

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ  
ANABİLİM DALI

**OBSESİF – KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN  
HASTALARDA MOTOR KORTEKS  
EKSİTABİLİTE ÖLÇÜMLERİNİ VE  
ÖLÇÜMLERİN KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİ  
ARAŞTIRAN KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA**

**DR. SELÇUK ŞİMŞEK  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. TUNÇ ALKIN**

**İZMİR – 2009**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ  
ANABİLİM DALI

**OBSESİF – KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN  
HASTALARDA MOTOR KORTEKS  
EKSİTABİLİTE ÖLÇÜMLERİNİ VE  
ÖLÇÜMLERİN KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİ  
ARAŞTIRAN KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SELÇUK ŞİMŞEK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. TUNÇ ALKIN**

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, sevgileri, güvenleri ve destekleri ile her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Tezimin proje, hasta alımı ve diğer bütün aşamalarında olan destek, özveri ve yardımları için tez danışmanım Prof. Dr. Tunç Alkın'a çok teşekkür ederim. Ayrıca katılımcıların elektrofizyolojik ölçümleri sırasında büyük özveri gösteren ve yardımları ile sürekli yanımda olan Uzm. Dr. Burcu Uğurel'e ve Dr. Başak Bağcı'ya, ayrıca proje aşamasındaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Raif Çakmur'a teşekkür ederim.

Psikiyatri eğitimim süresince bilgi, destek ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Zeliha Tunca'ya, Prof. Dr. Can Cimilli'ye, Prof. Dr. Köksal Alptekin'e, Prof. Dr. Ayşegül Özerdem'e, Doç. Dr. Beyazıt Yemez'e, Doç. Dr. Ayşegül Yıldız'a, Doç. Dr. Berna Binnur Akdede'ye, Doç. Dr. Yıldız Akvardar'a ve Doç. Dr. Elif Onur'a teşekkür ederim.

Psikiyatri asistanlığım süresince unutulmaz anılar yaşadığım, yardım ve destekleri her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Halis Ulaş'a, Uzm. Dr. Mevhibe Tümüklü'ye, Uzm. Dr. Arzu Kitiş'e, Dr. Deniz Özbay'a, Dr. Atıl Mantar'a, Dr. Selma Polat'a, Dr. Neslihan Gürz Yalçın'a ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm DEÜ Psikiyatri A.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimime olan katkıları nedeni ile Çocuk Psikiyatrisi A.D. ve Nöroloji A.D. öğretim üyelerine ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, tezimin istatistiksel analizlerinin yapılması sırasındaki ilgi ve emekleri için DEU İstatistik Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Fırat Özdemir'e teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TABLO LİSTESİ	i - ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	iv – v
I. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	1
1. TANIM.....	1
2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
3. KLİNİK ÖZELLİKLER .....	3
4. KOMORBİDİTE.....	5
4.1 Anksiyete Bozuklukları.....	5
4.2 Duygudurum Bozuklukları.....	6
4.3 Psikotik Bozukluklar.....	6
4.4 Diğer Bozukluklar.....	6
4.5 Eksen II Bozukluklar.....	8
II. ETİYOGENEZ.....	8
A. NÖROBİYOLOJİK ETKENLER.....	8
A.I. Nörotransmitter Sistemleri.....	8
A.I.1. Serotonerjik Sistem.....	8
A.I.2. Noradrenerjik Sistem.....	9
A.I.3. Dopaminerjik Sistem.....	9
A.II. Nöroanatomi.....	10
A.II.1. Beyin Görüntüleme Çalışmaları.....	10
A.II.2. OKB Modelleri .....	11
A.II.2.i. Frontal-Subkortikal Devre Modeli.....	11
A.II.2.ii. Orbitofrontal Korteks-Amigdala Modeli.....	12
A.III. Nörofizyoloji.....	12
A.III.1. Olaya İlişkin Potansiyeller.....	12
A.III.2. Kortikal Eksitabilite Ölçümleri.....	14
A.III.2.i. Motor Eşik.....	14
A.III.2.ii. Motor Uyarılmış Potansiyel Büyüklüğü.....	14
A.III.2.iii. Kortikal Motor Haritalama.....	14

A.III.2.iv. Input-Output Eğrileri.....	15
A.III.2.v. Sessiz Periyod.....	15
A.III.2.vi. Kısa ve Uzun Süreli Intrakortikal İnhibisyon.....	15
A.III.2.vii. İntrakortikal Fasilitasyon.....	16
B. DAVRANIŞSAL ETKENLER.....	18
C. PSİKOSOSYAL ETKENLER.....	19
C.I. Kişilik Etkenleri.....	19
C.II. Psikodinamik Etkenler.....	19
III. ÇALIŞMA AMACI VE HİPOTEZLER.....	20
1- Amaç.....	20
2. Hipotezler.....	20
IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
1. Katılımcılar.....	20
2. Değerlendirme Ölçümleri.....	21
3. Yöntem.....	23
4. İstatistiksel Analiz.....	24
V. BULGULAR.....	25
A. Katılımcıların Özellikleri.....	25
A.I. Demografik Veriler.....	25
A.II. Hastaların Özellikleri.....	26
A.III. Güncel Tedavi.....	26
A.IV. Komorbidite.....	26
A.V. Aile Öyküsü.....	27
B. Hasta ve Kontrollerin Bulgular Açısından Karşılaştırması.....	27
B.I. Değerlendirme Ölçekleri.....	27
B.II. Elektrofizyolojik Ölçümler.....	28
B.II.A. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Karşılaştırması.....	29
B.II.B. Hasta Alt Grupları ve Sağlıklı Kontroller.....	30
B.II.C. Hasta Alt Gruplarının Birbiriyle Karşılaştırması.....	39
B.II.D. Hasta Alt Grupları ve Sağlıklı Kontroller Arasında Yapılan Çoklu Karşılaştırmalar.....	50
VI. TARTIŞMA.....	53
VII. KAYNAKLAR.....	61

<b>Tablo 1.</b> OKB'ye eşlik eden Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluklarının yaygınlıkları.....	7
<b>Tablo 2.</b> Hasta ve Sağlık Kontrol Grupları Arasında Değerlendirme Ölçeklerinin Ortalama Puanlarının Karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının RMT ve MUP(kontrol) değerlerinin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4.</b> Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 5.</b> İlaçsız hasta, ilaçlı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin karşılaştırılması. ....	31
<b>Tablo 6.</b> İlaçsız hasta, ilaçlı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 VE LICI değerlerinin karşılaştırması.....	31
<b>Tablo 7.</b> Komorbiditesi olan ve olmayan hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 8.</b> Komorbiditesi olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunun ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI ortalamalarının karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 9.</b> Orta şiddette ve şiddetli hastalığı olan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının, sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 10.</b> Orta şiddette ve şiddetli hastalığı olan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının, sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırılması....	33
<b>Tablo 11.</b> Hasta grubunun hastalık süresi göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	34
<b>Tablo 12.</b> Hasta grubunun hastalık süresi göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	34
<b>Tablo 13.</b> Hasta grubunun hastalık başlangıç yaşı göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	35
<b>Tablo 14.</b> Hasta grubunun hastalık başlangıç yaşı göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	35

<b>Tablo 15.</b> Hasta grubunun hastalık gidiş göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	36
<b>Tablo 16.</b> Hasta grubunun hastalık gidiş göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	36
<b>Tablo 17.</b> Hasta grubunun hastalık alt tipi (kontaminasyon ve diğerleri) göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	37
<b>Tablo 18.</b> Hasta grubunun hastalık alt tipi (kontaminasyon ve diğerleri) göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla karşılaştırması.....	37
<b>Tablo 19.</b> Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu (OKSB) olan ve olmayan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının, sağlıklı kontrollerin değer ortalamaları ile karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 20.</b> Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu (OKSB) olan ve olmayan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının, sağlıklı kontrollerin değer ortalamaları ile karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 21.</b> İlaç kullanan hastalar arasında SRI (Sreotonin Gerilim İnhibitörü) ve kombinasyon tedavisi alan hasta alt gruplarıyla, ilaçsız hasta alt grubunun RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 22.</b> İlaç kullanan hastalar arasında SRI (Sreotonin Gerilim İnhibitörü) ve kombinasyon tedavisi alan hasta alt gruplarıyla, ilaçsız hasta alt grubunun ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 23.</b> Hasta alt gruplarında, komorbid depresyonu olan, komorbid diğer hastalığı olan ve komorbid hastalığı olmayan grupların RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin karşılaştırması.....	42
<b>Tablo 24.</b> Hasta alt gruplarında, komorbid depresyonu olan, komorbid diğer hastalığı olan ve komorbid hastalığı olmayan grupların ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin karşılaştırması.....	42
<b>Tablo 25.</b> İlaç kullanan hasta alt grupları arasında, komorbiditesi olmayan, komorbid depresyonu olan ve diğer eksen 1 komorbiditesi olan grupların RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının karşılaştırması.....	43

<b>Tablo 26.</b> İlaç kullanan hasta alt grupları arasında, komorbiditesi olmayan, komorbid depresyonu olan ve diğer eksen 1 komorbiditesi olan grupların ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının karşılaştırması.....	<b>43</b>
<b>Tablo 27.</b> Hastalar arasında kontaminasyon alt tipi olanların, diğer alt tiplerin (kuşku-kontrol ve tabu düşünceler) RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin karşılaştırması.....	<b>44</b>
<b>Tablo 28.</b> Hastalar arasında kontaminasyon alt tipi olanların, diğer alt tiplerin (kuşku-kontrol ve tabu düşünceler) ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin karşılaştırması.....	<b>44</b>
<b>Tablo 29.</b> RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin hastalık süresi göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında karşılaştırması.....	<b>45</b>
<b>Tablo 30.</b> ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin hastalık süresi göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında karşılaştırması.....	<b>45</b>
<b>Tablo 31.</b> RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin başlangıç yaşı göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında karşılaştırması.....	<b>46</b>
<b>Tablo 32.</b> ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin başlangıç yaşı göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında karşılaştırması.....	<b>46</b>
<b>Tablo 33.</b> RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin hastalık şiddeti göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında karşılaştırması.....	<b>47</b>
<b>Tablo 34.</b> ICI1, ICI2, ICF1, ICF2, ve LICI değerlerinin hastalık şiddeti göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında karşılaştırması.....	<b>47</b>
<b>Tablo 35.</b> RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin, OKSB (Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu) geçmişi olan hasta alt grupları arasında karşılaştırması.....	<b>48</b>
<b>Tablo 36.</b> ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin, OKSB (Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu) geçmişi olan hasta alt grupları arasında karşılaştırması.....	<b>48</b>
<b>Tablo 37.</b> RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin hastalık gidişi göz önüne alınarak (epizodik ve kronik) yapılan hasta alt grupları arasında karşılaştırması.....	<b>49</b>
<b>Tablo 38.</b> ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin hastalık gidişi göz önüne alınarak (epizodik ve kronik) yapılan hasta alt grupları arasında karşılaştırması.....	<b>49</b>
<b>Tablo 39.</b> Hastalık komorbiditesi göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının karşılaştırması.....	<b>51</b>
<b>Tablo 40.</b> Hastalık komorbiditesi göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının karşılaştırması.....	<b>51</b>



<b>Tablo 41.</b> İlaç kullanımı göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının karşılaştırması.....	<b>52</b>
<b>Tablo 42.</b> İlaç kullanımı göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının karşılaştırması.....	<b>52</b>

## **KISALTMALAR**

- OKB:** Obsesif – Kompulsif Bozukluk  
**OKKB:** Obsesif – Kompulsif Kişilik Bozukluğu  
**OKSB:** Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu  
**TS:** Tourette Sendromu  
**ADHD:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu  
**SSRI:** Seçici Serotonin Geri alım İnhibitörü  
**SNRI:** Serotonin Noradrenalin Geri alım İnhibitörü  
**BDZ:** Benzodiazepin  
**SGİ, SRİ:** Serotonin Geri alım İnhibitörü  
**SNRI:** Serotonin Noradrenalin Geri alım İnhibitörü  
**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**PET:** Pozitron Emisyon Tomografi  
**5-HIAA:** 5 – Hidroksi indolasetik asit  
**mCPP:** metil kloro Fenil Piperazin  
**5-HT:** 5 Hidroksi Triptamin (Serotonin)  
**GABA:**  $\gamma$  – Amino Bütirik Asit  
**NE:** Norepinefrin (Noradrenalin)  
**DA:** Dopamin

**ACh:** Asetilkolin  
**OİP:** Olaya İlişkin Potansiyaller  
**TMS:** Transkraniyal Manyetik Stimülasyon  
**rTMS:** repetitif (tekrarlayıcı) Transkraniyal Manyetik Stimülasyon  
**EEG:** Elektroensefalografi  
**EMG:** Elektromiyografi  
**ABP:** Abductor Pollicis Brevis kası  
**MUP:** Motor Uyarılmış Potansiyel  
**MUP (kontrol):** Koşullu uyarı olmaksızın ölçülen Motor Uyarılmış Potansiyel  
**MT:** Motor Eşik  
**RMT:** Resting Motor Threshold (İstirahat Motor Eşik)  
**AMT:** Active Motor Threshold (Aktif Motor Eşik)  
**SP / CSP:** Sessiz Periyod / Kortikal Sessiz Periyod  
**SICI:** Kısa Süreli İntrakortikal İnhibisyon  
**ICI 1:** İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol)  
**ICI 2:** İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol)  
**ICF:** İntrakortikal Fasilitasyon  
**ICF 1:** İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol)  
**ICF 2:** İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 10 msn / MUP kontrol)  
**LICI:** Uzun Süreli İntrakortikal İnhibisyon  
**LICI 1:** Uzun Süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (ilk ölçülen LICI değeri)  
**LICI 2:** Uzun Süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (ikinci ölçülen LICI değeri)  
**IPSP:** İntibitör Postsinaptik Potansiyel  
**EPSP:** Eksitatör Postsinaptik Potansiyel  
**KUNG / MINI:** Kısa Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme  
**Y-BOCS:** Yale – Brown Obsesif – Kompulsif Bozukluk Değerlendirme Ölçeği  
**HAM-A:** Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği  
**HAM-D:** Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği  
**CGI / KGİ:** Clinical Global Impression (Klinik Global Değerlendirme)  
**BDE:** Beck Depresyon Envanteri  
**GAS / VAS:** Görsel Analog Skala  
**YGTSS:** Yale-Brown Tik Şiddeti Derecelendirme Ölçeği  
**SD:** Standart Sapma

## ÖZET

### **OBSESİF – KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA MOTOR KORTEKS EKSTİBİLİTE ÖLÇÜMLERİNİ VE ÖLÇÜMLERİN KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİ ARAŞTIRAN KONTROLLÜ BİR ÇALIŞMA**

Dr. Selçuk Şimşek

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D.

**Giriş:** Günümüze dek Obsesif – Kompulsif Bozukluğun (OKB) patofizyolojisiyle ilişkili çeşitli biyolojik varsayımlar ve bunları destekleyen birçok ilaç, beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmaları mevcuttur. OKB’de yapılan elektrofizyolojik çalışmaların sayısı ve eksitabilite ilgili veriler henüz yetersiz ve bulguların bir kısmı çelişkilidir. Ayrıca bu çalışmaların çoğunun örneklem büyüklüğü oldukça küçüktür.

**Amaç:** Mevcut çalışmanın amacı ilaç kullanımı ve komorbidite kısıtlaması olmadan daha geniş bir örnekleme, OKB hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında motor eşik ve diğer eksitabilite ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar olup olmadığını incelemektir.

**Yöntem:** Çalışmaya Mayıs 2008 – Şubat 2009 tarihleri arasında, DSM-IV’e göre OKB tanısını karşılayan ve yaşları 18 – 65 arasında değişen toplam 32 hasta ve 21 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrollerin eksen I tanıları KUNG ile değerlendirilmiştir. Herhangi bir eksen I bozukluğu, alkol – madde kullanımı olan sağlıklı gönüllüler çalışmadan dışlanmıştır. Katılımcılar elektrofizyolojik ölçümlerle eş zamanlı ( $\pm$  1 hafta) uygulanan, Y-BOCS, HAM-D, HAM-A, CGI, BDE ve Görsel Analog Skalalar ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların elektrofizyolojik uyarımları için “MagProX100 incl. MagOption” (Medtronic A/S, Denmark) TMS cihazı ve 70 mm çaplı olan kelebek biçimli TMS halkası (MCF-B65) kullanılmıştır. EMG ölçüm kayıtları sağ elin ABP kasından, yüzeysel elektrodlarla saptanmıştır. Daha sonra sol motor korteks uyarımı ile katılımcıların RMT, SICI, ICF ve LICI ölçümleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Bu çalışmanın ana bulgularına bakıldığında, RMT ölçümlerinde sağlıklı kontrol ve hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamış, ancak depresyon komorbiditesi olan ve hastalık şiddeti yüksek olan hasta alt gruplarında RMT anlamlı biçimde daha yüksek

olarak saptanmıştır. SICI ölçümleri ne hastalar ile kontroller arasında, ne de hasta alt grupları içinde farklılık göstermemiştir. ICF değerlerinde ise hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel farklılık saptanmamış, ancak kombine ilaç kullanımı olan ve hastalık süresi uzun (> 10 yıl) olan OKB alt gruplarda anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır. Hasta ve sağlıklı kontroller arasında LICI değerleri de bir farklılık göstermemekte, ancak erken hastalık başlangıcı olan OKB grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır.

**Sonuç:** Günümüze kadar OKB ile ilgili yapılan eksitabilite çalışmalarına bakıldığında, bu çalışma yayımlanmış çalışmalar arasında örneklem büyüklüğü en geniş olanıdır. Çalışmamızda sağlıklı kontroller ve OKB hastaları arasında elektrofizyolojik ölçümler açısından belirgin farklılık saptanmamıştır. Bu durum, sağlıklı kontrollerin seçiminde bir yan tutma olabileceği gibi, muhtemel metodolojik farklılıklardan, hastaların kullandıkları ilaçların ve/veya komorbid hastalıkların etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer taraftan, önceki çalışmaların örneklemelerinin küçük olması, çoğunda eşlik eden tik bozukluğu / Tourette Sendromu'nun olması ve kontrol olgularının seçimindeki yan tutmaları da, OKB ile ilgili önceki bulguları etkilemiş olabilir. Çalışmamızda, özellikle depresif olan hastaların elektrofizyolojik bulguları, major depresif bozuklukla ilgili önceki bazı elektrofizyolojik çalışmalarla uyumludur. OKB'de kortikal eksitabilite ölçümlerini değerlendirmeyi amaçlayan gelecek çalışmaların planlanmasında araştırma yönteminin olabildiğince önceki çalışmalara benzer seçilmesi, ilaç kullanımı açısından daha homojen olan hasta gruplarının seçilmesi ve komorbiditenin olası etkilerinin farklılıkların göz önüne alınması önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Obsesif – Kompulsif Bozukluk (OKB), Kortikal Eksitabilite, Motor Eşik, Transkraniyel Manyetik Stimülasyon (TMS).

## ABSTRACT

### THE EVALUATION OF MOTOR CORTEX EXCITABILITY MEASURES AND THE ASSOCIATION OF THESE MEASURES WITH CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH OBSESSIVE – COMPULSIVE DISORDER

Dr. Selçuk Şimşek

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine

Psychiatry Department

**Introduction:** Until today, there have been several biological hypotheses concerning the pathophysiology of Obsessive – Compulsive Disorder (OCD) and many drug, brain imaging and electrophysiological investigations supporting these hypotheses. The number of electrophysiological studies in OCD are quite insufficient and the data concerning with the cortical excitability seem considerably controversial. Additionally, sample sizes of many studies are fairly small.

**Aim:** The aim of the present study is to investigate whether there would be differences in the motor thresholds and other excitability measures between OCD patients and healthy controls in a large sample, without excluding comorbidity and medication use.

**Method:** A total of 32 OCD patients and 21 healthy volunteers between 18 – 65 years of age were included in the study between May 2008 and February 2009. The axis I disorders of all subjects were evaluated structured interview with MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). Any volunteers with axis I disorder and/or alcohol and substance use disorders were excluded from the study. All the subjects were evaluated by Y-BOCS, HAM-D, HAM-A, CGI, BDI and VAS (Visual Analog Scale) scales simultaneously with the electrophysiological procedures ( $\pm$  1 week). For transcranial stimulation of the subjects “MagProX100 incl. MagOption” (Medtronic A/S, Denmark) TMS device and figure of 8 coil with diameter of 70 mm in each ring (MCF-B65) were used. EMG measures were recorded from Abductor Pollicis Brevis (APB) muscle of the right hands of the subjects with surface

electrodes. Eventually, RMT, SICI, ICF and LICI parameters of cortical excitability were determined by stimulating the left motor cortex.

**Findings:** The main findings of the present study were that RMT measures were not significantly different between the healthy volunteers and OCD patients, but were significantly increased in the patient subgroups with comorbid major depression and with severe illness. Concerning SICI measures, there was not any significant difference either between healthy volunteers and patients or between the patient subgroups. ICF measures were not significantly different between healthy volunteers and the patients either, however were significantly higher in the patient subgroups with combination treatment and with longer duration of illness (> 10 years). As for LICI measures, there were not any significant difference between the healthy volunteers and patients, however were detected significantly to be higher in the patient subgroup with early disease onset.

**Conclusion:** This study is the one with the largest sample size among the excitability studies concerning with OCD. In our study, no significant difference was detected in the electrophysiological measures of cortical excitability between the healthy subjects and OCD patients. This finding may either be due to a bias in the selection of the healthy subjects or the potential methodological differences between our study and the previous ones. Also, it may result from comorbid disorders that the most of our patients had or from the medications that they were on. On the other hand, the findings of the previous studies concerning excitability measures in OCD might also be affected from small sample sizes, bias in selecting the control groups and the patients with TS / tic disorder that most of them included. The electrophysiological measures of OCD patients with major depression in our study were especially concordant with some other excitability studies on depression. Therefore, it is important selecting the electrophysiological methodology as much similar as the previous studies, more homogeneous patient groups in terms of medication and considering the potential effects of comorbidity for the future studies aiming to evaluate the cortical excitability in OCD.

