



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

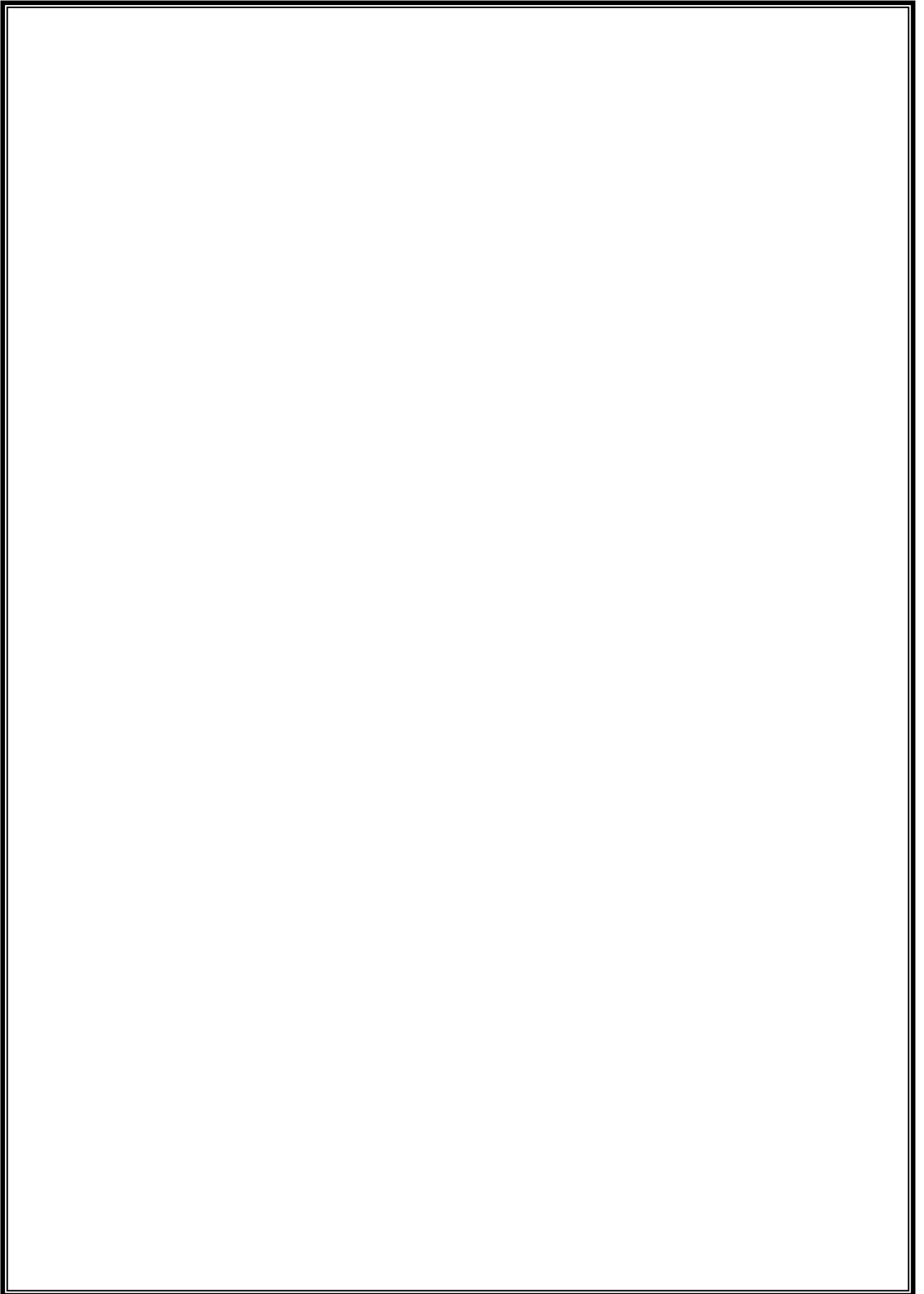
**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
PEROKSİREDOKSİN-1 VE ÜROTENSİN-2 DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. MEHMET FATİH TAŞTAN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL**

Mart 2015



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
PEROKSİREDOKSİN-1 VE ÜROTENSİN-2 DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. MEHMET FATİH TAŞTAN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TF.14.22 proje numarası ile desteklenmiştir.

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA PEROKSİREDOKSİN-1
VE ÜROTENSİN-2 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet Fatih TAŞTAN
TARİH: 08.04.2015

Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Levent Elbeyli
Tıp Fakültesi Dekanı

tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....

Doç. Dr. Ahmet Ünal
Anabilim Dalı Başkanı

tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Feridun Bülbül
Tez Danışmanı

Z JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Ahmet ÜNAL
2. Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL
3. Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI

(İmza)
(İmza)
(İmza)

4. Doç. Dr. Osman Vural
(1. yedek jüri)

(İmza).....
(İmza).....
(İmza).....

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Haluk A. SAVAŞ, Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç. Dr. Osman VIRIT, Doç. Dr. Ahmet ÜNAL, Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL ve Yrd. Doç. Dr. Gökay ALPAK'a teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı katkılarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma geçirilen güzel günler için ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteğini esirgemeyen hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgili eşim, oğlum ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Fatih TAŞTAN
Gaziantep, 2015

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR.....	VII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII.ŞEKİL LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obsesif -Kompulsif Bozukluk (OKB)	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2 Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.4.1. Genetik.....	6
2.1.4.2. Nöroimmunoloji.....	8
2.1.4.3. Nöroanatomi	8
2.1.4.4. Nörotransmitterlerin Rolü.....	9
2.1.4.4.1. Serotonin.....	9
2.1.4.4.2. Dopamin.....	11
2.1.4.4.3. Glutamat.....	11
2.1.4.5. OKB'nin psikanalitik kuramı.....	12
2.1.4.6. Bilişsel ve davranışçı kuram	13
2.1.5. Klinik Özellikler	14
2.1.6. Tanı	16
2.1.6.1. DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	16
2.1.6.2. Obsesif-Kompulsif Bozukluk İçin ICD-10 Tanı Ölçütleri	18
2.1.7. Eştanı	18
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.9. Tedavi	20

2.1.9.1. Somatik Tedaviler.....	21
2.1.9.1.1. Farmakoterapi	21
2.1.9.1.2. Elektrokonvulsif Tedavi	23
2.1.9.1.3. Psikocerrahi	23
2.1.9.2. Psikoterapiler	23
2.1.9.2.1. Psikodinamik Psikoterapiler	23
2.1.9.2.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT).....	23
2.1.10. Prognoz	24
2.2. Oksidatif Metabolizma	25
2.2.1. Serbest Radikal Üretim Kaynakları	25
2.2.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	26
2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	26
2.2.4. Peroksiredoksinler ve Oksidatif Stres.....	27
2.3. Ürotensin-2 Peptidi ve Fonksiyonu	27
2.4. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres.....	28
2.5. Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Oksidatif Stres.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Araştırmanın Tipi.....	30
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	30
3.3. Araştırmanın Evreni.....	30
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	30
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	31
3.6. Veri Toplama Araçları	31
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	31
3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI).....	32
3.6.3. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOKÖ).....	32
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	33
3.7.1. Peroksiredoksin-1 Ölçümü	33
3.7.2. Ürotensin-2 Ölçümü	33
3.8. İstatistiksel Yöntem	34
4. BULGULAR.....	315
4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri	315

4.2. Peroksiredoksin-1 ve Ürotensin-2 Değerleri	36
5. TARTIŞMA	39
5.1. OKB ve Peroksiredoksinler	39
5.2. OKB ve Ürotensin-2	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER.....	60

III. ÖZET

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA PEROKSİREDOKSİN-1 VE ÜROTENSİN-2 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Mehmet Fatih Taştan
Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feridun Bülbül
Mart 2015, 68 Sayfa

Amaç: Oksidatif stresin Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) patofizyolojisindeki rolü ile ilgili literatür bilgisi sınırlıdır. Biz bu çalışmada OKB hastalarında Peroksiredoksin-1 ve Ürotensin-2 düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde OKB tanısı almış 48 hasta ve 48 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Serum Peroksiredoksin-1 (PRX-1) ve Ürotensin-2 (UTS-2) düzeyleri ölçümü Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunda PRX-1 ve UTS-2 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p: 0,007 ve p: 0,039). Hastaların PRX-1 ve UTS-2 değerleri arasında pozitif yönde güçlü bir doğrusal ilişki gözlemlendi (r:0,744, p:0,001).

Tartışma: Çalışmamızda OKB hastalarında antioksidan aktiviteyi gösterebileceği düşünülen PRX-1 ve UTS-2 değerleri düşük bulunmuştur. Bu bulgu OKB hastalarında azalmış antioksidan aktiviteyi göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, oksidatif stres, Peroksiredoksin-1, Ürotensin-2

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF PEROXIREDOXIN-1 AND UROTENSIN-2 LEVELS IN PATIENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Dr. Mehmet Fatih Taştan
Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Associated Prof. Dr. Feridun Bülbül

March 2015, 68 Pages

Aim: There are limited literature data about the role of oxidative stress in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder(OCD). In this study we aimed to evaluate Peroxiredoxin-1 and Urotensin-2 levels in patients with OCD.

Methods:Fourty-eight patients with OCD who were diagnosed in Psychiatry Clinic of Gaziantep University and fourty-eight healthy volunteers were enrolled in the study. Serum Peroxiredoxin-1(PRX-1) and Urotensin-2(UTS-2) levels were evaluated in Gaziantep University Biochemical Laboratory.

Results: PRX-1 and UTS-2 levels were significantly lower in OCD patients than controls(in order p: 0,007 and p: 0,039). In patients there was strong positive linear relationship between PRX-1 and UTS-2 values (r: 0,744, p: 0,001).

Discussion: In our study, PRX-1 and UTS-2 values which can show antioxidant activity were found low in patients with OCD. These findings indicate the decreased antioxidant activity in patients with OCD.

Key words: Obsessive-Compulsive Disorder, oxidative stress, Peroxiredoxin-1, Urotensin-2

V. KISALTMALAR

ASK	: Anterior singulat korteks
BDNF	: Beyin türevli nörotrofik faktör
BDT	: Bilişsel-davranışçı terapi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CAT	: Katalaz
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
EKT	: Elektrokonvulsif terapi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
fMRI	: İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
HOCl	: Hipoklorik asit
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
ICD-10	: Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı
KGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
MAO-A	: Monoamin oksidaz A
m-CPP	: meta-klorofenilpiperazin
MDA	: Malondialdehid
MOG	: Myelin oligodendrosit glikoprotein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NO	: Nitrik oksit
O ₂	: Süperoksit anyonu
OFK	: Orbitofrontal korteks
OH	: Hidroksil radikalleri
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi

PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PRX-1	: Peroksiredoksin-1
ROO	: Peroksil radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
Rpm	: revolutions per minute
rTMS	: Yineleyici Transkraniyal Manyetik Uyarı
SNRI	: Serotonin noradrenalin gerialım inhibitörü
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
TAD	: Trisiklik antidepresan
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
UTS-2	: Ürotensin-2
YBOKÖ	: Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği
XO	: Ksantin oksidaz
5-HIAA	: 5-hidroksiindol asetik asit

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Y-BOKÖ'nün semptom şiddetine göre derecelendirilmesi.....	33
Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.....	35
Tablo 3: Çalışmaya alınan OKB hastalarının kontrol grubu ile PRX-1 ve UTS-2 değerleri açısından karşılaştırılması.....	36

VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Hasta ve kontrol grplarında PRX-1 ve UTS-2 değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.....37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) obsesyon ve kompulsiyonlarla seyir eden kronik bir bozukluktur. Obsesyon; kişinin mantıksız olduğunu bilmesine rağmen, tekrarlayıcı şekilde aklına gelen, aklına gelmesini engelleyemediği; rahatsız olduğu düşünce, dürtü ve düşlemlerdir. Kompulsiyonlar ise; bu düşüncelerin yol açtığı sıkıntıyı gidermek için yapılan, mantıksız olduğu kabul edilmesine rağmen hastanın kendisini yapmaktan alıkoymadığı davranışlardır (1). OKB'nin genellikle geç ergenlikte başladığı bilinse de çocukluk çağında başladığı da nadir görülmeyen bir durumdur. OKB'nin eskiden daha az görüldüğü düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmaların sonucunda sıklığının yaklaşık olarak %2-3 olduğu tahmin edilmektedir. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Erkeklerde daha erken yaşlarda başladığı bilinmektedir(2).

OKB'nin etiolojisinde beynin limbik sistem, bazal gangliyon, orbitofrontal korteks ve talamus gibi yapılarında işlevsel bir bozukluk olduğu ve serotonerjik sistem ile dopamin gibi nörotransmitterlerin bu bozuklukta rol oynadıkları düşünülmektedir. Fakat, hastalığın biyokimyasal ve nöroanatomik modeli arasında kesin bağlantılar kurulamamıştır (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda OKB hastalarında beynin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikal hasarının arttığı görülmüştür (4). OKB ve oksidatif stres arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Molekül ya da atom yörüngesinde bir ya da daha fazla çiftlenmemiş elektron bulunan kimyasal maddeye serbest radikal denir. Serbest radikaller moleküler oksijenden kaynaklanır. Oksijenin içinde bulunduğu indirgenme reaksiyonları sonucunda ortaya çıkan moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen türevleri (ROT)” adı verilir. ROT'lar süperoksit ve hidroksili de içeren oksijen radikallerini ve hidrojen peroksit gibi radikal olmayan oksijen türevlerini içerir ve oksidatif hasara sebep olabilirler (5).

Makrofaj, lenfosit, nötrofil gibi immun sistemi hücrelerinin işlev görmesi için serbest radikal reaksiyonları gerekir. Yalnız serbest radikallerin çokça üretilmesi doku hasarına ve hücre ölümüne sebep olabilir (6).

Reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu ve bunların yol açtığı hasarı önlemek için vücutta ‘antioksidan savunma sistemleri’ mevcuttur. Antioksidan moleküller endojen veya eksojen kaynaklı yapılardır, oksidan moleküllerin sebep olduğu hasarı hücre içi veya hücre dışı savunma ile engellerler (6).

Serbest radikallerin oluşma hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge vardır (oksidatif denge). Oksidatif denge yeterli olduğunda, vücut serbest radikallerden olumsuz etkilenmemektedir. Serbest radikal oluşum hızındaki artış ya da ortadan kaldırılma yani antioksidan savunma hızındaki azalış dengenin bozulmasına neden olur. ‘Oksidatif stres’ denilen bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (6).

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, lipid, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir. Oksidan moleküller merkezi sinir sisteminde hücre zarı patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler. Oksidanlar hücre zarıyla ilişkili proteinlerle reaksiyona girerek enzimler veya nörotransmitterlerin taşınımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir faktör olabilirler (7). Serbest radikaller hücre yapısında ve hücre dışı matriksin yapısında hasar oluştururlar, bununla birlikte DNA hasarı da yaparak genetik yapıyı bozarlar (8).

Peroksiredoksinler (PRX) hidroperoksitlerin suya dönüşümünü sağlayan tiyol peroksidazlardan bir sınıftır. PRX’ler oksidasyona duyarlıdır ve indirgenme yükseltgenme reaksiyonlarının algılayıcısı gibi hareket ettiği düşünülmektedir (9). Okside PRX’lerin birikimi bozulmuş indirgenme yükseltgenme dengesinin bozulmuş olduğunu gösterebilir. PRX’ler bir çok canlı türünde çok iyi korunmuş moleküllerdir. Memelilerde altı çeşit PRX olduğu ortaya çıkmıştır. PRX 1,2 ve 6’nın hücre sitoplazmasında, PRX-3’ün mitokondriyal matrikste, PRX-4’ün endoplazmik retikulumda, PRX-5’in mitokondri peroksizomlar ve sitoplazmada bulunduğu gösterilmiştir(9). PRX aktivitesi hidroperoksitler (hidrojen peroksit, organik peroksitler, protein hidroperoksitler ve peroksinitrit) tarafından peroksidatik sistemin sulfenik aside okside olmasıyla karakterize edilir. 1-cis PRX’ler ile sulfenik asid düşük molekül ağırlıklı tiyoller veya askorbat ile azaltılır. 2-cis PRX sayesinde sulfenik asid disülfid oluşturmak üzere sistein ile reaksiyona girer. Tiyoredoksin sistemi 2-cis PRX’lerin indirgenmesinden sorumludur. Hem tiyoredoksin hem de tiyoredoksin redüktaz hücre içinde PRX’lerden az miktarda bulunur. İn vitro çalışmalar disülfidlerin azalmasının bu reaksiyonun hız kısıtlayıcı basamağı olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak oksidatif stres altındaki hücrelerde geçici okside PRX birikiminin olacağı tahmin edilmektedir.

Ürotensin 2 (UTS-2) ilk olarak teleost urophysis’den izole edilmiş ve insanda 11 aminoasit içeren siklik peptiddir (10,11). Damarların endotelinde, kalp kasında, düz ve çizgili kaslarda, sürrenal bezde, tiroide ve renal kortekste UTS-2 reseptörleri bulunmuştur (12).

