharmacology, 2023. **70**: p. 72-80.
106. Almonte, M.T., et al., *Retinal correlates of psychiatric disorders*. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2020. **11**: p. 2040622320905215.
107. Özen, M.E., et al., *Comparison of optic coherence tomography results in patients diagnosed with OCD: findings in favor of neurodegeneration*. Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2019. **20**(2).

108. Polat, S., et al., *The place of optical coherence tomography in patients with obsessive compulsive disorder*. The Eurasian Journal of Medicine, 2019. **51**(3): p. 237.
109. Singh, S.R., et al., *Choroidal imaging biomarkers*. Survey of Ophthalmology, 2019. **64**(3): p. 312-333.
110. Agrawal, R., et al., *Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: measurements in healthy eyes from a population-based study*. Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 21090.
111. Sekeryapan Gediz, B., et al., *Choroidal vascularity index as a potential inflammatory biomarker for obsessive compulsive disorder*. Ocular Immunology and Inflammation, 2022. **30**(2): p. 428-432.
112. Cruzat, A., D. Pavan-Langston, and P. Hamrah. *In vivo confocal microscopy of corneal nerves: analysis and clinical correlation*. in *Seminars in ophthalmology*. 2010. Taylor & Francis.
113. Jamali, A., et al., *Plasmacytoid dendritic cells in the eye*. Progress in retinal and eye research, 2021. **80**: p. 100877.
114. Petropoulos, I.N., et al., *Corneal confocal microscopy: an imaging endpoint for axonal degeneration in multiple sclerosis*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2017. **58**(9): p. 3677-3681.
115. Ponirakis, G., et al., *Association of corneal nerve fiber measures with cognitive function in dementia*. Annals of clinical and translational neurology, 2019. **6**(4): p. 689-697.
116. Ponirakis, G., et al., *Abnormal corneal nerve morphology and brain volume in patients with schizophrenia*. Scientific Reports, 2022. **12**(1): p. 1870.

117. O'Brien, T.P., et al., *Inflammatory response in the early stages of wound healing after excimer laser keratectomy*. Archives of ophthalmology, 1998. **116**(11): p. 1470-1474.
118. Lagali, N.S., et al., *Dendritic cell maturation in the corneal epithelium with onset of type 2 diabetes is associated with tumor necrosis factor receptor superfamily member 9*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 14248.
119. Khan, A., et al., *Corneal immune cells are increased in patients with multiple sclerosis*. Translational vision science & technology, 2021. **10**(4): p. 19-19.
120. Kamel, J.T., A.C. Zhang, and L.E. Downie, *Corneal epithelial dendritic cell response as a putative marker of neuro-inflammation in small fiber neuropathy*. Ocular Immunology and Inflammation, 2020. **28**(6): p. 898-907.
121. Baer, L., *Getting control: Overcoming your obsessions and compulsions*. 2012: Penguin.
122. KOÇOĞLU, F. and B. BAHTİYAR, *Yale-Brown Obsession Compulsion Scale-Turkish Self-Report Form: A study of reliability and validity*. Klinik Psikoloji Dergisi, 2021. **5**(3): p. 229-243.
123. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. Acta psychiatrica scandinavica, 1983. **67**(6): p. 361-370.
124. Aydemir, O., *Hastane anksiyete ve depresyon ölcegi Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği*. Turk Psikiyatri Derg., 1997. **8**: p. 187-280.
125. Schiffman, R.M., et al., *Reliability and validity of the ocular surface disease index*. Archives of ophthalmology, 2000. **118**(5): p. 615-621.

126. Renna, M.E., et al., *The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive–compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis*. Depression and anxiety, 2018. **35**(11): p. 1081-1094.
127. Mathes, B.M., D.M. Morabito, and N.B. Schmidt, *Epidemiological and clinical gender differences in OCD*. Current psychiatry reports, 2019. **21**: p. 1-7.
128. Karataş, K.S., et al., *Obsesif kompulsif bozuklukta plazma nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin ve hemogram düzeyleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki*. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2020. **21**(6): p. 585-591.
129. Wang, Y., et al., *Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans*. Clinical chemistry, 2007. **53**(1): p. 34-41.
130. Yan, Q.-W., et al., *The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance*. Diabetes, 2007. **56**(10): p. 2533-2540.
131. Binotti, W.W., et al., *A review of imaging biomarkers of the ocular surface*. Eye & contact lens, 2020. **46**: p. S84-S105.
132. Steiner, M., M. del Mar Esteban-Ortega, and S. Muñoz-Fernández, *Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: a review*. Survey of ophthalmology, 2019. **64**(6): p. 757-769.
133. Topcu-Yilmaz, P., M. Aydın, and B. Cetin Ilhan, *Evaluation of retinal nerve fiber layer, macular, and choroidal thickness in schizophrenia: spectral optic coherence tomography findings*. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 2019. **29**(1): p. 28-33.