**Key Words:** Obsessive – Compulsive Disorder (OCD), Cortical Excitability, Motor Threshold, Transcranial Magnetic Stimulation (TMS).

# I. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

## 1. TANIM

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), obsesyon ve kompulsiyonlardan oluşan, geniş bir belirti grubu ile temsil edilen bir bozukluktur. Obsesyonlar, tekrarlayıcı biçimde ve istemeden zihne gelen, zorlayıcı (intrusive) düşünce, duygu, dürtü veya duyulardır. Zihinsel bir fenomen olan obsesyonların tersine kompulsiyonlar, bilinçli ve belirli kurallara göre yapılan, tekrarlayan davranışlar ya da bilişsel eylemlerdir; örneğin saymak, kontrol etmek veya dua etmek gibi. Klasik olarak, OKB'si olan hastalar obsesyonların mantıksız olduğunu düşünür ve hem obsesyon hem de kompulsiyonları ego-distonik (benliğe yabancı veya istenmeyen davranışlar) olarak yaşarlar. Kompulsif eylemlerin obsesyonlardan kaynaklanan sıkıntıyı azaltma girişimi biçiminde gerçekleştirilmelerine rağmen, bu her zaman işe yaramaz. Bazen kompulsif eylemin tamamlanması sıkıntıyı etkilemeyebilir, hatta artırabilir. Sıkıntı aynı zamanda, kişinin kompulsiyonu gerçekleştirmeye direnmesiyle de artar. OKB'si olan hastalarda obsesyonlar, kompulsiyonlar veya her ikisi birlikte bulunabilir (1).

En sık görülen obsesyonlar arasında bulaşmayla ilgili yineleyen düşünceler, yineleyen kuşular, bazı şeylerin düzenli olmasının gerektiği, saldırgan veya korkunç dürtüler ve cinsel düşünce veya düşler bulunur. Bu düşünce, dürtü veya düşlemler sadece gerçek yaşam sorunlarıyla ilişkili değildir.

Obsesyonları olan kişi genellikle bu düşünceleri, dürtüleri veya düşlemleri baskılamaya, bunlara önem vermemeye ya da başka bir düşünce veya eylemle etkisizleştirmeye çalışır. Kompulsiyonların amacı ise anksiyete veya sıkıntıyı azaltmak veya bunlardan korunmak olmasına rağmen, etkisizleştirilmesi ve korunulması tasarlanan şeylerle ya gerçekçi olarak ilişkili değildirler ya da açıkça çok aşırı düzeydedirler. En sık görülen kompulsiyonlar yıkama ve temizleme, sayma, kontrol etme, güvence isteğinde olma, tekrarlayan eylemlerde bulunma ve sıralama kompulsiyonlarıdır.

OKB'si olan erişkin hastalar, bozukluğun gidişi sırasında en azından bir süre obsesyon ve kompulsiyonların aşırı veya anlamsız olduğunu kabul ederler. Bununla birlikte, obsesyon ve kompulsiyonların akla yatkınlığı ile ilişkili olan içgörünün çok geniş bir yelpazesi vardır. Bazı kişiler obsesyon veya kompulsiyonlarının mantıklı olup olmadığı ile ilişkili kararsızlık yaşarlar. Zaman içinde veya duruma bağlı olarak içgörü zamanla değişebilir.

Obsesyon veya kompulsiyonlar belirgin sıkıntı ve boşa zaman harcanmasına (günde en az 1 saat) neden olurlar veya kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimsel) işlevselliğini ya da olağan toplumsal etkinliklerini ve ilişkilerini önemli ölçüde bozarlar. Obsesyon veya kompulsiyonlar, doyum sağlayan ve yararlı davranışların yerini alarak genel işlevsellik düzeyini ileri derece bozabilirler. Obsesif düşünceler, dikkat dağınıklığına neden olabilecekleri için okuma veya hesap yapma gibi dikkatin yoğunlaştırılmasını gerektiren bilişsel etkinliklerde sıklıkla yetersizliğe yol açarlar. Ayrıca birçok kişi, obsesyon veya kompulsiyonlarını uyaran nesne ya da durumlardan kaçabilir. Bu kaçınma aşırı bir düzeye gelebilir ve genel işlevselliği ileri derecede kısıtlayabilir (2).

## 2. EPİDEMİYOLOJİ

OKB'nin yaşam boyu yaygınlığının genel toplumda yaklaşık % 2 – 3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bazı araştırmacılar, psikiyatri poliklinik başvurularının yüzde 10'a yakınında bu bozukluğun olduğunu tahmin etmektedirler. Bu durum OKB'yi fobiler, madde kullanım bozuklukları ve major depresif bozukluktan sonra dördüncü en sık görülen ruhsal bozukluk yapmaktadır. Bazı OKB hastaları yakınmaları nedeniyle psikiyatri dışı hekimlere başvurabilirler. Örneğin ekzema benzeri yakınmalarla dermatoloji veya Tourette Sendromu, Kore gibi hareket bozuklukları nedeniyle nöroloji hekimleri gibi (1). Aslında hafif şiddette belirtileri olan kişilerin çoğu doktora başvurmadıkları ve bir kısmının hastalığını gizlediği için OKB'nin sıklığını ve yaygınlığını saptamak kolay değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan alan çalışmalarında OKB'nin yaşam boyu yaygınlığı % 2.5 olarak bulunmuştur. ABD dışında OKB'nin yaygınlık oranlarının ise yaklaşık % 2 olduğu saptanmıştır (3). Erişkinlerde erkek ve kadınlar eşit oranda etkileniyor gibi görünmektedir (1). Yaşam boyu yaygınlık oranlarının erkeklerde % 0.5 - % 2.5, kadınlarda ise % 0.9 - % 3.4 arasında değiştiği ortaya konmuştur (3). Ortalama hastalık başlangıç yaşı 20 olmakla beraber, erkeklerde biraz daha erken (ortalama 19), kadınlarda biraz daha geç (ortalama 22) olabilir. Genel olarak etkilenen bireylerin üçte ikisinde belirtiler 25 yaşından önce ve % 15'inden azında 35 yaşından sonra başlar. Bekâr insanlar daha sık etkileniyor gibi görünmesine rağmen, bu bulgu, bu kişilerin bir ilişkisi sürdürmede zorlanmalarından kaynaklanıyor olabilir (1).



### 3. KLİNİK ÖZELLİKLER

OKB hastalarının yaklaşık % 75 gibi büyük bir kısmında hem obsesyon hem de kompulsiyonlar birlikte bulunur. Bazı araştırmacılar, dikkatli biçimde incelenip zihinsel kompulsiyonların da saptanması durumunda bu oranın % 100'e daha yakın olduğuna düşünmektedirler. Ancak diğer araştırmacı ve klinisyenler bazı hastaların, kompulsiyonları olmadan sadece obsesyonları olduklarını savunurlar. Bu hastalar genellikle, kendilerine göre kınanması gereken tekrarlayıcı cinsel veya agresif düşüncelere sahip olma eğilimindedirler. Obsesyon ve kompulsiyonlar OKB'nin temel özellikleridir. Bir düşünce veya dürtü, kişinin bilinçli olarak farkında olduğu durumda zorla, tekrarlayıcı ve ısrarlı biçimde zihnine girer. OKB ile ilişkili tipik obsesyonlar kirlenme ("ellerim kirli" vb) ve kuşku ("fırını kapatmayı unuttum" vb) düşüncelerini içerir.

Kompulsiyonun temel özelliği, obsesyonla ilişkili anksiyeteyi azaltmayı amaçlayan davranışlar olmasıdır. Obsesyon veya kompulsiyonlar benliğe yabancıdır; yani kişinin psikolojik bütünlüğü içinde kendisine yabancı olarak yaşanır. Ne kadar kuvvetli ve itici obsesyon veya kompulsiyonlara sahip olursa olsun, kişiler bunların anlamsız ve saçma olduğunun farkındadır. Obsesyon veya kompulsiyonlardan yakınan kişi, genellikle bunlara karşı koymak için kuvvetli bir istek duyar. Hastaların yaklaşık % 80'i kompulsiyonlarının saçma olduğuna inanmalarına rağmen, en fazla yarısı bunlara karşı hafif bir direnç gösterebilir. Bazen hastalar obsesyon veya kompulsiyonlarına aşırı değer verebilirler, örneğin işini kaybetmesine karşın kompulsif temizliğin ahlaki olarak gerekli olduğuna inanmak gibi. Bu, obsesyonun çok "aşırı değer verilmiş düşünceyi" gösterir. Klasik tanımın aksine belirtilerini bir dereceye kadar saçma bulmayan ve belirtilere karşı direnmeyen hastalarda içgörünün az olduğu OKB'den söz edilir (1, 3).

OKB'de genellikle belirtilerin gelişmesi yavaş olmakta, klinik olarak belirgin hale gelmeleri bazen yıllar alabilmektedir. Ancak hastaların bir kısmında gebelik sonrası veya stresli bir yaşam olayı sonrası ani başlangıç da görülebilir. OKB tipik olarak geç ergenlikte veya erken erişkinlikte başlar. Erişkin OKB hastalarının % 30 – 50'sinde başlangıç çocukluktan itibaren olup, üçte ikisinde ise 15 yaşından öncedir (4). Pek çok çalışmaya göre hastalık erkeklerde daha erken yaşta başlamaktadır. Erken başlangıçlı hastalarda kompulsiyonların, obsesyonlardan daha önce başladığı, obsesyon ve kompulsiyon sayısının daha fazla olduğu, belirtilerin daha şiddetli olduğu, tik bozukluğu veya diğer obsesif kompulsif spektrum bozukluklarının daha sık görüldüğü ve tedaviye yanıtın daha kötü olduğu bilinmektedir (5, 6, 7, 8, 9). Belirtilerin gelişmesi genellikle yavaş olmakta, klinik olarak

belirgin hale gelmeleri bazen yıllar alabilmektedir. Ancak hastaların bir kısmında örneğin gebelik sonrası veya stresli bir yaşam olayı sonrası ani başlangıç da görülebilir (3).

Obsesyon ve kompulsiyonların türü ve şiddeti zaman içinde değişim gösterebilmektedir. Belirtilerde bu tür dalgalanın sık olmasına rağmen, uzun zaman belirtilerin tamamen düzelmesi veya hastalığın tam remisyona girmesi nadir görülmektedir. Bu nedenle çeşitli yazarlar hastalığın gidişine göre OKB'yi sınıflandırmışlardır. Demal ve arkadaşları (10) OKB'yi "sürekli – değişmeyen", "sürekli – giderek kötüleşen", "sürekli – arada iyileşme gösteren", "epizodik – kısmi remisyon ile" ve "epizodik – tam remisyon ile" olarak 5 alt gruba ayırmışlardır. Rasmussen ve Eisen (11) epizodik OKB oranını yaklaşık % 2 olarak tanımlarken, DSM – IV TR'de (2) ise bu oran % 5 olarak bildirilmiştir. Klasik tipte kıyaslandığında epizodik OKB'de hastalık başlangıç yaşı daha geç, kadın/erkek oranı daha yüksek ve özellikle major depresif bozuklukla daha yakın ilişkili olabileceği bildirilmiştir (3).

Erişkinlerde obsesyon ve kompulsiyonlar oldukça heterojendir ve tek bir hastanın belirtileri zaman içinde iç içe geçebilir veya değişebilir. OKB'nin 4 ana belirti boyutu vardır:

(1) Kontaminasyon (Bulaşma): En sık belirti bulaşma obsesyonları ve yıkama veya olası bulaştırıcı nesnelere kaçınma kompulsiyonlarıdır. Sakınılan nesne, genellikle kaçınmanın zor olduğu bir nesnedir (örneğin; idrar, dışkı, toz veya sperm gibi). Hastalar bu nedenle ellerinin derisini zedeleyecek kadar sık el yıkayabilirler veya örneğin spermlerden sakınmak amacıyla evlerinden ayrılamayabilirler. Korkulan nesneye karşı en sık rastlanan duygusal tepki anksiyete olmasına karşın, obsesif utanma ve tikslenme de sık görülür. Bulaşma obsesyonları olan hastalar genellikle, en ufak bir temas ile bulaşın nesneden nesneye, kişiden kişiye yayıldığına inanırlar.

(2) Patolojik Kuşku: İkinci en sık boyut ise kuşku obsesyonları ve kontrol etme kompulsiyonlarıdır. Bu obsesyon genellikle bir dereceye kadar tehlike barındırır (örneğin; fırını kapatmayı veya kapıyı kilitlemeyi unutmak gibi). Kontrol etme davranışları bir şeyi tekrar tekrar kontrol etmeyi içerir. Hastalarda obsesyonel kuşku vardır ve her zaman bir şeyi unuttukları için ya da bir şeye teşebbüs ettikleri için suçluluk hissederler.

(3) Zorlayıcı Düşünceler: Üçüncü en sık boyutta, açıkça bir kompulsiyonun eşlik etmediği girici obsesyonel düşünceler bulunmaktadır. Bu obsesyonlar genellikle hasta için kabul edilemez olan (tabu düşünceler de denir), tekrarlayıcı biçimde zihne gelen cinsel veya agresif bir eylemle ilişkilidir.

(4) Simetri: Dördüncü en sık boyut ise kesinlik veya simetri arayışı ve yavaşlama kompulsiyonlarıdır. Hastalar yemek yeme veya tıraş olmak gibi basit ve rutin işler için bile tam olarak saatler harcayabilirler.

(5) Diğer Belirti Boyutları: OKB hastalarında dinsel obsesyonlar ve istifleme davranışı sıklıkla. Trikotillomani (kompulsif saç yolma) ve tırnak yeme davranışları da bazı hastalarda OKB ile ilgili kompulsiyonlar olabilir. Mastürbasyon da kompulsif olabilir (1).

Bazı yazarlara göre ise OKB belirtileri 5 alt grupta ele alınmaktadır:

- 1) Temizleme, yıkama kompulsiyonları ve bulaşma – hastalık obsesyonları
- 2) Kontrol etme kompulsiyonları ve kuşku obsesyonları
- 3) Simetri, düzenleme ve sayma ile ilgili obsesyon ve kompulsiyonlar
- 4) Biriktirme, toplama kompulsiyonları
- 5) Obsesyonel yavaşlık (12, 13, 14)

Bunlardan başka Calamari ve ark. (15) “zarar verme”, “biriktirme”, “bulaşma”, “kesinlik” ve “saf obsesyonel” olanlar olarak tiplendirmişlerdir. Genel olarak cinsiyete göre bakıldığında ise, bazı çelişkili verilere rağmen, kadınlarda daha yüksek oranda bulaşma obsesyonları ve temizleme – yıkama kompulsiyonları, erkeklerde ise cinsellik, agresyon, simetri obsesyonları ve tekrarlama – kontrol etme kompulsiyonları olduğu görülmektedir (3).

#### **4. KOMORBİDİTE**

OKB’si olan bireyler sıklıkla diğer ruhsal hastalıklardan da etkilenirler. OKB’de komorbidite çalışmalarının sonuçları, hastalığa genel olarak en az % 50 oranında bir diğer eksen I bozukluğun eşlik ettiğine işaret etmektedir. Çeşitli ülkelerde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, komorbiditenin eşlik ettiği OKB’nin eşlik etmeyen OKB’ye göre demografik olarak farklılık göstermezken, komorbiditenin eşlik ettiği OKB’nin iki kat daha sık olduğu ve 18 – 25 yaş arası olguların oranının ise komorbiditenin eşlik etmediği OKB grubunda daha sık olduğu gösterilmiştir (3, 16).

**1- Anksiyete Bozuklukları:** OKB’ye herhangi bir diğer anksiyete bozukluğunun eşlik etme oranlarıyla ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Yaşam boyu bir anksiyete bozukluğu eş tanısının % 40 – 60 gibi yüksek oranlarla belirtilmesine karşın (anx bzk), 2006 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışmasına göre bu oranlar yaşam boyu % 0 – 12 ve güncel

değerlendirmelerde % 1 – 23 arasında olarak saptanmıştır. Anksiyete bozuklukları arasında en sık sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu eşlik etmektedir (17).

**2- Duygudurum Bozuklukları:** Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada, OKB hastalarında en yüksek oranda görülen eksen I bozukluğu, major depresif bozukluk olarak saptanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu oran OKB hastalarında % 30 – 43 arasında olarak belirtilmiştir. Ayrıca hastalarda eşlik eden major depresif bozukluk bulunması, belirtilerin kronikleşmesi, hastalık şiddetinin fazla olması, tedaviye yanıtın ve prognozun daha kötü olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Daha güncel bir yayında major depresyonun yaşam boyu yaygınlığının % 54 – 66, güncel yaygınlığının ise % 20.7 – 22 arasında olduğu saptanmıştır (17). Bipolar bozukluk ve OKB birlikteliği ise çeşitli çalışmalarda % 2.7 ile % 21.5 arasında değişmektedir. Bipolar bozukluğun eşlik ettiği OKB grubunun özellikle epizodik başlangıç ve seyir izlediğini, kontrol etme kompulsiyonlarının daha nadir, cinsel ve dinsel obsesyonların anlamlı biçimde daha sık ve panik bozukluk ile madde kullanım bozukluklarının daha sık olduğunu bildirmiştir (3).

**3- Psikotik Bozukluklar:** ABD’de yapılan Epidemiyolojik Alan Çalışması’nda (Epidemiologic Catchment Area), OKB ve şizofreni birlikteliğinin %12.2, şizofreniform bozukluk birlikteliğinin ise %1.2 olduğu saptanmıştır (18). Ayrıca bu hastaların çoğunda şizofreninin OKB’den daha önce başladığı saptanmıştır. Eisen ve Rasmussen (19), OKB hastalarında psikotik bulguları araştırmışlar ve OKB hastalarının % 6’sında tek psikotik bulgunun içgörü yokluğu, % 4’ünde şizofreni, %2’sinde sanrısız bozukluk, % 3’ünde şizotipal kişilik bozukluğu olduğunu saptamışlardır. Ayrıca psikotik bulguların olduğu OKB hastalarının daha çok erkek ve bekâr olduğu, hastalığın ilerleyici bir klinik seyir gösterdiği ve daha erken başvuru yaşı olduğu saptanmıştır (3). Daha güncel çalışmalarda ise OKB’de şizofreni yaygınlığı % 2 – 3 arasında saptanmıştır (20, 21).

**4- Diğer Bozukluklar:** OKB hastalarında görülen diğer bozukluklar arasında, Tourette Sendromu ve Tik bozuklukları, yeme bozuklukları, alkol kötüye kullanımı, beden dismorfik bozukluğu, trikotillomani ve hipokondriyazis bulunmaktadır. 2006 yılındaki gözden geçirme yazısında, OKB’ye eşlik eden obsesif kompulsif spektrum bozukluklarının yaygınlığı ayrıca ele alınmıştır. Bunlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (17).

**Tablo 1.** OKB'ye eşlik eden Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluklarının yaygınlıkları.

<b>OK Spektrum Bozukluğu</b>	<b>Yaşam Boyu Yaygınlık</b>	<b>Güncel Yaygınlık</b>
Hipokondriyasiz	% 8.2 – 13	% 2.8 – 7.1
Beden Dismorfik Bozukluğu	% 3 – 13	% 13 *
Anoreksia Nervoza	% 0.4 – 9.3	% 2.4 *
Bulimia Nervoza	% 0 – 9.6	% 3.5 *
Tıkanırcasına Yeme Bozukluğu	% 0 – 1	% 0 *
Herhangi bir Yeme Bozukluğu	% 0.4	% 2.4 *
Trikotilomani	% 3 – 13	% 12.1*
Patolojik Kumar	% 0 – 1.2	% 0 *
Cinsel Kompulsiyonlar	% 0.4 – 7.1	% 4.7 *
Kompulsif Satın Alma	% 0.4 – 13	% 10.6 *
Herhangi bir Dürtü Denetim Bozukluğu	NA	% 3 *
Tourette Sendromu	% 2.4 – 4	% 2.1 – 2.4
Tik Bozukluğu BTA	% 16 *	% 1.5 *
Asperger Sendromu	% 2.7 *	NA

\* Gözden geçirmede sadece bir çalışmanın verileri kullanıldığından, aralık saptanamamıştır.

Bu verilere göre hipokondriyasiz, beden dismorfik bozukluğu, trikotilomani ve kompulsif satın alma, OKB hastalarında yaşam boyu gözlenen en yaygın OK spektrum bozukluklarıdır. Ayrıca bazı araştırmalara göre, yeme bozukluklarının yaşam boyu eş tanı yaygınlıkları da oldukça yüksektir. du Toit ve ark (22) göre, OK spektrum bozukluklarının OKB'deki yaygınlıklarını genel topluma göre kıyaslanmanın oldukça zordur, çünkü bu hastalıkların genel toplumdaki yaygınlık oranları bilinmemektedir. Aynı araştırmacılar, OKB'de hastalarında görülen anoreksi ve bulimi, hipokondriyasiz, Tourette sendromu, trikotillomani ve kompulsif satın alma oranlarının daha yüksek olma eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Denys ve ark. (21), yeme bozukluklarının OKB hastalarında, topluma kıyasla 8 kat daha sık olduğunu bildirmiştir.

