

Tedavi Almayan Pediatrik Obsesif-Kompulsif Bozukluk Hastalarının Beyin Magnetik Rezonans Spektroskopisi Bulgularının Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması



Dr. Özhan YALÇIN¹, Dr. Şahnur ŞENER², Dr. Öznur Leman KONUŞ BOYUNAĞA³,
Dr. Esin Gökçe SARIPINAR⁴, Dr. Törel OĞUR⁵, Dr. Esra GÜNEY⁶,
Dr. Burcu AKIN SARI⁷, Dr. Elvan İŞERİ⁸

ÖZET

Amaç: Çocuk ve ergenlerdeki Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) patofizyolojisinde değişik beyin bölgelerindeki metabolik farklılıkların önemli olabileceğine vurgu yapılmaktadır. Bu çalışma ile amacımız, tedavi almayan pediatrik OKB tanısı alan olgularla, sağlıklı kontrollerin OKB patofizyolojisinde önemli olabilecek alanlarda olası metabolik farklılıklarının araştırılmasıdır.

Yöntem: Yaşları 8 ile 16 arasında değişen OKB tanısı alan çocuk ve ergenler (n:15) ve cinsiyet, yaş, el tercihi bakımından eşleştirilmiş kontrol grubu (n:15) çalışmaya alındı. Detaylı klinik ve nöropsikolojik incelemeden sonra katılımcılar uzun echo zamanının (TE:135) kullanıldığı beyin magnetik rezonans spektroskopisi işlemine tabii tutuldu.

Bulgular: OKB grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük sol inferior frontal girus, sağ oksipital gri cevher, sol ön singulat korteks n-asetilaspartat (NAA); daha düşük sağ ve sol ön singulat korteks kolin (Cho); daha yüksek sol lentiküler çekirdek Cho oranları saptandı. Ayrıca OKB grubunda OKB hastalık süresi ile sol insular korteks NAA/Cho oranları arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Sonuç: OKB patofizyolojisinde önemli olabileceği gösterilmiş alanlarda önemli metabolik farklılıklar saptadık. OKB'de ön singulat kortekste azalmış NAA ve Cho oranları ve sol lateral orbitofrontal korteksi de içine alan sol inferior frontal girustaki azalmış NAA oranları, bu bölgedeki muhtemel aktivasyon artışı ile ilişkili olabilir. Ayrıca OKB'de insula ve oksipital loblar daha fazla çalışılmayı hak etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Pediatrik obsesif-kompulsif bozukluk, magnetik rezonans spektroskopisi, nörogörüntüleme

SUMMARY

Comparing Brain Magnetic Resonance Spectroscopy Findings of Pediatric Treatment-Naive Obsessive-Compulsive Disorder Patients with Healthy Controls

Objective: It is believed that biochemical alterations in different brain regions are involved in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder (OCD) in children and adolescents. The aim of this study was to explore possible metabolic variations between pediatric OCD cases and healthy controls in brain regions which were implicated in OCD pathophysiology.

Method: Children and adolescents between 8 and 16 years of age with OCD (n:15) and case matched healthy controls (n:15) were recruited for the study. After detailed clinical and neuropsychological evaluations, all subjects underwent the multiregional magnetic resonance spectroscopy (MRS) procedure with a long echo time (TE:135).

Results: Significantly lower n-acetylaspartate (NAA) ratios in the left inferior frontal gyrus, right occipital grey matter, left anterior cingulate cortex and lower choline (Cho) ratios in right and left anterior cingulate cortex and higher Cho ratio in left lenticular nucleus was observed in the OCD group. Also we found a negative correlation between OCD duration and left insular cortex NAA/Cho ratio.

Conclusion: We found significant metabolic alterations in the brain regions which were implicated in OCD pathophysiology. Lower NAA and Cho ratios in anterior cingulate cortex and lower NAA ratios in the left inferior frontal gyrus containing lateral orbitofrontal cortex can be possibly related to higher activation in OCD patients. Also further studies of the occipital lobes and insula should be continued in OCD.

Key Words: Pediatric obsessive-compulsive disorder, magnetic resonance spectroscopy, neuroimaging

Geliş Tarihi : 24.01.2011 - **Kabul Tarihi :** 18.05.2011

Teşekkürler: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Rektörlüğü, Bilimsel Araştırmalar Projeler bölümü tarafından 01/2007-03 çalışma kodu ile desteklenmiştir.

¹Uzm., Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bl., Şanlıurfa. ²Prof., ⁴Uzm. Psik., ⁸Prof., Gazi Üniv. Tıp Fak., Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD. ³Prof., Gazi Üniv. Tıp Fak., Radyoloji AD. ⁵Uzm., Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kl., Ankara. ⁶Uzm., Çorum Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bl., Çorum. ⁷Uzm., Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bl., Batman.
Dr. Özhan Yalçın, e-posta: cpozhan@gmail.com

doi: 10.5080 / u6564

GİRİŞ

Çocuk ve ergenlerde Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) yaygınlığı %1 ile %4 arasında bildirilmektedir (Douglas ve ark. 1995, Zohar 1999). OKB genellikle erişkinlikte de devam eden uzun süreli bir bozukluktur. Bozukluk yüksek oranda sosyal, kişisel ve ekonomik sorunlara yol açar (Keeley ve ark. 2007). Bu bozukluğun patogenezi aydınlatmaya yönelik sayısız araştırma yapılmaktadır.

Erişkin OKB nörogörüntüleme çalışmaları çoğunlukla frontal loblar ve kaudat çekirdek, pediatrik popülasyon üzerindeki çalışmalar ise daha çok striatum ve talamus üzerine odaklanmıştır (Friedlander ve Desrocher 2006).

Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS) ile beyindeki şu metabolitlerin oranları saptanabilir: mitokondride üretilen, nöronal yoğunluk, yaşayabilirliği ve bütünlüğü yansıtan N-asetil Aspartat (NAA); eksitatör nörotransmitterlerin belirteci olan Glutamat; hücre zarı yapım ve yıkımı, myelin düzeyleri ve inflamasyon ve gliozis gibi patolojik süreçlerle ilişkili Kolin (Cho); fosfolipid metabolizmasını yansıtan myo-inositol (mI); hücre içi enerji süreçleri ile ilişkili ve analizler için referans noktası olarak kullanılan Kreatin (Cr) (Maier 1995).