134. Aydin Keskinruzgar, D., et al., *Investigation of neurodegenerative and inflammatory processes in sleep bruxism*. CRANIO®, 2018.
135. Barteselli, G., et al., *Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis*. Ophthalmology, 2012. **119**(12): p. 2572-2578.
136. Li, X.Q., M. Larsen, and I.C. Munch, *Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students*. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(11): p. 8438-8441.
137. Mason, C., *Ocular accumulation and toxicity of certain systemically administered drugs*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues, 1977. **2**(5): p. 977-995.
138. Schmitt, J.A., et al., *Modulation of the critical flicker fusion effects of serotonin reuptake inhibitors by concomitant pupillary changes*. Psychopharmacology, 2002. **160**: p. 381-386.
139. Agrawal, R., et al., *Choroidal vascularity index in Vogt-Koyanagi-Harada disease: an EDI-OCT derived tool for monitoring disease progression*. Translational vision science & technology, 2016. **5**(4): p. 7-7.
140. Torun, I.M., et al., *Choroidal structural alterations and choroidal vascularity index in bipolar disorder patients*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2023. **42**: p. 103518.
141. Zhou, Y.-F., et al., *Choroid plexus enlargement and allostatic load in schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 2020. **46**(3): p. 722-731.
142. Lizano, P., et al., *Association of choroid plexus enlargement with cognitive, inflammatory, and structural phenotypes across the psychosis spectrum*. American Journal of Psychiatry, 2019. **176**(7): p. 564-572.

143. Gonome, T., et al., *Excess glutamate may cause dilation of retinal blood vessels in glutamate/aspartate transporter-deficient mice*. BioMed Research International, 2019. **2019**.
144. Marsovszky, L., et al., *In vivo confocal microscopic evaluation of corneal Langerhans cell density, and distribution and evaluation of dry eye in rheumatoid arthritis*. Innate immunity, 2013. **19**(4): p. 348-354.
145. Bitirgen, G., et al., *Use of corneal confocal microscopy to detect corneal nerve loss and increased dendritic cells in patients with multiple sclerosis*. JAMA ophthalmology, 2017. **135**(7): p. 777-782.
146. Gulkas, S., et al., *In vivo corneal confocal microscopy as a non-invasive test to assess obesity induced small fibre nerve damage and inflammation*. Eye, 2023. **37**(11): p. 2226-2232.
147. Jiao, H., et al., *Topographical and morphological differences of corneal dendritic cells during steady state and inflammation*. Ocular immunology and inflammation, 2020. **28**(6): p. 898-907.
148. Dehghani, C., et al., *Ocular biomarkers of Alzheimer's disease: the role of anterior eye and potential future directions*. Investigative ophthalmology & visual science, 2018. **59**(8): p. 3554-3563.
149. Mobeen, R., et al., *Corneal epithelial dendritic cell density in the healthy human cornea: a meta-analysis of in-vivo confocal microscopy data*. The ocular surface, 2019. **17**(4): p. 753-762.
150. Cavalcanti, B.M., et al., *In vivo confocal microscopy detects bilateral changes of corneal immune cells and nerves in unilateral herpes zoster ophthalmicus*. The ocular surface, 2018. **16**(1): p. 101-111.

151. Cruzat, A., et al., *Inflammation and the nervous system: the connection in the cornea in patients with infectious keratitis*. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. **52**(8): p. 5136-5143.
152. Wan, K., L. Chen, and A. Young, *Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis*. Eye, 2016. **30**(12): p. 1558-1567.
153. Chhadva, P., et al., *Human tear serotonin levels correlate with symptoms and signs of dry eye*. Ophthalmology, 2015. **122**(8): p. 1675-1680.
154. Eroglu, F.C., et al., *Association between dry eye disease and newly diagnosed obsessive-compulsive disorder*. Cornea, 2021. **40**(7): p. 817-821.
155. Ağin, A., et al., *Ocular surface, meibomian gland alterations, and in vivo confocal microscopy characteristics of corneas in chronic cigarette smokers*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2020. **258**(4): p. 835-841.
156. López-De La Rosa, A., et al., *Are contact lens discomfort or soft contact lens material properties associated with alterations in the corneal sub-basal nerve plexus?* Current eye research, 2018. **43**(4): p. 487-492.
157. Guo, R., et al., *Evaluation of corneal dendritic cell density and subbasal nerve density in contact lens wearers using IVCN: A systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Medicine, 2023. **10**: p. 1149803.

8.ÖZET

Amaç : Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), tekrarlayıcı obsesyonlar ve/veya kompulsiyonlarla karakterize edilen, günlük yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kronik bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Son dönemde, OKB'nin anlaşılmasında nöroinflamasyonun potansiyel katkısı üzerinde durulmaktadır. Bu çalışma, ilaç kullanımı olmayan OKB hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu arasında LCN2, KVI ve kornea değişikliklerini inceleyerek, OKB'nin inflamatuvar ve immünolojik yönlerini aydınlatmayı amaçlamaktadır. Ayrıca, bu potansiyel inflamatuvar parametreler ile hastalığın şiddeti ve süresi arasındaki ilişkiler ve LCN2 ile diğer parametreler arasındaki bağlantılar incelenmiştir.