**5- Eksen II Bozukluklar:** Bundan başka OKB hastalarında herhangi bir eksen II bozukluk oranı Baer ve arkadaşları tarafından % 36 olarak bulunmuş, en sık görülenlerin ise sırayla bağımlı, histriyonik ve obsesif – kompulsif kişilik bozuklukları olduğu bildirilmiştir (23). OKB ve OKKB ilişkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır. Albert ve arkadaşları tüm bu çalışmaları gözden geçirmiş ve OKB’de OKKB görülme sıklığının % 3 ile % 36 arasında değiştiğini, bunun genel toplumdan daha sık olmasını ise OKB’ye özgü olmaktan çok anksiyete bozukluklarının genel bir özelliği olmasına bağlamışlardır (24). Diğer bir çalışmada ise OKB hastalarının % 36’sında eşlik eden bir eksen II bozukluğu olduğu, bunlar arasında en sık olanların sırasıyla obsesif-kompulsif kişilik bozukluğu (% 9), bağımlı (% 7.6) ve başka türlü adlandırılmayan (% 6.6) kişilik bozukluklarının olduğu saptanmıştır. Genel olarak kişilik bozukluklarının OKB hastalarında topluma göre 3 kat daha sık olduğu belirtilmiştir (21).

## II. ETİYOLOGENEZ

### A) NÖROBİYOLOJİK ETKENLER

#### I) Nörotransmitter Sistemleri

1- Serotonerjik Sistem: OKB’nin serotonin varsayımı ilk olarak Serotonin Gerilim İnhibitörlerinin (SGİ) hastalık belirtileri üzerindeki olumlu etkilerden yola çıkılarak ortaya atılmıştır. Serotonerjik sistemle ilgili varsayımda, özellikle postsinaptik serotonin reseptörlerinde aşırı bir duyarlılık olmasının patofizyolojik süreçle ilişkili olabileceği ortaya atılmıştır (25). Serotonerjik varsayım sadece SGİ’nin olumlu tedavi sonuçlarına dayanmamaktadır. Örneğin bir çalışmada trombosit serotonin etkinliğinde azalma ile klinik yanıtla ilişkilendirilmiştir (26), bir diğer çalışmada ise tedavi yanıtı ile serotonin metabolitinin ( 5-hidroksiindolasetikasit [5-HIAA]) beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonlarındaki azalma ile ilişkili bulunmuş (27). Ancak bu sonuçların beyindeki serotonerjik bozukluğu ne kadar yansıttığı tartışmalıdır. Bundan başka bazı çalışmalarda serotonerjik ajanlarla OKB belirtilerinde alevlenme olduğu gösterilmiştir. Özellikle, 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1D</sub> ve 5HT<sub>2C</sub> reseptörlerine yüksek oranda bağlanan bir serotonerjik agonist olan meta-klorofenilpiperazin (mCPP) ile yapılan zorlama çalışmalarının dördünde belirtilerde artış olmuş, iki çalışmada ise

değişiklik saptanmamıştır (28). Diğer serotonerjik ajanlardan 5HT<sub>1A</sub> ve 5HT<sub>2C</sub> reseptörlerine bağlanan MK-212 ve 5HT<sub>1A</sub> agonisti olan ipsapiron ile yapılan çalışmalarda OKB belirtilerinde artış olmaması, patogeneizde özellikle 5HT<sub>1D</sub> reseptörünü rol oynayabileceğini düşündürmektedir. 5HT<sub>1D</sub> reseptörü, aslında serotonerjik iletimi azaltan presinaptik bir otoreseptördür. Ancak aynı zamanda postsinaptik olarak da bulunur. Yoğun olarak, özellikle OKB patogenezinde rolü olduğu düşünülen prefrontal alanlar ve bazal kaudat bölgesinde bulunmaktadır. Bu nedenle teorik olarak OKB’de bu reseptörün aşırı duyarlı olabileceği varsayılmıştır (28).

2- Noradrenerjik Sistem: OKB’de noradrenerjik sistemin regülasyon bozukluğu ile ilişkili çok az kanıt bulunmaktadır. Presinaptik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını azaltan Klonidin tedavisi ile OKB belirtilerinde azalma olduğunu gösteren çelişkili çalışmalar bulunmaktadır (1).

3- Dopaminerjik Sistem: OKB’de dopaminerjik sistemle ilgili bir bozukluk olabileceğini gösteren bulgular, bazal gangliyonların toksik, enfeksiyöz ve vasküler hasarlarından sonra OKB belirtilerinin ortaya çıkmasına dayanmaktadır. Sydenham Koresi ve Huntington hastalığı olan kişilerde obsesif – kompulsif belirtiler görülebilmektedir. Yine bazı OKB hastalarında istemsiz ve ince motor hareketlerde bozukluk gibi bazı silik nörolojik bulgular olması, dopaminerjik varsayımı desteklemektedir (29). Dopaminle ilgili zorlama çalışmaları da bulunmaktadır. Bir hayvan modelinde seçici D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> reseptör agonisti olan quinpirol ile, ritüel benzeri obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkmıştır (30, 31, 32). Ayrıca bir dopamin taşıyıcısı inhibitörü olan kokainin uzun süre kullanımı sonrasında ve kötüye kullanımında obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıktığı saptanmıştır. Metilfenidat ve amfetamin kullanımı sonrasında ise çelişkili sonuçlar saptanmıştır, bazı durumlarda belirtilerde artış, bazen de azalma saptanmıştır. Ancak tüm bu maddelerin dopaminerjik etkilerden başka, serotonerjik ve noradrenerjik etkileri de mevcuttur. Ayrıca özellikle dirençli OKB hastalarında atipik antipsikotiklerle yapılan güçlendirme tedavilerine olumlu yanıt alınması da dopaminerjik varsayımı destekler niteliktedir. Tüm bu çalışma ve veriler OKB belirtilerinde artmış dopamin nörotransmisyonu olabileceğini düşündürmektedir (3).

## II) Nöroanatomi

### 1) Beyin Görüntüleme Çalışmaları:

OKB hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, orbitofrontal korteks, kaudat ve talamus arasındaki nöral devrelerde bir fonksiyon bozukluğu olduğunda birleşmektedir. Ayrıca çeşitli fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, örneğin PET, OKB hastalarının frontal loblarında, bazal gangliyonlarında (özellikle kaudat çekirdek) ve singulat kortekslerinde etkinlik artışı (yani metabolizma ve kan akımı) olduğunu göstermiştir. OKB patolojisinde bu bölgelerin yer alması, çoğu anksiyete bozuklukları çalışmalarının odağını oluşturan amigdala yolağından ziyade, OKB'nin daha çok kortikostriatal yollarla ilişkili görüldüğünü göstermektedir. Farmakolojik ve davranışsal tedavilerin ise bu bölgelerdeki bozukluğu geriye döndürdüğü bildirilmiştir. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarının verileri de, yapısal beyin görüntüleme çalışmalarıninkine benzerlik göstermektedir. Hem Bilgisayarlı Tomografi (BT) hem de Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmaları, OKB hastalarında bilateral olarak daha küçük kaudat çekirdek hacmi olduğunu göstermektedir. Hem fonksiyonel hem de yapısal beyin görüntüleme çalışmaları aynı zamanda, OKB tedavisinde bazen etkili olduğu gösterilmiş olan singulumu içeren nörolojik girişimlerdeki gözlemlerle de uyumludur. Yakın zamanlı bir MRG çalışması da, önceki PET çalışmalarındaki bulgularla uyumlu biçimde, frontal kortekste artmış T1 relaksasyon zamanı bildirmiştir (1).

Son yıllarda yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında, OKB'nin patogenezinde frontal ve subkortikal yapılar arasında bir işlev bozukluğunun rol oynadığı ileri sürülmektedir (33, 34, 35). Yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında, ventriküllerde büyüme, kaudat çekirdek hacminde değişiklikler ve kaudat çekirdekte asimetri kaybı olduğu saptanmıştır (3). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise frontal lob ve talamusta kanlanma artışı, bazal gangliyonların kanlanmasında değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca, orbitofrontal bölge ve bazal gangliyonlarda metabolizma artışı olduğu ve bu artışın hastalık şiddeti ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda ise bu değişikliklerin tedavi ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (3).



## 2) OKB Modelleri:

### *i) Frontal – Subkortikal Devre Modeli:*

Beyin görüntüleme çalışmaları, OKB’de orbitofrontal bölge, anterior singulat girus, talamus ve bazal gangliyonların hastalığın patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu bölgeler, ilk kez Alexander ve arkadaşları tarafından (1986) öne sürülen frontal – subkortikal devrelerin elemanlarıdır. Bu devreler ise frontal korteks ile subkortikal beyin bölgelerini anatomik ve işlevsel olarak birbirine bağlayan yapılardır. Her devre frontal korteksten başlar, oradan striatuma, daha sonra globus pallidus – substansiya nigra kompleksine ve oradan talamusa gider. Son olarak talamustan frontal kortekse geri dönerek kapanır. Korteks ve talamus birbirini karşılıklı olarak uyarırlar. Korteksten uyarıcı girdiler alan striatum, talamusa uyarıcı veya baskılayıcı uyarılar gönderebilir. Yani striatum talamusu etkileyerek, korteks ve talamus arasındaki karşılıklı etkileşimi düzenler. Frontal – subkortikal devrelerin de striatal düzeyde doğrudan ve dolaylı halkalardan oluştuğu kabul edilmektedir (35). Bu iki halka, striatumdan globus pallidus interna-substansiya nigra pars retikulata kompleksine ulaşmak için iki farklı yol izler. Doğrudan halka, striatumu arada başka bir yapı olmaksızın bu komplekse bağlar. Dolaylı halka ise, striatumdan sonra globus pallidus eksterna ve subtalamik çekirdek üzerinden bu komplekse ulaşır. Doğrudan halka talamusu uyarırken, dolaylı halka talamusu baskılar. Globus pallidus eksterna ve subtalamik çekirdek birlikte “dolaylı bazal gangliyon kontrol sistemi” olarak anılırlar. Fizyolojik olarak doğrudan halka, uyarılara yanıt olarak “otomatik, sabit ve kalıplaşmış bir davranışın hızla oluşmasını” sağlarken, dolaylı halka “devam eden davranışın baskılanması ve bir başka davranışa geçilmesini” sağlar. OKB’de de yanıt baskılanması gerçekleştirilemediğinden, anterior-lateral orbitofrontal korteksten başlayıp ventromediyal kaudata uzanan devredeki bir bozukluğun patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür (34). Buna göre OKB’de doğrudan halkanın fazla çalıştığı veya dolaylı halkanın yetersiz çalıştığı öne sürülmüştür.

Model ve arkadaşları (1989), beyin görüntüleme çalışmalarında belirtilen kaudat aşırı etkinliğinin, doğrudan halkanın talamusu aşırı uyarması sonucunda oluştuğunu öne sürmüşlerdir (36). Diğer yandan, Baxter ve arkadaşları (1990) ise kaudattaki aşırı etkinliğin striatal işlev bozukluğundan kaynaklandığını ve talamusun striatum tarafından baskılanmasının yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir (37). Yani OKB hastalarında doğrudan halka dolaylı halkaya göre daha baskın hale gelerek talamusu aşırı uyarmakta veya inhibisyonun ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Sonuçta da talamusun korteks üzerindeki net etkisi uyarıcı olmaktadır. Böylece OKB’de doğrudan halkanın aşırı uyarımı sonucu, çeşitli

uyaranlarla karşılaştığında (kirlilik, düzensizlik, cinsellik ve şiddet içerikli) bu uyarılardan uzaklaşamamakta ve yeni bir davranış sergilenememektedir (33).

#### ii) *Orbitofrontal korteks – Amigdala Modeli:*

Bilişsel kuram açısından obsesyonların, striatal işlev bozukluğu sonucu bilinçli hale gelmiş girdiler, kompulsiyonların da striatumun talamus üzerindeki uyarıcı ve baskılayıcı dengesini tekrar kurma çabasıyla oluşan davranışlar olduğu düşünülmektedir. Yani hastalar ritüeller ve tekrarlayan davranışlarla, sağlam olan kortikostriatal yapıları etkinleştirmeye çalışmaktadırlar (34).

Nörogörüntüleme çalışmalarıyla da desteklenen frontal – subkortikal devre modeli, OKB’de obsesyon ve kompulsiyonları açıklarken, oluşan anksiyeteyi açıklamakta yetersizdir. Bu nedenle Rauch ve arkadaşları tarafından amigdalayla merkez alan bir model öne sürülmüştür. Amigdala içsel ve dışsal uyarılara duygusal yanıtı belirleyen bir beyin bölgesi olup, pek çok bölgeden uyarı alır ve projeksiyon gönderir. Ayrıca kortikostriatal sistemle de yakın ilişki içindedir. Bu modele göre, amigdalanın kortikostriatal sistem aracılığı ile uyarılması kompulsiyonlara neden olur. Kompulsiyonların yerine getirilmesiyle amigdala üzerindeki baskı kalkar ve anksiyete azalır. Amigdalanın orbitofrontal korteks tarafından baskılanmasında yetersizlik OKB’deki anksiyeteden sorumludur. Davranışçı tedavide kullanılan alıştırmaya ve yanıt engellenmesi yöntemiyle, orbitofrontal korteksin amigdalayla baskılama yetisi artırılır (34).

### **III) Nörofizyoloji**

Elektrofizyolojik çalışmalar, uyku elektroensefalografi (EEG) çalışmaları ve nöroendokrin çalışmalar, depresif bozukluk ve OKB arasında bazı benzerliklerin olduğu ile ilgili verilere katkıda bulunmuştur. Özgül olmayan EEG değişiklikleri, OKB hastalarında normallerde rastlanan oranlardan daha yüksek düzeyde görülmüştür. Uyku EEG’si çalışmaları ise, azalmış hızlı göz hareketi (REM) latansı gibi depresif bozuklukta bulgulara benzer bulgular bulmuşlardır (1).

#### 1) *Olaya İlişkin Potansiyeller:*

Olaya ilişkin potansiyeller (OİP), duyuşsal, motor veya bilişsel olaylarla zamansal olarak bağlantılı EEG voltaj dalgalanmalarıdır. OİP’lerin milisaniyeler şeklindeki yüksek zamansal çözünürlüğü, sinir sisteminin farklı seviyelerinde gerçekleşen duyuşsal-bilişsel

süreçler hakkında bilgi verir. OİP'ler bileşen olarak adlandırılan bir dizi pozitif ve negatif voltaj dalgalanmaları olup, normal EEG aktivitesine göre oldukça küçük genlikli oldukları için EEG kayıtları içinde gösterilemez. Elde edilmeleri için bazı ortalama alma yöntemleri kullanılır. OİP'ler amplitüd, latans ve kafatası üzerindeki yerleşimlerine göre adlandırılırlar. Amplitüd, nöral aktivitenin yoğunluğunu, latans ise zamanlamasını gösterir. OİP bileşenleri negatif veya pozitif polariteleri (P veya N) ve milisaniye cinsinden latansları ile tanımlanırlar (örneğin P300, N200, P600 gibi) (38).

OKB hastalarında yapılan OİP çalışmalarında en sık rastlanan bulgu, sağlıklı kontrollere kıyasla latansların kısa bulunmasıdır (39, 40, 41, 42). Hastalara verilen bilişsel görevlerin zorluğu arttıkça, N200 ve P300 amplitüd ve latanslarında azalma elde edilmiştir (39, 40, 43). OKB'de genel olarak latansların kısa bulunması, bilgi işleme hızlanmasıyla oluşan bir kortikal aşırı uyarılmışlığı gösterebileceği öne sürülmüştür (41, 44). Ancak, OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre uzamış P300 (45) ve P600 (46) latansları bulan çalışmalar da mevcuttur. OİP amplitüdü ile de çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, en sık bildirilen bulgu bilişsel testlerle birlikte OKB hastalarında N200 ve P300 amplitüdlerinde azalma olmasıdır (39, 40, 42, 43, 45). Buna karşılık bazı araştırmacılar da P300 ve özellikle de N200 için artmış amplitüd bulmuşlardır (41, 47, 48). Towey ve arkadaşları (1990), N200 potansiyelindeki yüksek negatifliğin frontal kortikal bölgelerin aşırı etkinleşmiş olmasına bağlamışlardır (41).

## 2) Kortikal Eksitabilite (uyarılabilirlik) Ölçümleri:

Kortikal eksitabilite (uyarılabilirlik) ölçümü günümüzde Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS) ile yapılmaktadır. TMS'nin temeli, 1831 yılında Michael Faraday tarafından tanımlanan elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanır. Bu teknikte, elektrik akımıyla oluşturulan, hızlı, zamanla değişebilen manyetik alanlar kullanılır. Oluşan manyetik alan, kafatası ve kafa derisinden şiddetinde bir azalma olmaksızın geçer ve halka içindeki akımla aynı düzlemde ancak genelde ters yönde, kısa intrakraniyal elektrik akımları oluşturur. Uyarı halkası kafatasına teğet biçimde konulduğunda, indüklenen akımlar beynin yüzeyine paralel biçimde geçer ve korteksin uyarılabilir hücrelerinde aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Bu şekilde motor korteksin uyarılması, motor sistemin araştırılmasında yaygın biçimde kullanılmaktadır (49)

Motor korteks eksitabilitesi, kortikospinal sistemin ölçümleri ve doğrudan motor korteksin ölçümleri olarak iki biçimde incelenebilir. Kortikospinal sistem ölçümleri arasında motor eşik ölçümü (istirahat ve aktif), motor uyarılmış potansiyel büyüklüğü, kortikal motor

haritalar ve girdi-çıkı eğrileri bulunur. Bunlar motor korteks eksitabilitesinin dolaylı ölçümleridir, çünkü bu ölçümler spinal motor nöronların aktivitelerini de içerir. Motor korteks eksitabilitesini doğrudan gösteren ölçümler ise, sessiz periyod, intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyondur (49).

Bu ölçümler kısaca şöyle tanımlanabilir;

*i) Motor Eşik (Motor Threshold; MT):* Ardışık 10 ila 20 denemenin % 50'sinde, tamamen gevşemiş hedef kasta tekrarlanabilen MUP'ler ( $> 50 \mu\text{V}$ ) oluşturan en düşük şiddetteki TMS uyarısı, istirahat motor eşik (Resting Motor Threshold; RMT) olarak tanımlanır ve maksimum stimulator çıktısının yüzde değeri olarak ifade edilir. Kas orta derecede kasılı haldeyken ölçülen değer ise aktif motor eşik (Active Motor Threshold; AMT) olarak tanımlanır (50). AMT, RMT'den daha küçük bir değerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar MT'nin intrakortikal GABA-erjik ve glutamaterjik sinaptik aktiviteleri değiştiren ilaçlardan etkilenmediğini, ancak voltaj kapılı membran kanallarını etkileyen ilaçlar ile (özellikle sodyum kanalları) değiştiğini göstermektedir (51). Diğer nörotransmitter ve nöromodulator sistemlerin (Dopamin; DA, Serotonin; 5-HT, Norepinefrin; NE, Asetilkolin; ACh) ilaçlarla akut tedavilerin de, MT üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (52). Bu da motor eşik, temelde iyon kanal iletimine bağlı olan "nöral membran uyarılabilirliği"ni gösterdiği düşündürmektedir (53).

*ii) Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP; Motor Evoked Potential, MEP) Büyüklüğü:* Motor korteksin TMS ile uyarılması sonucu, kontralateral kaslarda oluşan EMG yanıtları MUP olarak adlandırılır. MUP büyüklüğü (amplitüd) genellikle, aynı kasa denk gelen periferik sinirin supramaksimal elektrik uyarımı ile oluşan M dalgasının maksimum büyüklüğünün bir yüzdesi olarak ifade edilir. MUP büyüklüğü bu nedenle kortikal veya spinal eksitabilite arasında ayırım yapamaz. Ancak AMT (istemli kasılmayla), motor imgelem ve periferik afferent uyarımla MUP büyüklüğü değişebilir ve böylece kortikal eksitabiliteyi yansıtabilir. Nörotransmitter (Glutamat, GABA) ve nöromodulatorlerdeki (dopamin, noradrenalin, asetilkolin, serotonin) değişiklikler, özellikle yüksek uyarım şiddetinde MUP büyüklüğünü etkilemektedir (52).

*iii) Kortikal Motor Haritalama:* Fokal halkalar yoluyla yapılan TMS, motor kortekste ki kasların somatotopik temsilini invaziv olmayan ve ağrısız biçimde haritalandırmada kullanılabilir. Kortikal motor haritalar, hem periferik hem de santral motor sistemleri etkileyen bazı hasarlar sonucu, motor korteksinin reorganizasyonunu araştırmak için kullanılmaktadır (54).

*iv) Input – Output Eğrileri (I/O Curves):* Aynı zamanda toplama eğrisi (recruitment curve) veya uyarı – yanıt eğrisi (stimulus – response curve) olarak da bilinir ve artan TMS şiddetiyle MUP büyüklüğündeki yükselmeyi tanımlar (52).

*v) Sessiz Periyod (Silent Period; SP):* Hedef kasın istemli kasılmasıyla oluşan EMG aktivitesinin, TMS ile verilen uyarı sonrası bir süre kesintiye uğraması olarak tanımlanır. SP süresi uyarım şiddetiyle doğrusal olarak artış gösterir ve el kaslarında 200 – 300 msn süreye ulaşabilir. Spinal liflerin inhibisyonunun da katkıda bulunmasına karşın, SP süresinin son dönemlerinin supraspinal yapılardan, özellikle motor korteksten kaynaklanan inhibisyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. SP oluşumundan sorumlu olası kortikal düzenekler arasında, kortikal motor nöronların inhibisyonu ve spinal motor nöronları uyaran eksitatör kortikal uyarıların kaybı bulunmaktadır. Ancak genelde SP oluşumunda, GABA-A ve GABA-B reseptörlerinin aracılık ettiği uzun süreli kortikal inhibisyon olduğu düşünülmektedir (52).