Günümüze kadar yapılmış MRS çalışmalarında pediatrik OKB tanısı alan olgularda; serotonerjik ilaçlarla tersine döndürülebilen yükselmiş kaudat çekirdek glutamat oranları (Rosenberg ve ark. 2000, Moore ve ark. 1998, Bolton ve ark. 2001); sağ ve sol medial talamus'ta daha düşük NAA (Fitzgerald ve ark.) daha yüksek Cho (Rosenberg ve ark. 2001, Smith ve ark. 2003), daha düşük Cr (Mirza ve ark. 2006) oranları; Dorsolateral prefrontal korteks'te daha yüksek NAA düzeyleri (Russell ve ark. 2003) ve daha düşük ön singulat korteks glutamaterjik seviyeleri (Rosenberg ve ark. 2004) bulunmuştur. Arnold ve arkadaşları pediatrik OKB hastalarında, "Glutamat reseptör, ionotropik, N-metil-d-aspartat 2B" genindeki (GRIN2B) bir polimorfizm ile beyin MRS'da ön singulat korteks'te glutamat konsantrasyondaki azalma arasında ilişki saptamışlardır (Arnold ve ark. 2009).

Bu çalışmanın amacı sağlıklı kontrollerle, OKB tanısı alan çocuk ve ergenlerin beyin metabolik belirteç oranlarının karşılaştırılması ve OKB patofizyolojisinde adı geçen beyin bölgelerinde metabolik olarak herhangi bir farklılık olup olmadığının saptanmasıdır.

YÖNTEM

OKB'si olan 15 çocuk ve ergen, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 15 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Komitesi çalışmayı onayladı ve tüm aile ve katılımcılardan yazılı onam alındı. Kontrol grubu DSM-IV tanı ölçütlerine (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) göre herhangi bir tanı almayan

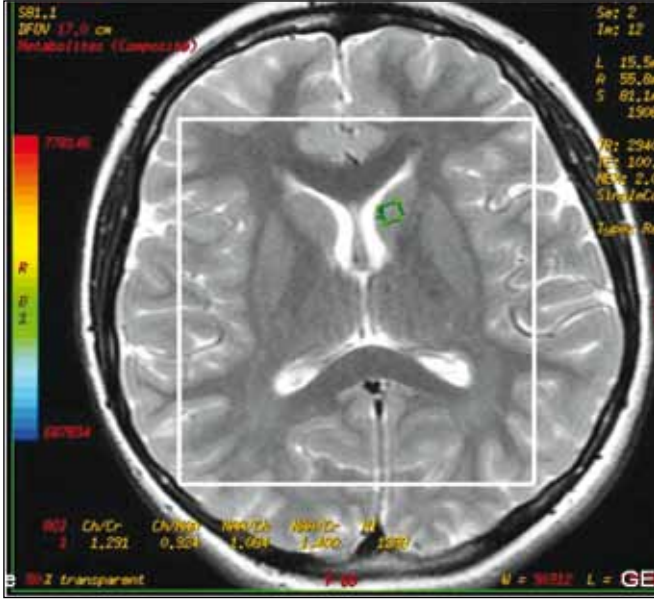
ergenlik problemleri, aile içi ilişki sorunları, etkileşimsel sorunları olup polikliniğimize başvuran çocuk ve ergenlerden gönüllü olanlardan seçildi. Hasta grubunda OKB tanısının ve eşyanların belirlenmesi, kontrol grubunda da psikiyatrik bozuklukların dışlanması için Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (K-SADS-PL) (Kaufman ve ark. 1997, Gökler ve ark. 2004) uygulandı. Tüm katılımcılar ve anneleriyle yapılan K-SADS-PL görüşmeleri ilk yazar olan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı tarafından tamamlandı. Sadece sağ elini kullanan ve Çocuklar için Wechsler Zeka Ölçeği –Yeniden gözden geçirilmiş formuna (WISC-R) (Wechsler 1974, Savaşır ve ark. 1995) göre toplam zeka katsayısı 90 ve üzerinde olan, yaşları 8 ile 16 yaş arasında olan olgular çalışmaya alındı. Kontrol grubunda ortalama yaş 12.83 ± 2.49 , OKB grubunda ise 12.86 ± 2.44 olarak bulundu. Her iki grubun ortalama eğitim süreleri ise 7.33 ± 2.55 sene olarak saptandı. Her iki grup da 10 kız, 5 erkekten oluştu.

OKB grubunda hastalık şiddeti Çocuklar için Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (CY-BOCS) (Scahill ve ark. 1997, Yücelen ve ark. 2000) ile belirlendi. OKB grubunda obsesyon alt ölçeği ortalama 13.53 ± 2.47 , kompulsiyon alt ölçeği 14.26 ± 2.86 , toplamda 27.80 ± 4.78 puan olarak bulundu. Bu ölçekte 8-15 puan hafif hastalık, 16-23 puan orta derecede hastalık, 24 puan üstü ağır hastalığa denk gelmektedir. Yine OKB grubunda ortalama hastalık süresi $2,43 \pm 1,23$ sene olarak saptandı.

Her iki grup için dışlama kriterleri; daha önceden psikotropik ilaç kullanımı, Toplam IQ puanının 90'ın altında olması, erken ya da geç okula başlama, yaş ve okuldaki sınıfı arasında uyumsuzluk olması, klinik ve psikolojik değerlendirmelere göre Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Özgül Öğrenme Güçlüğü, Duygudurum Bozukluğu, Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Psikotik Bozukluk ve Yeme Bozukluğu tanısı alması, Epilepsi ya da diğer nörolojik bozuklukların varlığı olarak belirlendi.