Method : Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM-5 tanı kriterlerine göre OKB tanısı konan psikiyatrik ilaç kullanımı olmayan 29 hasta ve bu hastalar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılımcılarla öncelikle DSM-5 temelli psikiyatrik değerlendirme yapıldı, katılımcılara YBOKÖ, HAD ve göz kuruluğu değerlendirmesi açısından OYHI ölçek değerlendirmesi yapıldı. Katılımcıların serum LCN2 düzeyinin belirlenebilmesi amacıyla kan örnekleri alındı. Gazi Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde ayrıntılı oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra gözyaşı kırma zamanı testi yapılarak göz kuruluğu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya

dahil edilen katılımcıların EDI-OKT ölçümü ve KKM ile SBNP, kornea sinir lifi analizi, hücre yoğunluğu, hücrelerin kapladığı toplam alan ölçümleri yapıldı.

Bulgular: OKB grubu(n=29) ve sağlıklı kontrol grubunun (n=28) yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir. (hepsi için $p>0,05$) Gruplar arasında LCN2 değeri açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (U=299,5, $p=,089$).Koroid kalınlığı ve KVI açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında koroid kalınlığı açısından ise anlamlı bir fark olmadığı, KVI (U=246,5, $p,05$) değeri açısından anlamlı bir fark olduğu ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. ($r=,405$, $p<,05$) KKM ile incelenen SBNP tabakasında iki grup arasında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. ($p<,001$), OKB grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek dendritik hücre yoğunluğu ve toplam alana sahip olduğu, daha düşük CNFD;CNBD;CNTD;CNFL;CNBL;CNTL değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. KKM parametreleri ile hastalık şiddeti ve süresi arasında; LCN2 düzeyi ve oküler parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. ($*p<,05$)

Sonuç : Diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi OKB’de de immün ve inflamatuvar belirteçlerde sağlıklı popülasyona göre değişiklikler olabilmektedir. Bu çalışmada OKB grubunda sağlıklı kontrollere göre KVI’de artış olduğu, korneada hücresel düzeyde inflamatuvar değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, OKB'nin patofizyolojisine dair anlayışımızı artırırken, serum belirteçlerinin ötesinde yeni belirteçlere yönelmenin önemini vurgulamaktadır.

Ayrıca, OKB'nin tanı ve tedavi yöntemlerinde nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif mekanizmalara odaklanan yeni yaklaşımlar önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, Nöroinflamasyon, Korneal konfokal mikroskopi, Lipokalin-2

9. SUMMARY

Objective: Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a chronic psychiatric disorder characterized by recurring obsessions and/or compulsions that significantly impact daily life. Recent emphasis on the potential contribution of neuroinflammation has broadened the understanding of OCD. This study aims to elucidate the inflammatory and immunological aspects of OCD by examining Lipocalin-2 (LCN2), choroidal vascularity index (CVI), and corneal changes in drug-naïve OCD patients compared to a healthy control group. Additionally, this study investigates the relationships between these potential inflammatory markers and disease severity and duration, as well as the connections between LCN2 and other parameters.

Method: The study included 29 drug-naïve patients diagnosed with OCD based on DSM-5 criteria at the Gazi University Faculty of Medicine, Psychiatry Outpatient Clinic, and 28 healthy controls matched for age and sex. All participants underwent psychiatric assessments based on DSM-5, the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and ocular surface disease index (OSDI) evaluations. Blood samples were taken to determine serum LCN2 levels. Detailed ophthalmological examinations were conducted at Gazi University Hospital Ophthalmology Clinic, where patients with dry eye were excluded following the tear breakup time test. Measurements included dendritic cell density, total area covered by cells, and corneal nerve fiber analysis.

Findings: There were no significant differences between the OCD group (n=29) and the healthy control group (n=28) in terms of age, sex, smoking status, and body mass index (all $p>0,05$). No significant differences in LCN2 values were found ($U=299,5$, $p=,089$). However, significant differences were observed in CVI ($U=246,5$, $p<,05$), which correlated with disease severity ($r=,405$, $p<,05$). Significant differences were also noted in the sub-basal nerve plexus layer examined by in vivo confocal microscopy (IVCM) ($p<,001$), with the OCD group exhibiting higher dendritic cell density and total area, and lower CNFD, CNBD, CNTD, CNFL, CNBL, and CNTL values compared to controls. No correlations were found between IVCM parameters and disease severity and duration, nor between LCN2 levels and ocular parameters.

Conclusion: Similar to other psychiatric disorders, variations in immune and inflammatory markers can be observed in OCD compared to the healthy population. This study revealed increased CVI and inflammatory changes at the cellular level in the cornea in the OCD group. These findings enhance our understanding of the pathophysiology of OCD, emphasizing the importance of pursuing novel markers beyond traditional serum markers and proposing new approaches focusing on neuroinflammatory and neurodegenerative mechanisms in the diagnosis and treatment of OCD.