UTS-2 günümüze dek belirlenmiş en güçlü vazokonstrüktördür (13). Ratlarda yapılan çalışmalarda UTS-2'nin intraserebrovasküler enjeksiyonunun davranışsal, kardiyovasküler ve hormonal etkilerinin olduğu, plazma TSH ve prolaktin düzeylerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir (14,15). UTS-2'nin davranışsal etkilerinin kolinerjik uyarıma bağlı olduğu düşünülmektedir (16). Etiyolojisinde birçok oksidatif ve immunolojik mekanizmaların rol aldığı kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve karaciğer hastalıklarında UTS-2' nin plazma seviyelerinin arttığı ortaya çıkmıştır(12,13,17). Bugüne kadar psikiyatrik hastalıklarda UTS-2 sadece bir çalışmada araştırılmış ve şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur (18).

OKB'de oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır(19). Bununla birlikte OKB'de peroksiredoksin ve UTS-2'nin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada OKB'de peroksiredoksin ve ürotensin-2 düzeylerini ve bunların hastalık şiddetiyle olan ilişkisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif -Kompulsif Bozukluk (OKB)

2.1.1. Tanım

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB); saplantı ve/veya zorlantıların görüldüğü, genellikle tekrarlayıcı olan, dönem dönem şiddetlenme gösteren, kişinin işlevselliğini bozan bir bozukluktur (20). Obsesyonlar istemsiz gelen, buna bağlı olarak tedirginliğe yol açan, kişinin benliğine yabancı olan (ego distonik) ve tekrarlayıcı özellik gösteren düşünceler, dürtüler (impulslar) veya düşlemler (imgeler) olarak tanımlanır. Kompulsiyonlar ise bu düşüncelere bağlı olarak gelişen, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı istem dışı yineleyici davranışlar veya zihinsel eylemlerdir (21). Kompulsiyonlar önceleri obsesyonların neden olduğu sıkıntıyı gidermek için yapılır. Daha sonra kompulsiyonlar denetlenemez hale gelir ve kompulsiyonun kendisi sıkıntıya neden olur (20).

2.1.2 Tarihçe

Obsesyon ve kompulsiyonların tarihi insanlık tarihi kadar eskiye dayanır. Eski din kitaplarında obsesyon ve kompulsiyonlara işaret eden örnekler bulunmaktadır (20). 17. yüzyılın başında Shakespeare'in Macbeth adlı eserinde obsesif-kompulsif bozukluğun bir örneği anlatılmıştır. Lady Macbeth'in kocasını etkilemesi ile kocası, Kral Duncan'ı öldürür. Bundan sonra Lady Macbeth'te el yıkama rahatsızlığı başlar. 'Arabistan'ın bütün kokulu sabunları getirilse bu elin kirleri temizlenemez' diyerek devamlı ellerini yıkar (20).

Obsesif-kompulsif davranışların sosyal ve dinsel terimlerle açıklanması Esquirol'un (1838) rasyonalizasyon veya dürtü monomanisi olarak sınıflamasına kadar sürmüştür. Daha sonradan klinisyenler OKB'yi "iç görüşü olan delilik" olarak ifade etmişlerdir (22).

Obsesyon tanımını ilk kez 1860'lı yıllarda Belçikalı psikiyatrist Morel kullanmıştır. Fransız psikiyatrist Janet ise 20. yüzyılın başlarında obsesyon, kompulsiyon ve fobileri "psikastenî" tanımı altında toplamıştır (23). Janet'e göre psikastenî; kişide irade zayıflaması yüzünden ortaya çıkmaktadır (20). 1875 yılında Legrand du Saulle tarafından yapılan OKB tanımı, hemen hemen bugünkü niteliğine kavuşmuştur. 1878 yılında ise bir klinisyen olan

Westphal, esas sorunun bilişsel olduğunu ifade etmiştir (22). 1890'lı yıllarda Freud, fobilerdeki nedenler ile obsesif kompulsif nevrozdaki nedenlerin farklı olduğunu göstererek fobik nevroz ile obsesif kompulsif nevrozu ayrı durumlar olarak değerlendirmiştir. 20. yüzyılın sonlarında ise bu hastalığın oluşmasında kalıtsal ve nörobiyolojik etkenlerin olduğuna dair veriler elde edilmiştir (20).

1980'de yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM) III. baskısı ile OKB, yapılandırılmış sınıflamalara girmiştir (24). 1987'de güncellenen DSM-III-R'de ise günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar, kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmış ve "obsesif kompulsif nevroz" terimi kullanılmıştır (25). DSM-III ile DSM-IV-TR arasındaki temel fark kompulsiyonların kavramsallaştırılmasıdır. DSM-III'te kompulsiyonlar sadece davranış olarak değerlendirilirken DSM-IV'te kompulsiyonların hem davranış hem de zihinsel aktivite olabileceği belirtilmiştir (2). Daha sonra DSM-IV ve DSM-IV-TR'de "Obsesif Kompulsif Bozukluk" terimi 'Anksiyete Bozuklukları' başlığı altında sınıflandırılmıştır (21,26).

Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) tanı sınıflandırmasında ise 'nevrotik, stresle ilgili ve somatoform bozukluklar' başlıkları altında özgül bir tanı olarak sınıflandırılmıştır. ICD-10'da kompulsiyonların hoşnutluk oluşturmamasını vurgulamaktadır. Ayrıca obsesyon ve kompulsiyonların 2 haftanın hemen tüm günlerinde olması gerektiğini belirtirken DSM-IV-TR'de böyle bir gereklilik belirtilmemiştir. DSM-IV-TR ile bir diğer farkı da DSM-IV-TR'de obsesyon ve kompulsiyonların günde bir saatten daha uzun zaman alması vurgulanırken, ICD-10'da kompulsiyonlarla ilgili bir süre tanımlanmamıştır. DSM-IV'te iç görsü az olan tip olmak üzere sadece bir alt grup bulunurken ICD-10'da OKB 5 alt grupta toplanmıştır (2,27).

2013'te yayımlanan DSM-5'te ise OKB, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar başlığı ile Anksiyete Bozukluklarından ayrılmış ve ayrı bir başlık olarak sınıflandırılmıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

1980'li yıllara kadar nadir görülen bir hastalık olduğu düşünülen OKB, bütün coğrafi bölgelerde sıkça görülen ve kronik seyirli bir hastalıktır (30). Hastaların bir kısmı belirtiler hafif olduğu için, bir kısmı hastalıklarını gizlediği, bir kısmı ise hastalıklarını artık benimsedikleri için doktora başvurmazlar. Bu nedenlerle bu hastalığın yaygınlığını belirlemek

zor olmaktadır (20). Yapılan tarama çalışmalarında yaşam boyu yaygınlık oranının yaklaşık olarak %2,5 olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca geniş bir epidemiyolojik çalışma olan ECA'da (Epidemiologic Catchment Area) %1.94-3.29 olarak tesbit edilmiştir (30).

OKB, psikiyatrik bozukluklar içinde fobiler, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve majör depresyondan sonra dördüncü en sık rastlanan bozukluktur. Yaklaşık olarak diabetes mellitus ve astımın görülme sıklığı kadardır (31).

Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre OKB'nin 12 aylık süredeki yaygınlığı %0,5 olarak saptanmıştır. Kadınlarda %0,6, erkeklerde %0,2 olmak üzere kadınlarda 3 kat daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur (32). Ülkemizde çeşitli çalışmalarda OKB'nin yaşam boyu yaygınlığının ise %2 ila 3,7 oranında olduğu tespit edilmiştir (33-35).

OKB'nin ergenlik öncesi ve çocukluk döneminde erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü, yaş büyüdükçe benzer oranlara ulaşıldığı saptanmıştır (36). Bu durumun nedeni olarak erkeklerde daha erken başlangıç yaşının olduğu belirtilmiştir (37). OKB'nin erişkin dönemde kadınlarda daha sık olduğunu bildiren çalışmalar olmakla beraber, kadın-erkek oranının benzer olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (38). OKB'nin erkeklerde başlama yaşı ortalama olarak 19, kadınlarda ise 22'dir. Genel olarak ise 21 yaş civarında başlamaktadır. Hastaların %65'inde 25 yaşından önce başlarken, %15'inde 35 yaşından sonra başlamaktadır. Bununla birlikte 2 yaşında OKB tanısı konan olgular da bildirilmiştir (39).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Genetik

Önceleri aile çalışmaları yapılırken son zamanlarda ise genetik yöntemlerle çalışmalar yapılmaktadır. OKB'de ailesel geçiş 1930'lu yıllarda araştırılmaya başlanmıştır (40). Yapılan iki farklı aile çalışmasında OKB'li çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarında %20-25 oranında OKB saptanmıştır. Sonuçların yüksek çıkması örneklemin yaş ortalamasının düşük olmasına bağlanmıştır. Çünkü erken başlangıcın daha fazla ailesel yüklülüğe neden olabileceği düşünülmektedir (36,41). Başka bir çalışmada ise OKB'li hastaların birinci derecede akrabalarında OKB tanısı kontrol grubuna göre ortalama beş kat yüksek saptanmıştır (%11,7 ve %2,7). Ayrıca obsesyonların kompulsiyonlara kıyasla daha fazla ailesel geçiş gösterdiği ve erken başlangıçlı OKB hastalarında da ailesel geçişin daha yüksek olduğu saptanmıştır (42). Yaklaşık olarak obsesyonlar için %33, kompulsiyonlar için %26 civarında genetik aktarım olabileceği bildirilmiştir (43). Tek yumurta ikizlerinde OKB için eş

hastalanma oranının ise çift yumurta ikizlerinden çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (40). Bununla birlikte üç tek yumurta ve 9 çift yumurta ikiz üzerinde yapılan bir çalışmada çiftlerden hiçbirinde eş hastalanma saptanmamıştır (44). Aile ve ikiz çalışmaları OKB'nin bazı alt gruplarında kalıtımın rol oynadığını göstermektedir. Çalışmalar genetik geçişin olabileceğini göstermekle beraber, bu genetik özelliğin ne olduğu, geçişte özel bir gen etkisinin olup olmadığını açıklamak açısından yeterli değildir (45).

Segregasyon, bir gen lokusundaki allellerin mayozda ayrılarak farklı gametlere dağılmasıdır. Segregasyon analiz çalışmaları hastalıklara yatkınlığı oluşturan olası monogenetik veya Mendelyan mekanizmaları araştırır. Segregasyon analiz çalışmalarına kalıtım modeli çalışmaları da denir (46). Yani otozomal olan bir major genin OKB'nin geçişinde etkili olup olmadığını anlayabilmek için yapılmaktadır (47). Aile ve segregasyon çalışmaları Tourette Sendromu ile OKB ilişkisini göstermektedir. Tourette sendromlu hastaların birinci derece akrabalarında OKB oranları %6 ila 26 olarak saptanmıştır (48). Bununla birlikte OKB'li hastaların akrabalarında Tourette Sendromu ve kronik motor tik bozukluğu sıklığı genel nüfusa oranla daha yüksek olarak tesbit edilmiştir (49). Sonuç olarak bu çalışmalar, OKB'de muhtemel olarak otozomal dominant olan ve kadınlarda daha belirgin bir majör gen bölgesinin etkili olabileceğini göstermektedir (47).

OKB hastalarıyla yapılan 2002'de yayımlanmış olan ilk bağlantı (linkage) çalışmasında 9. kromozomun uzun kolunda birden fazla noktada bağlantı bulguları saptanmış, bununla birlikte özellikle 9p24 üzerinde bir aday bölge üzerinde durulmuştur (50). 2004'te yapılan başka bir çalışma ise bu çalışmanın sonuçlarını desteklemiştir (51). Klinik gözlemlere göre belirlenen aday genler üzerinde moleküler genetik çalışmalar yürütülmektedir. Serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerle ilgili uzun süredir bilinen klinik kanıtları moleküler genetik düzeyde destekleyen sonuçlar ortaya çıkmıştır. 17. Kromozom üzerindeki serotonin taşıyıcısı (SLC6A4) ile, 5HT2A, 5HT2B ve 5-HT1Db reseptörü ile ilgili çalışmalar yapılmış, OKB ile ilişkilerini destekleyen ve desteklemeyen sonuçlar alınmıştır. Dopamin D4 reseptörünü kodlayan gen (DRD4) ile dopamin transporter geni polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. μ (Mü) opioid reseptör geni, katekol-O-metil transferaz (COMT) ve monoamin oksidaz A (MAO-A) genleri ile ilgili son dönem çalışmalarda önceki olumlu sonuçların aksine olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (40).

Streptokok enfeksiyonları sonrasında gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik sendromda obsesif-kompulsif bulguların saptanması immün yanıtla ilgili genlerin

incelenmesine yol açmıştır. Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) bu genlerden biridir. Yapılan bir çalışmada MOG4 ile OKB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (52).

Glutamat reseptörleri ve beyinden türevli nörotrofik faktör (BDNF) geni ile yapılan olumlu çalışmalar da mevcuttur (33).

2.1.4.2. Nöroimmunoloji

Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS), A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında, duygusal labilite, ayrılma kaygısı, dikkat bozuklukları ve obsesif kompulsif belirtilerin görüldüğü otoimmün bir hastalıktır (53). A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının yol açtığı romatizmal ateşte, hastaların %10 ila 30'unda Sydenham Koresi gelişmektedir. Sydenham Koresi olan çocukların ise %70'den fazlasında, nörolojik belirtiler başlamadan 2-4 hafta önce obsesif kompulsif belirtilerin başladığı saptanmıştır. Sydenham Koresi ve OKB'de orbitofrontal-striatal döngüde işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Obsesyon ve kompulsiyonların, nörolojik bulgular ile benzer yoğunlukta olduğu ortaya çıkmıştır (54). Bu belirtilerin antibakteriyel veya steroid tedavisiyle düzelmesi OKB ve immunoloji arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (55).

2.1.4.3. Nöroanatomi

Nörolojik temelli ilk OKB tanımı, Constantin von Economo'nun ağır influenza enfeksiyonları sonrasında bazal gangliyonlarda hasar meydana gelen hastalardaki, postensefalitik Parkinson Hastalığı ile ilgili çalışmasından kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda kompulsif özellikte motor tikler ve ritüel benzeri davranışların üzerinde durulmuştur. Bu olgular OKB'de olduğu gibi, kontrol edemedikleri bazı davranışlarda bulunuyorlardı. OKB'de bazal gangliyonlarda işlev bozukluğu olduğuna yönelik kanıtlar, nörogörüntüleme çalışmaları, Tourette sendromu, Sydenham koresi, Huntington koresi gibi bazal ganglion patolojileri ile giden nörolojik hastalıklarla OKB arasındaki ilişkileri inceleyen araştırma sonuçlarından elde edilmiştir (56). Motor, duyuşsal ya da bilişsel uyarılar bazal gangliyonlarda filtre edilir ya da algısal ve davranışsal değişikliklere dönüştürülür. Kısacası bazal gangliyonlar bilişsel işlevlerin yürütülmesinde rol alırlar. OKB'de, bazal gangliyonların, uygun olmayan uyarıları yeterince işleyememeleri sonucunda korteks-kaudat nukleus-globus

pallidus-talamus-korteks döngüsünde aşırı bir aktivite olmakta ve bunun sonucunda obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (57).

OKB'de bazal gangliyonlarda bir patolojinin olabileceğini destekleyen diğer bir bulgu da psikocerrahi yöntemleri olan “kapsülotomi” ve “singulektomi”dir. Bu cerrahilerin sonucunda frontal korteks ile bazal gangliyonlar arasındaki bağlantıların kopması ile OKB’de bir miktar tedavi etkinliği oluşmaktadır. İki yöntemde de obsesyon ve kompulsiyonlarda azalma ortaya çıkmaktadır. Bu etkinlik OKB'de bazal gangliyonlardaki patolojinin kesin göstergesi değildir; ancak fronto-striatal yolağa işaret etmektedir (56).

OKB hastalarında yapılan beyin görüntüleme çalışmalarıyla da prefrontal korteks-bazal gangliyon-talamus ve prefrontal yolakta işlev bozukluğu ile ilgili önemli bulgular saptanmıştır (58). Çeşitli manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılarak yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında, kaudat nukleus hacmi ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır. Bununla beraber, yapılan çalışmalarda OKB'li hastalarda sol orbitofrontal korteks, sol superior temporal girus, sol inferior parietal korteks, sol talamus ve bilateral hipotalamus gri cevher hacminde artış; kuneus ve serebellumda ise gri cevher hacminde azalma tesbit edilmiştir (54).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi çalışmalarının çoğunda, orbitofrontal ve anterior singulat kortekste bölgesel beyin aktivitesinde artış ve talamusta aktivite artışı olduğu ortaya çıkmıştır. Az bir kısmında ise kaudat nukleusta bölgesel aktivite değişikliği saptanmıştır (54). İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve PET gibi görüntüleme çalışmalarında anterior lateral orbitofrontal korteks (OFK), anterior singulat korteks (ASK) ve kaudattaki aktivite artışı daha tutarlı olarak gösterilmiştir. Diğer anksiyete bozukluklarındaki patolojilerle karşılaştırıldığında, anterior/lateral OFK ve kaudat aktivitesi OKB'ye özgün gibi görünmektedir. Diğer anksiyete bozukluklarında ve fizyolojik anksiyetede de aktive olan posteromedial OFK ve ASK, anksiyetenin özgün olmayan bir belirteci olabilir (56).