Tüm katılımcıların MRS prosedürleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümünde, 1,5 Tesla'lık Magnetik Rezonans cihazı ile gerçekleştirildi. MRS görüntüleme ve analizleri için T2 ağırlıklı sekanslar kullanıldı. Spektroskopik analiz için seçilen aksial görüntünün bazal ganglionlar hizasından geçmesi sağlandı (Şekil 1). Uzun echo zamanı (TE:135), TR:1000 relaksasyon zamanı ve 16 milimetrelik kesitler, 20 x 20 matrisler kullanıldı.

MRS analizleri aynı radyolog (T.Ö) tarafından yapıldı. İki taraflı olmak üzere frontal beyaz cevher, inferior frontal girus (Broadman alanları [BA] 11-44-45 ve 47), lentiküler çekirdek, kaudat çekirdek, temporo-pariyetal girus, oksipital beyaz cevher, oksipital gri cevher, insular korteks, medial talamus ve ön singulat korteks'te NAA/Cho, Cho/Cr ve NAA/Cr oranları analiz edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 kullanıldı.



ŞEKİL 1. Spektroskopik Analizde Kullanılan Aksiyal Kesit.

Her iki grubun MRS metabolik oranları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. CY-BOCS skorları, OKB hastalık süresi ile MRS bilgileri arasındaki korelasyon analizleri Spearman's test ile yapıldı. İstatistiksel önemlilik kesim noktası olarak 0.05 düzeyi belirlendi.

BULGULAR

OKB grubunda K-SADS-PL'ye göre en sık eş tanılar; Yaygın Anksiyete Bozukluğu (n:5, %33.3), Kronik Motor Tik Bozukluğu (n:1), Tourette Sendromu (n:1), Sosyal Anksiyete Bozukluğu (n:1), Agorafobili Panik Bozukluğu (n:1) ve Enürezis Nokturna (n:1) olarak bulundu.

Her iki grubun karşılaştırmalı MRS metabolik oranları, p ve Z değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

OKB grubunda sol inferior frontal girus NAA/Cr (p:0.037), sol ve sağ ön singulat korteks Cho/Cr (p:0.044, p:0.022), sol ön singulat korteks NAA/Cr (p:0.019), sağ oksipital gri cevher NAA/Cho (p:0.048) oranları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük ve sol lentiküler çekirdek Cho/Cr (p:0.019) oranı ise belirgin olarak daha yüksek saptandı (Tablo 1).

Ayrıca OKB grubunda sol inferior frontal girus NAA/Cho (p:0.077), sağ ön singulat korteks NAA/Cr (p:0.077), sağ kaudat çekirdek NAA/Cr (p:0.056), sağ frontal beyaz cevher NAA/Cr (p:0.085) oranları daha düşük, sol lentiküler çekirdek NAA/Cr (p:0.137) oranı ise daha yüksek olma eğiliminde saptandı (Tablo 1).

OKB grubunda Spearman's Test'e göre OKB hastalık süresiyle, sol insular korteks NAA/Cho oranları (p:0.031, r:-0.576) arasında önemli derecede negatif korelasyon saptandı.

OKB grubunda CY-BOCS obsesyon alt ölçeği puanları ile sağ lentiküler çekirdek NAA/Cr (r: 0.917, p: 0.000), sol temporo-pariyetal girus Cho/Cr (r: 0.797, p: 0.001); CY-BOCS kompülsiyon alt ölçeği puanları ile sağ lentiküler çekirdek Cho/Cr (r: 0.603, p: 0.022) ve son olarak da CY-BOCS toplam puanları ile sağ lentiküler çekirdek NAA/Cr (r: 0.832, p: 0.000), sol temporo-pariyetal girus Cho/Cr (r: 0.628, p: 0.022) oranları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi.

TARTIŞMA

OKB etyolojisinde önem arz eden inferior frontal girus (lateral orbitofrontal korteksi de içine alan bölge), ön singulat korteks ve lentiküler çekirdek'te (Friedlander ve ark. 2006) iki grup arasında önemli metabolik farklılıklar tespit ettik. Beklemediğimiz bir bulgu olarak OKB grubunda ayrıca sağ oksipital gri cevher'de, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptadık.

İnferior frontal girus/lateral orbitofrontal korteks

OKB grubunda sol inferior frontal girus NAA/Cr oranlarını kontrollere göre belirgin daha düşük saptadık. NAA nöronal yoğunluk ve yaşayabilirlik belirteci olduğundan (Maier 1995), hasta grubunda bu bölgede nöronal kayıp-nöronal yoğunlukta azalma söz konusu olabilir. OKB etyolojisinde önemli yer tutan tikslenme (disgust) ile ilişkili yolaklar insula ve parahipokampal alan dışında, inferior frontal girusla da yakından ilişkilidir (Shapira ve ark. 2003). Ayrıca başka birçok OKB araştırmalarında da kendi bulgularımızla uyuşan sonuçlar bulunmuştur. Bir magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmasında sol orbitofrontal bölgeyi de kapsayacak şekilde, erişkin OKB hastalarında sol inferior frontal girus'ta kortikal inceltme saptanmıştır (Shin ve ark. 2007). Yoo ve ekibi erişkin OKB hastalarında daha az inferior frontal girus gri cevher hacmi tespit etmişlerdir (Yoo ve ark. 2008). Pediatrik OKB'si olan olgular üzerinde yapılmış bir fonksiyonel MR çalışmasında kurulumu değiştirme görevi (set shifting) sırasında daha az sol inferior frontal girus (BA 47) aktivasyonu saptanmıştır (Britton ve ark. 2010).

İnferior frontal girus'a ait Broadman alanları (BA) 11 ve 47 ayrıca orbitofrontal korteksin lateral parçasını oluşturur (Rolls 1996). Voksele dayalı morfometrik (VBM) bir MRI çalışmasında da bizim çalışmamızla uyumlu olarak, OKB tanısı alan yetişkinlerin sol lateral orbitofrontal korteks (BA 47) ve sol inferior frontal giruslarında (BA 44/45) kontrollere göre azalmış gri cevher hacmi saptanmıştır (van den Heuvel ve ark. 2009). OKB patofizyolojisinde orbitofrontal korteks disfonksiyonuna işaret eden sağlam kanıtlar vardır (Friedlander ve ark. 2006, Rotge ve ark 2008, Chamberlain ve ark. 2005). OKB'li yetişkinler üzerinde volümetrik ölçümlerin yapıldığı

TABLO 1. Her İki Grubun Beyin Metabolik Belirteç Oranlarının Karşılaştırılması.