Key Words: Obsessive Compulsive Disorder, Neuroinflammation, Corneal Confocal Microscopy, Lipocalin-2

10.EKLER

EK 1. 10.1 Sosyodemografik Veri Formu

1. Tarih:

2.Cinsiyeti: (1) Erkek (2) Kadın

3. Yaşı:

4.Medeni durum: (1) Bekar (2) Evli (3)Boşanmış/Ayrı (4)Dul(Eşi hayatta değil)

5.Eğitim Seviyeniz(yıl):

6. Mesleği-İşi: (1)Çalışmıyor (2)Ev hanımı (3)İşçi (4) Memur (5) Emekli (6) Öğrenci (7) Diğer

7. Yaşadığınız Yer:(1) Köy-Kasaba (2) İlçe (3) İl (4) Diğer

8. Birlikte Yaşadığı Kişiler: (1) Tek başına(2) Aile üyelerinden biriyle(3)Çekirdek aile (4) Geniş aile(A-B-Ç ve aile büyükleri-kardeşler) (5)Arkadaş/partner

9. Alışkanlıkları: (0)Yok (1) Sigara (2) Alkol(3) Sigara+alkol (4) Uyuşturucu Madde:.....

10. İlk tanı aldığı yaş:

11.Belirtilerin başlaması ile ilk psikiyatrik başvuru arasında geçen süre:

12. Hastalık süresi (klinik olarak anlamlı belirtilerin başladığı tarihten bugüne kadar yıl olarak geçen süre):

13.Şu anda psikiyatrik tedavi görüyor musunuz? (0) Hayır (1) Evet

14. Daha önce psikiyatrik tedavi gördünüz mü? (0) Hayır (1) Evet

15. Şu anda kullanmakta olduğu psikiyatrik ilaçlar:

16. Daha önce kullanmış olduğu psikiyatrik ilaçlar:

17. Klomipramin kullanım öyküsü: (0) Hayır (1) Evet

18.Düzenli psikofarmakolojik tedavi süresi:.....

19. Hastaneye yatış öyküsü: (1) Yok (2) Var Hastaneye yatış sayısı:

20. Birinci veya ikinci derece akrabalarınızda psikiyatrik hastalık tanısı almış olan var mı?

(0) Hayır (1) Evet (yakınlık derecesi, kim olduğu, tanısı.....)

21. Hastanın klinik içgörüsü: (0) İyi (1) Kötü (2) Yok

22. Hastalık semptom profili:

(0) Saldırganlık obsesyonları ve ilişkili kompulsyonlar (1) Cinsel obsesyonlar ve ilişkili kompulsyonlar (2) Dini obsesyonlar ve ilişkili kompulsyonlar (3) Kirlenme obsesyonları ve temizlik kompulsyonları (4) Simetri – düzen obsesyonları ve sayma, tekrarlama, sıralama kompulsyonları (5) İstifleme obsesyonları ve kompulsyonları (6) Patolojik kuşku ve kontrol kompulsyonları (7) Bedensel obsesyonlar ve ilişkili kompulsyonlar (8) Diğer (.....)

25. Sürekli tedavi gerektiren bedensel hastalık tanınız var mı?

(0) Hayır (1) Evet (tanı:.....)

26. Sürekli kullanmak zorunda olduğunuz psikiyatri dışı ilacınız var mı?

EK 2. 10.2 Yale Brown Obsesyon-Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ):

Ad: _____

Tarih: _____

Yale Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS)

Şu andaki rahatsızlık düzeyinizi saptamak amacıyla oluşturulmuş olan aşağıdaki soruları son bir haftanızı düşünerek puanlamanız istenmektedir. Puanlama yaparken her sorunun karşısındaki açıklamaları okuyarak size uygun gelen puanı kutucuğa yazınız.

1-5 e kadar olan sorular obsesif (takıntılı) düşünceler içindir.

Obsesyonlar (takıntılar) isteğiniz dışında düşüncenize giren ve direnmeye çalışmanıza rağmen tekrar tekrar zihninize giren istenmeyen düşünceler, hayaller veya isteklerdir. Bunlar genellikle zarar verme, tehdit ve tehlike konularını içerirler. Sık görülen obsesyonlar aşırı bulaşma korkuları, tehlikeye ilişkin tekrarlayan şüpheler; sıra, simetri, veya kesinlikle ilgili aşırı kaygılar; önemli şeyleri kaybetme korkusu.

1. TAKINTILI (OBSESİF) DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN Soru (S): Ne kadar zaman bunlarla meşgul oldunuz (Gün/ saat)? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Günde toplam 1 saatten az veya kısa sürelerle gelip gidiyor (günde 8 kereden az) 2-Orta (günde toplam 1-3 saat) veya sık sık gelen ama kısa süre (günde 8 kereden fazla ama günün büyük kısmı bunlar yok) 3-Ağır (günde toplam 3-8 saat) veya çok sık bir şekilde kısa süreli olarak gelip geçen (günde 8 kereden fazla ve günün büyük bölümünü bunlar işgal ediyor) 4-Çok ağır (günde 8 saatten fazla) veya neredeyse sürekli bir şekilde gelip giden (sayılamayacak kadar çok ve arada çok nadiren 1 saat ara veren)	4. OBSESİYONLARA KARŞI DİRENÇ S. Obsesif düşüncelere direnebilmek için ne kadar çaba sarf ediyorsunuz? Ne sıklıkla yok sayabiliyor veya bunlar zihninize geldiğinde dikkatinizi bu düşüncelerden başka bir yere çevirebiliyorsunuz? ☐ 0- Her zaman direniyorum veya zaten o kadar az ki direnmeye gereksinim duymuyorum 1-Çoğu zaman direnmeye çalışıyorum 2- Direnmek için bir miktar çabalıyorum 3- Hepsine teslim olmuş durumdayım; direnmiyorum ancak bu durumdan hoşnut değilim 4-Hiç direnmiyorum tam ve gönüllü olarak boyun eğmiş durumdayım
2.OBSESİF DÜŞÜNCELERE BAĞLI ENGEL S. Obsesif düşüncelerin iş, okul, sosyal yaşam, veya yaşamınızın diğer önemli işlevsellik alanlarında sizi ne kadar engelliyor? Bunlar yüzünden yapamadığınız şeyler var mı? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Sosyal hayatı veya diğer faaliyetleri çok hafif olarak engelliyor ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan bir etki 2-Orta Sosyal hayatı veya iş hayatını etkilediği kesin ancak halen üstesinden gelinebilir bir durumda olan bir etki 3-Ağır Sosyal hayatı veya iş verimini belirgin olarak olumsuz etkileyen bir durum 4-Çok ağır iş görmez bir durum	5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNE OLAN KONTROLÜN DÜZEYİ S: Obsesif düşünceleriniz üzerine ne kadar kontrolünüz var? Obsesif düşüncelerinizi durdurabilme veya başka yöne çevirebilmede ne kadar başarılısınız? Bunları atabiliyor musunuz? ☐ 0- Tam olarak kontrol edebiliyorum 1- Obsesyonu genellikle bir miktar çaba ve dikkatle durdurabiliyorum veya untabiliyorum 2- Obsesyonu bazen durdurabiliyorum veya dikkatimi başka şeye verebiliyorum. 3- Obsesyonu durdurmada veya atmakta nadiren başarılı olabiliyorum veya sadece zorlukla dikkatimi başka şeylere yönltebiliyorum 4- Obsesyon İrademin dışında. Çok nadiren anlık olarak obsesyonel düşüncemi değiştirebiliyorum.
3. OBSESİF DÜŞÜNCELER EŞLİK EDEN RAHATSIZLIK S. Obsesif düşünceler sizde ne kadar sıkıntıya neden oldu? ☐ 0-Hiç 1-Hafif pek rahatsız etmiyor. 2-Orta Sık olarak çok rahatsızlık veriyor ancak halen baş edebiliyorum 3-Ağır Çok sık olarak çok rahatsızlık veriyor 4-Çok ağır Neredeyse sürekli ve beni iş göremez duruma getiren derecede rahatsızlık veriyor	*YBOCS'e dayalı kendi kendini değerlendirme ölçeği. M. Hakan Türkçapar tarafından Türkçeye çevrilmiş ve uyarlanmıştır. Ankara 2012 Lütfen izinsiz çoğaltmayınız ve kullanmayınız YBOCS Skorları kesme noktaları 0-7 klinik olmayan düzey; 8-15 hafif; 16-23 orta şiddette; 24-31 şiddetli; 32-40 aşırı şiddetli.

Bundan sonraki sorular kompulsif (zorlantılı) davranışlarla ilgilidir. Kompulsiyonlar kişinin kaygı veya diğer rahatsızlık hislerini azaltmak için yapmaya zorlandığı bir şeydir. Bunlar çoğu zaman ritüel adı verilen tekrarlayıcı, amaca dönük, iradi davranışlardır. Davranışın kendisi uygun görünmekle beraber aşırı yapıldığında bir ritüel (kurallı-törensi davranış) haline gelir. El yıkama, kontrol, tekrarlama, düzeltme biriktirme ve birçok diğer davranış ritüel olabilir. Bazı ritüeller zihinseldir. Örneğin içinizden defalarca bir şeyi söylemek veya düşünmek gibi.	8. KOMPÜLSİF DAVRANIŞA BAĞLI RAHATSIZLIK S. Eğer kompulsiyonunuzu yapmanız engellenirse nasıl hissedersiniz? Ne kadar kaygılı-sıkıntılı hale gelirsiniz? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Kompulsiyonlar: engellendiğinde çok az sıkıntı duyuyorum; kompulsif davranış gerçekleştirirken çok az sıkıntı duyuyorum 2-Orta Kompulsiyonlar: engellendiğinde sıkıntım artabilir ancak baş edebiliyorum; kompulsiyonu yaparken sıkıntı duyuyorum ancak baş edebiliyorum 3-Ağır Eğer kompulsiyonu yapmazsam veya engellenirse belirgin bir şekilde çok sıkıntı duyuyorum; kompulsiyonu yaparken belirgin şekilde çok sıkıntı duyuyorum 4-Çok ağır Kompulsiyonlarımı yapmazsam veya engellenirse çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum; kompulsiyonu yaparken çok şiddetli ve beni iş göremez duruma getiren bir sıkıntı duyuyorum
6. KOMPÜLSİF DAVRANIŞI GERÇEKLEŞTİRMEK İÇİN HARCANAN ZAMAN S. Kompulsif davranışlarınızı gerçekleştirmek için ne kadar zaman harcadınız? Bu sıradan işlemleri yaparken ritüelleriniz yüzünden, insanların çoğunun harcadığı zamana kıyasla ne kadar fazla zaman harcadınız? Ne sıklıkla ritüellerinizi yapıyorsunuz? ☐ 0-Hiç 1-Hafif (günde toplam 1 saatten az) veya kompulsif davranışın nadiren gerçekleştirilmesi (günde 8 kereden az) 2-Orta (günde toplam 1-3 saat) veya kompulsif davranışın sıklıkla gerçekleştirilmesi (günde 8 kereden fazla) 3-Ağır (günde toplam 3-8 saat) veya kompulsif davranışın çok sık gerçekleştirilmesi 4-Çok ağır (günde 8 saatten fazla) veya kompulsif davranışın sürekli gerçekleştirilmesi (sayılamayacak kadar çok)	9. KOMPÜLSİYONLARA KARŞI DİRENÇ S. Kompulsiyonlara direnebilmek için ne kadar çaba sarf ediyorsunuz? ☐ 0- Her zaman direniyorum veya zaten o kadar az ki direnmeye gereksinim duymuyorum 1-Çoğu zaman direnmeye çalışıyorum 2- Direnmek için bir miktar çabalıyorum 3- Kontrol etmeye dönük hiçbir girişimde bulunmaksızın, kompulsiyonlarımın hepsine teslim olmuş durumdayım; ancak bu durumdan hoşnut değilim 4-Hiç direnmiyorum. Tam ve gönüllü olarak bütün kompulsiyonlarıma boyun eğmiş durumdayım
7. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLARA BAĞLI ENGEL S. Kompulsif davranışlarınız iş, okul, sosyal yaşam, veya yaşamınızın diğer önemli işlevsellik alanlarında sizi ne kadar engelliyor? Bunlar yüzünden yapamadığınız şeyler var mı? ☐ 0-Hiç 1-Hafif Sosyal hayatı veya işi çok hafif olarak etkileyen ancak performansın tümü göz önüne alındığında pek bir değişikliğe neden olmayan bir etki 2-Orta Sosyal hayatı veya iş hayatını etkilediği kesin olarak gözlenen ancak halen üstesinden gelinebilir bir durumda olan bir etki 3-Ağır Sosyal hayatı veya iş verimini belirgin olarak olumsuz etkileyen bir durum 4-Çok ağır iş görmez bir durum	10. KOMPÜLSİF DAVRANIŞ ÜZERİNE OLAN KONTROLÜN DÜZEYİ S. Kompulsif davranış gerçekleştirmeye isteğiniz ne kadar güçlü? Kompulsiyonlarınız üzerinde ne kadar kontrolünüz var? ☐ 0- Tam olarak kontrol edebiliyorum 1-Davranış yapmak için baskı hissetmeme rağmen genellikle istemli olarak kontrol edebiliyorum 2-Orta derecede kontrol edebiliyorum. <i>Kompulsif hareketleri yapmak için kuvvetli bir baskı var ancak güçlükle kontrol edebiliyorum</i> 3-Az miktarda kontrol edebiliyorum. <i>Kompulsiyonları durdurmak için çok fazla çaba harcamam gerekiyor, engelleyemiyorum sadece zorlukla yapmayı geciktirebiliyorum</i> 4-Kontrol edemiyorum. Davranış yapmakla ilgili dürtü tamamıyla benim iradem dışında gibi geliyor ve çok güçlü, nadiren anlık olarak davranış geciktirebiliyorum.