2.1.4.4. Nörotransmitterlerin Rolü

2.1.4.4.1. Serotonin

Serotonerjik nöronlar, koordine edici ve düzenleyici rol oynarlar. Serotonerjik nöronlar, cevap verme latansını yani dürtüsellliği düzenlerler, duygudurum ve özsaygıyı dengede tutarlar ve uygunsuz agresyonu azaltarak sosyal davranışları düzenlerler. Ön

beyindeki serotonerjik aktivitenin azalması ile huzursuzlukta artış, duygudurumda dalgalanmalar, stresle başa çıkma yetisinde azalma, heyecan arama ve risk alma davranışı ortaya çıkabilmektedir(59). OKB'de serotonin hipotezi, serotonin geri alımını inhibe eden antidepresanların ve serotonin agonistlerinin antiobsesyonel etkinliklerinin görülmesiyle birlikte ortaya atılmıştır. OKB belirtilerinin benzer antidepresan etkinliğe sahip olan desipramine yanıt vermezken klomipraminle azalması, ilaç tedavisi ile beyin omurilik sıvısı (BOS) 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeyinin düşmesi, serotonin geri alımının OKB'de önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Serotonin hipotezi OKB'yi bütünüyle izah etmek için yeterli değildir. Sorun sadece serotonin işlev bozukluğu olsaydı tüm hastalarda klomipramin ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) belirtileri etkin bir şekilde tedavi etmesi gerekirdi. Bununla birlikte OKB'de sıklıkla tedaviye kısmi cevap görülmekte ve hastaların %40'dan fazlası SSRI'ya yeterli cevap vermemektedir (60). Yapılan çalışmalar, OKB'de klomipraminin antiobsesyonel etkisinin, serotonin geri alımını inhibe etme kapasitesine bağlı olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte tedaviye cevabın BOS'ta 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) düzeylerinin azalmasıyla birlikte azaldığını da bildirmişlerdir (61).

Çeşitli nöroendokrin çalışmalarda 5-HT₁ reseptörlerinin OKB'de değişikliğe uğradığı ve 5-HT_{2c} reseptörlerinde de aynı değişikliklerin olabileceği ortaya atılmıştır (62). Bir 5-HT_{1A} reseptör ligandı olan ipsapiron ve MK-212 gibi başka serotonin agonistleri ile benzer sonuçlar elde edilememiştir (63). Başka bir çalışmada, 5-HT_{1A} reseptörünün OKB oluşumundaki etkisinin az olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bazı farmakolojik ve görüntüleme çalışmaları da 5-HT_{1D} terminal otoreseptörünün önemini vurgulamaktadır (64). OKB ile ilgili hayvan modellerinde 5-HT_{2c} reseptörleri silinmiş farelerde kompulsif davranışların ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (65). Oral yoldan selektif olmayan serotonin agonisti meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) verildiğinde OKB semptomlarının arttığı, bu artmanın klomipramin gibi serotonin geri alım inhibitörleri tarafından da önlendiği gösterilmiştir (3).

Özetle, OKB'de serotoninin rolü karmaşıktır ve yalnızca serotonerjik sistemin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesinden söz etmek yanlış olacaktır. Ayrıca serotonerjik disregülasyon, tek başına OKB'nin tüm nörokimyasını açıklamaya yetmemektedir. Serotonerjik sistemin diğer işlevi bozulmuş nörotransmitter sistemlerini modüle etmesi veya kompanse etmesi de ihtimaller arasındadır (3).

2.1.4.4.2. Dopamin

Bazal ganglion bozukluklarında ve yüksek doz psikostimulan alımı sonrasında obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkması ve psikostimulan alımı sonrasında antidopaminerjik ilaçlarla obsesif kompulsif belirtilerin düzelmesi OKB patogenezinde dopaminin rolü olduğunu düşündürmektedir. Psikostimülana bağlı olgularda ise, obsesif kompulsif davranışlarla ilgili psikolojik gerginlik görülmemektedir. Bu ise tekrarlayıcı düşünce ve davranışların aşırı dopaminerjik aktivasyona bağlı olabileceğini, egodistonisite için ise serotonin işlev bozukluğunun daha ön planda olduğu görüşlerini ortaya çıkarmıştır (54). Ayrıca OKB ile Tourette bozukluğunun birlikte sıkça görülmesi, dopamin antagonisti ajanların OKB'nin tedavisinde SSRI'lara yardımcı olarak kullanılabilmesi de OKB'de dopamin hipotezini destekleyen bulgulardır (3). Antipsikotiklerin bu etkisi ise alışılmış dozlardan daha düşük dozlar kullanıldığı zaman ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni olarak ise, presinaptik reseptörleri bloke etmek yoluyla dopaminerjik aktiviteyi arttırmaları olduğu kabul edilmektedir (66).

Buradan anlaşılabilir olduğu üzere OKB'de "serotonin-dopamin hipotezi" ortaya atılmıştır. Bu hipotezde, OKB'nin bazı formlarında serotonin-dopamin dengesinin bozulduğu düşünülmektedir. Striatum ve korteksteki dopaminerjik nöronlar üzerinde bulunan postsinaptik 5-HT₂ reseptörlerinin serotonerjik nöronlarca uyarılması dopamin seviyelerinin azalması ile sonuçlanır. Dolayısıyla, serotonin seviyelerini artıran ajanlar dopamin sistemi üzerindeki inhibisyonu arttırırlar; aksine 5-HT_{1A} agonistleri ve 5-HT₂ antagonistleri serotonin seviyesini azaltarak, dopamin sistemi üzerindeki inhibisyonu azaltırlar (3).

2.1.4.4.3. Glutamat

OKB'de serotonin ve glutamat etkileşiminin normal olmadığı hipotezi ilk kez 1998 yılında öne sürülmüştür. Kortikostriatal glutamatın, kaudat nukleusta serotonin salınımını azalttığı ve serotonerjik nöronların da glutamaterjik salınımda rol oynadığı düşünülmektedir (67). Beynin çeşitli yerlerinde glutamaterjik uyarımın artırıldığı hayvan çalışmalarında OKB benzeri davranışlar ortaya çıkmıştır. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) değerlendirmeleri yoluyla yapılan çalışmalarda ise striatal glutamat konsantrasyonunun arttığı ve serotonerjik ilaçlarla bu artışın normale döndüğü gözlenmiştir (68). Glutamaterjik N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör 2B alt ünitesi -NR2B- geni olan GRIN2B ile OKB arasında bir ilişki bildirilmiştir (69).

Orbitofrontal korteksten kaudat nukleusa glutamaterjik projeksiyon alanı olan internal kapsülün ön boynuzunda yapılan lezyon sonrasında, tedaviye dirençli OKB olgularında iyileşme gözlenmiştir. Bu sebeple orbitofrontal kortekste serotonerjik otoreseptör duyarsızlaşması için uzun süre gerektiği için, doğrudan bu alanlarda antiglutamaterjik etkili bir ilacın hızlı yanıt ortaya koyabileceği düşünülmüştür. Otoreseptör özellikteki metabotropik glutamat tip 2 reseptörünün (mGLUR2), hiperaktiviteyi azaltmada etkili olabileceği belirtilmiştir (70).

2.1.4.5. OKB'nin psikanalitik kuramı

OKB için önerilen psikanalitik kuramların geçersiz olduğuna ilişkin görüşler ve nörobiyolojik çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bu bozuklukta psikanalitik tedavinin başarısızlığı da kanıtlanmış olmakla birlikte psikanalitik kuram açıklamalarının tamamen geçersiz olduğunu söylemek de doğru değildir (20).

Klasik psikanalitik kurama göre obsesif kompulsif kişilik, anal özellikler taşıyıcı ve anal dönemde saplanma (fiksasyon) özellikleri vardır (20). Anal dönemden geçerken yaşanan sorunlar, özellikle tuvalet eğitimi sırasında yaşanan zorluklar anal döneme saplanmayı kolaylaştıran nedenlerdir. Tuvalet eğitimi, çocuğun egosu ile dürtüleri arasındaki ilişkinin gelişiminde önemlidir. Bu eğitim çocuğun dürtü doyumundan vazgeçmeyi öğrenip öğrenemeyeceği ilk durumdur. Tuvalet eğitimi ile dürtülerinin anında tatmininin engellenmesi çocukta kırgınlık oluşturabilir ya da annesinin cezalandırma ihtimaline karşı korku gelişmesine yol açar. Bunun sonucunda çocuk ya dışkıyı çıkartarak protesto eder ya da korkarak dışkıyı çıkartmaz. Eğer anne çocuğu suçlar ve cezalandırırsa çocuk suçluluk duyguları ve itaat etme zorunluluğu ile öfke ve karşı koyma isteği arasında ikilem yaşar. Tuvalet eğitimi sırasındaki çatışmaların anal karakter özelliklerinin oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (71,72).

Anal dönemin özellikleri: cimrilik, inatçılık, aşırı düzenlilik, aşırı titizlik ve kararsızlıktır. Anal dönemin önemli bir özelliği de biseksüalitedir. Biseksüalite ambivalansı (iki değerlilik) da beraberinde getirir. Ayrıca anal dönemdeki temel tutma-bırakma davranış biçimi de ambivalans gelişiminde rol oynar. Fallik dönemde sevgi ve düşmanlık duyguları uygun bir biçimde kaynaştırılmıştır (66). Freud'a göre OKB hastaları anksiyeteye yol açan çözülmemiş ödipal isteklerine bağlı bir çatışma içine girdiklerinde, yaşadıkları anksiyeteden kurtulmak için psikoseksüel gelişimin anal dönemine gerilerler (73). Regresyonun sonucu

olarak büyüsel düşüncenin ortaya çıkması, ambivalans, ve süperego değişiklikleri ortaya çıkar (74). Regresyon, fallik dönemde sağlanan kaynaşmanın çözülmesine sebep olur. Böylece kişi aynı nesneye karşı hem sevgi hem de düşmanlık hisleri besleyebilir (66). Diğer anksiyete bozukluklarında olduğu gibi ego kontrolü, kısmen yetersiz hale gelmiştir. Regresyon aynı zamanda süperegoyu da etkileyerek daha katı ve daha ilkel hale getirir. Düşüncede regresyon çocuklarda olduğu gibi büyüsel düşüncenin egemen olmasına neden olur. Kişi, eylem olmaksızın sadece düşünceyle veya sözcüklerle gerçeğin değişeceğini düşünür (75).

OKB'de saldırgan ve cinsel dürtülerle baş edebilmek için temel olarak üç savunma mekanizması kullanılır. Bunlar yalıtma (izolasyon), yapma-bozma (doing-undoing) ve karşıt tepki kurmadır (reaksiyon formasyon). Yalıtma ile dürtünün duygusal bileşiminden ayrılması ve sadece düşünce içeriği ile bilinç düzeyinde tutulması söz konusudur. Yapma-bozma ise gerçekten yapılmış veya yapıldığı düşünülen bir eylemin, doğuracağı kötü sonuçları önlemek için tam tersi eylemle ortadan kaldırılmasıdır. Kompulsif nitelik taşıyan eylemin, ikinci bir eylem yoluyla iptal edilmesi ve bu tür eylemler yoluyla kişinin egoyu tehdit eden, korkutucu obsesif düşüncelerden kurtulması söz konusudur (76). Karşıt tepki kurma ise kişinin asıl dürtülerinin tam tersi davranış örüntüleri geliştirmesidir. Kirlilik dürtülerine karşın bilinç dışında bu dürtüler devam ederken bilinç düzeyinde kişinin aşırı temiz olmaya yönelmesi, kirlenme obsesyonları ile sonucunda gelişen temizlenmeye yönelik kompulsif eylemler ortaya çıkabilmektedir (77).

2.1.4.6. Bilişsel ve davranışçı kuram

Mowrer'in iki aşamalı kuramı, bilişsel-davranışçı modeller, Salkovskis'in abartılı sorumluluk modeli ve Rachman'ın anlamın yanlış yorumlanması kuramı gibi kuramlar bulunmaktadır (78). Mowrer'in korkunun kazanılması ve sürdürülmesini açıklayan iki aşamalı kuramı fobik bozukluklar ve OKB'de uygulanmaktadır. Bu kurama göre obsesyonlar anksiyeteyi uyaran koşullu yanıtlar, kompulsiyonlar ise anksiyeteyi gidermek için öğrenilmiş ve anksiyetenin azalmasıyla da pekiştirilmiş davranışlardır (78).

OKB'de davranışçı görüşün temeli öğrenme kuramlarından gelir. Obsesyonlar koşullanmış uyaranlardır. Göreceli olarak nötral bir uyaran, zararlı ya da bunaltı oluşturuca bir olayla eşleştirilir ve böylelikle önceleri nötral olan nesnelere ve düşünceler, bunaltıya neden olabilen koşullu uyaranlar haline gelir (20). Yani aslında obsesif düşüncenin kökeni normal olan zorlayıcı düşüncelerde yer alır. Bu düşünceler genel popülasyonun %90'ında vardır.

Normal zorlayıcı düşünceler ile klinik obsesyonlar arasındaki fark ise OKB hastalarının bu düşünceleri zarardan ve zararın önlenmesinden sorumlu olduklarına dair yorumlamalarıdır (78). Kişi, obsesyonel düşünceye bağlı sıkıntının, belirli bir eylem ile azaldığını fark ettiğinde kompulsiyonlar şeklindeki aktif kaçınmalar sıkıntıyı kontrol etmek üzere gelişir (20).

Salkovskis'in abartılı sorumluluk modelinde normal zorlayıcı düşünce ile obsesyon arasındaki fark, düşüncenin oluşumu, içeriği ya da kontrol edilemezliği değildir. Zorlayıcı düşüncenin değerlendirilme ve yorumlanma şeklidir. Zorlayıcı düşünce ilk ortaya çıktığında tarafsızdır. Eğer düşünce yüksek kişisel sorumluluk ve anlam ifade edecek şekilde yorumlanırsa obsesif olma riski taşır (78). Rachman'ın anlamın yanlış yorumlanması kuramı da zorlayıcı düşüncenin değerlendirilmesi veya yorumlanmasına dayanır. Ancak Rachman, zorlayıcı düşüncelerle ilgili yanlış yorumların artmış sorumluluk inancıyla sınırlandırılmayacağını söyler. Düşüncelere kişisel anlam katmanın, düşünceleri tehditkâr olarak değerlendirmenin, felaketleştirici yorumlamanın da katkıları olduğunu belirtir (79).

2.1.5. Klinik Özellikler

Obsesyon ve kompulsiyonların şekil ve içerikleri kültürden kültüre değişmeye de yaygınlıkları arasında bazı farklılıklar saptanmaktadır. Özellikle dini değer ve yaşantıların yoğunluğu ile farklılıkların gözlemlendiği belirtilmektedir (90). Hastada hem obsesyon hem de kompulsiyonlar birlikte görülebileceği gibi, sadece obsesyonlar ya da sadece kompulsiyonlar da bulunabilir. Hastalarda sık görülen obsesyon çeşitleri şunlardır:

Bulaşma (kontaminasyon) obsesyonları: En sık görülen obsesyon türü olup hastaların yaklaşık olarak %45-55'inde görülmektedir. Kirli olduğu düşünülen yerlerden mikrop, idrar, feçes vb. şeylerin bulaşacağına dair endişe yaşanır. Anksiyete, korku ve utanç duygusu da sıklıkla olabilir. Bu kirlenme ve bulaşma obsesyonlarına karşı sık ve tekrarlayıcı el yıkamalar, uzun süreli banyo yapma, eşyaları aşırı temizleme gibi temizleme kompulsiyonları ya da kaçınma davranışları oluşmaktadır (84, 90, 91).

Kuşku obsesyonları: İkinci en sık görülen obsesyon türüdür. Bir eylemin yapıldığından emin olamama durumudur. Kişilerde, bir şeyi unutmaktan ya da bir nedenle çevreye zarar veriyor olmaktan dolayı kendini suçlayıcı düşünceler vardır. Bu obsesyon genellikle bir tehlikeyi işaret ettiği için, güvenliği sağlamakla ilgili olarak kontrol etme kompulsiyonları gelişir (35,84).

Saldırganlık obsesyonları: Bu obsesyonların yaygınlığı %10-20 arasındadır. Kişinin kendine, eşine, çocuğuna veya çevresindeki başka birine zarar verme, öldürme ve şiddet içeren korkutucu imgeler, utanılacak bir şeyi yapmaktan korkma, dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar vermekten korkma ile ilgili obsesyonlardır (92).

Cinsel obsesyonlar: Görülme sıklığı %13-26 arasındadır. Tanıdık ya da yabancı biri ile ilgili istenmeyen cinsel düşüncelere sahip olma, çocukları içeren cinsel düşünceler, eşcinsellik ile ilgili cinsel düşüncelerin olduğu obsesyonlardır (91).