	OKB grubu (n:15)	Kontrol grubu (n:15)	p	Z
R/L FWM Cho/Cr	1.14 ± 0,24/1.14 ± 0.22	1.25 ± 0.31/1.09 ± 0.19	0,223/0,647	-1.25/-0.46
R/L FWM NAA/Cho	0,98 ± 0,23/1,10 ± 0.25	1.05 ± 0.22/1.07 ± 0.19	0.479/0.943	-0.74/-0.07
R/L FWM NAA/Cr	1.09 ± 0.39/1.20 ± 0.25	1.39 ± 0.39/1.21 ± 0.27	0.085/0.979	-1.74/-0.55
R/L IFG Cho/Cr	0.80 ± 0.23/0.80 ± 0.21	0.80 ± 0.17/0.80 ± 0.17	0.867/0.720	-0.19/-0.38
R/L IFG NAA/Cho	1.95 ± 0.40/1.65 ± 0.39	1.85 ± 0.31/1.97 ± 0.42	0.689/0.077	-0.40/-1.79
R/L IFG NAA/Cr	1.47 ± 0.33/1.27 ± 0.21	1.48 ± 0.32/1.51 ± 0.30	0.981/0.037	-0.02/-2.07
R/L Lent Cho/Cr	1.05 ± 0.24/1.17 ± 0.51	1.01 ± 0.30/0.90 ± 0.14	0.720/0.019	-0.38/-2.32
R/L Lent NAA/Cho	1.46 ± 0.30/1.52 ± 0.25	1.57 ± 0.28/1.59 ± 0.24	0.402/0.769	-0.87/-0.29
R/L Lent NAA/Cr	1.48 ± 0.10/1.57 ± 0.21	1.54 ± 0.21/1.45 ± 0.17	0.458/0.137	-0.77/-1.49
R/L OWM Cho/Cr	1.06 ± 0.26/1.05 ± 0.24	1.07 ± 0.23/1.01 ± 0.07	0.687/0.960	-0.43/-0.07
R/L OWM NAA/Cho	2.21± 0.42/2.14 ± 0.35	2.20 ± 0.47/2.06 ± 0.38	0.960/0.538	-0.07/-0.62
R/L OWM NAA/Cr	2.29 ± 0.29/2.23 ± 0.30	2.29 ± 0.28/2.08 ± 0.38	0.920/0.243	-0.10/-1.20
R/L OGM Cho/Cr	0.82 ± 0.18/0.80 ± 0.24	0.78 ± 0.19/0.77 ± 0.14	0.418/0.880	-0.82/-0.18
R/L OGM NAA/Cho	2.48 ± 0.39/2.67 ± 0.68	2.91 ± 0.55/2.70 ± 0.38	0.048/0.689	-1.96/-0.43
R/L OGM NAA/Cr	2.17 ± 0.30/2.03 ± 0.20	2.20 ± 0.37/2.00 ± 0.19	0.724/0.801	-0.35/-0.25
R/L Ins Cho/Cr	0.94 ± 0.10/0.89 ± 0.09	0.93 ± 0.12/0.83 ± 0.11	0.793/0.350	-0.29/-0.97
R/L Ins NAA/Cho	1.72 ± 0.21/1.73 ± 0.16	1.78 ± 0.16/1.72 ± 0.16	0.488/0.943	-0.70/-0.07
R/L Ins NAA/Cr	1.61 ± 0.14/1.53 ± 0.16	1.65 ± 0.24/1.43 ± 0.18	0.905/0.185	-0.12/-1.35
R/L M Tha Cho/Cr	1.14 ± 0.17/1.19 ± 0.26	1.17 ± 0.17/1.28 ± 0.23	0.503/0.291	-0.70/-1.06
R/L M Tha NAA/Cho	1.52 ± 0.12/1.50 ± 0.22	1.48 ± 0.18/1.38 ± 0.18	0.295/0.347	-1.08/-0.95
R/L M Tha NAA/Cr	1.74 ± 0.21/1.76 ± 0.28	1.72 ± 0.24/1.75 ± 0.22	0.979/0.713	-0.05/-0.37
R/L Cau Cho/Cr	1.19 ± 0.31/1.30 ± 0.30	1.31 ± 0.37/1.32 ± 0.39	0.322/0.867	-1.00/-0.17
R/L Cau NAA/Cho	1.08 ± 0.29/1.16 ± 0.28	1.11 ± 0.28/1.11 ± 0.28	0.720/0.793	-0.36/-0.26
R/L Cau NAA/Cr	1.20 ± 0.34/1.47 ± 0.30	1.56 ± 0.60/1.42 ± 0.32	0.056/0.905	-1.91/-0.14
R/L ACC Cho/Cr	1.18 ± 0.54/1.19 ± 0.69	1.70 ± 0.56/1.81 ± 0.68	0.022/0.044	-2.28/-2.00
R/L ACC NAA/Cho	1.01 ± 0.17/1.09 ± 0.21	0.96 ± 0.22/0.95 ± 0.24	0.381/0.101	-0.92/-1.64
R/L ACC NAA/Cr	1.22 ± 0.63/1.23 ± 0.68	1.70 ± 0.45/1.78 ± 0.57	0.077/0.019	-1.79/-2.31
R/L TPG Cho/Cr	0.98 ± 0.14/0.92 ± 0.14	0.94 ± 0.19/0.91 ± 0.13	0.432/1.000	-0.79/-0.02
R/L TPG NAA/Cho	2.01 ± 0.32/1.78 ± 0.27	2.11 ± 0.29/1.86 ± 0.28	0.375/0.687	-0.89/-0.43
R/L TPG NAA/Cr	1.87 ± 0.32/1.61 ± 0.22	1.94 ± 0.22/1.69 ± 0.21	0.781/0.479	-0.28/-0.74

R: sağ, L: sol, FWM: Frontal beyaz cevher, IFG: Inferior frontal girus, Lent: Lentikuler çekirdek, OWM: Oksipital beyaz cevher, OGM: Oksipital gri cevher, Ins: Insular korteks, M Tha: Medial talamus, Cau: kaudat çekirdek, ACC: ön singulat korteks, TPG: Temporo-Pariyetal girus, p: Mann-Whitney U test sonucu.