Toplam Skor:

EK 3. 10.3 Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği(HAD)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, bazen |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Hiçbir zaman |

Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 0 Hiçbir zaman | ☐ 2 Oldukça sık |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 3 Çok sık |

Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 0 Aynı eskisi kadar | ☐ 2 Yalnızca biraz eskisi kadar |
| ☐ 1 Pek eskisi kadar değil | ☐ 3 Hiçbir zaman |

Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- | |
|--|
| ☐ 3 Kesinlikle |
| ☐ 2 Gerekliği kadar özen göstermiyorum |
| ☐ 1 Pek o kadar özen göstermeyebilirim |
| ☐ 0 Her zamanki kadar özen gösteriyorum |

Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- | |
|---|
| ☐ 3 Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli |
| ☐ 2 Evet, ama çok da şiddetli değil |
| ☐ 1 Biraz, ama beni pek endişelendirmiyor |
| ☐ 0 Hayır, hiç de öyle değil |

Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok fazla | ☐ 1 Çok fazla değil |
| ☐ 2 Oldukça fazla | ☐ 0 Hiç değil |

Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- | | |
|--|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar | ☐ 2 Kesinlikle o kadar değil |
| ☐ 1 Şimdi pek o kadar değil | ☐ 3 Artık hiç değil |

Olacakları zevkle bekliyorum.

- | |
|---|
| ☐ 0 Her zaman olduğu kadar |
| ☐ 1 Her zamankinden biraz daha az |
| ☐ 2 Her zamankinden kesinlikle daha az |
| ☐ 3 Hemen hemen hiç |

Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- | | |
|---|---|
| ☐ 3 Çoğu zaman | ☐ 1 Zaman zaman, çok sık değil |
| ☐ 2 Birçok zaman | ☐ 0 Yalnızca bazen |

Kendimi neşeli hissediyorum.

- | | |
|---|---------------------------------------|
| ☐ 1 Hiçbir zaman | ☐ 1 Bazen |
| ☐ 2 Sık değil | ☐ 0 Çoğu zaman |

Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- | | |
|---|--|
| ☐ 3 Gerçekten de çok sık | ☐ 1 Çok sık değil |
| ☐ 2 Oldukça sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- | | |
|---------------------------------------|---|
| ☐ 0 Kesinlikle | ☐ 2 Sık değil |
| ☐ 1 Genellikle | ☐ 3 Hiçbir zaman |

İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ 0 Sıklıkla | ☐ 2 Pek sık değil |
| ☐ 1 Bazen | ☐ 3 Çok seyrek |

Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- | | |
|--|---|
| ☐ 3 Hemen hemen her zaman | ☐ 1 Bazen |
| ☐ 2 Çok sık | ☐ 0 Hiçbir zaman |

Mavi renkli kutu içinde şıkları olan sorular anksiyete, turuncu renkli altı çizgili şıkları olan sorular depresyon skorlarını verir.

0-7 puan: normal ||| 8-10puan: sınırda ||| 11ve üstü anormal

Toplam Puan: Depresyon _____ Anksiyete _____

EK 4. 10.4 Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (Ocular Surface Disease Index, OYHI)

Son hafta içinde aşağıdakilerden herhangi birini deneyimlediniz mi?						
	Her Zaman	Çoğu Zaman	Zamanımın Yarisında	Bazen	Hiçbir Zaman	
1. Gözlerde ışık hassasiyeti?	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde kuruluk?	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı veya acı?	4	3	2	1	0	
4. Bulanık görme?	4	3	2	1	0	
5. Yetersiz görme?	4	3	2	1	0	
Skor (1.- 5. Sorular)						(A)
Son hafta içinde gözleriniz yüzünden aşağıdaki aktivitelerden herhangi birini yapamadığınız oldu mu?						
6. Okuma?	4	3	2	1	0	N/A
7. Gece araba kullanma?	4	3	2	1	0	N/A
8. Bilgisayar veya banka makinesi (ATM) ile çalışma?	4	3	2	1	0	N/A
9. TV seyretme?	4	3	2	1	0	N/A
Skor (6.-9. Sorular)						(B)
Son hafta içinde gözleriniz aşağıdaki durumlardan herhangi birinden rahatsız oldu mu?						
10. Rüzgarlı havalarda?	4	3	2	1	0	N/A
11. Düşük nemli (çok kuru) ortamlarda?	4	3	2	1	0	N/A
12. Klimalı ortamlarda?	4	3	2	1	0	N/A
Skor (10.-12. Sorular)						(C)
(D = A + B + C)						(D)
CEVAPLANAN TOPLAM SORU SAYISI (N/A dahil değil)						(E)
<i>N/A: Uygulanamaz</i>						

EK 5. 10.5 Etik Kurul Kararı

Psik.