Dini obsesyonlar: Görülme sıklığı %11-42 arasında değişmektedir. Tanrıya küfretme, varlığına inanmama gibi düşüncelere sahip olmaktan endişe duyma, dini değerlere küfür etme ve bundan dolayı ceza almaktan korkma gibi durumları içeren obsesyonlardır (90). Dini, cinsel ve saldırganlık obsesyonlarında kompulsiyon yoktur. Bazen kendisini polise ihbar etmek gibi davranışlar yapılabilir, ancak bunu kompulsif olarak tekrarlamadıkları için kompulsiyon olarak kabul edilmez (22).

Somatik obsesyonlar: Kişilerin kanser, AIDS gibi tedavisi zor olan bir hastalığa yakalanma korkusu şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu tür obsesyonlara karşı hastalıkla ilgili olduğu düşünülen beden bölümünün kontrolü, onaylanma arayışı gibi kompulsiyonlar geliştirirler (22).

Simetri, düzen obsesyonları: Nesnelerin tam istedikleri düzende, mükemmel veya tam bir simetrisi olması gerektiğini düşünürler. Bu obsesyonları diğerlerinden farklı olarak ego-distonik olarak yaşantılamazlar. İstedikleri düzeni sağlayamadıkları zaman anksiyeteden çok hoşnutsuzluk duyarlar. Büyüsel düşüncesi ön planda olan hastalar ise hayali bir tehlikeyi önlemek amacıyla düzene ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle yapma-bozma ve sayma ritüellerini kullanırlar (39).

Obsesif-kompulsif bozukluk hastalarında görülen birkaç belirti grubu vardır. Birinci grupta kirlenme ile ilgili obsesyonların olduğu ve kirlilik düşüncesine dayalı yıkama ve kirli objelerden sakınma kompulsiyonlarının olduğu grup yer alır. İkinci grupta patolojik sayma ve kompulsif kontrol etme vardır. Üçüncü grupta ise kompulsif bulgusu olmayan sadece obsesyonu olan hastalar bulunur. Bu hastaların temel semptomu yavaşlıktır. Obsesyonel yavaşlık denen bu durumda hastalar her gün yıkanmak, giyinmek, ödevlerini yapmak için saatler harcayabilirler ve yaşamları son derece yavaş seyreder (89).

2.1.6. Tanı

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ile Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) tanı sistemleri kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar DSM-IV-TR kullanılmaktayken 2013'te DSM-5 yayımlanmıştır. DSM-5'te ise Obsesif Kompulsif Bozukluk, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar başlığı ile Anksiyete Bozuklukları'ndan ayrılmış ve ayrıca sınıflandırılmıştır.

2.1.6.1. DSM-5 Tanı Ölçütleri

DSM-5'e göre OKB tanı ölçütleri şu şekildedir (29):
Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif-Kompulsif Bozukluk)

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

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

(1) Kimi zaman zorla ve istenmeden geliyor gibi yaşanan, çoğu kişide belirgin bir kaygı ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, itkiler ya da imgeler.

(2) Kişi, bu düşüncelere, itkilere ya da imgelere aldırılmamaya ya da bunları baskılamaya çalışır ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme (bir zorlantıyı yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.

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

(1) Kişinin, takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme, denetleyip durma) ya da zihinsel eylemler (örn. dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).

(2) Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan kaygı ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler yüksüzleştireceği ya da korunulacağı tasarlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.

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

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

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

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

Varsa belirtiniz:

İç görüsü iyi ya da oldukça iyi: Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının kesinlikle ya da olasılıkla gerçek olmadığını ya da gerçek olabileceğinin ya da olmayabileceğinin ayırımındadır.

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

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

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

OKB, DSM-5'te Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif Kompulsif Bozukluk) ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında yer almaktadır. Bu gruptaki diğer bozukluklar ise Beden Algısı Bozukluğu (Vücut Dismorfik Bozukluğu), Biriktiricilik Bozukluğu, Trikotillomani (Saç Yolma Bozukluğu), Deri Yolma Bozukluğu, Maddenin/İlacın Yol Açtığı Takıntı-Zorlantı

Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk ve Tanımlanmamış Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluktur.

2.1.6.2. Obsesif-Kompulsif Bozukluk İçin ICD-10 Tanı Ölçütleri

ICD-10' a göre OKB tanı ölçütleri şu şekildedir (28):

Kesin tanı koyabilmek için, obsesyoneel belirtiler ya da kompulsif hareketler, en az iki hafta (üst üste iki hafta) süre ile çoğu günler bulunmalı, sıkıntı verici ve gündelik etkinlikleri önleyici nitelikte olmalıdır. Obsesyoneel belirtiler aşağıda belirtilen niteliklere sahip olmalıdır:

- A.** Bunlar kişinin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanırlar.
- B.** Bu düşünceler veya hareketlerden en az birine karşı kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ve hareketler bulunabilir.
- C.** Bu hareketi yerine getirme düşüncesi haz verici olmamalıdır (yalnızca gerginlik ya da bunaltının giderilmesi söz konusudur).
- D.** Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

ICD-10' da OKB ile ilgili alt başlıklar şunlardır:

- F42.0** Obsesyoneel düşünceler veya kurmaların (ruminasyonların) baskın olduğu tip
- F42.1** Kompulsif hareketlerin (obsesyoneel törenlerin) baskın olduğu tip
- F42.2** Obsesyoneel düşüncelerin ve hareketlerin birlikte olduğu, karışık tip
- F42.8** Başka obsesif-kompulsif bozukluklar
- F42.9** Obsesif kompulsif bozukluk, belirlenmemiş

2.1.7. Eştanı

OKB' de komorbid durumlar tedavi cevabını ve hastalığın seyriyi etkilemektedir. Hastalığın seyri sırasında, obsesif ve kompulsif belirtilere ek olarak anksiyete belirtileri, otonomik belirtiler, somatik yakınmalar, depresif duygudurum belirtileri ve hipomanik, manik belirtiler görülebilir (80). Psikiyatri kliniğine başvurdıkları sırada OKB hastalarının %48-68'inin başka bir psikiyatrik bozukluğa sahip oldukları, bu oranların yaşam boyu %86-92'ye kadar çıktığı bildirilmektedir. En yaygın saptanan eksen I bozuklukları olarak bazı çalışmalarda anksiyete bozuklukları, bazı çalışmalarda ise duygudurum bozuklukları bildirilmiştir (81). Başta anksiyete bozuklukları olmak üzere komorbid eksen I bozukluğu

olan OKB hastalarının obsesyon-kompulsiyon belirti puanlarının komorbid hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda iç görülerinin de daha düşük olduğu düşünülmektedir (82).

OKB ile tek uçlu depresyon birlikteliği yaşam boyu % 65, eş zamanlı olarak ise % 30'dur. OKB'de herhangi bir anksiyete bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı %40-60 olarak bildirilmektedir (83). OKB'ye en sık eşlik eden anksiyete bozuklukları ise panik bozukluk, özgül fobi, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğudur. 2002'de Türkiye'de yapılan bir çalışmada OKB' de %17,7 oranında özgül fobi, %15,6 oranında sosyal fobi, %12,2 oranında yaygın anksiyete bozukluğu ve %9,5 oranında panik bozukluk görüldüğü bildirilmiştir (84). OKB hastalarında yaşam boyu Tourette sendromu yaygınlığı ise %5-10 olarak tesbit edilmiştir. Tourette sendromunda yaşam boyu OKB yaygınlığı da yaklaşık olarak %30-40 oranlarındadır (85).

OKB'de iki uçlu bozukluğun yaşam boyu birlikteliği epidemiyolojik araştırmalarda %14-21, klinik çalışmalarda ise %10-35 olarak bulunmuştur (86). Epizodik seyir gösteren OKB olgularında iki uçlu bozukluk eş tanısının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (87).

Klinik gözlemlerde OKB'de zaman zaman psikotik özelliklerin ortaya çıkması veya şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtilerin görülmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Obsesif kompulsif belirtiler şizofreninin prodromal döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Psikotik tablo başlamadan önce hastalar bir süre sadece obsesif kompulsif belirtiler gösterebilirler. Yapılan çalışmalarda OKB ve şizofreni komorbiditesi %10-12 olarak belirtilmektedir (88).

OKB ile birlikte görülme sıklığı nisbeten daha az olan diğer eş tanılar ise alkol ve madde kullanım bozuklukları, beden dismorfik bozukluğu, yeme bozuklukları, hipokondriyazis ve trikotillomani olarak sayılabilir (84). OKB'li hastalarda saptanan kişilik bozuklukları alınan örneklem ve kullanılan tanısal araçlardaki farklılıklara bağlı olarak %9 gibi bir orandan, %75'lere kadar değişebilmektedir. Çalışmaların bir çoğunda ise %40-60 aralığında olduğu bildirilmektedir. OKB'de C kümesi kişilik bozukluklarının (çekingen, bağımlı, obsesif kompulsif) A (paranoid, şizoid, şizotipal) ve B kümesine (histriyonik, narsisistik, borderline, antisosyal) göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (81).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Obsesyonlar birçok psikiyatrik bozuklukta görülebilirken, kompulsiyonlar nadiren görülür. Klinikte obsesyon ile anksiyeteyi ayırmak zor olabilmektedir (66).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu'ndaki kaygılar OKB'deki kaygılardan daha gerçekçidir. Panik bozuklukta yineleyen beklenmedik panik atakların olması gerekir. OKB'de ise panik ataklar obsesyonlara ikincildir. OKB hastalarının %60'ında panik ataklar görülmektedir (66).

Şizofreninin başlangıç döneminde OKB'dekine benzer belirtiler olabilir. Şizofrenideki obsesyonlar ve kompulsiyonlar genelde acayıptır ve kalıplaşmış yinelemeler (stereotipiler) şeklinde kendini gösterir. Bazı OKB hastalarının seyri, hastalığın kronikleşmesi, işlevsellik kaybı ile şizofreniye benzemektedir. Obsesyonlar egodistonik, dirençli ve içsel kaynaklıdır, şiddetli bunaltı vardır. Oysa sanrılar dirençli değildir ve başkaları tarafından aklına sokulduğuna inanılır. Şizofreni hastaları ise genelde obsesyonları ve kompulsiyonları kontrol etmek için çaba göstermezler ve künt bir duygulanımları vardır (89).

Depresyonda obsesif düşünce, dirençli veya olumsuz zihin uğraşları şeklinde huzursuz edici olsa da, gerçek bir obsesyonda görülen mantıksız, saçma veya istem dışı, zorlayıcı obsesif düşünce uğraşlarından farklıdır (89). Ciddi bir hastalığa yakalanma korkusu tarzında somatik obsesyonların olduğu OKB ile hipokondriyazisi ayırt etmek bazen çok zor olabilmektedir. Hastanın başka obsesyon ve kompulsiyonlarının olması OKB lehine bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (66).

Tourette Sendromundaki karmaşık tikler; örneğin belli nesnelere, belli biçimde dokunma gereksinimi, simetri gereksinimi gibi özelliklerinin olması OKB ile ayırıcı tanıda zorluk yaşatır. Tikler, istemli ve amaçlı motor hareketler olup rahatlama hissi elde edilinceye kadar tekrarlanır (66). Fobik bozukluklarda fobiye özgü korkular vardır. Zorlantılı yinelemeler yoktur (20). Obsesif Kompulsif Kişilik Bozukluğunda obsesyon ya da kompulsiyonlar olmak zorunda değildir. Düzenli olmak, denetim altında tutmak, mükemmeliyetçi olmak üzerine düşünüp durma vardır ve bozukluk genç erişkinlik döneminde başlamış olmalıdır (74).

2.1.9. Tedavi

OKB tedavisi, somatik tedaviler ve psikoterapiler olarak ikiye ayrılabilir.

2.1.9.1. Somatik Tedaviler

2.1.9.1.1. Farmakoterapi

Panik bozukluğu gibi bazı anksiyete bozukluklarının aksine OKB’de noradrenerjik sistemde bir bozukluk saptanmamıştır. Buna paralel olarak OKB hastaları ile anksiyete bozuklukları arasındaki bir diğer önemli farklılık, farmakoterapiye verilen yanıtlardır. Sadece serotonin geri alımını inhibe eden ilaçların (SSRI ve klomipramin) OKB’de etkisi olduğu tutarlı bir biçimde gösterilmiştir. OKB’de farmakoterapiye olan yanıt anksiyete bozukluklarından daha geç ve yüksek dozlarda olmaktadır (82). Ayrıca özellikle başka bir komorbid anksiyete varlığının antiobsesyonel ilaçlara olan iyi yanıtın göstergesi olabileceği de vurgulanmaktadır (94).

SSRI’lar ile yapılan OKB tedavisi depresyon ve anksiyete bozukluklarındakinden farklıdır. Çünkü daha yüksek dozlara çıkılması ve tam bir etki için 10-12 haftaya varan uzun süreli tedavi denemeleri gerekmektedir. SSRI’ların, bir trisiklik antidepresan (TAD) olan klomipraminden daha iyi tolere edilen bir yan etki profili vardır. Çünkü antihistaminerjik, antikolinerjik ve antiadrenerjik etkileri yoktur ve kardiyak toksisite riski daha azdır. OKB hastalarının %65-70’i ilk SSRI tedavisine en azından ılımlı olarak cevap verirler (95).

Tedavinin uzun bir süre devam edilmesi remisyon olasılığını artırır. Relapsı önlemek için tedavinin hedefi tam remisyon olmalıdır. Hastalığın tanısının erken konulması ve erken müdahalesi sonucunda birçok hasta iyileşebilir ve prognoz açısından hayati önem taşıyabilir (96).

Halen OKB için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olan ilaçlar klomipramin, fluvoksamin, fluoksetin, sertralin ve paroksetindir. Bunlardan klomipramin, fluvoksamin ve sertralin çocuk ve adolesanlar için de onaylanmıştır. Sitalopram ve venlafaksin için kanıtlar birikmekle beraber henüz OKB için FDA onayı alamamışlardır (95).

Klomipramin: Antiobsesyonel etkisi olduğu bilinen ilk antidepresandır. Diğer ilaçlardan daha etkili olması nedeniyle yan etkileri daha fazla olmasına rağmen tedaviyi bırakma oranları klomipraminle daha düşüktür (66). Klomipramin hem serotonin geri alım inhibitörüdür, hem de noradrenalin ve dopamin geri alımını engeller. Birçok kontrollü çalışmanın sonucunda OKB tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (95). Tedaviye 25 mg/gün dozuyla başlanması ve en az 150 mg/gün dozunda kullanılması, gerekirse, 250-300 mg/gün’e kadar çıkılması tavsiye edilmektedir (97).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Düşük yan etki profillerinden dolayı, farmakoterapide ilk sıra tercih edilen ilaçlardır. Fluoksetin 20-60 mg/gün, fluvoksamin 150-300 mg/gün, sertralin 50-200 mg/gün, paroksetin 20-60 mg/gün gibi dozlarda etkili olmaktadır. OKB hastalarının ortalama %40-60 kadarının ilk basamak tedavisinde SSRI'lara cevap vermediği görülmektedir. Tedaviye yanıt için en az 10-12 hafta tedaviye devam edilmesi gerektiği, yanıt alınamayan durumlarda uygun olan en üst doza çıkılması, aksi halde başka bir SSRI'a geçilmesi önerilmektedir (95). Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin ve sitalopram ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda bu ilaçların OKB'de plasebodan daha etkili oldukları saptanmıştır (95). Özellikle toplama-biriktirme, cinsel, dinsel, somatik obsesyonlar ve zayıf iç görüye sahip hastaların SSRI'lardan daha az fayda sağladığı saptanmıştır. SSRI tedavisine yanıt vermeyen hastaların %20'si nedeni bilinmese de ikinci bir SSRI tedavisine olumlu cevap vermektedir (22). OKB tedavisinde kullanılacak ilaç dozları 150 mg klomipramine eşdeğer olmalıdır (73). Bir SSRI'dan fayda görmeyen hastaya başka bir SSRI denenmelidir. Tekli SSRI tedavisine cevap vermeyen hasta, ikinci bir SSRI eklenmesine cevap verebilmektedir (98,99).

Biri klomipramin olmak üzere en az üç serotonin geri alım inhibitörü ile yeterli doz ve süre tedavi edilmesine rağmen fayda görmemiş olan hastaya "farmakoterapiye dirençli hasta" denilmektedir (73).

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI): Uygun süre ve dozda kullanılan iki ayrı SSRI'a yanıt vermeyen hastalara, farklı bir etki mekanizmasının etkin kılınması amacıyla klomipramin ya da venlafaksin verilebilir. Venlafaksin ile ilgili bilgiler genellikle olgu sunumlarına dayanmaktadır. 12 haftalık tek kör klomipraminle venlafaksin karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı bir fark bulunmamıştır (95).