MR çalışmalarının metaanalizinin yapıldığı bir araştırmada iki taraflı orbitofrontal kortekste hacim azalması saptanmıştır (Rotge ve ark. 2009). Friedlander'a göre OKB'de orbitofrontal korteks'teki yüksek nöronal aktivite, bu bölgede hücrel dejenerasyon ve nöronal kayba yol açmaktadır (Friedlander ve ark. 2006). Birçok OKB çalışmasında bu bölgedeki aktivite artışına eşlik eden, hacim kaybının bulunması da (Friedlander ve ark. 2006, Chamberlain ve ark. 2005, Atmaca ve ark. 2007, Pujol ve ark. 2004, Nakao ve ark. 2005, Nabayema ve ark. 2008, Rotge ve ark. 2008) bu görüşü desteklemektedir. Orbitofrontal korteks ve frontal lobun ventromedial alanlarındaki aktivite; ani/anlıktürütler-kazanımlar, çevresel farklılıklara göre davranışsal değişiklikler, ödül ve ilişkili duygusal deneyimlere göre karar verme ile ilişkilidir. Orbitofrontal korteks çok hızlı bir biçimde ödül ile ilişkili kodları analiz eder ve ani karar ve değişikliklere yol açar. Orbitofrontal korteks karar verme sürecinin motivasyonel yönü ile ilişkilidir. Orbitofrontal korteks hiperaktivitesi OKB'de gözlenebilen ani eylemler, kontrol edilemez düşünce ve eylemlere yol açabilir (Aouizerate ve ark. 2004). Bu çalışmada da sol lateral orbitofrontal korteksi de içine alan sol inferior frontal girus'taki azalmış NAA oranları, OKB grubunda bu bölgedeki muhtemel aktivasyon artışı ile ilişkili olabilir. Ayrıca Yoo'ya göre fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında OKB'de saptanan orbitofrontal korteks aktivite artışı, bu bölgedeki azalmış gri cevher hacmine bağlı, geride kalan nöronal dokuda dekompanzasyon mekanizması olarak gelişen aktivite artışı ile ilişkili olabilir (Yoo ve ark. 2008).

Ön singulat korteks

Bu çalışmadaki diğer bir önemli bulgu da, OKB grubunda prefrontal korteks ile yakından ilişkili ön singulat korteks'te iki taraflı Cho/Cr oranlarında ve sol ön singulat korteks'te NAA/Cr oranlarında belirgin düşüklük saptanmasıdır. Ayrıca OKB olgularında sağ ön singulat korteks NAA/Cr oranları daha düşük olma eğilimindedir. Kolin hücre zarı ve glial doku ile ilişkilidir (Maier 1995). OKB grubundaki iki taraflı Cho ve NAA oranlarındaki düşüklük, özellikle solda daha belirgin olmak üzere ön singulat kortekste nöronal kayıp ve daha düşük nöronal yoğunluğa bağlı olabilir. İlginç olarak bir yetişkin OKB çalışmasında da özellikle solda olmak üzere iki taraflı daha küçük ön singulat korteks hacimleri bildirilmiştir (Atmaca ve ark. 2007). Yine iki VBM-MRI çalışmasında, yetişkin OKB gruplarında daha az sol ön singulat korteks gri cevher hacimlerine (Gilbert ve ark. 2008, Matsumoto ve ark. 2010), bir başka yetişkin VBM-MRI çalışmasında da aynı bulgulara OKB grubunda iki taraflı olarak rastlanmıştır (Yoo ve ark. 2008). VBM-MRI çalışmalarının metaanalizinin yapıldığı iki çalışmada da OKB'u olan yetişkinlerin iki taraflı ön singulat kortekslerinde azalmış gri cevher hacmi saptanmıştır (Radua ve ark. 2010, Radua ve Mataix-Cols 2009). Yine OKB tanısı alan

yetişkinlerde yapılmış Volümetrik MR çalışmalarının meta-analizinde, sol ön singulat kortekste hacim azalması olduğu bildirilmiştir (Rotge ve ark. 2009).

OKB'de ön singulat korteks'te aktivite artışı olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (Rotge ve ark. 2008). Yücel ve arkadaşları fonksiyonel-biyokimyasal nörogörüntüleme çalışmalarında yetişkin OKB grubunda hem daha düşük ön singulat korteks NAA düzeyleri, hem de aynı bölgede aktivite artışı saptamışlardır (Yücel ve ark. 2007). Huyser ve arkadaşları pediatrik OKB olgularında Londra Kulesi Testi sırasında, fMR ile iki taraflı olarak ön singulat kortekste aktivite artışı bildirmişlerdir (Huyser ve ark. 2010). Çalışmamızdaki daha düşük NAA ve Cho oranları, ön singulat kortekste aktivite artışına ikincil olabilir.

OKB'de ön singulat korteksi inceleyen daha önceki MRS çalışmalarında, bizim sonuçlarımızla uyumlu bulgular saptanmıştır. Ebert ve ekibi yetişkin OKB örnekleminde hastalık süresiyle de korele olan daha düşük ön singulat korteks NAA düzeyleri bildirmişlerdir (Ebert ve ark. 1997). Bir başka yetişkin OKB çalışmasında ise sitalopram tedavisiyle yükselen, düşük ön singulat korteks NAA oranları saptanmıştır (Jang ve ark. 2006). Sumitani ise atipik antipsikotik güçlendirmesi gereken, tedaviye dirençli yetişkin OKB hastalarında daha düşük ön singulat korteks NAA oranları saptanmıştır (Sumitani ve ark. 2007).