4

Sayı 02

Konu: Toplantı Kararları

Tarih: 17.01.2023

Sayın Doç.Dr. İrem Ekmekçi Ertek
Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.01.2023 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ebru ARHAN
GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ. Bil Univ Ankara Eği Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. İknur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1. Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birli. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Oküler İnflamasyon Bulgularının ve Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Psikiyatri Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doç.Dr.M.Cüneyt Özmen, Prof.Dr.Özlem Gülbahar, Arş.Gör.Dr.Hatice Cansu Selvi, Arş.Gör.Dr.Ceyda Erişti Bölük, Arş.Gör.Dr.Burcu Atay, Özlem Cemile Demirkesen			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.01.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	02.01.2023	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			
	DİĞER			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09	Toplantı tarihi: 09.01.2023
	Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanılı Hastalarda Oküler İnflamasyon Bulgularının ve Serum Lipokalin-2 Düzeyinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐

11.ÖZGEÇMİŞ

Arş. Gör. HATİCE CANSU SELVİ

Kişisel Bilgiler

E-posta:

Web: <https://avesis.gazi.edu.tr/11705>

Eğitim Bilgileri

Tıpta Uzmanlık, Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Türkiye 2019 - Devam Ediyor
Lisans, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Türkiye 2012 - 2018

Araştırma Alanları

Sağlık Bilimleri

Akademik Unvanlar / Görevler

Araştırma Görevlisi Dr., Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, 2019 - Devam Ediyor

SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayımlanan Makaleler

- I. **The relationship between childhood trauma and type D personality in university students**
Demirci K., Yıldız M., Selvi C., Akpınar A.
INTERNATIONAL JOURNAL OF SOCIAL PSYCHIATRY, cilt.62, sa.6, ss.542-548, 2016 (SSCI)

Kitap & Kitap Bölümleri

- I. **Uyku Bozuklukları**
Selvi H. C., Coşar B.
Psikiyatride Görülen Kültüre Bağlı ve Nadir Sendromlar, Behcet Coşar, Editör, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, ss.13-20, 2022
- II. **Erken Dönem Stresin Biyolojik Etkileri ve Yetişkin Yaşamda Anksiyete ve Depresif Bozukluklardaki Rolü**
Selvi H. C., Karadağ R. F., Küçükarpınar M.
Stres Tıp ve Psikiyatri, Aslan S, Editör, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, Ankara, ss.22-29, 2022

Hakemli Kongre / Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

- I. **Alkol ve madde bağımlılarının aile üyelerinde aleksitimi, depresyon ve anksiyete**
AKSU M. H., KOPARAL B., SELVİ H. C.
59. ULUSAL PSİKIYATRI KONGRESİ, Ankara, Türkiye, 18 - 22 Ekim 2023, ss.35
- II. **TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE GELİŞMELERİ KAÇIRMA KORKUSU VE MÜKEMMELİYETÇİLİK**

İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

YAY PENÇE A., SELVİ H. C., AKSU M. H.

58. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ, İzmir, Türkiye, 19 Ekim 2022

III. Mirtazapine Bağlı Gelişen Pretibial Ödem

Baltacı N. N., Selvi H. C., Coşar B.

6. Psikiyatri Zirvesi & 13. Anksiyete Kongresi, Antalya, Türkiye, 4 - 07 Kasım 2021, ss.205

IV. Lewy Cisimcikli Deman Olgusunda Klorzapin Kullanımı

Selvi H. C., Baltacı N. N., Coşar B.

6. Psikiyatri Zirvesi & 13. Anksiyete Kongresi, Antalya, Türkiye, 4 - 07 Kasım 2021, ss.200-201

V. EKSTRAPIRAMİDAL SİSTEM BOZUKLUĞU BELİRTİLERİ İLE SEYREDEN BİR FONSKİYONEL HAREKET BOZUKLUĞU OLGUSU

Selvi H. C., Aksu M. H.

57. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Ankara, Türkiye, 20 - 24 Ekim 2021, ss.130

VI. ONEIROID SENDROM İLE TAKİP EDİLEN BİR WILSON HASTALIĞI OLGUSU

Selvi H. C., Ünler M.

56. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Ankara, Türkiye, 18 - 20 Aralık 2020, ss.75

VII. Düşünce Bozukluğunun Penceresinden: Sanrı Türlerinin Klinik Tanılar ve Sosyodemografik Verilerle Retrospektif İncelenmesi

Selvi H. C., Kutlutürk P., Çınar M., Ekmekci Ertek İ., Coşar B.

5. Psikiyatri Zirvesi & 12. Anksiyete Kongresi, 28 - 31 Ekim 2020, ss.1

VIII. 5 ANTİPSİKOTİK, 3 BENZODİAZEPİN, 2 ANTİDEPRESAN İLACIN BİRLİKTE KULLANIMININ TARTIŞILDIĞI BİR OLGU: HASTA YAŞIYOR!

Hacıyev C., Selvi H. C., Coşar B.

5. Psikiyatri Zirvesi ve 12. Anksiyete Kongresi, Antalya, Türkiye, 28 - 30 Ekim 2020, ss.264

IX. KÜLTÜRE BAĞLI BİR NEVROZ; TÜRKİYE'DE DHAT

Selvi H. C., Küçükkarapınar M., Coşar B.

5. Psikiyatri Zirvesi ve 12. Anksiyete Kongresi, Antalya, Türkiye, 28 - 30 Ekim 2020, ss.265

Metrikler

Yayın: 12

Atıf (WoS): 7

Atıf (Scopus): 5

H-İndeks (WoS): 1

H-İndeks (Scopus): 1