*vi) Kısa ve Uzun Süreli İntrakortikal İnhibisyon (Short and Long Intracortical Inhibition; SICI, LICI):* Kısa süreli intrakortikal inhibisyon (SICI), çift vuru (paired pulse) TMS protokolü ile ölçülür. Bu teknikte, kendisi bir MUP oluşturmayacak şiddette olan eşik altı bir uyarıyı (koşullu uyarı), kısa süreli bir ara (yaklaşık 2 – 5 msn) sonrası diğer bir eşik üstü test uyarı izler. Bu durumda eşik üstü uyarının tek başına oluşturacağı MUP büyüklüğünden daha küçük bir MUP oluşur. MUP değerindeki maksimum düşüş, koşullu uyarının RMT'nin % 70 - % 90'ı arasındaki şiddetlerinde gözlenir (49, 52). İlk verilen koşullu uyarının, düşük eşikli kortikal inhibitör devreleri uyarıp kortikospinal nöronlar üzerinde inhibitör postsinaptik potansiyeller (IPSP) oluşturduğu ve böylece ikinci eşik üstü uyarının indüklediği eksitatör postsinaptik potansiyellerin (EPSP) oluşturduğu aksiyon potansiyellerini inhibe ettiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda SICI'nın GABA, dopamin noradrenalin ve serotonin düzeylerinde değişiklik yapan ilaçlardan etkilendiği gösterilmiştir (52).

Uzun süreli intrakortikal inhibisyon (LICI) da çift vuru TMS tekniğiyle ölçülen bir parametredir. Bu ölçümde iki eşik üstü uyarı kullanılır, yani hem koşullu hem de test uyarı eşik üstüdür. LICI'nın süresi ve büyüklüğü bu iki uyarının şiddetiyle değişir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda LICI'nın, uyarıların yaklaşık 1 mV MUP oluşturacak şiddette ayarlandığında tipik olarak 50 – 200 msn uyarı aralıklarında oluştuğu gözlenmiştir. Bu da LICI'nın daha uzun süreli bir inhibisyon olup, fizyolojisinin SICI'dan farklı olduğunu ve daha çok SP ile benzeştiğini göstermektedir. Buna göre LICI'yı, GABA-B reseptörlerinin aktivasyonu ile oluşan yavaş IPSP'lerin oluşturduğu düşünülmektedir. Tersine SICI ise daha çok GABA-A reseptörleri ile ilişkilidir (52).

*vii) İntrakortikal Fasilitasyon (Intracortical Facilitation; ICF):* ICF de SICI ile aynı yöntemle ölçülmektedir; tek farkı uyarılar arası sürenin (ISI) 6 – 20 msn arasında olmasıdır. Yine birinci uyarı koşullu ve eşik altı olup, ikinci uyarı eşik üstü test uyarıdır. Fasilitasyon sadece gevşekken oluşur. Kasın kontraksiyonu durumunda ise fasilitasyon hafif bir inhibisyona dönüşür. SICI'ya kıyasla ICF'nin fizyolojisi çok net anlaşılamamıştır. Ancak SICI'nın uyardığı nöral ağdan farklı devreleri uyardığı ve aslında daha güçlü bir fasilitasyon ile daha zayıf bir inhibisyondan oluştuğu, inhibisyonun olasılıkla GABA-A reseptör aracılı IPSP'lerden ve fasilitasyonun ise Glutamat – NMDA reseptör aracılı EPSP'lerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle ICF, GABA ve Glutamat ile ilgili ilaçlardan etkilenmektedir (52).

OKB hastalarında motor korteks eksitabilitesinin değerlendirildiği ilk çalışma 2000 yılında yayımlanmış olan Greenberg ve arkadaşlarının araştırmasıdır. Bu çalışmada, OKB'nin patofizyolojisinde frontal korteks, striatum, globus pallidus ve talamusu bağlayan devrelerde (CSPT), olasılıkla striatal bir anormallik sonucu yüksek düzeyde eksitator nöral aktivite veya azalmış inhibitör kontrolün olduğuna vurgulanarak, OKB'deki kortikal inhibitör ve eksitator düzeneklerin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 16 OKB hastası (7'si ilaçsız) ve 11 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastalara, hastalık şiddetini ölçen Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) uygulanmıştır. Elektrofizyolojik olarak hasta ve sağlıklı gönüllülerin RMT, AMT, SP, SICI ve ICF ölçümleri yapılmış ve karşılaştırılmıştır. Yazarlar OKB hastalarında, sağlıklı gönüllülere oranla RMT, AMT ve SICI'da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu saptamışlardır. Bu azalma en belirgin olarak komorbid tik bozukluğu olan hastalarda saptanmış ve kullanılan ilaçlarla ilişkili bulunmamıştır. Ancak kortikal inhibisyon bozukluğu Y-BOCS puanları ile bir korelasyon göstermemiştir. Yazarlar, OKB'de anormal bir kortikal eksitabilite olduğunu ve bulgularının OKB ve TS'nin benzer kortikobazal devrelerdeki işlev bozukluğunu paylaştığını ve tik bozukluğu olan OKB hastalarında bu anormalliğin daha belirgin olduğu sonucuna varmışlardır (55).

Daha sonra aynı araştırmacılar, bulgularının gerçekten OKB hastalarına özgü olup olmadığını -sağlıklı kontrollerin seçiminde bir yan tutma olmuş olabileceğini düşünmüşlerdir- anlamak için aynı ölçümleri bu kez 23 erkek ve kadından oluşan bir sağlıklı gönüllü grubunda uygulamışlardır. Katılımcılara aynı zamanda NEO Kişilik Envanteri Revize formu (NEO-PI-R) vermişlerdir. Sonuçta, koşullu MUP/kontrol MUP oranlarının NEO-PI-R'nin nörotisizm alt testi ile pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu korelasyon, sadece erkeklerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmış olup, kadınlarda anlamlı olmaması olası hormonal etkilere bağlanmıştır. Yazarlar sonuç olarak, önceki çalışmalarında OKB hastalarında saptamış

oldukları azalmış intrakortikal inhibisyonun, OKB’de de yüksek olan anksiyete ve depresyon özelliklerine (trait anxiety – anksiyete yatkınlığı) bağlı olabileceğini vurgulamış, bunun sadece OKB’ye özgül olmayabileceğini belirtmişlerdir (56).

OKB’de motor eksitabilite ile ilgili olan diğer çalışmalara birincil OKB hastaları değil, Tourette Sendromu ve tik bozukluğu olan hastalar dâhil edilmiştir. Bunlardan ilki 1997 yılında yayımlanan Ziemann ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada yazarlar Tourette Sendromu ilgili en temel varsayımlardan biri olan “kortikal-striatal-talamik-kortikal motor devrelerde” bir inhibisyon bozukluğu olduğundan yola çıkarak, tiklerin patofizyolojisini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmaya 20 Tourette hastası (11 hastada komorbid OKB ve 6 hastada komorbid ADHD) ve 21 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Elektrofizyolojik ölçümlerde RMT, AMT, SP, ICF ve SICI protokolleri çalışılmıştır. Tourette Sendromu olan hastalarda SP ve SICI’da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanırken RMT, AMT ve periferik eksitabilite ölçümlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet, OKB ve ADHD’nin kortikal eksitabiliteyi etkilemediği ve kortikal SP üzerinde ise sadece distal tiklerin ve güncel nöroleptik tedavinin anlamlı bir etkisi olduğu saptanmıştır (57).

Bir diğer kontrolsüz çalışmada, 36 erişkin ve çocuk Tourette Sendromu hastası (6 komorbid ADHD, 6 komorbid OKB ve 10 komorbid ADHD + OKB hastası) çalışmaya alınmış. Hastaların OKB, ADHD ve TS ile ilgili klinik ölçümleri ve elektrofizyolojik ölçümleri araştırılmış. Daha geniş bir örneklem elde etmek için ilaç kullanımı olan ve olmayan tüm hastalar dâhil edilmiştir. Elektrofizyolojik olarak, RMT, AMT, SP, ICF ve SICI protokolleri uygulanmış. Sonuçta ADHD ve tik şiddeti ölçeklerinin SICI ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca ADHD klinik ölçüm puanlarının kortikal disinhibisyon ile tik şiddeti puanlarından daha güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada OKB ile azalmış SICI arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yazarlar, bunu hasta örneklemindeki OKB belirtileri şiddetinin düşük olmasından kaynaklanabileceği biçiminde yorumlamışlardır (58). Bu çalışmanın daha az kapsamlı örneklem içeren, aynı yazarların başka bir yayımında da SICI’daki azalmanın, özellikle dopamin reseptör blokörü almayan ADHD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilişkili bulmuşlardır (59).

Tourette Sendromunda tek doz nikotinin motor korteks eksitabilitesi üzerine etkilerini araştıran bir diğer çalışmada ise 8 Tourette Sendromu hastası (1’i komorbid OKB, 3’ü komorbid ADHD) ile 10 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Hastalara tik şiddeti ölçekleri uygulanmış ve elektrofizyolojik olarak RMT, AMT, ICF, SICI ve SP ölçümleri yapılmış. Çalışma sonuçlarına göre hasta ve kontroller arasında RMT, AMT açısından anlamlı bir farklılık bulunamazken, SICI’nın hasta grubunda anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir.

Ancak komorbid OKB hasta sayısının çok az olması nedeniyle, OKB açısından bir sonuca ulaşılamamıştır (60).

Bir diğer güncel çalışmada ise, Tourette Sendromu hastaları kendi aralarında komplike olmayan Tourette ve komplike Tourette (OKB ve/veya ADHD) olarak motor korteks eksitabilitesi açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 29 Tourette Sendromu hastası (18 komplike olmayan hasta ile 6 komorbid ADHD ve 5 komorbid OKB) ve 24 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmada tik şiddeti ölçeği, ADHD şiddeti ölçeği ve diğer elektrofizyolojik ölçümler uygulanmıştır. Tüm Tourette Sendromu grubunun sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha düşük SICI değerlerine sahip olduğu, motor eşiklerin (RMT ve AMT) sağlıklı gönüllülerden daha yüksek olduğu ve ICF değerlerinin de daha fazla olduğu saptanmıştır. SICI ve motor eşiklerdeki değişikliklerin komplike olan ve olmayan gruplarda benzer olduğu, sadece ADHD ile komplike olan grupta ICF'nin normalden fazla olduğu sonuçları saptanmıştır. Yazarlar bu bulgulara göre, tüm bu hastalıklar arasında bir derecelenme (gradient) olabileceğini düşünerek, ADHD ile komplike olan grupta tüm eksitabilite ölçümlerde bozukluk, saf Tourette Sendromu grubunda ICF dışında tüm ölçümlerde bozukluk ve OKB ile komorbidite grubunda ise sadece motor eşikler ve SICI'da bir bozukluk olabileceğini vurgulamışlardır (61).

## **B) DAVRANIŞSAL ETKENLER**

Öğrenme kuramcılarına göre obsesyonlar koşullu uyaranlardır. Görece nötral uyaranlar, tehlikeli veya kaygı uyandıran olaylarla eşleştirilmek koşuluyla yanıt veren tarafından korku ve anksiyete ile ilişkilendirilirler. Böylece önceden nötral olan durum ve düşünceler, anksiyete ve rahatsızlık uyandıran koşullu uyarılar haline gelirler.

Kompulsiyonlar ise farklı bir yolla ortaya çıkarlar. Bir kişi obsesyonel bir düşünce ile ilişkili olan anksiyetenin bazı eylemlerle azaldığını keşfettiğinde, anksiyeteyi kontrol etmek amacıyla tekrarlayan veya ritüel şeklindeki eylemler biçiminde aktif kaçınma stratejileri geliştirir. Acı veren ikincil dürtüleri (anksiyete) azaltmadaki etkinlikleri nedeniyle, kaçınma stratejileri git gide sabit hale gelerek kompulsif davranışların öğrenilmiş modelini oluştururlar. Öğrenme kuramı, obsesif kompulsif fenomenin belirli yönlerini açıklamada yararlı kavramlar sağlamıştır (örneğin kendi başlarına anksiyete uyarıcı olmayan düşüncelerin, anksiyeteyi uyarma kapasitelerini ortaya koymak ve davranışın kompulsif modelinin kuramlaşması gibi) (1).



## C) PSİKOSOSYAL ETKENLER

**I) Kişilik Etkenleri:** OKB, detaylarla ilgili obsesif kaygılar, mükemmeliyetçilik ve benzeri diğer kişilik özelliklerini barındıran obsesif kompulsif kişilik bozukluğundan farklıdır. Ancak, OKB olan çoğu hastanın hastalık öncesi kompulsif belirtileri yoktur ve bu kişilik özellikleri OKB'nin gelişimi için ne gereklidir ne de yeterlidir. OKB olan hastaların sadece % 15 – 30'unda hastalık öncesi obsesif kompulsif kişilik özellikleri bulunur (1).

**II) Psikodinamik Etkenler:** Psikodinamik içgörü özellikle OKB'ye eşlik eden tedavi uyumu, kişiler arası zorluklar ve kişilik sorunlarından kaynaklanan problemlerin çözümünde büyük öneme sahiptir. OKB belirtilerinin biyolojik olarak tetikleniyor olabilmesine rağmen, bu belirtiler psikodinamik yorumlarla ilişkilendirilebilir. Hastalar, ikincil kazançlar nedeniyle belirtilere yatırım yapmaya devam edebilirler. Psikodinamik yönelimin bir diğer katkısı ise kişiler arası ilişkileri anlama boyutunu içerir. Çalışmalar, ritüellere aktif katılım ve günlük rutinlerinde belirgin değişiklikler yoluyla akrabaların hastaya refakat edeceğini göstermiştir. Sıklıkla aile üyeleri, hastanın anksiyetesini azaltmak ya da hastanın öfkeyi ifade etmesini kontrol etmesi için çabalarlar. Bu ilişki modeli hasta tarafında içselleştirilebilir ve hasta tedaviye girdiğinde tekrar ortaya çıkabilir. Son olarak psikodinamik açıdan diğer bir bakış açısı da, katılımcıların belirtileri başlatma ve abartmasının farkındalığıdır. Genelde kişiler arası sorunlar hastanın anksiyetesini artırır ve böylelikle hastanın belirtilerinde de artışa neden olur. Araştırmalar OKB'nin, özellikle gebelik, doğum ve çocuk bakımı gibi bazı çevresel stresörler ile tetiklenebildiğini göstermektedir (1).

Klasik psikoanalitik teoriye göre OKB, obsesif kompulsif nevroz olarak adlandırılır ve ödipal dönemden anal döneme regresyon biçiminde düşünülür. OKB'si olan hastalar bilinç dışı dürtüler veya bir nesnenin kaybindan kaynaklanan anksiyete ile tehdit edildiklerinde, ödipal durumdan, şiddetli ambivalansla ilişkili olan anal döneme geri dönerler. Ambivalans normal çocukların anal-sadistik dönemlerinin önemli bir özelliğidir. Bu birbirine karşıt duyguların yarattığı çatışma, hastanın yapma – bozma biçimindeki davranışlarında ya da seçenekler karşısında donup kalmaya yol açan kuşku belirtilerinde belirgindir. Yine bu dönemin özelliklerinden biri olan büyüsel düşünce ve bunun temelindeki omnipotan düşünceler, hastaların saldırgan düşüncelerden korkmalarını açıklayabilir (1).

### **III. ÇALIŞMA AMACI VE HİPOTEZLER**

#### **1 - AMAÇ**

Günümüze kadar OKB ile ilgili yapılmış olan motor eksitabilite çalışmalarının sayısı ve bu alandaki kortikal eksitabilite ilgili veriler henüz yetersiz ve bulguların bir kısmı çelişkilidir. Girişte gözden geçirildiği gibi, doğrudan OKB ile ilgili yapılmış çalışmaların sayısı çok sınırlıdır. Ayrıca bu çalışmaların sonuçlarında bazı ayrılıklar olduğu görülmektedir.

Mevcut çalışmanın amacı daha geniş bir örneklemede, OKB hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında motor eşik ve diğer eksitabilite ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar olup olmadığını değerlendirmektir.

#### **2 - HİPOTEZLER**

1. OKB hastalarının SICI [(ICI1): SICI 2 msn / kontrol MUP ve (ICI2): SICI 3 msn / kontrol MUP] ve LICI [LICI MUP 2 değeri / LICI MUP 1 değeri] değerlerinin ortalamaları, sağlıklı kontrollerin ortalama değerlerinden farklı olacaktır.
2. OKB hastaları ve sağlıklı kontroller arasında istirahat motor eşik (RMT) açısından anlamlı bir farklılık saptanmayacaktır.
3. OKB hastalarında saptanan elektrofizyolojik bozukluk, hastaların YBOCS ve CGI ölçümleriyle pozitif korelasyon gösterecektir.

### **IV. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **1 - KATILIMCILAR**

OKB'deki olası elektrofizyolojik bozuklukları ölçmeyi hedefleyen bu çalışmaya, Mayıs 2008 – Şubat 2009 tarihleri arasında, 18 – 65 yaş arası toplam 32 OKB hastası ve 21 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastaların tanıları DSM-IV tanı kriterlerini içeren KUNG ile doğrulanmış ve ek komorbid eksen I tanıları da saptanmıştır. OKB hastalarının bir bölümü, Psikiyatri ve Nöroloji A.D. ile birlikte yürütülmekte olan, uluslar arası çok merkezli “OKB'de

standart ilaç tedavisine eklenen tekrarlayan Transkraniyel Manyetik Stimülasyonun Etkinliği (rTMS) ve Güvenirliğini Araştıran, Çok Merkezli Çift Kör Plasebo Kontrollü bir çalışma” isimli çalışmadan alınmıştır (N= 8). Kalan hastalar, Psikiyatri A.D. polikliniğine ayaktan başvuran ve çalışmayı kabul edenler arasından seçilmiştir. Hastalar için, ek eksen I tanısının bulunması veya OKB tedavisi için ilaç kullanımının olması dışlanma ölçütü olarak kullanılmamıştır. Sağlıklı gönüllüler hastane çalışanları ve personeli, öğrenciler, bunların yakınları veya sağlıklı hasta yakınları arasından seçilmiştir. KUNG uygulanan ve herhangi bir eksen I bozukluğu olan veya psikoaktif ilaç, alkol veya madde kullanımı saptanan sağlıklı gönüllüler çalışmadan dışlanmıştır. Katılımcıların hepsi çalışma öncesinde, çalışmayla ilgili sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamışlardır.

## 2 – DEĞERLENDİRME ÖLÇÜMLERİ

Hasta ve sağlıklı gönüllüler Kısa Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (K.U.N.G.) ile değerlendirilerek eksen I tanıları saptanmıştır. Kontrol grubuna alınması planlananlar arasında herhangi bir eksen I bozukluğu olan katılımcılar çalışmadan dışlanmıştır (n = 2). Ayrıca katılımcılar aşağıdaki ölçeklerle hastalık şiddeti açısından değerlendirilmişlerdir. Değerlendirmeler, katılımcıların eksitabilite ölçümleriyle eş zamanlı ( $\pm$  1 hafta) olarak uygulanmıştır.

**Kısa Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (K.U.N.G.):** Özgün adı Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) olan, ICD-10 ve DSM-IV’te bulunan temel eksen I tanılarını tarayan yapılandırılmış, kısa bir görüşmedir. Çalışmada Klinisyen Değerlendirmesi (uyarlama 5.0) versiyonu kullanılmıştır. Görüşme, Sheehan ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (62).

Türkçeye uyarlaması ise Yazgan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (2001).

**Klinik Global İzlenim (KGİ):** Özgün adı Clinical Global Impression (CGI) olan ölçek, psikiyatrik hastalıkların şiddetini, iyileşme durumunu ve tedaviye yanıtları ve yan etkileri değerlendirmeyi amaçlayan 3 alt ölçekten oluşmaktadır. Guy tarafından 1976 yılında geliştirilmiştir. Hastalık şiddetini ve iyileşmeyi değerlendiren alt ölçekler yedi puanlık ölçekler olup, yan etkileri değerlendiren alt ölçek 4 puanlıktır (63).

**Yale – Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS):** Özgün adı Yale – Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)'dir. Goodman ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilmiştir. Hasta ve sağlıklı kişilerde obsesif kompulsif belirtilerin türü ve şiddetini ölçmeyi amaçlayan ve klinisyen tarafından uygulanan, yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Toplam 19 maddeden oluşur ve beşli Likert tipi ölçüm sağlar. Her madde 0 – 5 puan arasında değerlendirilir. Ancak 1b, 6b ve 11 – 16 maddelerin psikometrik özellikleri hakkında yeterli veri olmadığı için, toplam puan sadece ilk 10 maddenin (1b ve 6b hariç) puanlarıyla hesaplanır ve 0 – 40 puan arasında değerlendirilir. Obsesyon ve kompulsiyon alt ölçek puanları ise sırasıyla ilk 5 madde (1b hariç) ve ikinci 5 maddenin (6b hariç) toplamları olarak değerlendirilir. Madde 17 ve 18 Klinik Global İzlenim ölçeğinden yararlanılarak oluşturulmuştur, madde 11 içgörüyü ve madde 19 ise güvenilirliği değerlendirir (64).

Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karamustafaloğlu ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılmıştır (65). 1995 yılında Tek ve arkadaşları tarafından ölçeğin ikinci bir düzenlenmesi yapılmış olup, birinci çalışmadan önemli bir farklılık göstermemiştir.

**Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM – D):** Özgün adı Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)'dir. Hastalarda depresyonun düzeyini ve şiddetini ölçen, klinisyen tarafından uygulanan ve toplam 17 madde içeren bir ölçektir. Tanı koydurucu değildir. Hamilton ve Williams tarafından 1978 yılında geliştirilmiştir (66). Ölçek depresif belirtileri olan kişilere uygulanır. Klinisyenin uygulaması açısından sorular yapılandırılmıştır. Ayrıca ek sorular sorulabilir. Her madde 0 – 4 arasında puanlanır ve elde edilebilecek en yüksek puan 53'tür. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996'da yapılmıştır (67).

**Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM – A):** Özgün adı Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM – A)'dır. Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiştir (68). Kişilerde anksiyete düzeyini, şiddetini ve belirti dağılımını ölçmeyi amaçlayan ve klinisyen tarafından uygulanan, bir yönergesi bulunan ve yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Hem bedensel hem de ruhsal belirtileri sorgular, toplam 14 maddeden oluşur ve beşli Likert tipi ölçüm sağlar. Her madde 0 – 4 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan 0 – 56 arasında değişir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır (69). Türkçe formu için bir kesme puanı hesaplanmamıştır. Bu nedenle sadece karşılaştırma çalışmalarında kullanılmaktadır.

**Beck Depresyon Envanteri (BDE):** Özgün adı Beck Depression Inventory (BDI)'dir. Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir (70). Bireyde depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ölçmeyi amaçlar. Ölçek hasta ve sağlıklı kişilere uygulanabilen bir kendi kendine değerlendirme ölçeğidir. Ölçeğin başında dolduran kişi için bir yönerge bulunmaktadır. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içerir. Cümleler dörtlü Likert tipi ölçüm sağlar. Her madde 0 – 3 arasında giderek artan puanlar alır ve toplam puan hesaplanır. Toplam puan 0 – 63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için yapılan geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında kesme puanı 17 olarak kabul edilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Hisli tarafından 1989'da yapılmıştır (71).

**Görsel Analog Skala (GAS; Visual Analogue Scale, VAS):** Hastalara ve sağlıklı gönüllülere verilen görsel bir ölçüm aracıdır. Ölçülen değerler ayrıntılı biçimde anlatıldıktan sonra, katılımcılardan bir sayfada bulunan 10 cm boyunda bir çizgi üzerine son 1 haftada kendilerini ne şiddette depresif ve kaygılı hissettikleri ve obsesyon ve kompulsiyonlarının ne şiddette olduğunu işaretlemeleri istenir. Bu çizginin sol tarafında “hiç yok” ve sağ tarafında ise “en kötü” ibareleri bulunmaktadır. Katılımcılar bu çizgiyi, durumlarına uygun olarak işaretlerler. Daha sonra bu şiddet bir cetvel ile ölçülerek milimetre cinsinden hesaplanır.

### 3 - YÖNTEM

Yukarıda sıralanan ölçeklerle değerlendirilen katılımcıların eksitabilite ölçümleri Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Polikliniğinde, rutin TMS odasında yapılmıştır. Ölçümlerde “MagProX100 incl. MagOption” (Medtronic A/S, Denmark) TMS cihazı kullanılmıştır. Bölgesel uyarım için her kanadı 70 mm çaplı olan kelebek biçimli (ya da 8 şeklinde) TMS halkası (MCF-B65) kullanılmıştır.

İlk olarak, tüm katılımcılar rahat ve konforlu bir koltuğa oturtularak, ellerini olabildiğince serbest bırakmaları istenmiştir. Daha sonra sağ elin Abductor Pollicis Brevis (ABP) kasına ve tendonuna yüzey elektrotları bağlanmıştır. Yüzeysel EMG kayıtları, gümüş klorid EEG elektrotları kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle katılımcıların saçlı derileri üzerinden sağ el bölgesine denk gelen motor korteks bölgeleri tespit edilmiştir. Bu bölge, TMS halkasının sapı arkaya gelecek biçimde, kafatasının eğimine teğet ve sagittal düzlemden yaklaşık 45 derece açı yapacak şekilde tutulduğunda, yaklaşık olarak santral sulkus oryantasyonuna dik olan ve çoğu kişide MUP'lerin optimal alındığı bölgeye denk

gelmektedir. Optimal MUP şiddetinin alındığı bölge saptanmış ve sonraki ölçümler için sabit tutulmuştur. Daha sonra sol motor korteks el bölgesine denk gelen bu bölgeye yapılan tek vuru (single pulse) TMS yöntemiyle istirahat halindeki sağ ABP kasından kayıtlama yapılarak istirahat motor eşik (RMT) değeri tespit edilmiştir. Hedef kasta (ABP), ardışık 10 denemenin en az 5'inde minimal görünür bir kasılma sağlayan uyarı şiddeti RMT olarak alınmıştır. Daha sonra aynı uyarı ve kayıt bölgeleri kullanılarak 10 uyarının en az 5'inde 1 mV şiddetinde yanıt oluşturan değer "stimulus şiddeti" (SS) olarak saptanmıştır. SS değerleriyle ardışık 10 MEP kaydedilmiştir. Ardından RMT'nin % 80'i ve SS uyarı şiddeti kullanılarak çift vuru (double pulse) TMS yöntemi, sırayla 2 ve 3 milisaniye (msn) aralıklarla uygulanarak SICI 2 msn ve SICI 3 msn değerleri için onar MUP yanıtı kaydedilmiştir. Daha sonra aynı şekilde, uyarı şiddetleriyle uyarılar arası süre 10 ve 15 msn olarak ayarlanıp 2 ICF değeri için yine onar MUP yanıtı kaydedilmiştir. Son olarak, LICI değeri için SS şiddetindeki 2 uyarı 100 msn aralıkla uygulanarak 10 MUP yanıtı kaydedilmiştir.

Elektromiyografik etkinlik, Key-point – Medtronic elektromyografi cihazıyla kaydedilmiştir. Elektromiyografik sinyaller filtrelenmiş (10 Hz – 10kHz) ve buna göre amplifiye edilmiştir. Analiz süresi 300 msn olarak belirlenmiştir. Daha sonra kayıtlanan veriler off-line olarak analiz edilmiştir. Son olarak, her katılımcının her ölçümü için kayıtlanan 10 MUP değerinin amplitüd ortalaması hesaplanmıştır.

#### **4 - İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi 'SPSS for Windows (Release 15.0)' kullanılarak yapılmıştır. Gerekli olan istatistiksel varsayımların (kitle dağılımının normal dağılıma uyması, kitle varyanslarının eşit olması ve gözlemlerin birbirinden bağımsız elde edilmiş olması) sağlandığı durumlarda daha güçlü oldukları için parametrik testler, bu varsayımların sağlanamadığı durumlarda ise parametrik olmayan ve daha düşük güç değerlerine sahip testler kullanılmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının elektrofizyolojik ölçümlerine bakıldığında, RMT ve MUP(kontrol) verilerinin normal dağılım gösterdiği; ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değişkenlerinin ise normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Bu nedenle hastalar ve sağlıklı kontrollerin elektrofizyolojik verilerini karşılaştırmak amacıyla, RMT ve MUP (kontrol) değerleri için parametrik testler, diğer veriler için ise parametrik olmayan testler kullanılmıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamaları “Bağımsız gruplarda t-testi” kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI verilerini karşılaştırmak için ise “Mann-Whitney U testi” kullanılmıştır.

Daha sonra hasta alt gruplarının ve sağlıklı kontrollerin çoklu verilerini karşılaştırmak amacıyla RMT ve MUP (kontrol) için yapılan ikili karşılaştırmalarda “Bağımsız gruplar arasında t test”, çoklu karşılaştırmalarda ise “Tekyönlü ANOVA testi” ve “Tukey alt testi” kullanılmıştır. Gruplar arasında ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin karşılaştırılmasında, ikili karşılaştırmalar için “Mann Whtiney U testi”, çoklu karşılaştırmalar için ise “Kruskal Wallis testi” kullanılmıştır.

Tüm verilerin istatistiksel analizinde anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alınmıştır.

## **V. BULGULAR**

### **A - KATILIMCILARIN ÖZELLİKLERİ**

Çalışmaya toplam 32 OKB hastası ve 21 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastalardan birinde RMT ve SS'nin saptanamayacak kadar yüksek olması nedeniyle, bu hastanın verileri analizlere dâhil edilmemiştir. Böylece istatistiksel analizde 31 OKB hastası (26 Kadın, 5 Erkek) ve 21 sağlıklı kontrolün (16 Kadın, 5 Erkek) verileri kullanıldı. Ölçümler sırasında 2 hastada gelişen orta derece baş ağrısı dışında, herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

#### **I – Demografik Veriler**

Hastaların yaş ortalaması 35.3 (SD = 9.9), sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise 33.1 (SD = 8.3) olarak saptanmıştır. İki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.41$ ). Hastaların 18'i (% 58.1) evli, biri (% 3.2) boşanmış ve 12'si (% 38.7) bekârdı. Sağlıklı kontrollerin ise 12'si (% 57.1) evli, ikisi (% 9.5) boşanmış ve 7'si (%33.3) bekârdı. Hasta ve sağlıklı kontrollerin medeni durumları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.87$ ). Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p = 0.50$ ). Hastaların toplam eğitim süreleri ortalama 11.6 yıl

(SD = 3.7), sağlıklı kontrollerin ise ortalama 14.2 yıl (SD = 3.6) olarak saptanmış olup, iki grubun eğitim süreleri istatistiksel olarak birbirinden farklıydı (p = 0.009).

## **II – Hastalık Özellikleri**

Hastaların ortalama hastalık süreleri 14.3 yıl (SD = 9.5) ve hastalık başlangıcından tedaviye ilk başvuruya kadar geçen ortalama süre 6.7 yıl (SD = 8.3) olarak saptanmıştır. Hastalık gidişi, 11 hastada (% 35.5) sürekli kötüleşen, 14 hastada (% 45.2) sürekli arada iyileşmeler gösteren, 2 hastada (% 6.5) sürekli değişmeyen, 3 hastada (% 9.7) epizodik – kısmi remisyon gösteren ve 1 hastada (% 3.2) ise epizodik – tam remisyon gösteren biçimdeydi. Hastalık alt tipleri (baskın olan belirti boyutları) ise, 21 hastada (% 67.7) bulaşma – temizleme, 6 hastada (% 19.4) kuşku – kontrol ve 4 hastada (% 12.7) ise agresif – cinsel – dinsel (tabu düşünceler) şeklindeydi.

## **III – Güncel Tedavi**

Hastaların güncel tedavilerine bakıldığında 7 hasta (% 22.6) ilaçsız, 11 hasta (% 35.5) yüksek doz SSRI grubu ilaçlar (5 hasta sertralin, 3 hasta fluoksetin, 3 hasta sitalopram), 3 hasta (% 9.7) değişen dozlarda klomipramin ve 10 hasta (% 32.3) kombine tedavi [ SSRI + SNRI (1); SSRI + atipik antipsikotik (2); SSRI + Klomipramin + BDZ (2); SSRI + SNRI + tipik antipsikotik (1); SSRI + Klomipramin + atipik antipsikotik (1); Klomipramin + atipik antipsikotik + BDZ (1); Klomipramin + tipik antipsikotik + BDZ (1)] . Hastaların ilaç kullanımları, ölçümler öncesi en az 2 hafta süresince sabitti.

## **IV – Komorbidite**

Hastaların ek eksen 1 hastalıklarına bakıldığında, 10 hastada (% 32.3) komorbid major depresif bozukluk, 4 hastada (12.9 %) komorbid anksiyete bozukluğu (1 panik bozukluğu, 1 agorafobi, 1 yaygın anksiyete bozukluğu ve 1 sosyal anksiyete bozukluğu), 2 hastada (% 6.5) diğer eksen 1 bozukluklar saptanırken, 15 hastada (% 48.4) ek eksen 1 tanısı yoktu. Ek olarak 3 hastada (% 9.7) geçmişte tik bozukluğu öyküsü ve 9 hastada (% 29) geçmişte Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu öyküsü mevcuttu (tırnak yeme, cilt yolma, trikotilomani ve kompulsif satın alma) mevcuttu.



## **V – Aile Öyküsü**

Hasta ve sağlıklı kontroller ailede psikiyatrik bozukluk açısından da değerlendirildi. Aile öyküsü sadece birinci derece akrabaları (anne, baba ve kardeşler) kapsamaktadır. Hastaların aile öykülerine bakıldığında, ailede OKB öyküsü olan 8 hasta (% 25.8) mevcuttu. Diğer psikopatolojiler değerlendirildiğinde 1 hastada (% 3.2) ailede depresyon, 3 hastada (% 9.7) ailede anksiyete bozukluğu ve 5 hastada (% 16.1) ailede diğer eksen 1 bozukluklar (şizofreni, alkol-madde kullanım bozuklukları ve bilinmeyen) saptandı. Toplam olarak, 15 hastanın (% 48.3) ailesinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk olduğu saptandı. Sağlıklı kontroller aile öyküsü açısından değerlendirildiğinde ise, 4 katılımcıda (% 19.0) ailede herhangi bir psikiyatrik bozukluk olduğu (3 major depresif bozukluk tanısı, 1 yaygın anksiyete bozukluğu tanısı) saptandı. Sağlıklı kontrollerin ailelerinde hiç OKB öyküsü saptanmadı.

## **B - HASTA ve KONTROLLERİN BULGULAR AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

### **I – DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ**

Hasta ve sağlıklı kontrollerin, elektrofizyolojik ölçümler sırasında ( $\pm$  1 hafta) yapılan ölçek değerlendirme sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir. Tüm değerlendirme ölçeklerinin puan ortalamaları, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

**Tablo 2.** Hasta ve Sağlık Kontrol Grupları Arasında Değerlendirme Ölçeklerinin Ortalama Puanlarının “Bağımsız Gruplar Arasında t-testi” ile Karşılaştırılması.

	Hasta (n = 31)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>HAM – D (17)</b>	12.3	6.6	2.6	2.4	50	6.4	< 0.001
<b>HAM – D (21)</b>	14.6	7.0	2.6	2.5	50	7.4	< 0.001
<b>Beck-D</b>	18.9	11.7	2.7	3.4	50	6.0	< 0.001
<b>GAS-D</b>	40.7	33.0	6.1	6.5	50	4.7	< 0.001
<b>HAM - A</b>	14.0	7.9	3.4	2.8	50	5.8	< 0.001
<b>GAS - A</b>	52.9	33.3	5.7	5.9	50	6.3	< 0.001
<b>Y-BOCS obs</b>	13.6	3.3	0.0	0.0	50	18.5	< 0.001
<b>Y-BOCS kom</b>	13.7	3.0	0.0	0.0	50	20.6	< 0.001
<b>Y-BOCS top</b>	27.4	6.2	0.0	0.0	50	19.9	< 0.001
<b>GAS - O</b>	72.2	25.0	1.5	2.4	50	12.8	< 0.001
<b>GAS - K</b>	69.7	27.3	1.7	2.9	50	11.2	< 0.001

[HAM – D (17): Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (17 madde); HAM – D (21): Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (21 madde); Beck – D: Beck Depresyon Envanteri; GAS – D: Depresyon için Görsel Analog Skala; HAM – A: Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği; GAS – A: Anksiyete için Görsel Analog Skala; Y-BOCS obs: Yale – Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (obsesyon alt skalası); Y-BOCS kom: Yale – Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (kompulsiyon alt skalası); Y-BOCS top: Yale – Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (toplam puan); GAS – O: Obsesyonlar için Görsel Analog Skala; GAS – K: Kompulsiyonlar için Görsel Analog Skala]

## II – ELEKTROFİZYOLOJİK ÖLÇÜMLER

Hasta ve sağlıklı kontrollerin ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerleri sırasıyla, SICI 2 msn, SICI 3 msn, ICF 10 msn ve ICF 15 msn değerlerinin MUP (kontrol) değerine bölünmesiyle; LICI değeri ise LICI ölçümündeki ikinci MUP değerinin birinci MUP değerine bölünmesiyle elde edilmiştir. Hastaların RMT değerleri maksimum stimulator çıktısının yüzde değeri ve MUP (kontrol), SICI 2 msn, SICI 3 msn, ICF 10 msn, ICF 15 msn ve LICI ölçümündeki her iki MUP değerleri milivolt (mV) cinsinden ifade edilmiştir.

### A) HASTA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARININ KARŞILAŞTIRMASI:

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun elektrofizyolojik ölçümlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir. Her iki grup arasında, elektrofizyolojik ölçümler açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 3.** Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının RMT ve MUP(kontrol) değerlerinin “Bağımsız Gruplar Arasında t-testi” ile karşılaştırılması.

	Hasta (n = 31)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT (%)</b>	51.1	9.4	53.0	9.5	50	- 0,97	0.48
<b>MUP(kontrol)</b>	0.90	0.35	0.85	0.33	50	0.55	0.58

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 4.** Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI ortalama değerlerinin “Mann-Whitney U” testi ile karşılaştırılması

	Hasta (n = 31)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		Z	U	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI1</b>	0.40	0.36	0.35	0.28	-0.009	325	0.99
<b>ICI2</b>	0.41	0.33	0.36	0.37	-1.091	267	0.27
<b>ICF1</b>	1.67	1.38	1.76	1.23	-1.091	267	0.27
<b>ICF2</b>	2.11	1.53	1.87	0.82	-0.186	315	0.85
<b>LICI</b>	1.19	2.07	1.31	2.06	-0.979	273	0.32

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

## **B) HASTA ALT GRUPLARI İLE SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRMASI:**

Hasta alt grupları ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılmasında, ilaç kullanımı, komorbidite, hastalık şiddeti, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık alt tipi, hastalık gidişi ve OKSB (Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu) değişkenleri göz önüne alınarak hastalar gruplandırılmış ve belirlenen gruplar tekrar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. İlaç kullanımı için, ilaç kullanımı olup, olmamasına göre; komorbidite grubu, güncel ek eksen 1 bozukluğu olup olmamasına göre ve hastalık gidişi ise hastalığın epizodik veya kronik olmasına göre sınıflandırılmıştır. Diğer gruplandırmalarda hastalık başlangıç yaşı için 18, hastalık şiddeti için CGI = 4, hastalık alt tipi için ise “kontaminasyon” alt tipi ve diğer alt tipler göz önüne alınarak sınıflandırma yapılmıştır. OKSB alt grubu geçmiş OKSB bozukluğu ve tik bozukluğu öyküsü olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır. Bu gruplarla sağlıklı kontroller arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 5 – 20’de gösterilmiştir.

Bu alt gruplar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda, RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. SICI (ICF1, ICF2) ve LICI değer ortalamaları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. ICF (ICF1, ICF2) değer ortalamaları için ise hastalık süresiyle ilgili alt gruplarla yapılan karşılaştırma dışında yine anlamlı bir fark göstermemiştir.

Hastalık süresi göz önüne alınarak yapılan hasta alt grupları ile sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmada ICF1 değerlerinin ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı ( $p < 0.05$ ), ICF2 değerlerinin ortalamaları ise istatistiksel anlamlılığa çok yakın oranda farklı ( $p = 0.05$ ) bulunmuştur (Tablo 12). Bu grupların istatistiksel karşılaştırmasında parametrik olmayan “Kruskal Wallis testi” kullanılmıştır. Bu analizdeki ortalama rank değerlerine bakıldığında; ICF1 için “hastalık süresi < 10 yıl” alt grubunda 16.0, “hastalık süresi > 10 yıl” alt grubunda 29.3 ve “sağlıklı kontrol” grubunda ise 29.2 olarak saptanmıştır. Bu nedenle bu analizde saptanan farklılık, hastalık süresinin 10 yıldan az olduğu alt grubun ICF1 değer ortalamalarının daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

**Tablo 5.** İlaçsız hasta, ilaçlı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin tek yönlü ANOVA testi ile karşılaştırılması.

	İlaçsız Hasta (n = 7)		İlaçlı Hasta (n = 24)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	53.2	15.3	50.5	7.3	53.0	9.5	2	0.47	0.62
<b>MUP k</b>	0.95	0.26	0.89	0.37	0.85	0.33	2	0.23	0.78

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 6.** İlaçsız hasta, ilaçlı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 VE LICI değerlerinin “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması.

	İlaçsız Hasta (n = 7)		İlaçlı Hasta (n = 24)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.39	0.29	0.40	0.38	0.35	0.28	2	0.30	0.85
<b>ICI 2</b>	0.33	0.15	0.43	0.37	0.36	0.37	2	1.26	0.53
<b>ICF 1</b>	1.18	0.56	1.81	1.52	1.76	1.23	2	2.49	0.28
<b>ICF 2</b>	1.22	0.29	2.37	1.64	1.87	0.82	2	4.58	0.10
<b>LICI</b>	0.74	0.50	1.33	2.34	1.31	2.06	2	0.95	0.61

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 7.** Komorbiditesi olan ve olmayan hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin ortalamalarının “tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak karşılaştırılması

	Komorbidite Olmayan Hasta (n = 15)		Komorbidite Olan Hasta (n = 16)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	48.2	8.5	53.8	9.7	53.0	9.5	2	1.68	0.19
<b>MUP k</b>	1.04	0.32	0.76	0.33	0.85	0.33	2	2.92	0.06

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 8.** Komorbiditesi olan ve olmayan hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubunun ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI ortalamalarının “Kruskal Wallis testi” ile karşılaştırılması

	Komorbiditesi olmayan Hastalar (n = 15)		Komorbiditesi olan Hastalar (n = 16)		Sağlıklı Kontrol Grubu (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.49	0.39	0.31	0.32	0.35	0.28	2	1.74	0.41
<b>ICI 2</b>	0.40	0.24	0.42	0.41	0.36	0.37	2	1.33	0.51
<b>ICF 1</b>	1.69	1.48	1.65	1.32	1.76	1.23	2	1.20	0.54
<b>ICF 2</b>	1.93	1.33	2.28	1.71	1.87	0.82	2	0.37	0.82
<b>LICI</b>	0.80	0.90	1.56	2.75	1.31	2.06	2	1.53	0.46

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 9.** Orta şiddette ve şiddetli hastalığı olan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının, sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “Tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak karşılaştırılması

	Orta Düzeyde Hastalık [CGI ≤ 4] (n = 11)		Şiddetli Hastalık [CGI > 4] (n = 20)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	46.6	7.1	53.6	9.8	53.0	9.5	2	2.28	0.11
<b>MUP k</b>	0.96	0.28	0.87	0.38	0.85	0.33	2	0.37	0.69

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 10.** Orta şiddette ve şiddetli hastalığı olan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının, sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “Kruskal Wallis testi” kullanılarak karşılaştırılması

	Orta Düzeyde Hastalık [CGI ≤ 4] (n = 11)		Şiddetli Hastalık [CGI > 4] (n = 20)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.46	0.42	0.36	0.33	0.35	0.28	2	0.31	0.85
<b>ICI 2</b>	0.32	0.21	0.46	0.38	0.36	0.37	2	2.23	0.32
<b>ICF 1</b>	1.80	1.74	1.59	1.19	1.76	1.23	2	1.20	0.54
<b>ICF 2</b>	2.02	1.50	2.16	1.58	1.87	0.82	2	0.15	0.92
<b>LICI</b>	0.54	0.44	1.55	2.51	1.31	2.06	2	3.01	0.22

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 11.** Hasta grubunun hastalık süresi göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Hastalık Süresi < 10 yıl (n = 11)		Hastalık Süresi > 10 yıl (n = 21)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	53.0	7.4	50.0	10.4	53.0	9.5	2	0.60	0.55
<b>MUP k</b>	0.98	0.41	0.86	0.31	0.85	0.33	2	0.60	0.55

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 12.** Hasta grubunun hastalık süresi göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Hastalık Süresi < 10 yıl (n = 11)		Hastalık Süresi > 10 yıl (n = 21)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.27	0.29	0.47	0.38	0.35	0.28	2	2.86	0.23
<b>ICI 2</b>	0.28	0.22	0.48	0.37	0.36	0.37	2	4.57	0.10
<b>ICF 1</b>	1.04	0.48	2.01	1.59	1.76	1.23	2	6.58	0.03*
<b>ICF 2</b>	1.40	0.79	2.50	1.70	1.87	0.82	2	5.98	0.05
<b>LICI</b>	0.66	0.57	1.49	2.52	1.31	2.06	2	1.83	0.39

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]



**Tablo 13.** Hasta grubunun hastalık başlangıç yaşı göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Başlangıç Yaşı < 18 (n = 13)		Başlangıç Yaşı > 18 (n = 18)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	49.6	7.1	52.2	10.9	53.0	9.5	2	0.52	0.59
<b>MUP k</b>	0.87	0.29	0.92	0.39	0.85	0.33	2	0.25	0.77

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 14.** Hasta grubunun hastalık başlangıç yaşı göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Başlangıç Yaşı < 18 (n = 13)		Başlangıç Yaşı > 18 (n = 18)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.48	0.36	0.33	0.36	0.35	0.28	2	2.26	0.32
<b>ICI 2</b>	0.43	0.24	0.40	0.39	0.36	0.37	2	2.25	0.32
<b>ICF 1</b>	1.61	1.32	1.71	1.46	1.76	1.23	2	1.31	0.51
<b>ICF 2</b>	1.98	1.56	2.20	1.54	1.87	0.82	2	0.58	0.74
<b>LICI</b>	1.96	2.99	0.64	0.70	1.31	2.06	2	5.17	0.75

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 15.** Hasta grubunun hastalık gidiş göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Epizodik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 4)		Kronik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 27)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	49.2	6.3	51.4	9.9	53.0	9.5	2	0.32	0.72
<b>MUP k</b>	0.81	0.20	0.91	0.36	0.85	0.33	2	0.31	0.72

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 16.** Hasta grubunun hastalık gidiş göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Epizodik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 4)		Kronik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 27)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.27	0.18	0.42	0.38	0.35	0.28	2	0.27	0.87
<b>ICI 2</b>	0.26	0.23	0.43	0.34	0.36	0.37	2	2.35	0.30
<b>ICF 1</b>	1.59	0.46	1.68	1.47	1.76	1.23	2	1.82	0.40
<b>ICF 2</b>	1.70	0.81	2.17	1.61	1.87	0.82	2	0.10	0.95
<b>LICI</b>	1.17	1.42	1.20	2.17	1.31	2.06	2	1.01	0.60

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 17.** Hasta grubunun hastalık alt tipi (kontaminasyon ve diğerleri) göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Alt Tip (Kontaminasyon) (n = 21)		Alt Tip (Diğer) (n = 10)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	50.5	8.9	52.3	10.3	53.0	9.5	2	0.34	0.70
<b>MUP k</b>	0.93	0.39	0.84	0.25	0.85	0.33	2	0.38	0.68

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 18.** Hasta grubunun hastalık alt tipi (kontaminasyon ve diğerleri) göz önüne alınarak oluşturulan gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI ortalamalarının sağlıklı kontrol grubunun ortalamalarıyla “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Alt Tip (Kontaminasyon) (n = 21)		Alt Tip (Diğer) (n = 10)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.38	0.34	0.43	0.42	0.35	0.28	2	0.21	0.89
<b>ICI 2</b>	0.43	0.37	0.36	0.24	0.36	0.37	2	1.33	0.51
<b>ICF 1</b>	1.44	1.11	2.15	1.79	1.76	1.23	2	3.41	0.18
<b>ICF 2</b>	1.84	1.31	2.68	1.85	1.87	0.82	2	1.99	0.36
<b>LICI</b>	1.36	2.46	0.85	0.84	1.31	2.06	2	1.01	0.60

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1 (SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 19.** Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu (OKSB) olan ve olmayan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının, sağlıklı kontrollerin değer ortalamaları ile “tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak karşılaştırılması

	OKSB olan Hasta (n = 15)		OKSB olmayan Hasta (n = 16)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	51.0	10.4	51.2	8.6	53.0	9.5	2	0.24	0.78
<b>MUP k</b>	0.88	0.31	0.92	0.40	0.85	0.33	2	0.20	0.81

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP (kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 20.** Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu (OKSB) olan ve olmayan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının, sağlıklı kontrollerin değer ortalamaları ile “Kruskal Wallis testi” kullanılarak karşılaştırılması

	OKSB olan Hasta (n = 17)		OKSB olmayan Hasta (n = 14)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.47	0.36	0.31	0.35	0.35	0.28	2	2.38	0.30
<b>ICI 2</b>	0.42	0.40	0.40	0.24	0.36	0.37	2	1.40	0.49
<b>ICF 1</b>	1.59	1.44	1.75	1.35	1.76	1.23	2	1.34	0.51
<b>ICF 2</b>	2.25	1.57	1.93	1.51	1.87	0.82	2	0.81	0.66
<b>LICI</b>	1.06	0.92	1.36	2.97	1.31	2.06	2	2.75	0.25

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2 msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3 msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10 msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15 msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

### C) HASTA ALT GRUPLARININ KENDİ İÇİNDE KARŞILAŞTIRMASI:

Hasta grubunun kendi içinde ilaç kullanımlarına, komorbiditenin olup olmamasına, hastalık süresine, hastalık başlangıç yaşına, hastalık şiddetine, hastalık gidişine ve OKSB olup olmamasına göre alt gruplara ayrılmıştır. Bu gruplandırmalarda hastalar ilaç kullanımı açısından, ilaçsız, sadece Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SRI; SSRI veya Klomipramin) kullanımı ve kombine ilaç kullanımı şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastalar komorbidite açısından, güncel ek eksen 1 bozukluğu olmayanlar, güncel major depresyonu olanlar ve güncel ek herhangi bir eksen 1 bozukluğu olanlar biçiminde gruplara ayrılmışlardır. Hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık şiddeti ve OKSB geçmişi olup olmamasına göre yapılan gruplandırmalar ise, yine bir önceki karşılaştırma bölümünde bahsedilen esaslara göre yapılmıştır. Hasta alt grupları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar Tablo 21 – 38’de gösterilmiştir.

Bu hasta alt gruplarının elektrofizyolojik karşılaştırmalarında kısaca şu bulgular saptanmıştır: RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının karşılaştırmasında, hasta grupları arasında sadece güncel komorbiditenin olup olmaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamaları bu üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Bu karşılaştırmada parametrik bir test olan “Tek yönlü ANOVA testi” kullanılmıştır. İstatistiksel farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için yapılan Tukey Alt Testinin sonuçlarına göre bu fark, depresyonu olan alt grup ile komorbiditesi olmayan alt grup arasındaki farktan kaynaklandığı görülmektedir [RMT için  $p = 0.30$ ; MUP (kontrol) için  $p = 0.39$ ]. Bu durumda güncel major depresyonu olan hastaların RMT değer ortalamaları diğer iki gruptan anlamlı biçimde daha yüksek, MUP (kontrol) ortalamaları ise anlamlı biçimde daha düşük saptanmıştır (Tablo 23).

Sadece RMT değer ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık, aynı zamanda hastalık şiddetin göre yapılan alt gruplar arasında da saptanmıştır. Bu durumda ise, hastalık şiddeti düşük – orta düzeyde olan ( $CGI \leq 4$ ) hastalardan oluşan alt grubun RMT ortalamasının, şiddetli hastalığı olan ( $CGI > 4$ ) hastaların oluşturduğu alt grubun RMT ortalamasından anlamlı biçimde daha düşük ( $p < 0.05$ ) olduğu saptanmıştır (Tablo 33).

Diğer elektrofizyolojik ölçümlerden SICI (ICI1 ve ICI2) değer ortalamaları açısından, karşılaştırılan hasta alt gruplarının hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ICF (ICF1 ve ICF2) ve LICI değerlerinin ortalamaları, bazı alt gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir.

Kullanılan ilaçlar açısından oluşturulan alt gruplarda, ilaçsız, SRI tedavisi alan ve kombinasyon tedavisi alan gruplar ICF1 ve ICF2 değer ortalamaları açısından anlamlı farklılık göstermektedir ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasındaki fark için ortalama rank değerlerine bakıldığında bu değerler, ilaçsız grup için 12.2 (ICF1) ve 10.1 (ICF2), SRI grubu için 13.2 (ICF1) ve 14.9 (ICF2), kombinasyon grubu için 22.4 (ICF1) ve 21.6 (ICF2) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, kombinasyon tedavisi alan grubun ICF1 ve ICF2 değerleri, diğer iki gruba göre anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 22).

İlaç ve komorbiditenin elektrofizyolojik etkilerini araştırmak amacıyla, ilaç kullanımı olan hastalar, komorbiditesi olmayan, depresyon komorbiditesi olan ve diğer eksen 1 komorbiditesi olan olarak üç alt grupta daha incelenmiştir. Bu gruplar arasında sadece RMT değer ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Tukey alt testi değerlendirmesine göre, bu farklılık depresyonu olan ilaçlı grup ile, diğer iki ilaçlı grup arasında mevcuttur. Yani depresyonu olan ilaçlı grubun RMT değer ortalaması, diğer iki grubun ortalamasından anlamlı biçimde yüksek ( $p < 0.05$ ) saptanmıştır (Tablo 25).

ICF değerleri için anlamlı istatistiksel farklılık aynı zamanda hastalık süresi açısından yapılan alt gruplar arasında da saptanmıştır (Tablo 30). Hastalık süresinin 10 yıldan fazla olduğu alt grupta, 10 yıldan az olan gruba göre hem ICF1 hem de ICF2 değerleri istatistiksel açıdan anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

İlaç kullanımına ve hastalık süresine oluşturulan alt gruplar dışında kalan diğer alt gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ICF (ICF1 ve ICF2) değer ortalamalarında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

LICI değer ortalamalarının alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında, hastalık başlangıç yaşına göre oluşturulan iki alt grup hariç, diğer alt gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak LICI değer ortalamaları, hastalık başlangıcının 18 yaştan küçük olan alt grupta, 18 yaştan büyük olan alt gruptan anlamlı biçimde daha yüksek ( $p < 0.05$ ) saptanmıştır (Tablo 32).

**Tablo 21.** İlaç kullanan hastalar arasında SRI (Sreotonin Gerialım İnhibitörü) ve kombinasyon tedavisi alan hasta alt gruplarıyla, ilaçsız hasta alt grubunun RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin “Bağımsız gruplar arasında t testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	İlaçsız Hastalar (n = 7)		SRI Tedavisi Alan Hastalar (n = 14)		Kombinasyon Tedavisi Alan Hastalar (n = 10)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	53.2	15.3	50.3	6.4	50.7	8.7	2	0.22	0.80
<b>MUP k</b>	0.95	0.26	0.97	0.34	0.77	0.40	2	1.00	0.37

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyarın olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 22.** İlaç kullanan hastalar arasında SRI (Sreotonin Gerialım İnhibitörü) ve kombinasyon tedavisi alan hasta alt gruplarıyla, ilaçsız hasta alt grubunun ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin “Kruskal Wallis Testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	İlaçsız Hastalar (n = 7)		SRI Tedavisi Alan Hastalar (n = 14)		Kombinasyon Tedavisi Alan Hastalar (n = 10)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.39	0.28	0.36	0.28	0.46	0.51	2	0.32	0.85
<b>ICI 2</b>	0.33	0.15	0.34	0.27	0.56	0.46	2	1.94	0.37
<b>ICF 1</b>	1.18	0.56	1.19	0.39	2.67	2.07	2	7.37	0.02*
<b>ICF 2</b>	1.22	0.29	2.01	1.52	2.87	1.76	2	6.89	0.03*
<b>LICI</b>	0.74	0.50	1.91	2.91	0.50	0.69	2	4.31	0.11

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 23.** Hasta alt gruplarında, komorbid depresyonu olan, komorbid diğer hastalığı olan ve komorbid hastalığı olmayan grupların RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin “Bağımsız gruplarda t testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Komorbiditesiz Hastalar (n = 15)		Depresyonu Olan Hastalar (n = 10)		Diğer Komorbiditesi Olan Hastalar (n = 6)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	48.2	8.5	57.7	9.5	47.5	6.7	2	4.33	0.02*
<b>MUP k</b>	1.04	0.32	0.70	0.33	0.87	0.31	2	3.36	0.04*

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 24.** Hasta alt gruplarında, komorbid depresyonu olan, komorbid diğer hastalığı olan ve komorbid hastalığı olmayan grupların ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Komorbiditesiz Hastalar (n = 15)		Depresyonu Olan Hastalar (n = 10)		Diğer Komorbiditesi Olan Hastalar (n = 6)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.49	0.39	0.32	0.36	0.29	0.25	2	1.55	0.46
<b>ICI 2</b>	0.40	0.24	0.42	0.52	0.43	0.15	2	1.10	0.57
<b>ICF 1</b>	1.69	1.48	1.84	1.51	1.32	0.99	2	2.41	0.29
<b>ICF 2</b>	1.93	1.33	2.73	1.95	1.53	0.93	2	2.36	0.30
<b>LICI</b>	0.80	0.90	0.86	0.81	2.74	4.34	2	1.18	0.55

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]



**Tablo 25.** İlaç kullanan hasta alt grupları arasında, komorbiditesi olmayan, komorbid depresyonu olan ve diğer eksen 1 komorbiditesi olan grupların RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamalarının “Tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak karşılaştırması

	Komorbiditesiz İlaçlı Hastalar (n = 10)		Depresyonu Olan İlaçlı Hastalar (n = 9)		Diğer Komorbiditesi Olan İlaçlı Hastalar (n = 5)		df	F	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT</b>	48.0	5.9	55.4	6.6	46.6	7.1	2	4.27	0.02*
<b>MUP k</b>	1.04	0.36	0.71	0.35	0.89	0.35	2	1.98	0.16

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyarın olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 26.** İlaç kullanan hasta alt grupları arasında, komorbiditesi olmayan, komorbid depresyonu olan ve diğer eksen 1 komorbiditesi olan grupların ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamalarının “Kruskal Wallis testi” kullanılarak karşılaştırması

	Komorbiditesiz İlaçlı Hastalar (n = 10)		Depresyonu Olan İlaçlı Hastalar (n = 9)		Diğer Komorbiditesi Olan İlaçlı Hastalar (n = 5)		df	$\chi^2$	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI 1</b>	0.51	0.43	0.31	0.39	0.31	0.28	2	1.11	0.57
<b>ICI 2</b>	0.42	0.29	0.45	0.54	0.42	0.17	2	0.39	0.82
<b>ICF 1</b>	1.86	1.74	1.95	1.55	1.43	1.06	2	2.05	0.35
<b>ICF 2</b>	2.25	1.54	2.91	1.98	1.62	1.01	2	1.94	0.37
<b>LICI</b>	0.94	1.06	0.79	0.83	3.07	4.76	2	0.96	0.61

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 27.** Hastalar arasında kontaminasyon alt tipi olanların, diğer alt tiplerin (kuşku-kontrol ve tabu düşünceler) RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin “Bağımsız gruplar arasında t testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Alt Tip (Kontaminasyon) (n = 21)		Alt Tip (Diğer) (n = 10)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT (%)</b>	50.5	8.9	52.3	10.9	29	-0.46	0.64
<b>MUP(kontrol)</b>	0.93	0.39	0.84	0.25	29	0.66	0.51

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 28.** Hastalar arasında kontaminasyon alt tipi olanların, diğer alt tiplerin (kuşku-kontrol ve tabu düşünceler) ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin “Mann – Whitney U testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Alt Tip (Kontaminasyon) (n = 21)		Alt Tip (Diğer) (n = 10)		Z	U	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI1</b>	0.38	0.34	0.43	0.42	-0.59	91.0	0.57
<b>ICI2</b>	0.43	0.37	0.36	0.24	-0.46	94.0	0.66
<b>ICF1</b>	1.44	1.11	2.15	1.79	-1.39	72.0	0.17
<b>ICF2</b>	1.84	1.31	2.68	1.85	-1.39	72.0	0.17
<b>LICI</b>	1.36	2.46	0.85	0.64	-0.33	97.0	0.75

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 29.** RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin hastalık süresi göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında “Bağımsız gruplar arasında t testi” ile karşılaştırması

	Hastalık Süresi < 10 yıl (n = 11)		Hastalık Süresi > 10 yıl (n = 21)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT (%)</b>	53.0	7.4	50.0	10.4	29	0.84	0.40
<b>MUP(kontrol)</b>	0.98	0.41	0.86	0.31	29	0.93	0.35

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 30.** ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin hastalık süresi göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında “Mann – Whitney U testi” ile karşılaştırması

	Hastalık Süresi < 10 yıl (n = 11)		Hastalık Süresi > 10 yıl (n = 21)		Z	U	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI1</b>	0.27	0.29	0.47	0.38	-1.61	71.0	0.11
<b>ICI2</b>	0.28	0.22	0.48	0.37	-1.89	64.0	0.60
<b>ICF1</b>	1.04	0.48	2.01	1.59	-2.35	53.0	0.01*
<b>ICF2</b>	1.40	0.79	2.50	1.70	-2.27	55.0	0.02*
<b>LICI</b>	0.66	0.57	1.49	2.52	-0.78	91.0	0.45

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 31.** RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin başlangıç yaşı göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında “Bağımsız gruplar arasında t testi” ile karşılaştırması

	Başlangıç Yaşı < 18 (n = 13)		Başlangıç Yaşı > 18 (n = 18)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT (%)</b>	49.6	7.1	52.2	10.9	29	-0.74	0.46
<b>MUP(kontrol)</b>	0.87	0.29	0.92	0.39	29	-0.44	0.66

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 32.** ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin başlangıç yaşı göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında “Mann – Whitney U testi” ile karşılaştırması

	Başlangıç Yaşı < 18 (n = 13)		Başlangıç Yaşı > 18 (n = 18)		Z	U	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI1</b>	0.48	0.36	0.33	0.36	-1.52	79.0	0.12
<b>ICI2</b>	0.43	0.24	0.40	0.39	-1.08	90.0	0.28
<b>ICF1</b>	1.61	1.31	1.71	1.46	-0.32	109.0	0.74
<b>ICF2</b>	1.98	1.56	2.20	1.54	-0.76	98.0	0.44
<b>LICI</b>	1.96	2.99	0.64	0.70	-2.04	66.0	0.04*

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 33.** RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin hastalık şiddeti göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında “Bağımsız gruplar arasında t testi” ile karşılaştırması

	Orta Düzeyde Hastalık [CGI ≤ 4] (n = 11 )		Şiddetli Hastalık [CGI > 4] (n = 20)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT (%)</b>	46.6	7.1	53.6	9.8	29	-2.05	0.04*
<b>MUP(kontrol)</b>	0.96	0.28	0.87	0.38	29	0.64	0.52

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyararı olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 34.** ICI1, ICI2, ICF1, ICF2, ve LICI değerlerinin hastalık şiddeti göz önüne alınarak yapılan hasta alt gruplarında “Mann – Whitney U testi” ile karşılaştırması

	Orta Düzeyde Hastalık [CGI ≤ 4] (n = 11 )		Şiddetli Hastalık [CGI > 4] (n = 20)		Z	U	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI1</b>	0.46	0.42	0.36	0.33	-0.57	96.0	0.56
<b>ICI2</b>	0.32	0.21	0.46	0.38	-1.11	83.0	0.26
<b>ICF1</b>	1.80	1.74	1.59	1.19	-0.00	110.0	1.00
<b>ICF2</b>	2.02	1.50	2.16	1.58	-0.37	101.0	0.71
<b>LICI</b>	0.54	0.44	1.55	2.51	-1.32	78.0	0.18

[ICI1: Kısa süreli İnttrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İnttrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İnttrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İnttrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İnttrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 35.** RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin, OKSB (Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu) geçmişi olan hasta alt grupları arasında “Bağımsız gruplar arasında t testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	OKSB Olan Hastalar (n = 17)		OKSB Olmayan Hastalar (n = 14)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>RMT (%)</b>	51.0	10.4	51.2	8.6	29	-0.82	0.93
<b>MUP(kontrol)</b>	0.88	0.31	0.31	0.40	29	-0.33	0.74

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 36.** ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin, OKSB (Obsesif – Kompulsif Spektrum Bozukluğu) geçmişi olan hasta alt grupları arasında “Mann – Whitney U testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	OKSB Olan Hastalar (n = 17)		OKSB Olmayan Hastalar (n = 14)		Z	U	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
<b>ICI1</b>	0.47	0.36	0.31	0.35	-1.50	81.0	0.13
<b>ICI2</b>	0.42	0.40	0.40	0.24	-0.27	112.0	0.78
<b>ICF1</b>	1.59	1.44	1.75	1.35	-0.31	111.0	0.75
<b>ICF2</b>	2.25	1.57	1.93	1.51	-0.83	98.0	0.40
<b>LICI</b>	1.06	0.92	1.36	2.97	-1.19	89.0	0.23

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 37.** RMT ve MUP (kontrol) değerlerinin hastalık gidişi göz önüne alınarak (epizodik ve kronik) yapılan hasta alt grupları arasında “Bağımsız gruplar arasında t testi” ile karşılaştırması

	Epizodik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 4)		Kronik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 27)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
RMT (%)	49.2	6.3	51.4	9.9	29	0.41	0.67
MUP(kontrol)	0.81	0.20	0.91	0.36	29	0.56	0.57

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 38.** ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değerlerinin hastalık gidişi göz önüne alınarak (epizodik ve kronik) yapılan hasta alt grupları arasında “Mann – Whitney U testi” ile karşılaştırması

	Epizodik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 4)		Kronik Gidiş Gösteren Hastalar (n = 27)		Z	U	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
ICI1	0.27	0.18	0.42	0.38	-0.53	45.0	0.59
ICI2	0.26	0.23	0.43	0.34	-1.00	37.0	0.31
ICF1	1.59	0.46	1.68	1.47	-0.94	38.0	0.34
ICF2	1.70	0.81	2.17	1.61	-0.29	49.0	0.76
LICI	1.17	1.42	1.20	2.17	-0.17	51.0	0.86

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

## **D) HASTA ALT GRUPLARI VE SAĞLIKLI KONTROLLER ARASINDA YAPILAN ÇOKLU KARŞILAŞTIRMALAR:**

Daha önceki bölümde bahsedilen hasta alt gruplarının sağlıklı kontrollerle yapılan çoklu karşılaştırmaları Tablo 39 - 42'ta gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerin hasta alt gruplarıyla yapılan çoklu karşılaştırmalarında kısaca şu bulgular saptanmıştır:

RMT değer ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık, sadece komorbidite alt gruplarıyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmasında saptanmıştır (Tablo 39). Tek yönlü ANOVA testi ve Tukey alt testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada komorbid depresyonu olan hastaların RMT değer ortalamaları, komorbiditesi olmayan gruptan anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Ancak bu farklılık depresyonu olan grup ile ne sağlıklı kontrol grubu, ne de diğer komorbid hastalığı olan grup arasında gözlenmemiştir.