Ön singulat korteks dikkat, motivasyon, ödül-zarar tahmini, işleyen bellek, problem çözümü ve çatışma denetiminde rol alır ve bir eylemin duygusal sonuçlarıyla ilişkilidir. Bu bölgenin aşırı aktivitesi obsesif-kompulsif, fobik, rutin olmayan sıralı davranışlara yol açar (Aouizerate ve ark. 2004).

Lateral orbitofrontal ve ön singulat korteks'teki saptadığımız bu önemli metabolik değişiklikler pediatrik OKB'de bu bölgelerdeki disfonksiyon ve bu iki disfonksiyonel bölge arasındaki yakın bağlantı ile ilişkili olabilir, çünkü ön singulat korteks uzun dönemli sonuçları olan ödülleri ilişkililikten, orbitofrontal korteks ani adül ve kazanımlarla ilişkilidir (Aouizerate ve ark. 2004).

Bazal Ganglionlar

Bazal ganglionlar OKB patofizyolojisine dönük çalışmalarda yaygın olarak araştırılmış alanlardır (Chamberlain ve ark. 2005). Biz çalışmada OKB grubunda daha yüksek sol lentiküler çekirdek (putamen + globus pallidus) Cho/Cr oranları saptadık. Bu bulgu daha önce OKB patofizyolojisinde öne sürülmüş gliozis, miyelinizasyon defektleri ya da hücre içi sinyal mekanizmalarındaki disfonksiyon ile ilişkili olabilir (Mac Master ve ark. 1999, Rosenberg ve ark. 2001, Smith ve ark. 2003). Ayrıca çalışmamızda sol lentiküler çekirdek'te OKB grubunda NAA/Cr oranlarının daha yüksek olma eğiliminde olduğunu gördük. Bu iki bulguya göre, OKB'si olan katılımcıların sol lentiküler çekirdeklerinde gliozise eşlik eden nöronal

hiperplazi ya da sol lentiküler hacim artışı mevcut olabilir. Rosenberg'e göre, OKB'deki artmış bölgesel beyin hacimleri azalmış ya da yetersiz nöron budanması ile (Rosenberg ve ark. 1998), Yoo'ya göre ise artmış beyin hacimleri OKB'deki disfonksiyonel frontal-striatal döngünün dekompanzasyonu ile ilişkili olabilir (Yoo ve ark. 2008).

Sol lentiküler çekirdekteki bulgularımız daha önceki OKB çalışmalarıyla uyumludur. Bir fMRI çalışmasında Lazaro ve arkadaşları pediatrik OKB örnekleminde başarılı tedavi ile azalan sol putamen hiperaktivitesi bildirmişlerdir (Lazaro ve ark. 2008). Yine son yıllardaki bir çalışmada VBM-MRI tekniği ile pediatrik OKB grubunda artmış sol putamen gri cevher hacmi tespit edilmiştir (Szeszko ve ark. 2008). Yine VBM-MRI tekniği kullanılan iki erişkin OKB çalışmasında da putamen'de daha fazla gri cevher hacmi saptanmıştır (Yoo ve ark. 2008, Pujol ve ark. 2004). Yetişkin OKB'si olanlarda yapılmış VBM-MRI çalışmalarının metaanalizinin yapıldığı iki çalışmada da iki taraflı olarak lentiküler çekirdekte artmış gri cevher hacmi bildirilmiştir (Radua ve ark. 2010, Radua ve Mataix-Cols 2009). OKB dışındaki anksiyete bozukluklarında ise sol lentiküler gri cevher hacimlerinde azalma saptanmıştır (Radua ve ark. 2010).

Ohara ve ekibi ise erişkin OKB olanlarda MRS ile lentiküler çekirdek'te herhangi bir metabolik farklılık saptayamamıştır (Ohara ve ark. 1999). OKB ile yakından ilişkili Tourette Sendromunda ise bizim bulgularımızın tam tersi şekilde MRS ile daha düşük sol putamen NAA, Cho oranları bildirilmiştir (DeVito ve ark. 2005).

Her iki grup arasında, sol lentiküler çekirdekte belirgin metabolik farklılık saptasak ta, ilginç olarak OKB grubunda CYBOCS ile belirlenen obsesyon şiddeti ile sağ lentiküler çekirdek NAA/Cr, kompülsiyon şiddeti ile sağ lentiküler çekirdek Cho/Cr oranları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bir metanaliz çalışmasında da OKB şiddeti daha fazla olan olgularda bazal ganglionlardaki gri cevher artışı daha fazla olarak bulunmuştur (Radua ve Mataix-Cols 2009). Yine bu bulgularla uyumlu olarak VBM-MRI tekniğini kullanan bir çalışmada, pediatrik OKB grubunda, kardeşlerine göre daha fazla sağ putamen gri cevher hacmi saptanmıştır (Gilbert ve ark. 2008).

Oksipital lob

OKB grubunda beklenmedik bir bulgu olarak saptadığımız, daha düşük sağ oksipital gri cevher NAA/Cho oranları, daha önce yapılmış bazı OKB araştırmalarının bulgularını desteklemektedir. Son olarak bir pediatrik OKB grubu (Szeszko ve ark. 2008) ve iki yetişkin OKB örnekleminde yapılan (Koprivova ve ark. 2009, Togao ve ark. 2010), üç ayrı VBM-MRI araştırmasında oksipital gri cevherde hacim azalması saptanmıştır. Szeszko ve ekibi ayrıca Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI) ile erişkin OKB'si olanlarda oksipital