Güçlendirme Tedavileri: Tedaviye dirençli hastalarda yanıtı arttırabilmek amacıyla, haloperidol, risperidon, olanzapin gibi antipsikotikler, 5HT1A agonisti buspiron, lityum, trazadon veya klonazepam eklenebilir (95). Bunların dışında pindolol, triptofan ve fenfluramin gibi ajanlar da eklenebilir (78). Özellikle duygudurum belirtilerinin klinik tabloya egemen olduğu hastalarda tedaviye lityumun eklenmesi ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir (100). Komorbid tik bozukluğu olan hastalarda antipsikotiklerin cevabı tik bozukluğu olmayanlardan daha iyidir (101). Dirençli vakalarda intravenöz klomipramin uygulaması (102), monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanımı da önerilmektedir (95). Deneysel ilaç tedavileri ise d-amfetamin, tiroid hormonları, oksitosin, antiandrojenler, aminoglutetimid, inositol, gabapentin ve sumatriptandır (78).

2.1.9.1.2. Elektrokonvulsif Tedavi

EKT'nin antiobsesyonel etkisi gösterilmemekle birlikte, şiddetli depresyon eş tanısı olan, öz kıyım düşünceleri olan ve işlevselliği bozulmuş olan hastalarda uygulanması önerilmektedir (103). Yineleyici Transkraniyal Manyetik Uyarı (rTMS) ve Derin Beyin Uyarımı yöntemlerinin de tedaviye dirençli hastalarda klinik iyileşme sağlayabileceği belirtilmektedir (95).

2.1.9.1.3. Psikocerrahi

Tedaviye dirençli OKB hastalarında psikocerrahi tekniklerinden singulotomi ve kapsülotominin de klinik iyileşme sağladığı bildirilmektedir (104). Bu hastalarda frontal lob işlev bozukluğuna bağlı olarak yürütücü işlevlerde bozulma, kişilik değişiklikleri, depresyon, özkıyım ve artmış madde kötüye kullanımı görülmektedir. Bu tedavi için hastalığın en az 5 yıldır sürüyor olması, hastaların 18-61 yaş aralığında, işlevselliğinin önemli oranda etkilenmiş, farmakoterapiye yanıt vermemiş, en az 20 saatlik BDT uygulanmış ve yanıt alınamamış ve semptomatik iyileşmenin Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeğine (YBOKÖ) göre %25'in altında olması gibi ölçütler aranmaktadır (103).

2.1.9.2. Psikoterapiler

2.1.9.2.1. Psikodinamik Psikoterapiler

Psikanalitik yönelimli psikoterapinin OKB'de uygulanmasının sonuçları olumlu değildir. Ayrıca bu hastalarda değişmeye ve değişikliğe karşı direnen katı kişilik yapısı da tedaviyi zorlaştırmaktadır. Ancak hastaların duygularını ortaya çıkarıcı, açıklayıcı, kısa dönem yoğun dinamik psikoterapinin, farmakoterapi ve bilişsel davranışçı tedavi ile birlikte uygulanması önerilebilir (20).

2.1.9.2.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Hem yetişkinler hem de çocuklar için bilişsel-davranışçı terapi (BDT), çok sayıda klinik tarafından desteklenmektedir. Tek başına ilaç kullanımına göre relapslar daha az görülmektedir (101).

Davranışçı yöntem olarak özellikle maruz bırakma (exposure) ve tepki engelleme (response prevention) kullanılmaktadır (101). Hastanın, belirli bir program içerisinde sıkıntı ve kompulsiyonlarını artıran durumların üstüne gitmesi sağlanarak, hastalar tarafından başlangıçta duyulan korku ve sıkıntının kontrol altına alınması ve giderek azalmasının sağlanmasını amaçlamaktadır (106). Bilişsel terapi sırasında ise OKB hastalarında var olan hatalı inançların değiştirilmesine çalışılır. Bu hastalarda artmış bir tehlike ihtimali algısı ve tehlikenin sonuçlarına yönelik abartılı düşünceler vardır. Bu hatalı düşünceler sonucunda sıkıntı ortaya çıkar ve kişiler bu sıkıntıdan kurtulmak için kompulsif davranışlar sergilerler. OKB’de bilişsel terapi sürecinde ilgilenilen alanlar, aşırı sorumluluk, düşüncelerin aşırı önemsenmesi, belirsizliğe tahammülsüzlük, tehdit algısı, mükemmeliyetçilik ve düşünceleri kontrolde tutmadır (105).

2.1.10. Prognoz

Semptomlar hastaların bir kısmında yavaş bir başlangıç göstermekteyken, bir kısmında ise gebelik, cinsel bir sorun ya da yakın kaybı gibi nedenlerle ani başlangıç gösterebilmektedir (78). Hastalar çoğunlukla 5-10 yıl kadar semptomlarını gizler ve doktora başvuramazlar. %20-30’unda semptomlarda belirgin düzelme, %40-50’sinde orta derecede düzelme olur. %20-40’ında ise semptomlar ya aynı kalır ya da daha da kötüleşir. %15’inde işlevsellikte ilerleyici bir bozulma görülür. %5’inde ise epizodlar arasında çok az semptom olan ya da semptomsuz olan iyi bir gidiş vardır. Çoğunlukla semptomlarda alevlenme ve yatışmalarla giden kronik bir gidiş vardır. Alevlenmeler ise genellikle stresle ilişkilidir (74).

Demal ve arkadaşları 1993’te OKB’yi “sürekli ve değişmeyen”, “kötüleşmeyle birlikte sürekli”, “iyileşmeyle birlikte sürekli”, “kısmi remisyonla birlikte epizodik” ve “tam remisyonla birlikte epizodik” olarak 5 grupta ele almışlardır (83). Çocuklukta başlangıç, kompulsiyonlara direnememe, hastaneye yatış varlığı, aşırı değerlendirilmiş düşüncelerin varlığı, bizar kompulsiyonların varlığı, birlikte depresif bozukluğun olması ve birlikte kişilik bozuklukları bulunması (özellikle şizotipal kişilik bozukluğu) OKB’de kötü prognoz belirtileri olarak kabul edilmektedir (73). İyi prognoz belirtileri ise, hastalığı tetikleyici bir olayın varlığı, belirtilerin epizodik bir gidiş göstermesi, iş ve sosyal yaşamda uyumun iyi olmasıdır (73). Obsesyon içeriği ile prognoz arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (74). OKB dirençli kronik bir hastalık olmakla birlikte uygun tedavilerle iyi sonuçlar elde edilebilmektedir (73).

2.2. Oksidatif Metabolizma

Radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya bir elektron ilave edilmesiyle serbest radikaller oluşur. Serbest radikaller organizmada normalde meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sonucunda meydana gelir. Bunun dışında çeşitli dış kaynaklı faktörler nedeniyle de oluşabilir (107). Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı ise oksijendir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar oluşur ve bu zararlı atıkların etkileri, antioksidanların yardımıyla yok edilir (107). Oksidanların yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin sebep olduğu biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” denmektedir (8). Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir (108).

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir. Oksidanlar merkezi sinir sisteminde de hücre zarı patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler. Oksidanlar hücre zarıyla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler (7). Hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini bozarak zar bütünlüğünün bozulmasına neden olabilirler (109).

Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genel olarak oksijendir ve reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak da isimlendirilirler (110). ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir (111). Biyolojik sistemdeki ROT'lar; hidroksil radikalleri (OH), süperoksit anyonu (O₂), singlet O₂, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hipoklorik asit (HOCl) ile nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) oksidatif streste rol oynayan en önemli serbest radikallerdir (6,112).

2.2.1. Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikal oluşturan kaynaklar ekzojen ve endojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara dumanı, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, böcek ilaçları ve çevre kirliliği gibi nedenler en önemli ekzojen serbest radikal

üretim kaynaklarıdır (113). Endojen serbest radikal üretim kaynakları ise endoplazmik retikulum, redoks döngüsü, mitokondriyal elektron transport sistemi, araşidonik asit metabolizması, fagositoz, otooksidasyon ve oksidan enzimlerin reaksiyonlarıdır (114).

2.2.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Serbest radikal mekanizmaları mitokondrial oksidasyon, hemoglobinin oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi fizyolojik reaksiyonlarda rol oynamaktadır. Ayrıca prostaglandinlerin sentezi sırasında da bir ara ürün olarak serbest radikal sentezlenmesi ile inflamatuvar süreçte de rol oynamaktadırlar (115). Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olurlar (112).

Lipitler üzerine etkileri sonucunda membran akışkanlığında azalma ve permeabilite değişikliklerine neden olurlar. Lipitler üzerindeki bu hasara lipit peroksidasyonu denir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzaldehitler oluşur. DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısını takiben ise sarmal ayrılması, yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmentasyonu sonucunda sitotoksisite, mutasyon ve malign değişim potansiyeline neden olur (115).

2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek amacıyla vücutta “antioksidan savunma sistemleri” geliştirilmiştir. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre dışı savunma; albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Ayrıca süpürücü antioksidanlar da denilen vitamin C (Askorbik asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E (α -Tokoferol), ürik asit, flavanoidler ve ko-enzim Q gibi maddeler vardır. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler ise asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır (6). Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, katalaz (CAT) ve mitokondrial sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (116). Bu enzimler reaktif hidroksil türlerinin zararlı etkilerine karşı sınırlı ve direk bir koruma sağlarlar. Birincil antioksidanlar da denilen bu enzimler; serbest radikallerle reaksiyona

girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önlerler. Hücre dışı savunmayı yapan, ikincil antioksidanlar ise; direk reaksiyona girerek onları daha az zararlı ve daha kararlı türevlerine dönüştürürler (115,117).

2.2.4. Peroksiredoksinler ve Oksidatif Stres

Peroksiredoksinler (PRX) hidroperoksitlerin suya dönüşümünü sağlayan tiyol peroksidazlardan bir sınıftır. PRX'ler oksidasyona duyarlıdır ve indirgenme yükseltgenme reaksiyonlarının algılayıcısı gibi hareket ettiği düşünülmektedir (9). Okside PRX'lerin birikimi bozulmuş indirgenme yükseltgenme dengesinin bozulmuş olduğunu gösterebilir. PRX'ler bir çok canlı türünde çok iyi korunmuş moleküllerdir. Memelilerde altı çeşit PRX olduğu ortaya çıkmıştır. PRX 1,2 ve 6'nın hücre sitoplazmasında, PRX-3'ün mitokondriyal matrikste, PRX-4'ün endoplazmik retikulumda, PRX-5'in mitokondri peroksizomlar ve sitoplazmada bulunduğu gösterilmiştir(9).

PRX aktivitesi hidroperoksitler (hidrojen peroksit, organik peroksitler, protein hidroperoksitler ve peroksinitrit) tarafından peroksidatik sistemin sulfenik aside okside olmasıyla karakterize edilir. 1-cis PRX'ler ile sülfenic asid düşük molekül ağırlıklı tiyoller veya askorbat ile azaltılır. 2-cis PRX sayesinde sulfenik asid disülfid oluşturmak üzere sistein ile reaksiyona girer. Tiyoredoksin sistemi 2-cis PRX'lerin indirgenmesinden sorumludur. Hem tiyoredoksin hem de tiyoredoksin redüktaz hücre içinde PRX'lerden az miktarda bulunur. İn vitro çalışmalar disülfidlerin azalmasının bu reaksiyonun hız kısıtlayıcı basamağı olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak oksidatif stres altındaki hücrelerde geçici okside PRX birikiminin olacağı tahmin edilmektedir.

2.3. Ürotensin-2 Peptidi ve Fonksiyonu

İnsan UTS-2 onbir aminoasitten oluşan siklik bir undekapeptittir. Bu peptit, ilk olarak balık ürofizisinden izole edilmiştir. Ürotensin dönüştürücü enzim aracılığı ile 124 ve 139 aminoasit rezidüsünden meydana gelen pre pro ürotensinden elde edilir (10,11). Esansiyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, iskemik kardiyomiyopati, diabetes mellitus böbrek yetersizliği, karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve eklampside kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (12,13,17). Vücutta endotelin 1 den 1-2 kat daha potent olan en güçlü endojen vazokonstrüktör ajandır (18).

Ratlarda yapılan deneylerde olfaktor bulbus, hipokampus, talamus, hipotalamus, epifiz bezi, tektum, tegmentum, hipofiz bezi, pons, medulla oblongata ve spinal kordu içeren beyin bölgelerinde UTS-2 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (118).

Hayvan deneylerinde merkezi sinir sistemine UTS-2 uygulamasının lokomotor hareketlilikte uzun süreli artışa, iştah artışına ve depresyona eğilime yol açtığı bildirilmiştir (118). Yine hayvan deneylerinde UTS-2' nin intraserebroventriküler uygulanmasının anksiyojenik davranışlara yol açtığı gösterilmiş, UTS-2' nin stres/anksiyete cevabına kortikotropin salgılatıcı hormona kıyasla 10-100 kat daha az potent şekilde yol açan bir nöropeptid olduğu öne sürülmüştür. UTS-2' nin intraserebroventriküler uygulanmasını takiben frontal kortekste noradrenalin salınımında artış gözlenmiştir. Ek olarak bu yanıtın midazolam, diazepam ve flunitrazepam gibi benzodiyazepinlerle baskılandığı gösterilmiştir (118).

Ratlarda yapılan deneylerde UTS-2' nin pedünkülopontin tegmental çekirdeğe mikroenjeksiyonu hızlı göz hareketleri uyku dönemleri sayısında anlamlı artışa yol açmıştır. Yine ratlarda yapılan bir çalışmada UTS-2 uygulanması sonrası dopamin, histamin, noradrenalin serotonin gibi uyanıklık sağlayıcı nörotransmitterlerin salımında artış olması UTS-2' nin uyku uyanıklılık dengesinde rol aldığını düşündürmektedir. Yine başka bir hayvan deneyinde ise merkezi sinir sistemine UTS-2 uygulanmasının plazma TSH ve Prolaktin seviyelerinde artışa yol açtığı gözlenmiştir (14,15).

2.4. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Oksidatif stresin etkileri kalp ve akciğer hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, kanserler, merkezi sinir sistemi hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklarda gösterilmektedir (19). Tek uçlu depresyonda artmış ksantin oksidaz (XO) ve peroksit düzeyleri ve artmış reaktif oksijen türevleri ve yağ asitlerinin oksidatif hasarı saptanmıştır. Ayrıca glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, vitamin E ve C, glutatyon, çinko ve koenzim Q10 gibi önemli antioksidanlar ve total antioksidan kapasite de düşük olarak tesbit edilmiştir (119).

İki uçlu bozuklukta yapılan bir metaanalizde oksidatif stres göstergelerinin artmış olduğu ve oksidatif stresin iki uçlu bozukluk patofizyolojisinde rol oynayabileceği ortaya çıkmıştır (116). Tedavi kullanmayan ve lityum tedavisi kullanan manik hastalarla yapılan bir çalışmada, manik dönemdeki hastalarda oksidatif stres parametrelerinin ve antioksidan savunmanın arttığı ve manide lityum kullanımı ile antioksidan etkinin olabileceği tesbit edilmiştir (120).

Şizofrenide antioksidan savunma sistemini araştırmak için yapılan çalışmaların buyk bir bölümü şizofreni hastalarında antioksidan savunma sistemi seviyelerindeki düşüklüğü göstermiştir. Antioksidan enzim seviyeleri şizofreninin erken dönemlerinde düşük seviyede olmakla beraber tedavinin tipine, çevresel faktörlere ve psikopatolojinin ciddiyetine bağlı olarak değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir (118). Yapılan bir çalışmada Alzheimer tipi demans (ATD) hastalarında glutatyon seviyelerinde ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma saptanmıştır. ATD patogenezinde en erken gerçekleşen olaylardan birinin oksidatif stres artışı olduğu ve anahtar rolü oynadığı, antioksidan sistemde de yetersizlik olduğu tesbit edilmiştir(122). Erişkin dikkat eksikliği - hiperaktivite bozukluğunda toplam oksidan seviyenin arttığı, muhtemelen buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı yani oksidatif dengenin bozulduğu ortaya konmuştur. (123).

2.5. Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Oksidatif Stres

OKB-oksidatif stres konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarında, bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) ve antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz (GSH-Px), superoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerine bakılmış. OKB hastalarında MDA, GSH-Px, SOD ve CAT seviyeleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (124). OKB hastalarında bir reaktif oksijen türü olan nitrik oksidin (NO) alışıldığı diğer bir çalışmada, OKB hastalarında NO düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun Yale Brown obsesyon kompulsiyon leği (YBOKÖ) ile bakılan hastalığın şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (125). Bir başka çalışmada da yine MDA düzeyi yüksek bulunurken enzimatik olmayan antioksidan yapılar olan vitamin E ve C düzeyleri OKB hastalarında daha düşük bulunmuştur (126).