ICF1 ve ICF2 değer ortalamaları açısından, ilaç kullanımı göz önüne alınarak oluşturulan alt gruplarla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 42). Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada, grupların hangisinin farklılığa neden olduğunu anlamak için grupların rank ortalamaları değerlendirilmiştir. Buna göre ICF1 için ortalama rank değerleri kontrol grubu için 29.2, SRI grubu için 18.8, ilaçsız grup için 19.5 ve kombinasyon alt grubu için 35.8 olarak saptanmıştır. ICF2 için rank ortalamaları, kontrol grubu için 26.9, SRI grubu için 15.4, ilaçsız grup için 24.7 ve kombinasyon grubu için 35.7 olarak saptanmıştır. Buna göre ICF1 değer ortalaması kombinasyon tedavi alt grubunda SRI kullanan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek ve ilaçsız gruba göre anlamlı düzeye yakın oranda yüksek ( $p < 0.05$ ) saptanmıştır. ICF2 değer ortalamaları kombinasyon tedavisi alan grupta, ilaçsız gruba göre anlamlı biçimde yüksek ( $p < 0.05$ ) olarak saptanmıştır.



**Tablo 39.** Hastalık komorbiditesi göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının “Tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Komorbidite siz Hastalar (n = 15)		Komorbid Depresyonu Olan Hastalar (n = 10)		Komorbid Diğer Hastalığı Olan Hastalar (n = 6)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
<b>RMT</b>	48.2	8.5	57.7	9.5	47.5	6.7	53.0	9.5	3	2.82	0.04*
<b>MUP k</b>	0.49	0.39	0.70	0.33	0.87	0.31	0.85	0.33	3	2.29	0.09

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 40.** Hastalık komorbiditesi göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	Komorbiditesi Olmayan Hastalar (n = 15)		Komorbid Depresyonu Olan Hastalar (n = 10)		Komorbid Diğer Hastalığı Olan Hastalar (n = 6)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
<b>ICI1</b>	0.49	0.39	0.32	0.36	0.29	0.25	0.35	0.28	3	1.88	0.59
<b>ICI2</b>	0.40	0.24	0.42	0.52	0.43	0.15	0.36	0.37	3	2.82	0.42
<b>ICF1</b>	1.69	1.48	1.84	1.51	1.32	0.99	1.76	1.23	3	3.02	0.38
<b>ICF2</b>	1.93	1.33	2.73	1.95	1.53	0.93	1.87	0.82	3	2.26	0.51
<b>LICI</b>	0.80	0.90	0.86	0.81	2.74	4.34	1.31	2.06	3	2.21	0.52

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

**Tablo 41.** İlaç kullanımı göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının RMT ve MUP (kontrol) değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının “Tek yönlü ANOVA testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	İlaçsız Hastalar (n = 7)		SRI Tedavisi Alan Hastalar (n = 14)		Kombinasyon Tedavisi Alan Hastalar (n = 10)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	F	p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
<b>RMT</b>	53.2	15.3	50.3	6.4	50.7	8.7	53.0	9.5	3	0.31	0.81
<b>MUP k</b>	0.95	0.26	0.97	0.34	0.77	0.40	0.85	0.33	3	0.79	0.50

[RMT (%): İstirahat Motor Eşik (%), MUP(kontrol): koşullu uyaran olmaksızın ölçülen ve 10 ölçümün en az beşinde 1 mV değerinde olan Motor Uyarılmış Potansiyel]

**Tablo 42.** İlaç kullanımı göz önüne alınarak oluşturulan hasta alt gruplarının ICI1, ICI2, ICF1, ICF2 ve LICI değer ortalamaları ile sağlıklı kontrol grubu değer ortalamalarının “Kruskal Wallis testi” kullanılarak yapılan karşılaştırması

	İlaçsız Hastalar (n = 7)		SRI Tedavisi Alan Hastalar (n = 14)		Kombinasyon Tedavisi Alan Hastalar (n = 10)		Sağlıklı Kontrol (n = 21)		df	$\chi^2$	p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD			
<b>ICI1</b>	0.39	0.29	0.36	0.28	0.46	0.51	0.35	0.28	3	0.32	0.95
<b>ICI2</b>	0.33	0.15	0.34	0.27	0.56	0.46	0.36	0.37	3	3.06	0.38
<b>ICF1</b>	1.18	0.56	1.19	0.39	2.67	2.07	1.76	1.23	3	9.24	0.02*
<b>ICF2</b>	1.22	0.29	2.01	1.52	2.87	1.76	1.87	0.82	3	7.62	0.05*
<b>LICI</b>	0.74	0.50	1.91	2.91	0.50	0.69	1.31	2.06	3	6.14	0.10

[ICI1: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 1(SICI 2msn / MUP kontrol); ICI 2: Kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon 2 (SICI 3msn / MUP kontrol); ICF 1: İntrakortikal Fasilitasyon 1 (ICF 10msn / MUP kontrol); ICF 2: İntrakortikal Fasilitasyon 2 (ICF 15msn / MUP kontrol); LICI: Uzun süreli İntrakortikal İnhibisyon (LICI ölçümü 1. MUP / 2. MUP)]

## VI. TARTIŞMA

Günümüze kadar OKB ile ilgili yapılan eksitabilite çalışmalarına bakıldığında, bu çalışma yayımlanmış çalışmalar arasında örneklem büyüklüğü en geniş olanıdır. Aslında, yalnızca OKB'si olan hastalar ile ilgili günümüze kadar yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır (55). Diğer çalışmalar daha çok Tourette Sendromu ve/veya ADHD'ye eşlik eden OKB hastalarının alındığı çalışmalardır (57, 61). Birincil olarak OKB ile ilgili tek eksitabilite çalışmasına, 16 hasta ve 11 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Tourette Sendromu ile ilgili olan diğer eksitabilite çalışmalarına ise 8 – 36 arasında değişen sayılarda hasta alınmıştır. Bunlar arasında 36 hasta alan çalışmanın kontrol grubu yoktur. Diğerleri ise genellikle 20 civarı hasta ile yapılmış çalışmalardır. Bu nedenle, bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, hasta sayısının görece yüksek olmasıdır.

Çalışmaya katılan hastalar ve sağlıklı kontroller yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir farklılık göstermemektedir (yaş için  $p = 0.41$ ; cinsiyet için  $p = 0.50$ ). Ancak, hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun eğitim düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı ( $p = 0.01$ ). Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmelerine önem verilmiş, ancak iki grubun eğitim düzeylerini eşleştirmek mümkün olmamıştır. Bu durumun, eğitim düzeyi yüksek olanların elektrofizyolojik incelemeyi kabul etmelerinin daha kolay olmasından kaynaklanması da mümkündür. Ancak eğitim düzeyi ve elektrofizyolojik ölçümler arasında bir korelasyon olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Hasta grubu içinde ortalama hastalık süresi 14.3 yıl ( $SD = 9.5$ ) ve hastalık başlangıç yaşı 20.8 ( $SD = 8.0$ ) olarak saptanmıştır.

Hastaların hastalıklarıyla ilgili ölçekleri değerlendirildiğinde [Y-BOCS (obsesyon alt ölçeği), Y-BOCS (kompulsiyon alt ölçeği), Y-BOCS (toplam), GAS (obsesyon), GAS (kompulsiyon), HAM-D 17 ve HAM-D 21, BDE, GAS (depresyon), HAM-A, GAS (anksiyete) ve CGI (şiddet)], hasta grubu sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puanlara sahipti ( $p < 0.001$ ). Tüm bu ölçek ortalama puanlarının sağlıklı gruplardan farklı olması karşılaştırılabilir bir kontrol grubu elde edildiğinin bir göstergesidir. Hastaların ortalama Y-BOCS (toplam) puanları 27.4 ( $SD = 6.2$ ) ve HAM-D 21 (toplam) puanları ortalama 14.6 ( $SD = 7.0$ ) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, hastaların çoğunun yapılan diğer elektrofizyolojik çalışmalara göre daha şiddetli psikiyatrik bozukluğu olduğunu göstermektedir. Greenberg ve arkadaşlarının çalışmasında (2000) Y-BOCS (toplam) puanları 16 ve üzerinde olan “en az orta derecede” OKB hastaları alınmış, ancak ne OKB şiddetini

gösteren Y-BOSC (toplam) ortalama puanları, ne de hastalık şiddetini gösteren CGI puanları söz konusu makalede belirtilmemiştir (55). Komorbid Tourette Sendromu'na eşlik eden OKB hastalarının bulunduğu çalışmalarda OKB'nin hastalık şiddeti orta veya az şiddettedir. Bu çalışmada ise hastalık şiddeti, komorbidite ve ilaç kullanımı açısından daha geniş bir örneklem kullanılmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların en az 20'sinde ( % 64.5) şiddetli hastalık (CGI > 4) bulunmaktadır. Bu hastalar, hem dirençli OKB tanılı olan hastaları, hem de OKB'ye eşlik eden bir eksen I bozukluğu (özellikle güncel major depresyon) olan hastaları kapsamaktaydı. Diğer çalışmalarda, biri hariç, ya komorbiditeden hiç söz edilmemiş ya da hastaların sadece OKB, ADHD ve depresyonu ayırtmaya yönelik klinik görüşmeler yapıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar arasında sadece Gilbert ve arkadaşlarının çalışmasında diğer eksen I hastalığı olan katılımcılar dışlanmıştır (59).

Çalışmamızda, hasta ve sağlıklı kontrollerin elektrofizyolojik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Günümüze dek yayımlanan diğer çalışmalar değerlendirildiğinde, birincil olarak OKB hastalarının elektrofizyolojik ölçümlerini değerlendiren bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hastaların 2 ve 5 msn düzeyinde ölçülen intrakortikal inhibisyonları (ICI) ile istirahat motor eşik (RMT) ve aktif motor eşik (AMT) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer çalışmalarda ise, özellikle SICI (intrakortikal inhibisyon)'da azalma saptanmıştır. RMT ve AMT değerleri ise değişik çalışmalarda farklı bulunmuştur. Yani, RMT ve AMT değerlerini hastalarda sağlıklı kontrollerden farklı bulmayan çalışmalar olduğu gibi, farklılık bulan çalışmalar da vardır. Ziemann ve arkadaşlarını çalışmasında (57), RMT ve AMT değer ortalamaları sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamasına rağmen, Orth ve arkadaşlarının çalışmasında (61) bu oranlar hastalar arasında daha yüksek bulunmuştur. Aslında bu iki çalışma karşılaştırıldığında, birinin sadece OKB + tik bozukluğu olan hasta ve sağlıklı kontrolleri, diğerinin ise özellikle Tourette Sendromu olan/olmayan OKB hastalarını değerlendirdiği görülmektedir. Bu durumda herhangi bir güncel tik bozukluğu olan hastaların motor eşik ve inhibitör mekanizmalardaki saptanan bozukluklarının, OKB hastalarından daha güçlü olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda ise RMT değerleri okb hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık göstermedi. Bu durum Ziemann ve ark'nın yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur; bu çalışmada ayrıca elektrofizyolojik değerler arasında saptanan bu anlamlı farklılığın, kullanılan ilaçlardan bağımsız olduğu öne sürülmüştür (57). Ancak bu çalışmaya katılan hastalar kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirildiğinde hastaların yedisinin sadece SRI (Fluoksetin), ikisinin kombinasyon tedavisi (fluoksetin + gabapentin) ve yedisinin de ilaç kullanımı olmayan hastalar oluşturmaktadır. Yani çalışmaya katılan

hastaların % 12,5'inin GABA – A düzeylerini etkileyen ilaç kullanımı olan hastalar olduğu anlaşılmaktadır. Psikoaktif ilaçlar ve ekstabillite ilişkisini değerlendiren güncel çalışmalara bakıldığında (52), SICI, ICF ve motor eşik (hem aktif hem de istirahat) gibi ölçümlerin, GABA'dan etkilendiği görülmektedir. Dolayısıyla bu durum, bu çalışmanın sonuçlarını yorumlarken mutlaka göz önünde tutulması gereken bir etkidir (55). Diğer yandan bu çalışmaya alınan OKB hastalarının komorbid eksen I hastalığı olup olmadığından bahsedilmemiştir. Sadece uzaman bir psikiyatristin SCID (Structured Clinical Interview for Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders) uygulandığından ve bu görüşmeye ek olarak Yale Global Tic Severity Rating Scale (YGTSS)'den ilgili maddelerin eklendiğinden ve buna göre çalışmaya alınan hastalarda OKB / Tik olup olmadığının belirlendiği vurgulanmıştır. Bu durum çalışmaya dâhil edilen hastaların komorbidite durumlarının gözden kaçmasına neden olmuş olabilir. Çünkü OKB ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında, hastaların % 54 – 66'nda yaşam boyu, % 20.7 – 22'sinde ise güncel major depresyon, % 0 – 12'sinde yaşam boyu, % 1 – 23'ünde ise güncel herhangi bir anksiyete bozukluğunun eşlik ettiği bildirilmektedir (17). Bu nedenle yapılan diğer çalışmalarda komorbidite durumu göz önüne alınmamış olabilir. Diğer bir ayrılık da, bu çalışmaya katılan 5 hastanın (% 31.2) komorbid tik bozukluğu, yani komorbid bir nörolojik hastalığının olmasıdır. Her ne kadar, sadece OKB'si olan hastalara kıyasla çok daha belirgin elektrofizyolojik farklılıklar sergilemiş olsalar da, bu hastalarda da OKB'nin bulunması ve yalnızca OKB'si olup, ek bir tik bozukluğu olmayan hastaların sayısı göz önüne alındığında, hasta örneklemini küçük olması da çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrollere, önceki çalışmalarda değerlendirilen aktif motor eşik (AMT) ve kortikal sessiz periyod (CSP) ölçümleri uygulanmamıştır. Buna karşılık, daha önceki çalışmalarda hiç değerlendirilmemiş olan LICI ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışmada hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında LICI değerleri açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Sadece OKB hasta alt gruplarında yapılan karşılaştırmalarda, LICI değerleri hastalığın 18 yaşından önce başlamış olduğu hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgu, hastalığın erken başlangıç gösterdiği OKB hastalarında, intrakortikal inhibisyonun azaldığını göstermektedir. LICI elektrofizyolojik açıdan sessiz periyod ile benzerlik gösteren bir parametredir. Bu durum her ne kadar sağlıklı kontrollerle anlamlı bir fark ortaya çıkmamış olsa da, en azından OKB ve komorbid TS olan hastaların CSP ölçümünde azalma saptayan diğer çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (57, 61).

Çalışmamızda ilaç kullanımını bir dışlama kriteri olarak kullanılmamış ve etik nedenlerden ötürü tedavisi alan hastaların ilaçları da kesilmemiştir. Dolayısıyla çalışmada hem ilaçsız, hem monoterapi (SSRI veya Klomipramin), hem de kombinasyon tedavisi alan hastalar bir arada bulunmaktaydı. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçların, elektrofizyolojik ölçümleri etkilemiş olması kuvvetle muhtemeldir. Bir gözden geçirme çalışmasında, özellikle benzodiazepin grubu ilaçların motor eşiği etkilememelerine rağmen MUP ve ICF ölçümle değerlerini düşürdüğü, SICI ve CSP değerlerini ise artırdığı gösterilmiştir (52). Benzodiazepin ve flumazenil'in eksitabilite ölçümlerini nasıl etkilediklerini değerlendiren bir diğer çalışmada, tek oral dozun kullanıldığı kontroller ve uzun süreli kullanımı olan anksiyete hastaları çalışmaya katılmıştır. Kontrol hastalarında MUP ve CSP'nin değişmediği, buna karşılık uzun süre beznodiazepin kullanan hastalarda ise MUP ve CSP değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir (72).

Bir başka çalışmada da, sitalopramın eksitabilite ölçümleri üzerine etkisi araştırılmış ve bu ilacın MT, CSP ve SICI değerlerinde yükselmeye (yani eksitabilitede azalmaya), ICF değerlerinde ise azalmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır. Bu değişimler, sitalopramın olasılıkla GABAerjik sistem üzerine olası bir etkisinden kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır (73). Bir gözden geçirmede, sitalopramın MT ve ICF değerlerini etkilemediği ama SICI değerlerinde bir artışa neden olduğu belirtilmiştir (52). Sitalopram ile yapılan bir diğer çalışmada ise 60 mg sitalopram alan ve genetik olarak serotonin transporter geninin promotor bölgesinin polimorfizminin farklı olduğu kişilerde eksitabilite ölçümleri değerlendirilmiş ve katılımcıların genetik varyasyonlarının, bu değerleri etkilediği gösterilmiştir (74). İlaçların eksitabilite üzerine olan etkilerini araştıran bir diğer çalışmada ise, klomipraminin eksitabilite üzerine etkileri araştırılmış ve ilacın MT'de artış, SICI'da artış ve ICF'de azalma gibi etkileri olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada depresyonu olan hastalara tek doz intravenöz klomipramin uygulanmıştır (75). Başka bir çalışmada ise ketiyapinin etkileri araştırılmış olup, ilacın MT, ICI ve ICF üzerine herhangi bir etki saptanmamış, ancak tek doz uygulamada CSP'de uzama saptanmıştır. Uzun süre kullanımda da CSP'de uzama olduğu ancak anlamlı düzeye ulaşmadığı belirtilmiştir (76). Tek doz (100 mg) Sertralin'in sağlıklı gönüllülerde eksitabilite üzerine olan etkilerini araştıran diğer bir çalışmada ise, ilacın hem eksitator hem de inhibitör mekanizmaları etkilediği, ancak SICI, MT, ICF gibi parametrelerde çok belirgin bir değişikliğe yol açmadığı belirtilmiştir (77). Diğer bir gözden geçirmede ise sertralinin MUP değerlerinde artışa, ICF değerlerinde ise azalmaya yol açtığı belirtilmiştir (52).

Çalışmamıza katılan hastaların ilaç kullanım durumlarına bakıldığında, sitalopram kullanan 4 hasta, sertralin alan 4 hasta, benzodiazepin kullanan 4 hasta, ketiyapin kullanan 1 hasta ve klomipramin kullanan 7 hasta bulunmaktaydı. İlaçların eksitabilite ölçümleri üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalara bakıldığında, çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ancak buna rağmen, çalışmamıza katılan ve ilaç kullanan hastaların (% 77.4) eksitabilite ölçümleri etkilenmiş olabilir. Çalışmamızda, hastalık süresinin uzun olduğu (> 10 yıl), hastalık başlangıç yaşının 18 yaştan küçük olduğu ve kombinasyon tedavisi alan OKB hasta alt gruplarında, ICF1 ve ICF2 değerleri diğer hasta alt gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Daha önceki çalışmaların çoğunda OKB hastaları veya komorbid TS bulunan OKB hastalarında ICF artışı gösterilmemiştir (55, 57, 58, 60). Sadece TS hastalarıyla yapılan bir çalışmada, ICF'de ADHD'nin eşlik ettiği TS hastalarında diğer gruplara göre (komorbiditesiz TS ve OKB komorbiditesi olan TS) istatistiksel anlamlı artış bulunmuştur. Ayrıca OKB'nin eşlik ettiği TS hasta grubunun ICF değerleri, sağlıklı kontrollere göre farklı bulunmamıştır (61). Bizim çalışmamızda ise, ICF değerlerinin yüksek olduğu OKB hasta alt gruplarına bakıldığında, bu hastaların daha şiddetli hastalığı olup, çoklu ilaç kullanımı olan hastalar olduğu görülmektedir. Dolayısıyla çalışmamızda saptanan bu bulgu, daha çok kombine ilaç kullanımı ile ilişkili görünmektedir.