beyaz cevher'de myelin azalması ve aksonal yıkım ile ilişkili olabilecek azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) tespit etmişlerdir (Szeszko ve ark. 2005). OKB'u olan erişkin hastalarda yapılan bir başka MRI çalışmasında ise sol oksipital lingual korteks'te incelleme bildirilmiştir (Shin ve ark. 2007). Bir EEG koherans çalışmasında ise OKB örnekleminde kognitif bozulma ile ilişkili daha yüksek fronto-oksipital teta dalga aktivitesi tespit edilmiştir ve bu bulgu OKB'de bildirilen görsel-uzamsal biliş bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Desarkar ve ark. 2007). Yine erişkin OKB örnekleminde yapılan EEG spektral analiz araştırmasında o bölgedeki hipoaktiviteyi gösteren, artmış oksipital alfa dalga aktivitesi saptanmıştır (Serra ve ark. 1994). Starck ve arkadaşları ise MRS ile erişkin OKB grubunda OKB bulgularının şiddeti ile oksipital glutamat düzeyleri arasında negatif korelasyon (Starck ve ark. 2008), Nabayema ve ekibi ise bir fMRI çalışmalarında erişkin OKB örnekleminde tedavi ile artan oksipito-pariyetal bölge hipoaktivitesi saptamışlardır (Nabayema ve ark. 2008). Tüm bu çalışmalar OKB'de oksipital bölgede aktivite azlığı olabileceğini akla getirmektedir. Bizim tespit ettiğimiz daha düşük oksipital gri cevher NAA düzeyleri de primer olarak bununla ilişkili olabilir. Bu çalışmadaki diğer beyin bölgelerinden farklı olarak azalmış NAA oranları oksipital lob'da birincil olarak aktivite azlığına yol açıyor olabilir, diğer bölgelerdeki NAA oranlarındaki azalma ise aktivite fazlalığına ikincil gibi durmaktadır. OKB'de oksipital lobu inceleyen daha fazla araştırma yapılmalıdır.

İnsula

İnsula'nın OKB semptomatolojisi ile yakından ilgili tiksime ile ilişkili yollarla, (Shapira ve ark. 2003, Schienle ve ark. 2005) ve belirsizliğe tahammül edebilmede (Simmons ve ark. 2008) önemli bir rolü vardır. OKB'de insula'da gri cevher hacminde azalma (Yoo ve ark. 2008) ve subinsular beyaz cevherde daha yüksek FA (Nakamea ve ark. 2008) bildiren çalışmalar vardır. Son yıllardaki iki fMRI çalışmasında çocuk ve ergen OKB gruplarında sol insula hiperaktivitesi gösterilmiştir (Lazaro 2008, Huyser ve ark. 2010). Lazaro ve arkadaşları etkili tedavi ile insular hiperaktivitenin kaybolduğunu göstermişlerdir (Lazaro ve ark. 2008). Yine yetişkin OKB'si olanlar üzerinde yapılmış bir fMR çalışmasında sol insula'da aktivite artışı saptanmıştır (Nakao ve ark. 2009). İlginç olarak pediatrik OKB tanısı alan olgular üzerinde yapılan bir fMR çalışmasında ise kontaminasyon ve simetri bulgularının provakasyonu sırasında sağ insula'da azalmış aktivasyon saptanmıştır (Gilbert ve ark. 2009). Tüm bu çalışmalar ve bizim bulduğumuz OKB hastalık süresi ile sol insular korteks NAA/Cho oranları arasındaki negatif korelasyon, insula'nın OKB'de daha fazla çalışılması gerektiğini göstermektedir. İnsula'daki aktivite artışı, OKB'de zamanla nöronal kayba yol açıyor olabilir.

Medial talamus

Pediyatrik OKB olan olgularını araştıran daha önceki MRS çalışmalarında her ne kadar medial talamus'ta birbirleriyle tutarlı olarak daha düşük NAA (Fitzgerald ve ark. 2000) ve daha yüksek Cho oranları bildirilse de (Rosenberg ve ark. 2001, Smith ve ark. 2003) ilginç olarak biz bu bölgede her iki grup arasında belirgin metabolik farklılık saptayamadık.

Bu çalışmanın birçok sınırlılığı vardır. Öncelikli olarak rölatif olarak küçük örneklem grupları kullanabildik ve kısa echo zamanı (TE) analizi yapamadık. Uzun echo zamanı

kullandığımızdan OKB araştırmalarında gitgide önemi artan glutamaterjik değişiklikleri (Stewart ve ark. 2007, Arnold ve ark. 2009) saptayamadık. Ayrıca OKB'de sıklıkla bildirilen sözel olmayan biliş ve görsel-uzamsal nöropsikolojik defisitlerle (Irak ve Flament 2007) ilişkili olabilecek pariyetal lobu spektroskopik kesit bu bölgeyi içermediğinden inceleyemedik.

Bu çalışmada daha önceden OKB patofizyolojisinde önemli olabileceği gösterilmiş alanlarda diğer çalışmaları destekleyen önemli metabolik farklılıklar ve OKB patofizyolojisinde yeri olabilecek ve daha fazla çalışmayı hak eden oksipital ve insular bölgede bazı değişiklikler saptadık.