OKB'de total oksidan ve antioksidan seviyelerini ve oksidatif stres indeksini (OSİ) araştıran bir çalışmada total oksidan seviyesi (TOS) ve OSİ değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük, total antioksidan seviyesi (TAS) ise daha yüksek bulunmuş (19). ocuk ve ergenlerde yapılan benzer bir çalışmada OKB hastalarında kontrollere göre TAS düşük saptanmış buna karşın TOS ve OSİ değerleri yüksek olarak bulunmuştur (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Anksiyete Bozuklukları Birimi'ne başvuran Obsesif-Kompulsif Bozukluk hastalarını sağlıklı kontrollerle peroksiredoksin ve ürotensin-2 düzeyi açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 05.05.2014/171 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2013 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.884.438' dir (128). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Anksiyete Bozukluklar Birimi'ne başvuran ve obsesif-kompulsif bozukluk tanısı alan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Anksiyete Bozuklukları Birimi'nde ayaktan takip edilen, araştırmanın dahil edilme kriterlerine uyan 55 hasta ve 55 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Araştırmanın dahil edilme ölçütleri; Hastalar için 18-65 yaş arasında, DSM 5 tanı kriterlerine göre Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısı almış olmak ve çalışmaya katılmayı gönüllü kabul etmektir. Kontrol grubu için ise herhangi bir psikiyatrik ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmamak ve çalışmaya katılmayı gönüllü kabul etmektir.

Araştırmanın dışlama ölçütleri; Hipotiroidi, hipertiroidi, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, gebeler, alkol, madde bağımlılığı olan hastalar, orta ve ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar, antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopurinol, folik asit), ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, Parkinson hastalığı vb.) ve ileri derecede şişman olanlardı.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Anksiyete Bozuklukları Birimi'nde takip edilen hastalar içerisinde, Temmuz 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arasında muayene için gelen Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısı almış hastalar ile Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne ilk kez başvuran ve Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısı alan hastalar içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 55 Obsesif-Kompulsif Bozukluk hastası ve 55 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği gibi bilgiler not edildi.

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden 12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Alınan kanlar düz biyokimya tüplerine aktararak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Ayrılan serumlar PRX-1 ve UTS-2 çalışılmak üzere -80C'de saklandı. Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serumlarda PRX-1 ve UTS-2 hesaplandı.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Hastaların sosyodemografik verileri, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hikayesini, özgeçmişini ve mental durum muayenesini içermektedir. Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleki durumu, sigara gibi sosyodemografik veriler ile daha önce hastanede yatış öyküsü, hastalık süresi, intihar girişimi öyküsü, kullanılan tedavi, ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik

hastalık varlığı, EKT ve EKT'den fayda görme öyküsü, işlevsellik düzeyi ve en çok fayda gördüğü tedavi gibi klinik veriler değerlendirildi. (Bkz. Ek 1)

3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (129). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmelerin genel olarak değerlendirildiği 3 itemli bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşme sırasında doldurulur. İlk iki item (hastalığın şiddeti ve genel düzelmeler) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dörtlü likert tipindedir.

Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmelerin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir; 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta.

Genel düzelmeler; 1- çok düzeldi, 2- oldukça düzeldi, 3- biraz düzeldi, 4- hiç değişiklik yok, 5- biraz kötüleşti, 6- oldukça kötüleşti, 7- Çok kötüleşti.

Yan etki şiddeti sadece ilaç etkisi göz önüne alarak değerlendirilir. Yan etkiyi ifade eden seçenek işaretlenir: 1- Hiç yok, 2- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor, 3-Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor, 4- Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor. (Bkz. Ek 2).

3.6.3. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOKÖ)

Obsesif-kompulsif belirtilerin niteliğini ve şiddetini derecelendirmek üzere geliştirilmiş bir ölçektir (Tablo 1) (130,131). Görüşmeci tarafından uygulanır. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır fakat toplam puanın belirlenmesi için yalnızca ilk 10 madde kullanılır. İlk 5 madde obsesyonları, 6-10. maddeler kompulsiyonları değerlendirir. 11. madde ise hastalığın içgörüsünü değerlendirmektedir. 12. madde kişilerin kaçınma davranışlarını, 13. madde kişilerdeki kararsızlık düzeyini, 14. madde sorumluluk duygusunu, 15. madde kişilerin hareketlerindeki yavaşlama düzeyini, 16. madde kişilerin hafızalarına olan güvenlerini değerlendirmektedir. 17-19. maddeler ise uygulayıcı tarafından hastalığın şiddeti, iyileşme düzeyi ve testte verilen bilgilerin güvenilirliğini değerlendirmeye yöneliktir. Her sorunun puanı

0–4 arasında değişmektedir. Toplam puan 0–40 arasında değişmektedir. Y-BOKÖ'nün semptom şiddetine göre sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir. Ölçeğin Türkçeye uyarlanması ve geçerlik-güvenilirlik çalışması Karamustafaloğlu ve ark. (129) tarafından yapılmıştır (Bkz. Ek 3).

Tablo 1: Y-BOKÖ'nün semptom şiddetine göre derecelendirilmesi

Y-BOKÖ toplam değeri	Kategori
0-7	Subklinik
8-15	Hafif
16-23	Orta
24-31	Şiddetli
32-40	Çok Şiddetli

3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.7.1. Peroksiredoksin-1 Ölçümü

Hasta ve kontrollerin peroksiredoksin serum düzeyleri Yehua (Çin) insan ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Bu kit peroksiredoksin serum düzeylerini ölçmek için ikili antikor sandviç ELISA tekniğini kullanmaktadır. Peroksiredoksin monoklonal antikorları ile önceden kaplanmış mikrolaka kullanıldı. Peroksiredoksin standartları (64,0; 32,0; 16,0; 8,0 ve 4,0 pg/mL) ve örnekler kuyucuklara eklendi. İnkübasyon yapıp, biyotin ile etiketlenmiş peroksiredoksin antikorları eklendi ve immun kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP eklendi. Tekrar inkübasyon yapıp, bağlanmamış materyalleri uzaklaştırmak için yıkama yapıldı. Sonra kromojen A ve B çözeltisi eklendi ve mavi renk oluştu. Asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durdururdu ve son renk sarıya döndü. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu ile 450 nm'de okundu. Hasta ve kontrollerin peroksiredoksin düzeyi standart grafik yardımıyla hesaplandı.

3.7.2. Ürotensin-2 Ölçümü

Hasta ve kontrollerin ürotensin-2 serum düzeyleri Yehua (Çin) insan ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Bu kit ürotensin-2 serum düzeylerini ölçmek için ikili antikor sandviç ELISA tekniğini kullanmaktadır. Ürotensin monoklonal antikor ile önceden kaplanmış mikrolaka kullanıldı. Ürotensin-2 standartları (640,0; 320,0; 160,0; 80,0 ve 40,0 ng/mL) ve

örnekler kuyucuklara eklendi. İnkübasyon yapıp, biyotin ile etiketlenmiş ürotensin antikorları eklendi ve immun kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP eklendi. Tekrar inkübasyon yapıp, bağlanmamış materyalleri uzaklaştırmak için yıkama yapıldı. Sonra kromojen A ve B çözeltisi eklendi ve mavi renk oluştu. Asit çözeltisi eklenerek reaksiyon durduruldu ve son renk sarıya döndü. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ELISA okuyucu ile 450 nm'de okundu. Hasta ve kontrollerin ürotensin düzeyi standart grafik yardımıyla hesaplandı.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin ikiden fazla grupta karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon katsayısı ile test edildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya 55 OKB hastası ve 55 sağlıklı kontrol alındı. Ancak alınan serum örneklerinin hemolizli veya lipemik olması nedeniyle, 7 OKB hastası ve 7 kontrol çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta çalışmaya 48 OKB hastası (Grup 1) ve 48 sağlıklı kontrol (Grup 2) dahil edildi. Hasta grubunun 27'si(%56) erkek, 21'i (%44) kadın iken kontrol grubunun 26'sı (%54) erkek 22'si (%46)kadındı. Hasta grubunda yaş ortalaması 34±12 iken kontrol grubunda 33±10'idi. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu ve sigara kullanımını yönünden karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

		Hastalar (n:48)	Kontrol (n:48)	p değeri
Yaş (ortalama±ss)		34±12	33±10	>0,05
Cinsiyet (n/%)	Erkek	27(%56)	26(%54)	>0,05
	Kadın	21(%44)	22(%46)	
Medeni durum	Evli	20	19	>0,05
	Bekar	28	29	
Sigara	İçiyor	17	17(%36)	>0,05
	İçmiyor	31	31(%64)	
Eğitim	İlkokul	17	14(%30)	>0,05
	Ortaokul	6	5(%10)	
	Lise	14	11(%23)	
	Üniversite	11	18(%37)	

30 hastada hastaneye yatış öyküsü bulunmazken 18 hasta çeşitli sayılarda yatarak tedavi görmüşlerdi. Hastaların ek psikiyatrik hastalıklarına bakıldığında; 18 (%37) hastada başka bir psikiyatrik tanı bulunmamaktaydı. 23 (%48) hastada eşlik eden tek uçlu depresyon, 7 (%15) hastada yaygın anksiyete bozukluğu mevcuttu. 33 (%68) hastada herhangi bir ek tıbbi hastalık yokken, 15(%32) hastada bir tıbbi hastalık mevcuttu. 24(%50) hastanın ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü yokken, 21 (%44) hastanın ailesinde Anksiyete bozukluğu ve 3(%6) hastanın ailesinde de şizofreni öyküsü mevcuttu.

Yirmi üç (%48) hastada kirlilik obsesyonu ve el yıkama-banyo yapma kompulsiyonu mevcuttu. 12 (%25) hastada dini veya cinsellikle ilgili olumsuz düşünceler gelmesi şeklinde obsesyon ve dua etme şeklinde kompulsiyonlar mevcuttu. 11 (%23) hastada kuşku obsesyonu ve kontrol kompulsiyonu mevcuttu. 2 (%4) hastada da simetri obsesyonu ve düzen kompulsiyonu mevcuttu. 47 hasta (%98) antidepresan tedavi kullanırken, 27(%56) hasta antipsikotik kullanıyordu. 31(%64) hastada ise benzodiazepin kullanımı mevcuttu.

Hastaların ortalama KGI skoru $4,2\pm 1,3$ iken, Y-BOKÖ skoru 22 ± 9 olarak hesaplandı. OKB şiddetine göre hastalar sınıflandırıldığında; 3(%6) hasta subklinik, 12(%25) hasta hafif, 15(%31) hasta orta, 15(%31) hasta şiddetli, 3(%6) hasta da çok şiddetli OKB olarak değerlendirildi.

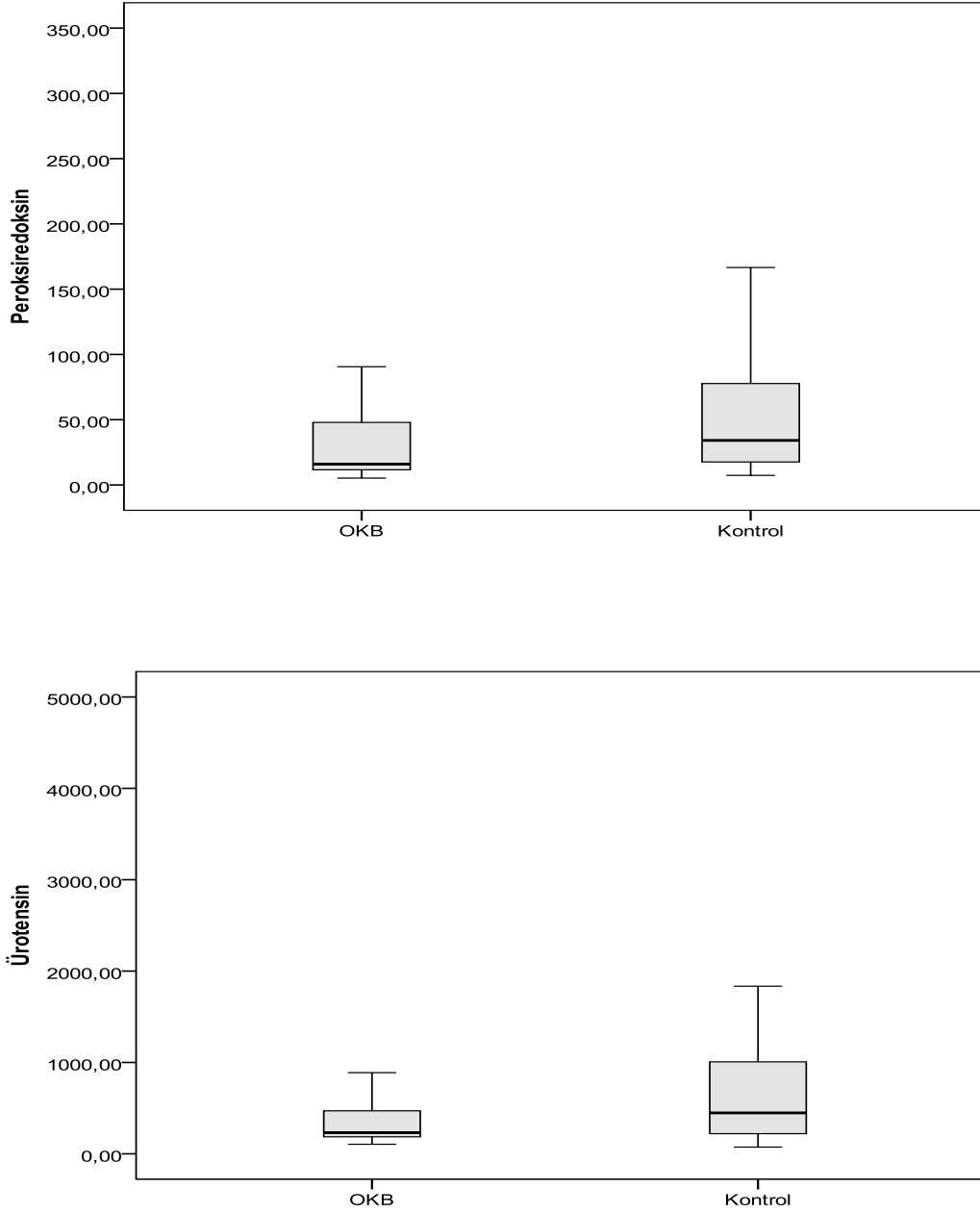
4.2. Peroksiredoksin-1 ve Ürotensin-2 Değerleri

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu peroksiredoksin-1 değerleri açısından karşılaştırıldığında PRX-1 değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p:0,007$). Ürotensin değerleri açısından karşılaştırıldığında da UTS-2 değerleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($0,039$). (Tablo 3) (Şekil 1)

Tablo 3: OKB hastalarının kontrol grubu ile PRX-1 ve UTS-2 değerleri açısından karşılaştırılması

	OKB hastaları (n:48)	Kontrol grubu (n:38)	p değeri
PRX-1	$40,04\pm 55$	$63,86\pm 73$	0,007
UTS-2	$576,98\pm 1016$	$1062,29\pm 1713$	0,039

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, **PRX-1:** Peroksiredoksin-1, **UTS-2:** Ürotensin-2



Şekil 1: Hasta ve kontrol gruplarında PRX-1 ve UTS-2 değerlerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması

Yapılan korelasyon analizinde hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, sigara kullanımı, hastalık süresi, yatış sayısı, EKT öyküsü, EKT'den yarar görme öyküsü, hangi şikayetlere sahip olduğu, ilaç kullanımı, ek psikiyatrik hastalık varlığı, ek tıbbi hastalık varlığı, işlevsellik düzeyi, intihar girişimi sayısı gibi değerler ile PRX-1 ve UTS-2 değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Hastalığın şiddetini ortaya koyan KGI ve YBOKÖ gibi ölçek puanları ile PRX-1 ve UTS-2 değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki bulunamamıştır. Hastaların PRX-1 ve UTS-2 değerleri arasında pozitif yönde güçlü bir doğrusal ilişki gözlemlendi ($r:0,744$, $p:0,001$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda oksidatif stresle ilişkisi olduğu düşünülen peroksiredoksin-1 ve ürotensin-2 değerleri hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. PRX-1 ve UTS-2 değerleri arasında ise güçlü bir korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu çalışma literatür taramamıza göre OKB hastalarında PRX-1 ve UTS-2 değerlerini araştıran ilk çalışmadır.