OKB hastalarında yapılan diğer elektrofizyolojik çalışmalara bakıldığında, öncelikle bu çalışmalara alınan hastaların birincil olarak OKB hastalarını içermemekte olup, ya Tourette Sendromu ya da ADHD olan ve bunlara ek olarak OKB komorbiditesi olan hastaları içermektedir. Dolayısıyla bu hastaların OKB açısından hastalık şiddetleri orta veya düşük düzeydedir. Ayrıca bu çalışmalara dâhil edilen hastalar, birincil olarak Tourette Sendromu ve/veya ADHD olan hastalardır. Bizim çalışmamızda incelenen OKB grubunda ise ne Tourette Sendromu ne de Tik bozukluğu olan hasta bulunmamaktaydı. Biri dışında (Orth JNNP), bu çalışmaların tümünde RMT ve AMT değerleri açısından, hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Hasta gruplarında SICI değerlerinde azalma ve CSP latansında kısalma saptanmıştır. Orth ve arkadaşlarının çalışmasında (2009) ise RMT ve AMT değerlerinin sağlıklı kontrollere göre artmış, SICI değerlerinin sağlıklı kontrollere göre azalmış ve ICF değerlerinin karşılaştırmasında ise sağlıklı kontroller ile hastaların benzer olduğu, ancak hasta alt gruplarında bazı farklılıklar bulunduğu (TS + ADHD olan grupta anlamlı biçimde yüksek) saptanmıştır. Bu durum, yazarlar tarafından ADHD'nin eşlik ettiği TS alt grubundaki kortikal eksitabilite anormalliğinin en belirgin olduğu, buna karşılık OKB'nin eşlik ettiği TS alt grubunda ise bu anormalliğin en az olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Komorbiditesi olmayan TS hastalarında ve OKB'nin eşlik ettiği TS grubunda

striatal bir anormallik olabileceğinden ve ADHD'nin eşlik ettiği alt grupta ise buna ek olarak özellikle mezokortikal dopaminerjik sisteminin bozukluğu ve prefrontal alanda belirgin olmak üzere fronto-kortikal bir işlev bozukluğu olduğundan söz edilmiştir. Yazarlar bu durumu yazarlar tarafından, ADHD'nin eşlik ettiği TS grubunda hem striatal hem de frontal lob işlev bozukluğu bulunmasının daha belirgin kortikal eksitabilite anormalliği oluşturabileceği ve alt gruplara göre bir TS spektrumundan söz edilebileceği biçiminde yorumlanmıştır. Bu nedenle, her ne kadar sadece OKB'si olan hastalarda yapılan önceki çalışmalar motor kortekste bazı elektrofizyolojik bozukluklar saptamış olsa bile, eğer eşlik eden daha belirgin başka bir bozukluk yoksa (örneğin TS veya tik bozukluğu gibi) OKB'deki fonksiyon bozukluğunun tek başına beyinde herhangi bir eksitabilite anormalliğine yol açmaması da olasıdır. Böylesi bir durum, bizim çalışmamızdaki bulgularla karşılaştırıldığında, diğer çalışmalarda elde edilen sonuçların neden farklı olduğunu açıklayabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların % 30 gibi büyük bir çoğunluğunda bir güncel major depresif bozukluk mevcuttu. Günümüze kadar depresyon ile ilgili yapılan eksitabilite çalışmalarına bakıldığında, bu çalışmaların genellikle depresyon hastalarında hemisferler arası eksitabilite farklılıklarını değerlendirdikleri görülmektedir (78, 79). Bir kısmı ise ilaç, EKT ve rTMS gibi tedavilerin sonuçlarını eksitabilite parametreleri kullanarak değerlendirmişlerdir (80, 81, 82). Depresyon hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada ise sağlıklı kontroller ile depresyon hastaları karşılaştırılmıştır. Sonuçta, hastaların sol hemisferlerinde, sağ hemisfer ölçümlerine ve sağlıklı kontrollerin her iki hemisferler ölçümlerine kıyasla RMT ve ICF değerlerinde anlamlı bir artış (eksitabilitede azalma), CSP ve SICI değerlerinde ise azalma olduğu saptanmıştır (eksitabilitede azalma) (78). Bir başka araştırmada ise (80), SICI ve CSP değerleri sağlıklı kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur ve yazarlar bunu azalmış GABA'erjik tonus ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak, kortikal eksitabilite ölçümlerinde, depresyon hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur (83).

Bu çalışmanın ana bulgularına bakıldığında, öncelikle RMT ölçümlerinde sağlıklı kontrol ve OKB hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen, hasta alt grupları açısından RMT değerleri farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar özellikle komorbiditesi olan hastalarda ve hastalığın daha şiddetli olduğu OKB grubunda ortaya çıkmıştır. Komorbid depresyonu olan hastaların RMT değerleri, komorbiditesiz ve başka ruhsal bozukluk komorbiditeleri olan OKB hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. İlaç kullanımının ölçümler üzerine olan olası etkilerini dışlamak amacıyla, ilaç kullanımı olan OKB hastaları komorbiditeleri olup olmasına göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır.



Bu durumda, yine depresyonu olan ve ilaç kullanan hastaların RMT değerleri, ilaç kullanan ve bir diğer ruhsal bozukluk komorbiditesi olan ve komorbiditesi olmayıp ilaç kullanan hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Ancak, ilaç kullanmayan hastalar, komorbiditeye göre hasta alt grup sayılarının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel olarak analiz edilememiştir. Bu durumda, ilaç kullanımının etkisi tamamen dışlanamasa bile, depresyonu olan OKB hastalarında depresyon eşlik etmeyen hastalara kıyasla RMT'nin yüksek saptandığı görülmektedir. Bu bulgumuz, depresyonu hastalarında kortikal eksitabiliteyi değerlendiren bazı çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (79).

Diğer eksitabilite ölçümlerinden SICI değerlerinde, ne OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında, ne de OKB alt grupları arasında herhangi bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır. ICF değerlerinde ise OKB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel farklılık saptanmazken, alt gruplar değerlendirildiğinde kombinasyon tedavisi alan OKB hasta alt grubunun değerlerinin hem diğer alt gruplardan hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hastalık süresinin 10 yılın üzerinde olduğu OKB hasta grubunda, hem hastalık süresinin daha kısa olduğu OKB hastalarından hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır. ICF, SICI ölçümüne oranla fizyolojik mekanizması daha az anlaşılmış olan bir parametredir. SICI ile kıyaslandığında, ilaç kullanımından etkilenme açısından benzer bir farmakolojik profile sahip olmalarına rağmen, bazı ayrılıklar da söz konusudur (52). Dolayısıyla bizim bulgularımızdaki farklılıklar, hastalık süresine de bağlı olabileceği gibi, daha çok ilaç kullanımına ikincil ortaya çıkmış gibi görünmektedir.

Diğer yandan, saf OKB hastalarının alındığı Greenberg ve arkadaşlarının çalışmasında yazarlar, sağlıklı kontrollerin seçiminde bir yan tutma yapmış olduklarını düşünerek başka bir çalışma tasarlamışlardır. Bu çalışmaya 46 sağlıklı katılımcı alınmış ve kortikal eksitabilite ölçümleri değerlendirilmiştir. Ayrıca katılımcılara NEO-PI-R kişilik envanteri verilmiş ve 19 katılımcı ek olarak bilişsel ve motor testler ile değerlendirilmiştir. Sonuçta katılımcılara verilen kişilik envanterinin, nörotisizm alt skorlarıyla SICI ve ICF değerleri (koşullu MUP/kontrol MUP oranları) özellikle erkek katılımcılarda anlamlı biçimde ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada başka bir ilişki veya sonuç saptanmamıştır. Yazarlar sonuçlarını, nörotisizmin önceki çalışmalarına katılan OKB hastalarında ve sağlıklı kontrollerde saptanabileceği, bu durumun OKB'ye özgü olmadığı ve önceki çalışmada bir yan tutma olmuş olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (84). Ancak önceki çalışmalarında OKB hastalarında azalmış olarak saptanan MUP değerinin, hastalığa özgü olabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca çift vuru tekniği ile ölçülen intrakortikal mekanizmaların, nörotisizm

gibi serotonerjik işlevlerle ilişkili olan özelliklerden etkilenebileceğini belirtmişlerdir. Bu durum, çalışmamıza alınan sağlıklı kontrollerin her ne kadar K.U.N.G ile önemli eksen 1 bozukluklarının elenmiş olmasına rağmen, kontrol grubunun seçiminde yine de bir yan tutma olasılığını dışlamamaktadır.

Çalışmamızla ilgili bir kısıtlılık, kortikal eksitabiliteyi ölçümlerini araştıran pek çok diğer çalışmalarda, ölçümlerin bir kereye mahsus ve her ölçüm için 10'ar kayıtla değil çok daha fazla kayıtla yapılmış olmasıdır. Örneğin OKB ile ilgili olan çalışmada (Greenberg Ziemann), çift vuru tekniği ile yapılan tüm ölçümler (MUP kontrol, SICI, ICF) randomize olarak ve 4 set olarak tekrarlanmış ve sonuçta bunların ortalamaları alınmıştır. Ayrıca diğer bir önemli farklılık ise, RMT ölçümünün EMG sonuçlarına göre yapılmasıdır. Yani, çoğu çalışmada RMT ve AMT değerlerinin belirlenmesi, EMG aktivitesine göre (RMT için ardışık 10 denemenin en az yarısında 50  $\mu$ V amplitüdü yanıt olması) belirlenmesi yöntemiyle yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise, RMT değerleri gözlemsel olarak yapılmıştır. Yani ardışık 10 denemenin en az yarısında ABP'de gözlenebilir kontraksiyonun olması esas alınmıştır. Çalışmalarda kullanılan cihazlardaki teknik farklılıkların bazı ölçümlerde rol oynaması da olasıdır. Sayılan bu metodolojik farklılıklar da, çalışmalar arasındaki tutarsızlıklara neden olmuş olabilir.

OKB'deki olası kortikal eksitabilite ölçümlerini değerlendirmeyi amaçlayan gelecek çalışmaların planlanmasında bulgularımızın göz önüne alınması ve metodolojinin olabildiğince önceki çalışmalara benzer olması önemlidir. Özellikle ilaç kullanımı daha homojen olan hasta gruplarının seçilmesi (örneğin ilaçsız ve SRİ) ve başta depresyon olmak üzere OKB hastalarındaki ruhsal bozukluk komorbiditesinin, istatistiksel analizlerde kontrol edilmesi, bu gibi etkenlerden kaynaklanabilecek kortikal eksitabilite değişimlerini, sadece OKB'den kaynaklanan değişimlerden ayırt edilmesinde yardımcı olacaktır.

## VII. KAYNAKLAR

1. Obsessive Compulsive Disorder. Sadock BJ, Sadock VA (ed.) Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10th Ed 2007, s. 604 – 10.
2. Obsesif Kompulsif Bozukluk. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV TR). Köroğlu E (ed.); 2007. s 660 – 71.
3. Tükel R, Demet MM, Topçuoğlu V. Obsesif – Kompulsif Bozukluğun Fenomenolojisi ve Patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.) Anksiyete Bozuklukları, 1. Baskı, Türk Psikiyatri Derneği Yayınları, 2006: s. 277 – 238.
4. Rapoport JL. The waking nightmare: an overview of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1990; 51 (suppl): 25 – 8.
5. Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG ve ark. Adults with early onset obsessive compulsive disorder. Am J Psychiatry 2001; 158: 1899 – 903.
6. Sobin C, Blundell ML, Karayiorgou M. Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry 2000; 41: 373 – 9.
7. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C, Versiani M. Early- and late-onset obsessive compulsive disorders in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. J Psychiatric Res 2003; 37: 127 – 33.
8. Millet B, Kochman F, Gallarda T, Krebs MO ve ark. Phenomenological and comorbid features associated in obsessive compulsive disorder: influence of age of onset. J Affect Disord 2004; 79: 241 – 6.
9. Miguel EC, Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG ve ark. The tic related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. Adv Neurol 2001; 85: 43 – 55.
10. Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky H-G ve ark. Obsessive compulsive disorder and depression: a retrospective study on course and interaction. Psychopathology 1993; 26: 145 – 50.
11. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropsychopharmacologic trials in OCD. Psychopharmacol Bull 1988; 24: 466 – 70.
12. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive compulsive disorder. Am J Psychiatry 1986; 143: 317 – 22.

13. Rettew DC, Swedo SE, Leonard HL, Lenane MG ve ark. Obsessions and compulsions across time in 79 children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1050 – 6.
14. Nestadt G, Samuels JF, Riddle MA, Bienvenu OJ ve ark. Obsessive-compulsive disorder: defining the phenotype. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl. 6): 5 – 7.
15. Calamari JE, Wiegartz PS, Janeck AS. Obsessive-compulsive disorder subgroups: a symptom based approach. *Behav Res Ther* 1999; 37: 113 – 25.
16. Hollander E, Greenwald S, Neville D, Johnson J ve ark. Uncomplicated and comorbid obsessive compulsive disorder in an epidemiologic sample. *CNS Spectr* 1998; 3 (suppl. 1): 10 – 8.
17. Bartz J, Hollander E. Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry* 2006; 30: 338 – 352.
18. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five US Communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 1094 – 1099
19. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 373 – 9.
20. Fireman B, Koran LM, Leventhal JL, Jacobson A. The prevalence of clinically recognized obsessive-compulsive disorder in a large health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (11): 1904 – 10.
21. du Toit PL, van Kredenburg J, Niehaus D, Stein DJ. Comparison of patients with obsessive-compulsive disorder with and without comorbid putative obsessive-compulsive spectrum disorder using a structured clinical interview. *Compr Psychiatry* 2001; 42 (4): 291 – 300.
22. Denys D, Tenney N, van Megen HJGM, de Geus F ve ark. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Dis* 2004; 80: 155 – 162.
23. Jenike MA, Baer L, Greist JH. Clomipramine versus fluoxetine in obsessive-compulsive disorder: o retrospective comparison of side effects and efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10 (2): 122 – 4.
24. Albert U, Mania G, Forner F, Bogetto F. DSM-IV obsessive-compulsive personality disorder: prevalence in patients with anxiety disorders and healthy comparison. *Compr Psychiatry* 2004; 45 (5): 325 – 32.

25. Zohar J, Sason Y, Chopra M, Amiaz R ve ark. Obsessive-compulsive disorder. Nutt DJ, Ballender JC (ed.) *Anxiety Disorders*. Massachusettes; Blacwell Science Ltd., 2003, s. 83 – 93.
26. Flament MF, Whitaker A, Rapaport JL, Davies M ve ark. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 764 – 71.
27. Thoren P, Asberg M, Bertilson L, Mellstrom B ve ark. Clomipramin treatment of obsessive compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980a; 37: 1289 – 94.
28. Zohar J, Kennedy JL, Hollander E, Koran LM. Serotonin – 1D hypothesis of obsessive – compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl. 14): 18 – 21.
29. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA ve ark. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 27 – 32.
30. Einat H, Szechtman H. Preservation without hyperlocomotion in a spontaneous alteration task in rats sensitized to the dopamine agonist quinpirole. *Physiol Behav* 1995; 57: 55 – 9.
31. Szechtman H, Sulis W, Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: a potential animal model of obsessive compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci* 1998; 112: 1475 – 85.
32. Szechtman H, Eckert MJ, Tse WS, Boersma JT ve ark. Compulsive checking behavior of quinpirole sensitized rats as an animal model of obsessive compulsive disorder (OCD): form and control. *BMC Neurosci* 2001; 2 – 4.
33. Ben-Pazi A, Szechtman H, Eilam D. The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with dopamine agonist quinpirole. *Behav Neurosci* 2001; 115: 1301 – 17.
34. Brody AL, Saxena S. Brain imaging in obsessive compulsive disorder: evidence for the involvement of frontal-subcortical circuitry in the mediation of symptamotology. *CNS Spectr* 1996; 1: 127 – 41.
35. Rauch SL, Whalen PJ, Dougherty DD, Jenike MA. Nuerobiologic models of obsessive compulsive disorder. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (ed.) *Obsessive-Compulsive Disorder Practical Management*, 3rd ed. St. Louis; Mosby Inc., 1998, s. 222 – 53.

36. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173 (suppl. 35): 26 – 37.
37. Model JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia / limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenic mechanism of obsessive compulsive disorder. *J Neuropsychiatry* 1989; 1: 27 – 36.
38. Baxter LR, Schwartz JM, Guze BH, Szuba MP. Neuroimaging in obsessive compulsive disorder: seeking the mediating neuroanatomy. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (ed.) *Obsessive compulsive Disorders: Theory and Management*, 2nd ed. Chicago; Year Book Medical, 1990, s. 167 – 88.
39. Devrim-Üçok M. Şizofrenide Olaya İlişkin Potansiyeller. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (ed.) *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*, 1. Baskı, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007, s. 123 – 4.
40. Ciesielski KT, Beech HR, Gordon PK. Some electrophysiological observations in obsessional states. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 479 – 84.
41. Beech HR, Ciesielski KT, Gordon PK. Further observations of evoked potentials in obsessional patients. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 605 – 9.
42. Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D ve ark. Endogeneous event related potentials in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 92 – 8.
43. Morault PM, Bourgeois M, Laville J, Bensch C ve ark. Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 46 – 56.
44. Malloy P, Rasmussen S, Braden W, Haier RJ. Topographic evoked potential mapping in obsessive-compulsive disorder: evidence of frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Res* 1992; 42: 41 – 51.
45. Towey J, Bruder G, Tekne C, Liete P ve ark. Event-related potentials and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993; 49: 167 – 81.
46. Sanz M, Molina V, Martin-Loeches M, Calcedo A ve ark. Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res* 2001; 101: 75 – 81.
47. Papageorgiou CC, Rabavilas AD. Abnormal P600 in obsessive-compulsive disorder: a comparison with healthy controls. *Psychiatry Res* 2003; 119: 133 – 43.

48. de Groot CM, Torello MW, Boutros NN, Allen R. Auditory event-related potentials and statistical probability mapping in obsessive-compulsive disorder. *Clin Electroencephalogr* 1997; 28: 148 – 54.
49. Miyata A, Matsunaga H, Kiriike N, Iwasaki Y ve ark. Event-related potentials in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 513 – 8.
50. Abbruzzese G, Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19 (4): 307 – 21.
51. Rossini P, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68: 484 – 88.
52. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in human: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40 (3): 367 – 78.
53. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1717 – 29.
54. Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation: its role in epilepsy research. *Epilepsy Res* 1998; 30 (1): 11 – 30.
55. Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A ve ark. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; 54: 142 – 47.
56. Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL. Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 377 – 82.
57. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's Disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1277 – 84.
58. Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G, Sallee FR ve ark. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD and OCD severity in Tourette Syndrome. *Mov Disorders* 2004; 19 (4): 416 – 25.
59. Gilbert DL, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD ve ark. Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention-deficit/ hyperactivity disorder scores in Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1597 – 1600.
60. Orth M, Amann B, Robertson MM, Rothwell JC. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain* 2005; 128: 1292 – 1300.
61. Orth M, Rothwell J. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 29 – 34.

62. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 20): 22 – 33; quiz 34 – 57.
63. Guy W. (ed.). *ECDEU Assessment for psychopharmacology*, revised ed. 1976; NIMH publication: Rockville MD.
64. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA ve ark. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006 – 11.
65. Karamustafalıoğlu OK, Üçışık AM, Ulusoy M, Erkmen H. Yale-Brown Obsesyon-Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, Savaş Ofset, Bursa 1993; s. 86
66. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 45: 742 – 47.
67. Akdemir A. Örsel S, Dađ İ. Türkçapar H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4): 251 – 59.
68. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychology* 1959; 32: 50 – 55.
69. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaađaođlu E ve ark. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114 – 17.
70. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561 – 571.
71. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliđi, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7 – 3 – 13.
72. Palmieri MG, Iani C, Scalise A, Desiato MT ve ark. The effect of benzodiazepines and flumazenil on motor cortical excitability in the human brain. *Brain Res* 1999; 815: 192 – 99.
73. Robol E, Fiaschi A, Manganottia P. Effects of citalopram on the excitability of the human motor cortex: a paired magnetic stimulation study. *J Neurol Science* 2004; 221: 41 – 46.



74. Eichhammer P, Langguth B, Wiegand R, Kharraz A ve ark. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selective serotonin transporter inhibitor (SSRI). *Psychopharmacol* 2003; 166: 294 – 97.
75. Manganottia P, Bortolomosib M, Zanettec G, Pawelzick T ve ark. Intravenous clomipramine decreases excitability of human motor cortex: a study with paired magnetic stimulation. *J Neurol Sciences*; 2001; 184: 27 – 32.
76. Langguth B, Eichhammer P, Spranz C, Landgrebe M ve ark. Modulation of human motor cortex excitability by quetiapine. *Psychopharmacol* 2008; 196: 623 – 29.
77. Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U. Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neurosci Letters* 2002; 319: 116 – 120.
78. Navarro R, Zarkowski P, Sporn A, Avery D. Hemispheric assymetry in resting motor threshold in major depression. *J ECT* 2009; 25(1): 39 – 43.
79. Lefaucheur JP, Lucas B, Andraud F, Hogrel JY ve ark. Inter-hemispheric assymetry of motor corticospinal excitability in major depression studied by transcranial magnetic stimulation. *J Psych Res* 2008; 42 (5): 389 – 98.
80. Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H ve ark. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59 (5): 395 – 400.
81. Bajbouj M, Brakemeier EL, Schubert F, Lang UE ve ark. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp Neurology* 2005; 196 (2): 332 – 8.
82. Fitzgerald PB, Brown TL, Martson NA, Daskalakis ZJ ve ark. Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *J Aff Disorders* 2004; 82(1): 71 – 6.
83. Grunhaus L, Polak D, Amiaz R, Dannon PN. Motor-evoked potential amplitudes elicited by transcranial magnetic stimulation do not differentiates between patients normal controls. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6(4): 371 – 8.
84. Wassermann E, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL. Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 377 – 82.