KAYNAKLAR

- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E ve ark. (2004) Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder, a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*, 72: 195-221.
- Arnold PD, Macmaster FP, Richter MA ve ark. (2009) Glutamate receptor gene (GRIN2B) associated with reduced anterior cingulate glutamatergic concentration in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 172: 136-39.
- Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H ve ark. (2007) Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31: 46-52.
- Bolton J, Moore GJ, MacMillan S ve ark. (2001) Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(8): 903-906.
- Britton JC, Rauch SL, Rosso IM ve ark. (2010) Cognitive inflexibility and frontal-cortical activation in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49: 944-53.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA ve ark. (2005) The neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*, 29: 399-419.
- Desarkar P, Sinha VK, Jagadheesan K ve ark. (2007) Subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder: an exploratory EEG coherence study. *World J Biol Psychiatry*, 8(3): 196-200.
- DeVito TJ, Drost DJ, Pavlovsky W ve ark. (2005) Brain magnetic resonance spectroscopy in tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(12): 1301-308.
- Douglas HM, Moffit TE, Dar G ve ark. (1995) Obsessive compulsive disorder in a birth cohort of 18 years old: prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34: 1424-431.
- Ebert D, Speck O, König A ve ark. (1997) 1H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Res*, 74: 173-76.
- Fitzgerald KD, Moore GJ, Paulson LA ve ark. (2000) Proton spectroscopic imaging of the thalamus in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 47: 174-82.
- Friedlander L, Desrocher M (2006) Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev*, 26: 32-49.
- Gilbert AR, Keshavan MS, Diwadkar V ve ark. (2008) Gray matter differences between pediatric obsessive-compulsive disorder patients and high-risk siblings: a preliminary voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett*, 435: 45-50.
- Gilbert AR, Akkal D, Almeida JR ve ark. (2009) Neural correlates of symptom dimensions in pediatric obsessive-compulsive disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48: 936-44.
- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B ve ark. (2004) Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu şekli- Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11: 109-16.
- Huyser C, Veltman DJ, Wolters LH ve ark. (2010) Functional magnetic resonance imaging during planning before and after cognitive behavioral therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49: 1238-248.
- Irak M, Flament MF (2007) Neuropsychological profile of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Türk Psikiyatri Derg*, 18: 293-301.
- Jang JH, Kwon JS, Jang DP ve ark. (2006) A proton MRSI study of brain n-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 163: 1202-207.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D ve ark. (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children- present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36: 980-88.
- Koprivova J, Horacek J, Tintera J ve ark. (2009) Medial frontal and dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett*, 464: 62-6.
- Lazaro L, Caldu X, Junque C ve ark. (2008) Cerebral activation in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment. *J Psychiatr Res*, 42: 1051-1059.
- Mac Master FP, Keshavan MS, Dick EL ve ark. (1999) Corpus callosal signal intensity in treatment-naive pediatric obsessive-compulsive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23: 601-12.
- Maier M (1995) In vivo magnetic resonance spectroscopy, applications in psychiatry. *Br J Psychiatry*, 167: 299-306.
- Matsumoto R, Ito H, Takahashi H ve ark. (2010) Reduced gray matter volume of dorsal cingulate cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64: 541-47.
- Mirza Y, O'Neill EA, Smith EA ve ark. (2006) Increased medial thalamic creatine-phosphocreatine found by proton magnetic resonance spectroscopy in children with obsessive-compulsive disorder versus major depression and healthy controls. *J Child Neurol*, 21: 106-11.
- Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C ve ark. (1998) Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37: 663-67.
- Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshioura T ve ark. (2008) Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 163(3): 236-47.
- Nakamae T, Narumoto J, Shibata K ve ark. (2008) Alteration of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32: 1221-226.

- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T ve ark. (2005) Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 57: 901-10.
- Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E ve ark. (2009) Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatry Res*, 43: 784-91.
- Ohara K, Isoda H, Suzuki Y ve ark. (1999) Proton magnetic resonance spectroscopy of lenticular nuclei in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 92: 83-91.
- Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P ve ark. (2004) Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61: 720-30.
- Radua J, Mataix-Cols D (2009) Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 195: 393-402.
- Radua J, van den Heuvel OA, Surguladze S ve ark. (2010) Meta-analytical comparison of voxel-based morphometry studies in obsessive-compulsive disorder vs other anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 67: 701-11.
- Rolls ET (1996) The orbitofrontal cortex. *Philos Trans R Soc Land B Biol Sci*, 351: 1433-443.
- Rosenberg DR, Keshavan MS (1998) A. E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 43: 623-40.
- Rosenberg DR, Mac Master FP, Keshavan MS ve ark. (2000) Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39: 1096-1103.
- Rosenberg DR, Amponsah A, Sullivan A ve ark. (2001) Increased medial thalamic choline in pediatric obsessive-compulsive disorder as detected by quantitative in vivo spectroscopic imaging. *J Child Neurol*, 16: 636-41.
- Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A ve ark. (2004) Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43: 1146-153.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B ve ark. (2008) Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neuroscience*, 33: 405-12.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B ve ark. (2009) Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 65: 75-83.
- Russell A, Cortese B, Lorch E ve ark. (2003) Localized functional neurochemical marker abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 13 (suppl. 1) 31-8.
- Savaşır I, Şahin N (1995) Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) manual. Turkish Association of Psychologists, Ankara.
- Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M (1997) Children's Yale-Brown obsessive-compulsive scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36: 844-52.
- Schienle A, Schafer A, Stark R ve ark. (2005) Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Int J Psychophysiology*, 57: 69-77.
- Serra FP, Palma V, Nolfi G ve ark. (1994) An electrophysiological study in obsessional compulsive disorders. *Acta Neurol (Napoli)*, 16: 240-48.
- Shapira NA, Liu Y, He AG ve ark. (2003) Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 54: 751-56.
- Shin YW, Yoo SY, Lee JK ve ark. (2007) Cortical thinning in obsessive compulsive disorder. *Human Brain Mapp*, 28: 1128-135.
- Simmons A, Matthews SC, Paulus M ve ark. (2008) Intolerance of uncertainty correlates with insula activation during affective ambiguity. *Neuroscience Lett*, 430: 92-7.
- Smith EA, Russell A, Lorch E ve ark. (2003) Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy subjects: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 54: 1399-405.
- Starck G, Ljungberg M, Nilsson M ve ark. (2008) A ¹H magnetic resonance spectroscopy study in adults with obsessive compulsive disorder: relationship between metabolite concentrations and symptom severity. *J Neurol Transm*, 115: 1051-1062.
- Stewart SE, Fagerness JA, Platko J ve ark. (2007) Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 144(Pt B): 1027-1033.
- Sumitani S, Harada M, Kubo H ve ark. (2007) Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 154: 85-92.
- Szeszko PR, Arkedani BA, Ashtari M ve ark. (2005) White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 62: 782-90.
- Szeszko PR, Christian C, Macmaster F ve ark. (2008) Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naive pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Am J Psychiatry*, 165: 1299-307.
- Togao O, Yoshiura T, Nakao T ve ark. (2010) Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*, 184: 29-37.
- van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D ve ark. (2009) The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132: 853-68.
- Wechsler D (1974) WISC-R, manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. Psychological Corporation, New York (US).
- Yoo SY, Roh MS, Choi JS ve ark. (2008) Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci*, 23: 24-30.
- Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ ve ark. (2007) Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 946-55.
- Yücelen A, Arman V, Topçuoğlu G (2000) Çocuklar için Yale-Brown obsesif-kompulsif geçerlik ve güvenilirlik değerlendirmesi. 10th National Child and Adolescent Mental Health Congress, Poster Presentation, Sarıyerme (Turkey).
- Zohar AH (1999) The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 8: 445-60.