5.1. OKB ve Peroksiredoksinler

Yaptığımız literatür taramasına göre PRX-1 herhangi bir psikiyatrik hastalıkta araştırılmamıştır. Liu ve ark. (132) Peroksiredoksin 1 ve 2 proteinlerinin solid tümör olgularında daha sık eksprese edildiğini ve kanser tedavisi için de hedef oluşturduklarını tesbit etmişlerdir. Neumann ve ark. (133) Peroksiredoksinlerin hidrojen peroksiti yıkıcı özellikleri dolayısıyla tümör süpresör görev görebileceğini öne sürmüşlerdir. Wu ve ark. (134) Kolorektal kanser dokularında immunohistokimyasal yöntemle PRX-1,2,3,5 ve 6'nın normal dokulara göre daha fazla bulunduğunu göstermişler. Bu durumu karsinomatöz dokularda reaktif oksijen türlerinin artan üretimi ile ilişkili olabileceğini belirtmişler. Noh. ve ark. (135) peroksiredoksinlerin proliferatif etkileri olduğunu ve meme kanseri gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Haapasalo ve ark. (136) Ependimomlarda artmış peroksiredoksin-1 düzeylerinin kötü hasta prognozu ile ilişkili olduğunu belirlemişler ve PRX-1'in ependimomlarda prognostik marker olabileceğini iddia etmişlerdir(136). Yanagawa ve ark.(137) foliküler tiroid kanserlerinde PRX-1 düzeylerini yüksek bulmuşlar ve yeni bir tümör belirteci olabileceğini öne sürmüşlerdir. Zhou ve ark. (138) astrositomlarda PRX-1 ve PRX-6'nın önemli roller oynayabileceğini, tümör invazyonu, malignite derecesi ve prognoz ile ilişkisi olabileceğini belirtmişlerdir. Chang ve ark. (139) akciğer kanser dokularında PRX-1'in normal akciğer dokularına oranla daha fazla olduğu ve akciğer kanseri için potansiyel belirteç olabileceğini ortaya koymuşlardır. Poschmann ve ark. (143) gliomlarda peroksiredoksinlerin artmış sentezinin kemoterapötik tedaviye dirençte rol oynadığını bulmuşlardır. Cai ve ark. (144) PRX-1'in pankreas kanserinde artmış olduğunu ve bunun da tümör anjiogeneziyle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Lu ve ark. (148) kolorektal kanserlerde PRX-2'yi artmış olarak bulmuşlar ve PRX-2'nin kolorektal kanser hücrelerini oksidatif stresten koruyarak hayatta kalmasını sağladığını bulmuşlardır. Guo ve ark.

(150) mide kanseri hücrelerinde normal mide dokusuna göre daha az PRX-6 olduğunu ve bu durumun kanser evresiyle korelasyon gösterdiğini tesbit etmişlerdir. Bu kanser olgularında peroksiredoksinlerin artmış olması artmış olan oksidatif stresle mücadeleye yönelik kompensasyon mekanizması olarak değerlendirilebilir.

Shichita ve ark. (140) yaptıkları bir çalışma sonucunda beyinde iskemi sonrası oluşan reperfüzyon hasarında hücre dışına salınan peroksiredoksinlerin IL-23'ü uyararak, post-iskemik enflamasyonu artırdığını fakat hücre içinde kalan peroksiredoksinlerin nöroprotektif etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Kunze ve ark. (149) iskemik inme sonrasında PRX-5'in inflamatuvar belirteçlerin aksine azaldığını ortaya koymuşlardır. Kunze ve arkadaşlarının çalışması inme sonrası peroksiredoksinlerin antioksidan etkilerini ortaya koyarak tükenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Shi ve ark. (151) topikal damlatılan PRX-6'nın kornea hücre homeostazisini düzenlediğini, inflamasyonu azalttığını, UV radyasyona bağlı apoptoz ve neovaskülarizasyonu engellediğini tesbit etmişlerdir.

Edgar ve ark. (141) peroksiredoksinlerin sirkadiyen ritmin evrensel bir belirteci olabileceğini iddia etmişlerdir. Wadley ve ark. (142) yoğun egzersiz programı sonrası peroksiredoksinlerin sentezinde geçici artış tesbit etmişlerdir. Lee ve ark. (145) PRX-3'ün mitokondriyal homeostasteste önemli bir rol oynadığını ve böylece iskelet kasının kasılma fonksiyonlarını kontrol edebileceğini belirtmişlerdir. Wang ve ark. (146) idiopatik astenozoosperminin nedenlerinden birinin azalmış PRX-1 üretimi olabileceğini düşünmüşlerdir. Abbasi ve ark. (147) yükselmiş serum PRX-4 düzeylerinin yükselmiş tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. El eter ve ark. (152) diyabet hastalarında peroksiredoksinlerin seviyesi ile endotel disfonksiyonu ve periferal ateroskleroz arasında güçlü bir bağlantı bulmuşlardır.

El eter ve ark. (152) yaptıkları çalışmada peroksiredoksinlerin oksidatif stresi azaltmaya yönelik rol aldıklarını belirtmişlerdir. Nagababu ve ark. (167) PRX-2'nin azalması ile oksidatif stres belirteçleri olan methemoglobinin arttığını, hem bozulmasının şiddetlendiğini ve eritrositlerin şekil alabilme özelliklerinin azaldığını keşfetmişlerdir. Bizim çalışmamızda da OKB hastalarının PRX-1 değerlerinin düşük olması oksidatif stresle mücadelenin zayıfladığını gösterebilir.

Kuloğlu ve ark. (165) OKB-oksidatif stres konusunda yaptıkları çalışmada OKB hastalarında, bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) ve antioksidan enzimlerden superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) aktivitelerine bakmışlar. OKB hastalarında MDA, SOD, GSH-Px ve CAT seviyeleri

kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ve eşlik eden major depresyonu olan OKB hastalarında antioksidan enzim düzeyleri ve MDA daha yüksek gözlenmiş. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda antioksidan parametrelerin daha düşük olduğu gözlemlendi. Benzer parametrelerin çalışıldığı başka bir çalışmada ise MDA ve SOD yüksek iken GSH-Px, CAT ve selenyum düzeyi kontrollere göre OKB hastalarında daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır(166). Bu çalışmanın verileri ile bizim çalışmamızın verileri uyum göstermektedir.

5.2. OKB ve Ürotensin-2

Yaptığımız literatür taramasına göre UTS-2 OKB hastalığında araştırılmamıştır. UTS-2 günümüze kadar psikiyatrik hastalıklarda sadece bir çalışmada araştırılmıştır. Bülbül ve ark. (153) şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre UTS-2 değerlerini yüksek olarak saptamış, UTS-2'nin vazokonstrüktör etkilerinin şizofreni hastalarında azalmış olan prefrontal ve temporal kan akımından sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu konuyla ilgili ilk yayınlarda UTS-2'nin günümüze kadar saptanan en güçlü vazokonstrüktör olduğu bildirilse de daha sonra yapılan çalışmalarda damarın çapı ve dokunun türüne göre UTS-2'nin vazodilatör etkilerinin de olabileceği ortaya çıkmıştır(154). İnsan beyin damarlarında ve özellikle prefrontal kortekste UTS-2'nin nasıl bir etki yaptığı henüz incelenmemiştir. Hastaların beyin kan akımı ile UTS-2'nin ilişkisi ileriki çalışmalarda araştırılabilir. Ayrıca bir vazodilatör olan Adrenamedullin (ADM) şizofreni hastalarında yüksek olarak saptanmıştır (155). Bu artışın nedeni günümüze dek net olarak ortaya konamamıştır. ADM'nin artışı ve bir vazokonstrüktör olarak kabul edersek UTS-2'nin azalması hipofrontaliteyi telafi etmeye yönelik adımlar olarak düşünülebilir.

UTS-2'nin inflamatuvar süreçlerde rol aldığı ortaya çıkmıştır. Farklı dokularda UTS-2'nin IL-6 düzeylerini arttırdığı tesbit edilmiştir (156). İnterferon gama ise UTS-2 reseptörlerinin üretimini arttırmaktadır (157). Ek olarak UTS-2'nin kronik inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozda rol aldığı da öne sürülmektedir (158). Evvelki çalışmaların aksine daha yakın dönemli çalışmalar ise UTS-2'nin inflamasyondan, endotel fonksiyon bozukluğundan ve kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkisi olabileceğini ortaya koymuştur(159-161).

Ratlarda yapılan deneylerde UTS-2'nin intraserebroventriküler uygulamasının ROS düzeylerinde artışa sebep olduğu tesbit edilmiştir (162). Diabetik hastalarla yapılan bir çalışmada ise UTS-2 düzeylerinin TAS düzeyleri ile ters yönde ilişkili olduğu ortaya

çıkılmıştır(163). Bizim çalışmamızda ise antioksidan aktiviteyi gösteren PRX-1 ile UTS-2 arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiştir. Bu veriler UTS-2'nin tıpkı PRX-1 gibi antioksidan mekanizmalara katkı sağladığını gösteriyor olabilir. Hayvan çalışmalarında damar endotel hücrelerindeki UTS-2 reseptörlerinin uyarılmasının NO salınımına neden olduğu gösterilmiştir (164). Bu veriler UTS-2'nin oksidatif mekanizmalarda rol aldığını düşündürmektedir.

UTS-2 reseptörlerinin olfaktor bulbus, hipokampus, hipotalamus, talamus, epifiz bezi, tegmentum, tektum, hipofiz bezi, pons, medulla oblongata ve spinal kordu içeren beyin bölgelerinde bulunması ayrıca UTS-2'nin vasküler, hormonal, inflamatuvar, oksidatif sistemlerde rol alması ve hastalarımızda kontrollere kıyasla seviyelerinin düşük bulunması hastalık etiopatogenezinde UTS-2 nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ortaya çıkan hastalardaki PRX-1 ve UTS-2 düşüklüğü hastalığa ait herhangi bir parametre(KGI, YBOKÖ, hastalık süresi, yatış sayısı) ile istatistiksel anlamda ilişkilendirilememiştir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

OKB'de PRX-1 ve UTS-2 seviyelerini inceleyen ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yönleridir. Düşük hasta ve kontrol sayısı, kesitsel bir çalışma olması, hastaların ilaç kullanıyor olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. OKB hastalarında PRX-1 değerleri düşük bulunmuştur.
2. OKB hastalarında UTS-2 değerleri düşük bulunmuştur.
3. UTS-2 ve PRX-1 arasında doğrusal ilişki saptanmıştır.
4. PRX-1 ve UTS-2'in santral sinir sistemindeki etkisinin araştırılmasına yönelik prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Işık E, Uzbay T. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Ankara 2008; 285-289.
2. Charley DS. Anksiyete Bozuklukları. Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Volum II, (8th ed) (çev.ed. H Aydın, A Bozkurt). Günes Kitabevi, Ankara. 2007; 1718-1800.
3. Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. Klinik Psikiyatri. 2000; 3:46-55.
4. Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A, Mandal N, Nath Das H. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2009; 33:363-366.
5. Halliwell B. Free radicals and antioxidants -quo vadis? Trends in pharmacological sciences. 2011; 32:125-130.
6. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Turk J Biochem. 2006; 31(2); 41-45.
7. Gergerlioglu HS, Savaş HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2007; 697-702.
8. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chemico-biological interactions. 2006; 160:1-40.
9. Rebecca A. Poynton, Mark B. Hampton. Peroxiredoxins as biomarkers of oxidative stress. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. 2014; 1840: 906-912.
10. Onan D, Hannan RD, Thomas WG. Urotensin II: The old kid in town. Trends Endocrinol. Metab; 2004; 15:175-182
11. Coulouarn Y, Jégou S, Tostivint H, Vaudry H, Lihmann I. Cloning, sequence analysis and tissue distribution of the mouse and rat urotensin II precursors. *FEBS Lett.* 1999; 457: 28-32

12. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: Its function in health and its role in disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2005;19: 65–75.
13. McDonald J, Batuwangala M, Lambert DG. Role of urotensin II and its receptor in health and disease. *J. Anesth.* 2007; 21: 378–389.
14. Jégou S, Cartier D, Dubessy C *et al.* Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 2006; 495: 21–36.
15. Gartlon J, Parker F, Harrison DC *et al.* Central effects of urotensin-II following ICV administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 426–433.
16. de Lecea L, Bourgin P. Neuropeptide interactions and REM sleep: A role for urotensin II? *Peptides* 2008; 29: 845–851.
17. Watson AM, May CN. Urotensin II, a novel peptide in central and peripheral cardiovascular control. *Peptides* 2004; 25: 1759–1766.
18. Bülbül F, Alpak G, Ünal A, Cöpoğlu S, Orkmez M, Vırt O *et al.* New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II. *Psychiatry and Clinical Neurosciences. Psychiatry* 2014; 68: 133–136.
19. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA *et al.* Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2008; 32:487-491.
20. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, (11.Basım) Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 480-496.
21. Amerikan Psikiyatri Birliği: *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı*, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Washington DC, Amerikan Psikiyatri Birliği, 2000, Köroğlu E (çeviri ed.), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007;660 –671.
22. Sözen M: *Bilissel Açından Farklı Obsesyonlara Sahip Obsesif-Kompulsif Bozukluğu (OKB) Olan Hastalarda Fluoksetin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Bulguları*, VAN, Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi 2010. (yayınlanmamış)

23. Jenike M, Minichiello WE, Baer L. Management of the Individual Patient. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, eds. Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management. Littleton: PSG Publishing, 1986.
24. DSM-III: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III. American Psychiatric Association, Washington DC. 1980.
25. DSM-III-R: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III-R. American Psychiatric Association, Washington DC.1987.
26. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV, 1994). E Köroğlu (çev. ed.), dördüncü baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.
27. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması (1992). MO Öztürk, B Uluğ.
28. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013;129 –140.
29. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry. 1998; 45:1094–1099.
30. Bayar R, Yavuz M. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi. Obsesif Kompulsif Bozukluk. İstanbul, 2008; 185-192.
31. Kılıç C. Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. Ankara. Eksen Tanıtım, 1998: 77-93.
32. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi, Dilek Matbaası, Sivas, 1995.
33. Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve month prevalence of obsessive compulsive disorder in Konya, Turkey. Comp Psychiatry. 2004;45:367-374.

34. Deniz F: Manisa İl Merkezinde Obsesif Kompulsif Bozukluk Yaygınlığının ve İlişkili Etmenlerin Belirlenmesi. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, 2005.
35. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(4):335-341.
36. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, Tsakiris F, Monteiro WO. Genderdivergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry. 1991;158:260-263.
37. Demet MM, Deveci A, Deniz F, Taşkın EO, Şimşek E, Yurtsever F. Obsesif Kompulsif bozuklukta sosyodemografik özellikler ve Fenomenoloji. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2005; 6:133-144.
38. Şahin AR. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (editörler). Psikiyatri Temel Kitabında (2. baskı). Ankara. Hekimler Yayın Birliği, 2007:343-352.
39. Demet MM. Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2005;15:45-52.
40. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adoles Psychiatry 1990; 29:407-412.
41. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. A family study of obsessivecompulsive disorder. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57:358-363.
42. Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. Am J Med Genet. 2000; 96:791-796.
43. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. Archives of general psychiatry. 1983; 40:1085-1089.
44. Cavallini MC, Bellodi L. Genetics of anxiety disorder: Part I. In: Anxiety Disorder (eds. E.J.L. Griez, C.Faravelli, D.Nutt, D.Zohar, John Wiley & Sons Ltd. 2001.

45. Vardar E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Genetiği. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2000; 10:153-159.
46. Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. American journal of medical genetics. 1999; 88:38-43.
47. Grad LR, Pelcovitz D, Olson M, Matthews M, Grad GJ. Obsessive-compulsive symptomatology in children with Tourette's syndrome. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1987; 26:69-73.
48. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. The American journal of psychiatry. 1992; 149:1244-1251.
49. Grados MA, Walkup J, Walford S: Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. Brain & development. 2003; 25 Suppl 1:S55-61.
50. Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. Am J Med Genet. 2002; 114:541-552.
51. Zai G, Bezchlibnyk YB, Richter MA, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive-compulsive disorder. American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics. 2004; 129B:64-68.
52. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. The American journal of psychiatry. 2000; 157:281-283.
53. Karşlıoğlu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. Klinik Psikiyatri. 2007; 10(13):13-13.
54. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1995; 34:307-311.

55. Swedo SE, Snider LA. The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder, Oxford, New York, Oxford University Press, 2004.
56. Bayraktar E. Obsesif -kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*. 1997; 1:25-32.
57. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2000; 47:296-304.
58. Baumgarten HG, Grozdanovic Z: Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *The British journal of psychiatry*. Supplement 1998; 35:13-20.
59. Hollander E, Kaplan A, Allen A, Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2000; 23:643-656.
60. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellstrom B, Sjoqvist F, Traskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Archives of general psychiatry*. 1980; 37:1289-1294.
61. Sasson Y, Zohar J. New developments in obsessive-compulsive disorder research: implications for clinical management. *International clinical psychopharmacology*. 1996; 11 Suppl 5:3-12.
62. Lesch KP, Hoh A, Disselkamp-Tietze J, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5 Hydroxytryptamine_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Archives of general psychiatry*. 1991; 48:540-547.
63. Zohar J. Is 5-HT_{1D} involved in obsessive-compulsive disorder? *Eur Neuropsychol*. 1996; 6:54-55.
64. Westenberg HGM, Fienberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectrums*. 2007; 12:14-27.
65. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*. 2004 Feb;72(3):195-221.

66. Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 1998; 43:623-640.
67. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000; 39:1096-1103.
68. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology*. 2004; 174:530-538.
69. El Mansari M, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2006; 30:362-373.
70. Freud S. Kişilik ve anal erotizm. Cinsellik Üzerine Üç Deneme, Budak S. (Çeviri Ed.), Ankara: Öteki Yayınları, 1997, 199- 209.
71. Freud S. Bir saplantı nevrozu olgusu üzerine notlar "Sıçan Adam". *Olgu Öyküleri 2*, Eğrilmez A. (Çev Ed.), İstanbul: Payel Yayınları, 1996, 29-111.
72. Erkmén H. OKB ve Obsesif kompulsif spektrum bozuklukları. Işık E, Taner E, Işık U (editörler). *Güncel Klinik Psikiyatri kitabında (2. Baskı)*. Ankara, Asimetrik Paralel, 2008: 177-188.
73. Köroğlu E. Anksiyete Bozuklukları, PsikoNozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2004. 325-381.
74. Judd LL. Obsessive Compulsive Neurosis in Children. *Archives of general psychiatry*. 1965; 12:136-143.
75. Gabbard GO. Anxiety Disorders Dynamic Aspects to Axis I Disorders Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice. (3th ed). Washington DC, American Psychiatric Pres. 2000:233-267.
76. Tükel R. Nevrotik bir fenomen olarak yineleme kompulsiyonu. *Psikanaliz Yazıları – Nevrozlar*. İstanbul, Bağlam Yayınları, 2004:43-51.

77. 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. 2006:277-380.
78. Rachman S, de Silva P. Abnormal and normal obsessions. Behaviour research and therapy. 1978; 16:233-248.
79. Karamustafalıoğlu O, Karamustafalıoğlu N. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Komorbid Durumlar. Psikiyatri Dünyası. 2001;5:62-67.
80. Uğuz F, Aşkın R, Çilli AS. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Eksen I ve Eksen II Bozuklukları ile Birlikteliği. Türkiye’de Psikiyatri. 2006; 8:1-5.
81. Tamam L, Saygılı M, Ünal M. Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda diğer anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2003; 4:69-80.
82. Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG, Zitterl W. Obsessive-compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction. Psychopathology. 1993; 26:145-150.
83. Tükel R, Polat A, Özdemir O, Aksut D, Tursoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. Comprehensive psychiatry. 2002; 43:204-209.
84. Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL, Cohen DJ. "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. The American journal of psychiatry. 1994; 151:675-680.
85. Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. Journal of affective disorders. 1995; 34:117-120.
86. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, et al: Episodic course in obsessive-compulsive disorder. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 1998; 248:240-244.
87. Spitzer RR, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria: Instrument No. 58. New York, NY: New York State Psychiatric Institute, 1975.

88. Hollander E. Anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO (eds). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*, (5th ed). Arlington, American Psychiatric Press Inc, 2008:505-581.
89. Sayar K, Uğurad IK, Acar B. Obsessif-kompulsif bozuklukta fenomenoloji. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9:142-147.
90. Egrilmez A, Gulseren L, Gulseren S, Kultur S. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. *Psychopathology*. 1997; 30:106-110.
91. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive compulsive disorder: Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special references to gender related differences. *Br J Psychiatry*. 2006; 101-107.
92. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 1995; 152:90-96.
93. Austin LS, Lydiard RB, Fossey MD, Zealberg JJ, Laraia MT, Ballenger JC. Panic and phobic disorders in patients with obsessive compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1990; 51:456-458.
94. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv*. 2003; 54:1111-1118.
95. Cherian AV, Math SB, Kandavel T, Reddy YC. A 5-year prospective follow-up study of patients with obsessive-compulsive disorder treated with serotonin reuptake inhibitors. *Journal of affective disorders*. 2014 Jan;152-154:387-94.
96. Pigot TA, Seay S. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int Rev Psychiatry*. 1997; 133-147.
97. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 2005; 162:228-238.
98. Lochner C, Stein DJ. Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Harvard review of psychiatry*. 2003; 11:113-132.

99. Bayraktar E. Obsesif -kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*. 1997; 1:25-32.
100. Lack CW: Obsessive-compulsive disorder: Evidence-based treatments and future directions for research. *World journal of psychiatry*. 2012; 2:86-90.
101. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 1997; 154:396-401.
102. Mishra B, Sahoo S, Mishra B. Management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An update on therapeutic strategies. *Official Journal of Indian Academy of Neurology*. 2007; 10:145-153.
103. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT Jr., Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Archives of general psychiatry*. 1995; 52:384-392.
104. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*. 1999; 37 Suppl 1:S29-52.
105. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F: DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009; 7(2): 61-70.
106. Salih S: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2007.
107. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004;15(12):91-96.
108. Çöpoğlu ÜS: Semptomatik remisyonunda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi., Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2012.
109. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 899:136-147.
110. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992; 257(5074); 1220-1224.

111. Bulut M: İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2009.

112. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. E.Ü. Su Ürünleri Dergisi. 2006; 85-89.

113. Bülbül F: Şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.

114. Erenel G, Erbaş D, Aricioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. Gazi Medical Journal. 1992; 3:243-250.

115. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. Biochemical pharmacology. 1995; 49:1341-1348.

116. Ermiş B: İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.

117. Hunt BD, Leong LN, Lambert DG. A rat brain atlas of urotensin-II receptor expression and a review of central urotensin-II effects. Naunyn-Schmied Arch Pharmacol (2010) 382:1–31.

118. Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. Nucleic acids research. 1984; 12(4): 2137-2145.

119. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr., da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. Neuroscience letters. 2007; 421(1):33-36.

120. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. Current neuropharmacology. 2011; 9:301-312.

121. Puertas MC, Martinez-Martos JM, Cobo MP, Carrera MP, Mayas MD, Ramirez Exposito MJ. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. Experimental gerontology. 2012; 47:625-630.

122. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoglu A, Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. Journal of psychiatric research. 2012; 46:451-455.

123. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46:27-32.
124. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005; 59:621-623.
125. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2006; 30:1039-1042.
126. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2013; 47:1831-1834.
127. <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>. 2013 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları. Erişim tarihi 24.10.2014.
128. Guy W. Clinical global impression. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976; 218-221.
129. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*. 1989; 46:1006-1011.
130. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of general psychiatry*. 1989; 46:1012-1016.
131. Liu CX, Zhou HC, Yin QQ, Wu YL, Chen GQ. Targeting peroxiredoxins against leukemia. *Experimental Cell Research*. 319 (2013) 170 –176.
132. Neumann CA, Fang Q. Are peroxiredoxins tumor suppressors? *Current Opinion in Pharmacology*. 2007; 7:375-380.
133. Wu XY, Fu ZX, Wang XH. Peroxiredoxins in colorectal neoplasms. *Histology and Histopathology*. 2010; 25: 1297-1303.

134. Noh DY, Ahn SJ, Lee RA, Kim SW, Park IA, Chae HZ. Overexpression of peroxiredoxin in human breast cancer. *Anticancer Research*. 2001; 21: 2085-2090.
135. Haapasalo T, Nordfors K, Jarvela S, Kok E, Sallinen P, Kinnula VL, Haapasalo HK, Soini Y. Peroxiredoxins and their expressions in ependymomas. *Journal of Clinical Pathology*. 2013; 66: 12-17.
136. Yanagawa T, Ishikawa T, Ishii T, Tabuchi K, Iwasa S, Bannai S, Omura K, Suzuki H, Yoshida H. Peroxiredoxin 1 expression in human thyroid tumors. *Cancer Letters*. 1999; 145: 127-132.
137. Zhou J, Liu Q, Wang J, Guo X, Song L. Expressions of peroxiredoxin 1, peroxiredoxin 6 and GFAP in human brain astrocytoma and their clinical significance. *Journal of Southern Medical University*. 2012; 32: 1255-1259.
138. Chang JW, Jeon HB, Lee JH, Yoo JS, Chun JS, Kim JH, Yoo YJ. Augmented expression of peroxiredoxin 1 in lung cancer. *Biochemical and Biophysical Communications*. 2001; 289: 517-512.
139. Shichita T, Hasegawa E, Kimura A, Morita R, Sakaguchi R, Takada I, Sekiya T, Ooboshi H, Kitazono T, Yanagawa T, Ishii T, Takahashi H, Mori S, Nishibori M, Kuroda K, Akira S, Miyake K, Yoshimura A. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain. *Nature Medicine*. 2012; 18: 911-918.
140. Edgar RS, Green EW, Zhao Y, van Ooijen G, Olmedo M, Qin X, Xu Y, Pan M, Reddy AB, M Valekunja UK, Feeney KA, Maywood ES, Hastings MH, Baliga NS, Meroow M, Millar AJ, Johnson CH, Kyriacou CP, O'Neill JS. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*. 2012; 485: 459-464.
141. Wadley AJ, Chen YW, Bennett SJ, Lip GY, Turner JE, Fisher JP, Aldred S. Monitoring changes in thioredoxin and over-oxidised peroxiredoxin in response to exercise in humans. *Free Radical Research*. 2015; 4: 1-9.
142. Poschmann G, Grzendowski M, Stefanski A, Bruns E, Meyer HE, Stühler K. Redox proteomics reveal stress responsive proteins linking peroxiredoxin-1 status in glioma to chemosensitivity and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 4: (kabul edilmiş, basılmayı bekliyor).

143. Cai CY, Zhai LL, Wu Y, Tang ZG. Expression and clinical value of peroxiredoxin-1 in patients with pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015; 41: 228-235.
144. Lee KP, Shin YJ, Cho SC, Lee SM, Bahn YJ, Kim JY, Kwon ES, Jeong do Y, Park SC, Rhee SG, Woo HA, Kwon KS. Peroxiredoxin 3 has a crucial role in the contractile function of skeletal muscle by regulating mitochondrial homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2014; 77: 298-306.
145. Wang H, Liu N, Zeng H. Peroxiredoxin I in sperm and reactive oxygen species in seminal plasma in patients with idiopathic asthenozoospermia. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014; 39: 842-848.
146. Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans RO, Struck J, Schulte J, Hillege HL, van der Harst P, Stolk RP, Navis G, Bakker SJ. Circulating peroxiredoxin 4 and type 2 diabetes risk: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia*. 2014; 57: 1842-1849.
147. Lu W, Fu Z, Wang H, Feng J, Wei J, Guo J. Peroxiredoxin 2 is upregulated in colorectal cancer and contributes to colorectal cancer cells' survival by protecting cells from oxidative stress. *Mol Cell Biochem*. 2014; 387: 261-270.
148. Kunze A, Zierath D, Tanzi P, Cain K, Becker K. Peroxiredoxin 5 (PRX5) is correlated inversely to systemic markers of inflammation in acute stroke. *Stroke*. 2014; 45: 608-610.
149. Guo HW, Lü YY, Zhu YL, Yang GB. Expression of peroxiredoxin 6 in gastric cancer and its clinical significance. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012; 92: 2433-2435.
150. Shi H, Yu HJ, Wang HY, Wang WT, Jin SH, Zhu P, Li SJ, Rong CT, Li JY. Topical administration of peroxiredoxin-6 on the cornea suppresses inflammation and neovascularization induced by ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53:8016-8028.
151. El Eter E, Al Masri A, Habib S, Al Zamil H, Al Hersi A, Al Hussein F, Al Omran M. Novel links among peroxiredoxins, endothelial dysfunction, and severity of atherosclerosis in type 2 diabetic patients with peripheral atherosclerotic disease. *Cell Stress Chaperones*. 2014; 19: 173-181.
152. Bulbul F, Alpak G, Ünal A, Copoglu US, Orkmez M, Vırit O et al. New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014; 68: 133–136.

153. Stirrat A, Gallegher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280: 925–928.
154. Yılmaz N, Herken H, Cicek HK, Celik A, Yürekli M, Akyol Ö. Increased Levels of Nitric Oxide, Cortisol and Adrenomedullin in Patients with Chronic Schizophrenia. *Med Princ Pract.* 2007;16:137–141.
155. Johns DG, Ao Z, Naselsky D, Herold CL, Maniscalco K, Sarov-Blat L, et al. Urotensin-II-mediated cardiomyocyte hypertrophy: effect of receptor antagonism and role of inflammatory mediators. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;370:238–50.
156. Birker-Robaczewska M, Boukhadra C, Studer R, Mueller C, Binkert C, Nayler O. The expression of urotensin II receptor (U2R) is up-regulated by interferon-gamma. *J Recept Signal Transduct Res* 2003;23:289–305.
157. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004;176:117–23.
158. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004;176:117–23.
159. Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zoccali C. Urotensin II and biomarkers of endothelial activation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Am J Hypertens* 2006;19:505–10.
160. Ong KL, Wong L.Y.F, Cheung BMY. The role of urotensin II in the metabolic syndrome. *Peptides.* 2008; 29: 859-867.
161. Bülbül F, Alpak G, Ünal A, Cöpoğlu S, Orkmez M, Vırit O. New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* *Psychiatry* 2014; 68: 133–136.
162. Tabur S, Korkmaz H, Eren MA, Oğuz E, Sabuncu T, Aksoy N. Urotensin-II level and its association with oxidative stress in early diabetic nephropathy. Article in press. Published Online: August 05, 2014. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.07.011>.

163. Duygu K, Erol A. Ürotensin ve Ürotensin Reseptörlerinin Kardiyovasküler Sistemdeki etkisi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2014; 1: 1-7.
164. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46: 27-32.
165. Ozdemir E, Cetinkaya S, Ersan S, Kucukosman S, Ersan EE. Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2009; 33:62-65.
166. Nagababu E, Mohanty JG, Friedman JS, Rifkind JM. Role of peroxiredoxin-2 in protecting RBCs from hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Free Radic Res*. 2013; 47: 164-171.

8. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Adı-Soyadı:

Dosya numarası:

Telefon:

Yaş:

Medeni durum:

Sigara:

Alkol:

Cinsiyet:

Eğitim düzeyi:

Mesleği:

Hastalık kaç yıldır mevcut:

Hastalık hangi şikâyetlerle başladı:

Psikiyatri servisine kaç kez yatış oldu:

Daha önce kullanılan ilaçlar:

Şu an kullandığı ilaçlar:

YBOCS: KGI-Ş:

Ek psikiyatrik hastalık:

Ek tıbbi hastalık:

Ailede psikiyatrik hastalık, varsa kimde, tanı:

EKT öyküsü, fayda görmüş mü:?

Daha önceden intihar girişimi var mı, varsa kaç kez ve ne ile:

İntihar düşünceleri oluyor mu, şu an var mı:?

OKB türü

İşlevsellik düzeyi

En çok fayda gördüğü ilaç

Ek-2: Klinik Global İzlenim Ölçeği**KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)
HASTALIK ŞİDDETİ**

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor

Ek-3: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ)**YALE–BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ
(Y-BOKÖ)****OBSESYONLAR****1. Obsesif düşüncelerle geçen zaman**

0: Yok

1: Hafif (günde 1 saatten az)

2: Orta (günde 1 – 3 saat)

3: Ağır (günde 3 – 8 saat)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla)

2. Obsesif düşüncelerin yaşamı etkilemesi

0: Hiç

1: Hafif derecede

2: Orta derecede

3: Ağır derecede

4: Çok ağır, iş göremez durum

3. Obsesif düşüncelerle birlikte olan rahatsızlık hissi

0: Hiç

1: Hafif derecede

2: Orta derecede,

3: Ağır derecede

4: Çok ağır

4. Obsesif düşüncelere direnç gösterme

0: Her zaman

1: Çoğu zaman.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir .

4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

5. Obsesif düşünceler üzerindeki kontrolün derecesi

0: Tam

1: Büyük oranda

2: Orta derecede

3: Az miktarda

4: Kontrol edemiyor

Obsesyon Toplam:.....

KOMPULSİYONLAR

6. Kompulsif davranışlar için harcanan süre

0: Hiç

1: Hafif (günde 1 saatten az)

2: Orta derecede (günde 1-3 saat)

3: Ağır (günde 3 – 8 saat)

4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla)

7.Kompulsif davranışların yaşamı etkilemesi

0: Hiç

1: Hafif derecede

2: Orta derecede

3: Ağır derecede

4: Çok ağır, iş göremez durum

8. Kompulsif davranışla birlikte olan rahatsızlık hissi

0: Hiç

1: Hafif derecede

2: Orta derecede,

3: Ağır derecede

4: Çok ağır

9. Kompulsif hareketlere direnç gösterme

0: Her zaman

1: Çoğu zaman.

2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.

3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir .

4: Tam ve gönüllü olarak tüm kompulsiyonlara boyun eğmiş durumdadır.

10. Kompulsif davranışlar üzerindeki kontrolün derecesi

0: Tam

1: Büyük oranda

2: Orta derecede

3: Az miktarda

4: Kontrol edemiyor

Kompulsiyon toplam:.....

Genel toplam:

Ek-4: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Takıntı hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Obsesif Kompulsif Bozukluk hastalarında peroksiredoksin-1 ve ürotensin 2 düzeylerinin araştırılması” Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, takıntı hastalarında hastalık seyri ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz peroksiredoksin ve ürotensin düzeylerini incelemektir. Bu çalışmada saptanan peroksiredoksin ve ürotensin düzeyi sizin hastalığınızın seyrini ve tedavi seyrini etkilemeyecektir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Feridun Bülbül veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Sizden çalışma ile ilgili 4 tüp kan alınacaktır. Kan alım işlemi esnasında hafif düzeyde ağrı veya sonrasında az miktarda kanama olabilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Feridun Bülbül tarafından Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Feridun Bülbül'ü 3606060-76362 no'lu (iş) telefondan ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza: