



**T. C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA  
OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA HASARININ  
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

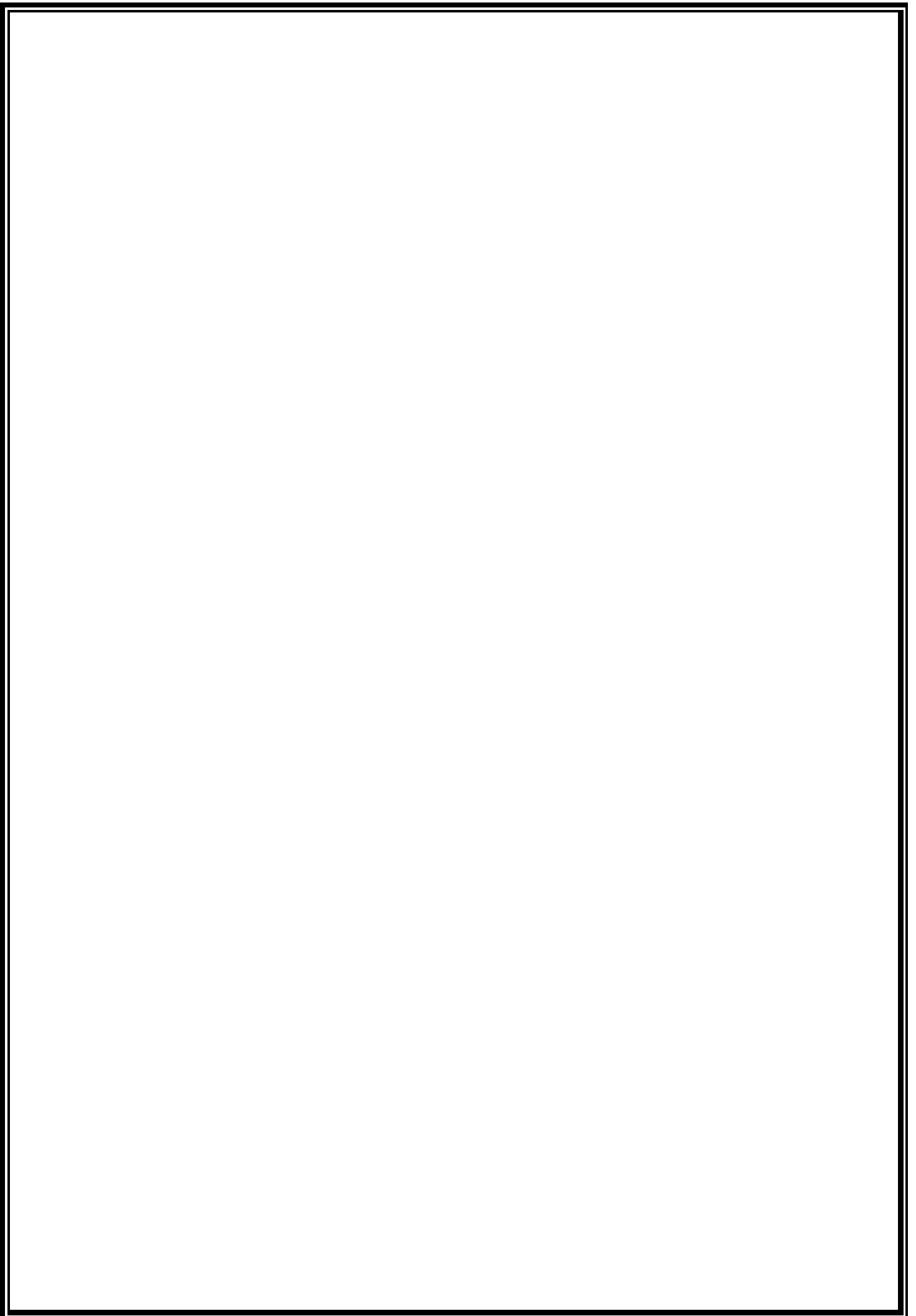
**Dr. Demet ALICI**

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Feridun Bülbül**

**Şubat 2014**



**T. C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA**  
**OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA HASARININ**  
**İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Demet ALICI**

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Feridun Bülbül**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TF.13.16 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**TEZ ONAY SAYFASI**

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

TEZİN ADI: Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi

DR. DEMET ALICI

TARİH: 28.02.2014

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Levent ELBEYLİ  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza) .....  
Doç. Dr. Ahmet ÜNAL  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Yrd. Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Haluk A SAVAŞ (İmza)
2. Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ (İmza)
3. Doç. Dr. Ahmet ÜNAL (İmza)
4. Yrd. Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL (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, Yrd. Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL ve Yrd. Doç. Dr. Gökay ALPAK'a teşekkür ederim.

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

Eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen eşime teşekkür ederim. Ayrıca hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Demet ALICI

Gaziantep, 2014

## I. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	V
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	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. Tanı	14
2.1.5.1. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri	14
2.1.5.2. DSM-5 Tanı Ölçütleri	15
2.1.5.3. Obsesif-Kompulsif Bozukluk İçin ICD-10 Tanı Ölçütleri	17
2.1.6. Eştanı	18

2.1.7. Ayırıcı tanı	19
2.1.8. Prognoz	20
2.1.9. Klinik özellikler	21
2.1.10. Tedavi	22
2.1.10.1. Somatik tedaviler	23
2.1.10.1.1. Farmakoterapi	23
2.1.10.1.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT)	25
2.1.10.1.3. Psikocerrahi	25
2.1.10.2. Psikoterapiler	25
2.1.10.2.1. Psikodinamik Psikoterapiler	25
2.1.10.2.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)	25
2.2. Oksidatif Metabolizma	26
2.2.1. Serbest Radikal Üretim Kaynakları	27
2.2.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	27
2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	27
2.2.4. Oksidatif Stres ile DNA'da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları	28
2.2.5. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-Deoksiguanozin	29
2.2.6. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	29
2.2.7. Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Oksidatif Stres	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Tipi	31
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	31
3.3. Araştırmanın Evreni	31
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	31
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	32
3.6. Veri Toplama Araçları:	32
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	32
3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	33
3.6.3. Yale-brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği (Y-BOKÖ)	33
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	34
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	34
3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü	35
3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması	35

3.7.4. Serumda 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü	35
3.8. İstatiksel Yöntem	37
4. BULGULAR	38
4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	38
4.2. TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerleri	39
5. TARTIŞMA	43
5.1. Obsesif-Kompulsif Bozukluk Hastalarında Oksidatif Stres	43
5.2. Obsesif-Kompulsif Bozukluk Hastalarında Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olan 8-OHdG	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	64



### III. ÖZET

## OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA HASARININ İNCELENMESİ

Dr. Demet Alıcı

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Feridun Bülbül

Şubat 2014, 71 sayfa

**Amaç:** Oksidatif stresin Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) patofizyolojisinde rol alabileceği ile ilgili sınırlı literatür bilgisi bulunmaktadır. Bunun yanında oksidatif stres ile beraber OKB’de oksidatif DNA hasarı henüz araştırılmamıştır. Biz bu çalışmada OKB hastalarında oksidatif stres ile oksidatif DNA hasarını araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde OKB tanısı almış 42 hasta ve 38 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Serum 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), Toplam Antioksidan Seviyesi (TAS), Toplam Oksidan Seviyesi (TOS) ölçümü ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanması Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu arasında TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, hasta grubunda kontrollere göre 8-OHdG düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti (p: 0.022). Ayrıca tedavi alan OKB hastalarında tedavi almayan hastalara göre 8-OHdG düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü (p: 0,016)

**Tartışma:** Çalışmamızda OKB hastalarında oksidatif stres parametreleri normal olmasına rağmen oksidatif DNA hasarını yüksek olduğunu ve bu yükselmenin tedavi alan hastalarda almayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, oksidatif stres, DNA hasarı

#### IV. ABSTRACT

### EVALUATION OF OXIDATIVE METABOLISM AND OXIDATIVE DNA DAMAGE IN PATIENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Dr. Demet Alici

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assistant Prof. Dr. Feridun Bülbül

February 2014, 71 pages

**Aim:** There are limited literature data about the role of oxidative stress in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder (OCD). In addition oxidative stress and oxidative DNA damage has not been investigated together in OCD. In this study, we aimed to evaluate oxidative stress and oxidative DNA damage in patients with OCD.

**Methods:** Forty-two patients with OCD who were diagnosed in Psychiatry Clinic of Gaziantep University of and 38 healthy volunteers were enrolled in the study. Serum 8-hydroxideoxiguanosine (8-OHdG), Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) evaluation and Oxidative Stress Index (OSI) calculation were conducted in Gaziantep University Biochemical Laboratory.

**Results:** There were not significant differences of TAS, TOS and OSI levels between patients and control group. However, 8-OHdG levels were significantly higher in OCD patients than controls (p: 0.022). In addition, 8-OHdG levels were significantly lower in patients who took treatment than patients who are newly diagnosed (p: 0.016).

**Discussion:** In our study, we found oxidative DNA damage increased in OCD despite oxidative stress was normal. In addition DNA damage was lower in patients who treated when compared to without treatment.

**Key words:** Obsessive-Compulsive Disorder, oxidative stress, DNA damage

## V. KISALTMALAR

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

<b>OKB</b>	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OSİ</b>	: Oksidatif stres indeksi
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>ROO</b>	: Peroksil radikali
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>rpm</b>	: revolutions per minute
<b>rTMS</b>	: Yineleyici Transkraniyal Manyetik Uyarı
<b>SNRI</b>	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>SSRI</b>	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
<b>TAD</b>	: Trisiklik antidepresan
<b>TAS</b>	: Total antioksidan seviyesi
<b>TBARS</b>	: Tiyobarbitürik asit reaktif substans
<b>YBOKÖ</b>	: Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeğine
<b>TOS</b>	: Total oksidan seviyesi
<b>XO</b>	: Ksantin oksidaz
<b>5-HIAA</b>	: 5-hidroksiindol asetik asit
<b>8-OHdG</b>	: 8-hidroksideoksiguanozin
<b>8-OHG</b>	: 8-hidroksiguanozin

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Y-BOKÖ'nün semptom şiddetine göre derecelendirilmesi	34
<b>Tablo 2:</b> Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	38
<b>Tablo 3:</b> Çalışmaya alınan OKB hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	39
<b>Tablo 4:</b> Tedavi alan OKB hastaları ile almayan hastaların ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	41

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Standart Kalibrasyon Eğrisi	36
<b>Şekil 2:</b> Hasta ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin ve 8-OHdG'nin kutu grafiği ile karşılaştırılması	40
<b>Şekil 3:</b> Tedavi alan ve almayan OKB hasta gruplarında 8-OHdG'nin kutu grafiği ile karşılaştırılması	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) obsesyon ve kompulsiyonlarla giden bir bozukluktur. Obsesyon; kişinin mantıksız olduğunu düşünmesine rağmen, tekrarlayıcı bir şekilde aklına gelen, aklına gelmesini engelleyemediği; rahatsız olduğu düşünceler, dürtüler, gerçekleşebileceğine inandığı olaylardır. Kompulsiyonlar ise; bu düşüncelerin oluşturduğu sıkıntıyı gidermek için yapılan, gereksiz olduğunu kabul etmesine rağmen kendisini yapmaktan alıkoymadığı hareket ve davranışlardır (1).

OKB genellikle geç ergenlikte başlasa da çocukluk çağında başlaması da nadir görülmeyen bir durumdur. OKB'nin eskiden nadir görüldüğü düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmaların sonucunda yaygınlığının yaklaşık olarak %2-3 olduğu gösterilmiştir. Erkek ve kadınlarda hemen hemen eşit olarak görülür. Başlama yaşı ise erkeklerde daha erkendir (2).

OKB'nin etiyolojisinde beynin orbitofrontal korteks, limbik sistem, bazal gangliyon ve talamus gibi yapılarında fonksiyonel bozukluk olduğu ve serotonerjik sistem ile dopamin gibi nörotransmitterlerin ve bazı nöropeptidlerin bu bozuklukta rol oynadıkları düşünülmektedir. Ancak, hastalığın nöroanatomik ve biyokimyasal modeli arasında kesin olarak bağlantılar kurulamamıştır (3).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda OKB hastalarında beynin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin hasarının rol oynadığı görülmüştür (4).

Moleküler ya da atomik yörüngesinde bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunduran kimyasal ürüne serbest radikal denir. Serbest radikallerin kaynağı moleküler oksijendir. Oksijenin içinde yer aldığı indirgenme tepkimeleri sonucunda oluşan moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen türleri (ROT)” denmektedir. ROT'lar hidroksil ve süperoksidi de içeren oksijen radikallerini ve hidrojen peroksit gibi radikal olmayan oksijen türevlerini içerir. Bu ROT'lar oksidatif hasara neden olabilirler (5).

Nötrofil, makrofaj gibi bağışıklık sistemi hücrelerinin savunma mekanizması için serbest radikal reaksiyonları gereklidir. Ancak serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanabilmektedir (6).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların neden olduğu hasarı önlemek için vücutta ‘antioksidan savunma sistemleri’ vardır. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen

kaynaklı yapılar olup, oksidan moleküllerin oluşturduğu hasarı hücre içi ve hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler (6).

Serbest radikallerin oluşma hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge vardır (oksidatif denge). Oksidatif denge yeterli olduğu zaman, organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Serbest radikal oluşum hızındaki artma ya da ortadan kaldırılma yani antioksidan savunma hızındaki düşme dengenin bozulmasına sebep olur. ‘Oksidatif stres’ denilen bu durum sonuç olarak doku hasarına neden olmaktadır (6).

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve deoksiribonükleik asit (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). Serbest radikaller hücre yapısında ve hücre dışı matriksin yapısında hasar yaparlar, bununla birlikte DNA hasarı da yaparak genetik yapıyı bozarlar. (8)

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) oksidatif stresin, mitokondriyal disfonksiyonun ve bozulmuş metabolizmanın bir belirtecidir (9). Oksidasyonun ardından hasarlı DNA, hücresel mekanizmalar tarafından tamir edilir ve hidroksile guanin vücut sıvıları ile atılır. Bunun sonucu olarak 8-OHdG seviyesi kan ve idrarda internal DNA hasarının derecesi ile korele olarak tespit edilebilir. Bu nedenle bazı hastalıklarda belirteç olarak kullanılmıştır (10).

8-OHdG, ROT'ların neden olduğu normal oksidatif metabolizma sırasında DNA'da şekillenen modifiye bir bazdır. 8-OHdG, ROT'ların DNA'da yaptığı oksidatif baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılanıdır (10). Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip bir bileşik olup serbest radikallerin etkilerine açıktır. 8-OHdG, guaninin 8. karbon atomuna hidroksilasyonu sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir (11). Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır (10).

Yapılan çalışmalarda üriner 8OHdG'nin çeşitli kanser türleri ve dejeneratif hastalıkları değerlendirmede iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu belirtecin pek çok hastalık için risk faktörü olabileceği de düşünülmekte ve son zamanlarda çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır (12).



OKB’de oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (13). Bununla birlikte OKB’de oksidatif stres düzeyleri ile DNA hasarının ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada OKB hastalarında oksidatif stres ve DNA hasarı olup olmadığını, oksidatif stres ve DNA hasarı arasında ilişkiyi incelemeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obsesif -Kompulsif Bozukluk (OKB)

#### 2.1.1. Tanım

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB); saplantı ve/veya zorlantıların görüldüğü, genellikle yineleyici olan, bazen dönemsel şiddetlenme gösteren, kişinin işlevselliğini bozan bir bozukluktur (14).

Obsesyonlar istenmeden gelen, buna bağlı olarak tedirginliğe neden olan, kişinin benliğine yabancı olan (ego distonik) ve yineleyici özellik gösteren tekrarlayan düşünceler, dürtüler (impulslar) veya düşlemler (imgeler) olarak tanımlanır. Kompulsiyonlar ise bu düşüncelere bağlı olarak gelişen, kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı istem dışı tekrarlayıcı davranışlar veya zihinsel eylemlerdir (15).

Kompulsiyonlar önce obsesyonların neden olduğu sıkıntıyı azaltmak için yapılır. Daha sonra kompulsiyonlar denetlenemez duruma gelir ve kompulsiyonun kendisi sıkıntıya neden olur (14).

#### 2.1.2. Tarihçe

Obsesyon ve kompulsiyonların tarihi insanlık tarihi kadar eskiye dayanır. Eski din kitaplarında obsesyon ve kompulsiyonlara işaret eden örnekler bulunmaktadır (14).

17. yüzyılın başında Shakespeare'in Macbeth adlı eserinde obsesif-kompulsif nevrozun bir örneği anlatılmıştır. Lady Macbeth'in kocasını etkilemesi ile kocası, Kral Duncan'ı öldürür. Bundan sonra Lady Macbeth'te el yıkama hastalığı başlar. 'Arabistan'ın bütün kokulu sabunları getirilse bu elin kirleri temizlenemez' diyerek sürekli ellerini yıkar (14).

Obsesif-kompulsif davranışların sosyal ve dinsel terimlerle açıklanması Esquirol'un (1838) rasyonalizasyon veya dürtü monomanisi olarak sınıflamasına kadar sürmüştür. Sonradan gelen klinisyenler OKB'yi 'iç görüsü olan delilik' olarak ifade etmişlerdir (16).

Obsesyon tanımını ilk kez 1860'lı yıllarda Belçikalı psikiyatrist Morel kullanmıştır. Fransız psikiyatrist Janet ise 20. yüzyılın başlarında fobi, obsesyon ve kompulsiyonları psikasteniyi tanımladığı birleştirmiştir (17).

Janet'e göre psikastenî; kişide irade zayıflaması ile ortaya çıkmaktadır (14). 1875 yılında Legrand du Saulle tarafından yapılan OKB tanımı, hemen hemen bugünkü netliğine kavuşmuştur. 1878 yılında ise bir klinisyen olan Wespahl, esas sorunun bilişsel olduğunu ifade etmiştir (16). 1890'lı yıllarda Freud, fobilerdeki nedenler ile obsesif kompulsif nevrozdaki nedenlerin farklı olduğunu göstererek fobik nevroz ile obsesif kompulsif nevrozu ayrı durumlar olarak inceledi. 20. yüzyılın sonlarında ise bu hastalığın oluşmasında kalıtsal ve nörobiyolojik etkenlerin olduğuna dair veriler elde edildi (14).

1980'de yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM) III. baskısı ile OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara girmiştir (18). 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" terimleri ile belirtilmiştir (19).

DSM-III ile DSM-IV-TR arasındaki temel farklılık kompulsiyonların kavramsallaştırılmasıdır. DSM-III'te kompulsiyonlar davranış olarak değerlendirilirken DSM-IV'te kompulsiyonların hem davranış olabileceği hem de zihinsel aktivite olabileceği eklenmiştir (2).

Daha sonra DSM-IV ve DSM-IV-TR'de "Obsesif Kompulsif Bozukluk" terimi 'Anksiyete Bozuklukları' başlığı altında sınıflandırılmıştır (15,20).

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 hemen bütün günlerinde olması gerektiğini belirtirken DSM-IV-TR'de böyle bir gereklilik belirtilmemiştir. DSM-IV-TR ile 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 görüsü az olan tip olmak üzere sadece bir alt grup bulunurken ICD-10'da OKB 5 alt grupta toplanmıştır (2,21)

2013'te yayımlanan DSM-5'te ise Obsesif Kompulsif Bozukluk, Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar başlığı ile Anksiyete Bozukluklarından ayrılmış ve ayrıca sınıflandırılmıştır. DSM-5 ile DSM-IV-TR'de olan farklar ilgili bölümde anlatılacaktır (22).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

1980'li yıllara kadar nadir görülen bir hastalık olduğu düşünülen OKB, bütün coğrafi bölgelerde sık görülen ve kronik seyirli bir hastalıktır (23). Hastaların bir kısmı belirtiler hafif

olduğu için, bir kısmı hastalıklarını gizlediği, bir kısmı ise hastalıklarını artık benimsedikleri için bir doktora başvurmazlar. Bu nedenlerle bu bozukluğun yaygınlığını saptamak zor olmaktadır (14).

Yapılan tarama çalışmalarında yaşam boyu yaygınlık oranının yaklaşık olarak %2,5 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca geniş bir epidemiyolojik çalışma olan ECA' da (Epidemiologic Catchment Area) %1.94-3.29 olarak saptanmıştır (23).

OKB, psikiyatrik bozukluklar içinde fobiler, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve majör depresyondan sonra dördüncü en sık rastlanılan bozukluktur. Yaklaşık olarak diabetes mellitus ve astımın görülme sıklığı kadardır (24).

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 bulunmuştur (25). Ülkemizde çeşitli çalışmalarda OKB'nin yaşam boyu yaygınlığının ise %2–3,7 oranında olduğu tespit edilmiştir (26-28).

OKB'nin ergenlik öncesi ve çocukluk döneminde erkeklerde kızlara oranla daha yüksek oranda görüldüğü, yaş büyüdükçe benzer oranlara ulaşıldığı saptanmıştır (29). Bu durumun nedeni olarak erkeklerde daha erken başlangıç yaşının olduğu belirtilmiştir (30). OKB'nin erişkin dönemde kadınlarda daha sık olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, kadın-erkek oranının benzer olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (31).

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 iki yaşında OKB tanısı konan olgular da bildirilmiştir (32).

## **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 (33).

Yapılan iki farklı aile çalışmasında OKB'li çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarında %20-25 oranında OKB saptamışlardır. Sonuçların yüksek çıkması örneklemin yaş ortalamasının düşük olmasına bağlanmıştır. Çünkü erken başlangıcın daha fazla ailesel yükünlüğe neden olabileceği düşünülmektedir. (29,34)

Başka bir çalışmada ise OKB'li hastaların birinci derecede akrabalarında OKB tanısı kontrol grubununkine göre ortalama beş kat yüksek saptanmıştır. (%11,7 ve %2,7). Ayrıca

obsesyonların kompulsiyonlara kıyasla daha fazla ailesel geçiş gösterdiğini ve erken başlangıçlı OKB hastalarında da ailesel geçişin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (35). Yaklaşık olarak obsesyonlar için %33, kompulsiyonlar için %26 civarında kalıtılabilirlik olabileceği bildirilmiştir (36).

Monozigot ikizlerde OKB için eş hastalanma oranının ise dizigot ikizlerden çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (33). Bununla birlikte üç monozigot ve 9 dizigot ikiz üzerinde yapılan bir çalışmada çiftlerden hiçbirinde eş hastalanma saptanmamıştır (37).

Aile ve ikiz çalışmaları OKB'nin belirli alt gruplarında kalıtımın rol oynadığını göstermektedir. Genetik geçişin olabileceğini göstermekle birlikte, bu genetik özelliğin ne olduğu, geçişte özel bir gen etkisinin olup olmadığını açıklamak açısından yeterli değildir (38).

Segregasyon, bir gen lokusundaki allellerin mayozda ayrılarak farklı gametlere dağılmasıdır. Segregasyon analiz çalışmaları hastalıklara yatkınlığı oluşturan olası monogenetik veya Mendeliyan mekanizmaların doğasını araştırır. Kalıtım modeli çalışmaları da denir (39). Yani otozomal olan bir majör genin OKB'nin geçişinde etkili olup olmadığını anlayabilmek için yapılmaktadır (40). Aile ve segregasyon çalışmaları Tourette Sendromu ile OKB ilişkisini göstermektedir. Tourette sendromlu hastaların birinci derece akrabalarında OKB oranları %6-26 olarak saptanmıştır (41). Bununla birlikte OKB'li hastaların akrabalarında Tourette Sendromu ve kronik motor tik bozukluğu genel nüfusa oranla daha yüksek olarak saptanmıştır (42). Sonuç olarak bu çalışmalar, OKB'de muhtemel olarak otozomal dominant olan ve kadınlarda daha belirgin bir majör gen bölgesinin olabileceğini göstermektedir (40).

OKB hastaları ile yapılan 2002'de yayımlanan ilk bağlantı (linkage) çalışmasında 9. kromozomun uzun kolunda birden fazla noktada bağlantı bulguları saptanmış, bununla birlikte özellikle 9p24 üzerinde bir aday bölge üzerinde durulmuştur (43). 2004'te yapılan başka bir çalışmada ise bu çalışmanın sonuçları desteklenmiştir (44).

Klinik gözlemlere göre belirlenen aday genler üzerinde moleküler genetik çalışmalar yapılmaktadır. Serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerle ilgili uzun süredir bilinen klinik kanıtları moleküler genetik düzeyde destekleyen sonuçlar saptanmıştır. 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.  $\mu$  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 (33).

Streptokok enfeksiyonlarından sonra gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik sendromda obsesif-kompulsif bulguların saptanması immün yanıtla ilgili genlerin incelenmesine neden olmuştur. Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) bu genlerden biridir. Yapılan bir çalışmada MOG4 ile OKB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (45).

Ayrıca glutamat reseptörleri ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) geni ile de yapılan olumlu çalışmalar mevcuttur (33).

#### **2.1.4.2. Nöroimmunoloji**

Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS), A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında, duygusal dalgalanma, ayrılma anksiyetesi, dikkat bozuklukları ve obsesif kompulsif belirtilerin görüldüğü otoimmün bir hastalıktır (46).

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının yol açtığı romatizmal ateşte, hastaların %10-30'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 gösterilmiştir (47).

Bu belirtilerin antibakteriyel veya steroid tedavisiyle düzelme göstermesi OKB ve immunoloji arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (48).

#### **2.1.4.3. Nöroanatomi**

İlk nörolojik temelli 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 hastalıklarda OKB arasındaki ilişkileri inceleyen araştırma sonuçlarından sağlanmıştır (49).

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 çekirdek-globus pallidus-talamus-korteks döngüsünde aşırı bir aktivite olmakta ve bunun sonucunda obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (50).

OKB'de bazal gangliyonlarda bir patolojinin olabileceğini destekleyen diğer bir bulgu da psikocerrahi yöntemleri olan kapsülotomi ve singulektomidir. Bu cerrahilerin sonucunda frontal korteks ile bazal gangliyonlar arasındaki bağlantıların birbirinden ayrılması ile OKB'de bir miktar tedavi etkinliği oluşmaktadır. İki yöntemde de obsesyon ve kompulsiyonlarda azalma sağlanmaktadır. Bu etkinlik OKB'de bazal gangliyonlardaki patolojinin kesin göstergesi değildir; ancak fronto-striatal yolağa dikkati çekmektedir (49).

OKB hastalarında yapılan beyin görüntüleme yöntemleriyle de prefrontal korteks-bazal gangliyon-talamus ve prefrontal yolakta işlev bozukluğu ile ilgili önemli bulgular saptanmaktadır (51).

Çeşitli manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri kullanılarak yapılan yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında, kaudat çekirdek hacmi ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır. Bununla birlikte, 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 saptanmıştır (47).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi çalışmalarının çoğunda, orbitofrontal ve anterior singulat kortekste bölgesel beyin aktivitesinde artış, talamusta aktivite artışı olduğu gösterilmiştir. Az bir kısmında ise kaudat çekirdekte bölgesel aktivite değişikliği saptanmıştır (47).

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 durmaktadır. Diğer anksiyete bozukluklarında ve normal anksiyetede de aktive olan posteromedial OFK ve ASK, anksiyetenin özgün olmayan bir belirteci olabilir (49).

#### **2.1.4.4. Nörotransmitterlerin rolü**

##### **2.1.4.4.1. Serotonin**

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

beyindeki serotonerjik aktivitenin azalması ile huzursuzluk artışı, duygudurumda dalgalanmalar, stresle başa çıkma yetisinde azalma, heyecan arama ve risk alma davranışı görülebilmektedir (52).

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 etkisi 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 ortadan kaldırması gerekirdi. Bununla beraber OKB'de sıklıkla kısmi yanıt görülmekte ve hastaların %40'dan fazlası SSRI'ya yeterli yanıt vermemektedir (53).

Çalışmalar, OKB'de klomipraminin antiobsesyonel etkisinin, serotonin geri alımını inhibe etme kapasitesine bağlı olabildiğini göstermiştir. Bununla birlikte tedaviye cevabın BOS'ta 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) değerlerinin azalmasıyla birlikte azaldığını da bildirmişlerdir (54).

Çeşitli nöroendokrin çalışmalarda 5-HT1 reseptörlerinin OKB'de değişikliğe uğradığı ve 5-HT2c reseptörlerinde de aynı değişikliklerin olabileceği ileri sürülmüştür (55). Bir 5-HT1A reseptör ligandı olan ipsapiron ve MK-212 gibi başka serotonin agonistleri ile benzer sonuçlar elde edilememiştir (56). Bir çalışmada, 5-HT1A reseptörünün OKB oluşumundaki etkisinin az olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bazı farmakolojik ve görüntüleme çalışmaları da 5-HT1D terminal otoreseptörünün önemini vurgulamaktadır (57). OKB ile ilgili hayvan modellerinde 5-HT2c reseptörleri silinmiş farelerde kompulsif davranışların oluştuğu gözlenmiştir (58).

Oral yoldan selektif olmayan serotonin agonisti meta-klorofenilpiperazin (m-CPP) verildiğinde OKB semptomlarının alevlendiği, bu alevlenmenin klomipramin gibi serotonin geri alım inhibitörleri tarafından önlendiği de gösterilmiştir (3).

Özetle, OKB'de serotoninin rolü çok 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 disfonksiyonel nörotransmitter sistemlerini modüle etmesi veya kompanse etmesi de olasıdır (3).



#### 2.1.4.4.2. Dopamin

Bazal ganglion bozukluklarında ve yüksek doz stimulan alımı sonrasında obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkması ve stimulan alımı sonrasında antidopaminerjik ilaçlarla obsesif kompulsif belirtilerin düzelmesi OKB patogeneğinde dopaminin rolü olduğunu düşündürmektedir. Stimülana bağlı olgularda ise, obsesif kompulsif davranışlarla ilgili psikolojik gerginlik izlenmemektedir. Bu ise tekrarlayıcı düşünce ve davranışların aşırı dopaminerjik aktivasyona bağlı olabileceğini, egodistonisite için ise serotonin işlev bozukluğunun daha önemli olduğu görüşlerini ortaya çıkarmıştır (47).

Ayrıca OKB ile Tourette bozukluğunun birlikte sık görülmesi, dopamin bloke edici 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, presinaptik reseptörleri bloke etmeleri ile dopaminerjik aktiviteyi arttırmaları olduğu kabul edilmektedir (59).

Buradan yola çıkılarak OKB'de "serotonin-dopamin hipotezi" ortaya atılmıştır. Bu hipotezde, OKB'nin bazı formlarında serotonin-dopamin dengesinin bozulduğu düşünülmektedir. Striatum ve kortekste dopaminerjik nöronlar üzerinde bulunan postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerinin serotonerjik nöronlarca uyarılması dopamin düzeylerinin azalması ile sonuçlanır. Dolayısıyla, serotonin düzeylerini artıran ajanlar dopamin sistemi üzerindeki inhibisyonu arttırmalar; aksine 5-HT<sub>1A</sub> agonistleri ve 5-HT<sub>2</sub> antagonistleri serotonin düzeyini düşürerek, 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 çekirdekte serotonin salınımını azalttığı ve serotonerjik nöronların da glutamaterjik aşırımda rol aldığı düşünülmektedir (60).

Beynin çeşitli yerlerinde glutamaterjik uyarımın artırıldığı hayvan deneylerinde OKB benzeri davranışlar ortaya çıkmıştır. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) değerlendirmeleri yapılan çalışmalarda ise striatal glutamat konsantrasyonunun arttığı ve serotonerjik ilaçlarla bu artışın normale döndüğü gözlenmiştir (61).

Glutamaterjik N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör 2B alt ünitesi -NR2B- geni olan GRIN2B ile OKB arasında bir ilişki bildirilmiştir (62).

Orbitofrontal korteksten kaudat çekirdeğe olan glutamaterjik projeksiyon alanı olan internal kapsülün ön boynuzunda yapılan lezyon sonrasında, tedaviye dirençli OKB olgularında iyileşme saptanmıştır. Bu nedenle orbitofrontal kortekste serotonerjik otoreseptör duyarsızlaşması için uzun süre gerektiği için, doğrudan bu alanlarda antiglutamaterjik etkili bir ilacın hızlı yanıt sağlayabileceği düşünülmüştür. Otoreseptör özellikteki metabotropik glutamat tip 2 reseptörünün (mGLUR2), hiperaktiviteyi azaltmada etkili olabileceği belirtilmiştir (63).

#### **2.1.4.5. OKB'nin psikanalitik kuramı**

OKB için önerilen psikanalitik kuramların geçersiz olduğuna ilişkin görüşler son zamanlarda artmakta ve nörobiyolojik çalışmalar artmaktadır. Bu hastalıkta psikanalitik tedavinin başarısızlığı da kanıtlanmış olmakla birlikte psikanalitik kuram açıklamalarının tamamen geçersiz olduğunu söylemek doğru değildir (14).

Klasik psikanalitik görüşe göre obsesif kompulsif kişilik, anal özellikler taşıyıcı ve anal dönemde saplanma (fiksasyon) özellikleri vardır (14).

Anal dönemden geçerken yaşanan sorunlar, özellikle tuvalet eğitimi sırasında yaşanan güçlükler anal döneme saplanmayı kolaylaştıran etkenlerdir. Tuvalet eğitimi, çocuğun egosu ile dürtüleri arasındaki ilişkinin gelişmesinde önemlidir. Bu eğitim çocuğun dürtü doyumundan vazgeçmeyi öğrenip öğrenemeyeceği ilk durumdur. Tuvalet eğitimi ile dürtülerinin anında tatmininin engellenmesi çocukta kızgınlık oluşturabilir ya da annesinin cezalandırma ihtimaline karşı korku gelişmesine sebep olur. Bunun sonucunda çocuk ya dışkısını boşaltarak protesto eder ya da korkarak dışkısını boşaltmaz. Eğer anne çocuğu suçlar ve cezalandırırsa çocuk suçluluk duyguları ve itaat etme zorunluluğu ile öfke ve karşı koyma isteği arasında bocalar. Tuvalet eğitimi sırasındaki çatışmaların anal karakter özelliklerinin oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir (64,65).

Anal dönemin özellikleri: cimrilik, aşırı düzenlilik, aşırı titizlik, inatçılık ve kararsızlıktır. Anal dönemin önemli bir özelliği de biseksüalitedir. Bu biseksüalite ambivalansı (iki değerlilik) da beraberinde getirir. Ayrıca anal dönemdeki temel tutma-bırakma davranış biçimi de ambivalans gelişiminde önemlidir. Fallik dönemde sevgi ve düşmanlık duyguları uygun bir biçimde kaynaştırılmıştır (59). Freud'a göre OKB hastaları anksiyete oluşturan çözülmemiş ödipal isteklerine bağlı bir çatışma içine girince, yaşadıkları anksiyeteden kurtulmak için psikoseksüel gelişimin anal dönemine gerilerler (regrese olurlar) (66). Regresyonun sonucu olarak ambivalans, büyüsel düşüncenin ortaya çıkması ve süperego değişiklikleri meydana gelir (67).

Regresyon, fallik dönemde sağlanan kaynaşmanın çözülmesine neden olur. Böylece kişi aynı nesneye karşı hem sevgi hem de düşmanlık besleyebilir (59). 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 (68).

OKB’de saldırgan ve cinsel dürtülerle baş edebilmek için temel olarak üç savunma düzeneği 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 (69). 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 gelişebilmektedir (70).

#### **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 mevcuttur (71).

Mowrer’in korkunun kazanılması ve sürdürülmesini açıklayan iki aşamalı kuramı fobik bozukluklar ve OKB’de uygulanmaktadır. Bu kurama göre obsesyonlar anksiyete uyandıran koşullu yanıtlar, kompulsiyonlar ise anksiyeteyi gidermek için öğrenilmiş ve anksiyetenin azalmasıyla da pekiştirilmiş eylemlerdir (71).

OKB’ de davranışçı görüşün temeli öğrenme kuramlarından gelir. Obsesyonlar koşullanmış uyaranlardır. Göreceli olarak nötral bir uyaran, zararlı ya da bunaltı oluşturuca bir olayla eşlenir ve böylelikle önceleri nötral olan nesnelere ve düşünceler, bunaltıya neden olabilen koşullu uyaranlar haline gelir (14). Yani aslında obsesif düşüncenin kökeni normal olan zorlayıcı düşüncelerde yer alır. Ve 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 (71). Kişi,

obsesyonel düşünceye bağlı sıkıntının, belirli bir eylem ile azaldığını fark ettiğinde kompulsiyonlar şeklindeki aktif kaçınmalar sıkıntıyı kontrol etmek üzere gelişir (14).

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 yansızdır. Eğer düşünce yüksek kişisel sorumluluk ve anlam ifade edecek şekilde yorumlanırsa, obsesif olma potansiyeli taşır (71).

Rachman'ın anlamın yanlış yorumlanması kuramı da zorlayıcı düşüncenin değerlendirilmesi veya yorumlanmasına dayanır. Ancak Rachman, intruzif düşüncelerle ilgili yanlış yorumların artmış sorumluluk inancıyla sınırlandırılmayacağını söylemiştir. Düşüncelere kişisel anlamlılık katmanın, düşünceleri tehditkâr görmenin, felaketleştirici yorumlamanın katkıları olduğunu belirtmiştir (72).

### **2.1.5. 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.

#### **2.1.5.1. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri**

**A.** Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır:

*Obsesyonlar aşağıdakiler (1), (2), (3), (4) ile tanımlanır:*

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

*Kompulsiyonlar aşağıdakiler (1) ve (2) ile tanımlanır:*

(1) Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre kendini yapmaktan alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örn. el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örn. dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma)

(2) Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir. Ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

**B.** Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder. Not: Bu çocuklar için geçerli değildir.

**C.** Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (günde bir saatten daha uzun zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini ya da olağan toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozarlar.

**D.** Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. Bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; hipokondriazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma, bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da Majör Depresif Bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geniş getirircesine düşünme).

**E.** Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

**İçgörüsü az olan tip:** O sıradaki epizodda çoğu zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul etmiyorsa.

### 2.1.5.2. DSM-5 Tanı Ölçütleri

DSM-5'e göre OKB tanı ölçütleri şu şekildedir (22):

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 düşümsel 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 görüşü 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 görüşü kötü:** Kişi, takıntı-zorlantı bozukluğu inanışlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.

**İç görüşü 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.

DSM-IV-TR ile DSM-5'teki başlıca diğer değişiklikler ise şunlardır:

DSM-IV-TR'deki A tanı ölçütünün obsesyonlarla ilgili 2 ve 4. maddeleri kaldırılmıştır.

A. (2) Düşünceler, dürtüler ya da düşlemler sadece gerçek yaşam sorunları hakkında duyulan aşırı üzüntüler değildir.

(4) Kişi, obsesyonel düşüncelerini, dürtülerini ya da düşlemlerini kendi zihninin bir ürünü olarak görür (düşünce sokulmasında olduğu gibi değildir).

DSM-IV-TR'deki B tanı ölçütü olan 'Bu bozukluğun gidişi sırasında bir zaman kişi obsesyon ya da kompulsiyonlarının aşırı ya da anlamsız olduğunu kabul eder. Not: Bu çocuklar için geçerli değildir.' tanı kriteri kaldırıldı.

DSM-IV-TR'de sadece 'iç görüşü az olan tip' alt tipi varken, DSM-5'te iç görüşü ile ilgili 3 tip belirtilmiş ve 'tikle ilişkili' tipi de eklenmiştir

### 2.1.5.3 Obsesif-Kompulsif Bozukluk İçin ICD-10 Tanı Ölçütleri

ICD-10' a göre OKB tanı ölçütleri şu şekildedir (21):

Kesin tanı koyabilmek için, obsesyonele 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. Obsesyonele 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 bunalımın giderilmesi söz konusudur).
- D.** Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

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

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

### **2.1.6. Eştanı**

OKB' de komorbid durumlar tedavi yanıtını ve hastalığın seyrini etkilemektedir. Hastalığın seyri sırasında, obsesif ve kompulsif belirtilere ek olarak anksiyete belirtileri, otonom belirtiler, somatik şikayetler, depresif duygudurum belirtileri ve hipomanik, manik belirtiler görülebilir (73).

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 (74).

Başta anksiyete bozuklukları olmak üzere komorbid eksen I bozukluğu olan OKB hastalarının obsesyon-kompulsiyon belirti puanlarının komorbid hastalığı olmayanlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda iç görülerinin de daha düşük olduğu düşünülmektedir (75).

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 (76). OKB'ye en sık eşlik eden anksiyete bozuklukları ise panik bozukluk, basit fobi, sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğudur. 2002'de Türkiye'de yapılan bir çalışmada



OKB' de %17,7 oranında basit fobi, %15,6 oranında sosyal fobi, %12,2 oranında yaygın anksiyete bozukluğu ve %9,5 oranında panik bozukluk görüldüğü bildirilmiştir (77).

OKB hastalarında, yaşam boyu, Tourette sendromu yaygınlığı ise %5-10 olarak saptanmıştır. Tourette sendromunda yaşam boyu OKB yaygınlığı da yaklaşık olarak %30-40 oranındadır (78).

Obsesif kompulsif bozuklukta iki uçlu bozukluğun yaşam boyu birlikteliği epidemiyolojik araştırmalarda %14-21, klinik çalışmalarda %10-35 olarak bulunmuştur (79). Epizodik gidiş gösteren OKB olgularında iki uçlu bozukluk eş tanısının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (80).

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 (81).

OKB ile birlikte görülme sıklığı nispeten daha az olan diğer eş tanılar ise alkol ve madde kullanım bozuklukları, beden dismorfik bozukluğu, yeme bozuklukları, hipokondriyazis ve trikotillomani olarak sayılabilir (77).

OKB'li hastalarda saptanan kişilik bozuklukları alınan örneklem ve kullanılan tanısallara arasındaki farklılıklara bağlı olarak %9 gibi düşük bir orandan, %75'lere kadar değişmektedir. 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 olduğu bildirilmektedir (74).

### **2.1.7. Ayırıcı tanı**

Obsesyonlar birçok psikiyatrik bozuklukta görülebilirken, kompulsiyonlar nadiren görülür. Klinikte obsesyon ile anksiyeteyi ayırabilmek zor olabilmektedir (59).

Yaygın Anksiyete Bozukluğu'ndaki endişeler OKB'deki endişelerden daha gerçekçidir. Panik bozukluğunda yineleyen beklenmedik panik atakları olması gerekir. OKB'de ise panik ataklar obsesyonlara ikincildir. OKB hastalarının %60'ında panik atakları vardır (59).

Şizofreninin başlangıç döneminde OKB'dekine benzer belirtiler olabilir. Şizofrenideki obsesyonlar ve kompulsiyonlar genelde acayıptır ve kalıplaşmış yinelemeler (stereotipler) şeklinde kendini gösterir. Bazı OKB vakalarının 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 (82).

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 (82) .

Ciddi bir hastalığa yakalanma korkusu tarzında somatik obsesyonların olduğu OKB ile hipokondriyazisi ayırt etmek bazen çok güç olabilir. Hastanın başka obsesyon ve kompulsiyonlarının olması OKB lehine bir bulgudur (59).

Tourette Sendromundaki karmaşık tikler; örneğin belli nesnelere, belli biçimde dokunma gereksinimi, simetri gereksinimi gibi özelliklerinin olması OKB ile ayırıcı tanıyı zorlaştırır. Refleksler, istemli ve amaçlı motor hareketler olup rahatlama hissi elde edilinceye kadar tekrarlanır (59).

Fobik bozukluklarda fobiye özgü korkular vardır. Zorlantılı yinelemeler yoktur (14).

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 (67).

### **2.1.8. Prognoz**

Semptomlar hastaların bir kısmında yavaş bir başlangıç göstermekteyken, bir kısmında ise gebelik, cinsel bir sorun ya da yakın kaybı gibi nedenlerle ani başlangıç göstermektedir (71). 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 alevlenip yatışan kronik bir gidiş vardır. Alevlenmeler ise genellikle stresle ilişkilidir (67).

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 (76).

Çocuklukta başlangıç, kompulsiyonlara direnememe, hastaneye yatırılma, aşırı değerlendirilmiş düşüncelerin varlığı, bizar kompulsiyonların varlığı, birlikte depresif

bozukluğun olması ve birlikte kişilik bozuklukları olması (özellikle şizotipal kişilik bozukluğu) OKB’de kötü prognoz belirtileri olarak kabul edilmektedir (66).

İyi prognoz belirtileri ise şunlardır: Hastalığı ortaya çıkarıcı bir olayın varlığı, belirtilerin epizodik bir gidiş göstermesi, iş ve sosyal yaşantıda uyumun iyi olması (66).

Obsesyon içeriği ile prognoz arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (67).

OKB dirençli kronik bir hastalık olmakla birlikte uygun tedavilerle iyi sonuçlar elde edilebilmektedir (66).

### 2.1.9. Klinik özellikler

Obsesyon (saplantı) istemsiz olarak gelen ve uygunsuz olarak yaşanan, belirgin anksiyeteye neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemlerdir. Kompulsiyon (zorlantı) ise, obsesyonlara tepki olarak gelişen ya da yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (el yıkama, sıraya koyma, kontrol etme gibi) ya da zihinsel eylemlerdir. Hastada hem obsesyon hem de kompulsiyonlar birlikte görülebildiği gibi, sadece obsesyonlar ya da sadece kompulsiyonlar da bulunabilir. Obsesyon ve kompulsiyonların şekli ve içerikleri kültürden kültüre değişirse de yaygınlıkları arasında bazı farklılıklar saptanmaktadır. Özellikle dini değer ve yaşantıların yoğunluğu ile farklılıkların gözlemlendiği belirtilmektedir (83). 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 (77,83,84).

**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 (28,77).

**Saldırıcılık 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 (85).

**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 (84).

**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 (83). 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 (16).

**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 (16).

**Simetri, düzen obsesyonları:** Nesnelerin tam istedikleri düzende, mükemmel veya tam bir simetrisi olması gerektiğini düşünürler. Bu obsesyonları diğerlerinden farklı olarak ego-distoni 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 (32).

**Biriktirme/saklama kompulsiyonları:** Gerçekte maddi ya da manevi bir değeri olmayan şeylerin, saklanıp biriktirildiği, gereksinim duyulmadığı halde satın alındığı durumlardır (86).

DSM-5'te 'Biriktiricilik Bozukluğu' adıyla Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif Kompulsif Bozukluk) ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında yeni bir tanımlama yapılmıştır (22).

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 (82).

### 2.1.10. Tedavi

OKB tedavisi, somatik tedaviler ve psikoterapiler olarak ikiye ayrılabilir.

## 2.1.10.1. Somatik tedaviler

### 2.1.10.1.1. 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 (75). Ayrıca özellikle başka bir komorbid anksiyete varlığının antiobsesyonel ilaçlara olan iyi yanıtın göstergesi olabileceği de vurgulanmaktadır (87).

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 (88).

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 olabilir (89).

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 onay almıştır. Sitalopram ve venlafaksin için kanıtlar birikmekle birlikte henüz OKB için FDA onayı alamamışlardır (88).

**Klomipramin:** Antiobsesyonel etkisi olduğu bilinen ilk antidepresandır. Diğer ilaçlardan daha etkili olması nedeniyle yan etkileri daha fazla olmasına rağmen tedaviyi bırakma oranı klomipraminle daha düşüktür (59). Klomipramin hem serotonin geri alım inhibitörüdür, hem de noradrenalin ve dopamin geri alımını bloke eder. Birçok kontrollü çalışmanın sonucunda OKB tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (88). Tedaviye 25 mg/gün dozuyla başlanması ve en az 150 mg/gün dozunda kullanılması, gerekirse, 250-300 mg/gün’e kadar çıkılması önerilmektedir (90).

**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

olabilmektedir. OKB hastalarının ortalama %40-60 kadarının ilk basamak tedavisinde SSRI'lara cevap vermediği görülmektedir. Tedaviye yanıt için en az 10-12 hafta devam edilmesi gerektiği, yanıt alınamayan durumlarda uygun olan en üst doza çıkılması, aksi halde başka bir SSRI seçilmesi önerilmektedir (88).

Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin ve sitalopram ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda bu ilaçların OKB'de plasebodan daha etkili oldukları saptanmıştır (88). Özellikle toplama biriktirme, cinsel, dinsel, somatik obsesyonlar ve zayıf iç görüye sahip hastaların SSRI'lardan daha az fayda sağlandığı saptanmıştır. SSRI tedavisine yanıt vermeyen hastaların %20'si nedeni bilinmese de ikinci bir SSRI tedavisine yanıt vermektedir (16).

OKB tedavisinde kullanılacak ilaç dozları 150 mg klomipramine eşdeğer olmalıdır (66). Bir SSRI'dan fayda görmeyen hastaya başka bir SSRI denenmelidir. Tekli SSRI tedavisine yanıt vermeyen hasta, ikinci bir SSRI eklenmesine yanıt verebilmektedir (91,92). 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 (66).

**Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI):** Uygun süre ve dozda kullanılan iki ayrı SSRI'ya yanıt vermeyen vakalara, farklı bir etki mekanizmasının etkin kılınması amacıyla klomipramin ya da venlafaksin denenebilir. Venlafaksin ile ilgili bilgiler genellikle olgu sunumlarına dayanmaktadır. 12 haftalık tek kör klomipraminle venlafaksin karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı bir fark bulunmamıştır (88).

**Güçlendirme Tedavileri:** Tedaviye dirençli hastalarda yanıtı arttırabilmek amacıyla, haloperidol, risperidon, olanzapin gibi antipsikotikler, 5HT1A agonisti buspiron, lityum, trazadon ve klonazepam eklenebilir (88). Bunların dışında pindolol, triptofan ve fenfluramin gibi ajanlar da eklenebilir (71). Özellikle duygudurum belirtilerin klinik tabloya egemen olduğu hastalarda tedaviye lityumun eklenmesi ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir (93). Komorbid tik bozukluğu olan hastalarda antipsikotiklerin cevabı tik bozukluğu olmayanlardan daha iyidir (94).

Dirençli vakalarda intravenöz klomipramin uygulaması (95), monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanımı da önerilmektedir (88). Deneysel ilaç tedavileri ise d-amfetamin, tiroid hormonları, oksitosin, antiandrojenler, aminoglutetimid, inositol, gabapentin ve sumatriptandır (71).

### **2.1.10.1.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT)**

EKT'nin antiobsesyonel etkisi gösterilmemekle birlikte, şiddetli depresyon eş tanısı olan, öz kıyım düşünceleri olan ve işlevselliği bozulmuş olan hastalarda uygulanması önerilmektedir (96).

Yineleyici Transkraniyal Manyetik Uyarı (rTMS) ve Derin Beyin Uyarımı yöntemlerinin de tedaviye dirençli hastalarda klinik iyileşme sağlayabileceği belirtilmektedir (88).

### **2.1.10.1.3. Psikocerrahi**

Tedaviye dirençli OKB hastalarında psikocerrahi tekniklerinden singulotomi ve kapsülotominin de klinik iyileşme sağladığı bildirilmektedir (97). Bu hastalarda frontal lob işlev bozukluğuna bağlı olarak yönetici 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 (96).

### **2.1.10.2. Psikoterapiler**

#### **2.1.10.2.1. 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 (14).

#### **2.1.10.2.2. 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 (94).

Davranışçı yöntem olarak özellikle maruz bırakma (exposure) ve tepki önleme (response prevention) kullanılmaktadır (94). 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 (110).

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 yaparlar. OKB’de bilişsel terapi sürecinde ilgilenilen alanlar, aşırı sorumluluk, düşüncelerin aşırı önemsenmesi, belirsizlik için tolerans yetersizliği, tehdit tahmini, mükemmeliyetçilik ve düşünceleri kontrolde tutmadır (98).

## 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 süresince meydana gelir. Bunun dışında çeşitli dış kaynaklı faktörler nedeniyle de oluşabilir (99). 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 (99). 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 (100).

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 olurlar (101).

Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genel olarak oksijendir ve reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak da isimlendirilirler (102). ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir (103). Biyolojik sistemdeki ROT’lar; hidroksil radikalleri (OH), süperoksit anyonu (O<sub>2</sub>), singlet O<sub>2</sub>, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve



hipoklorik asit (HOCl) ile nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) oksidatif strese rol oynayan en önemli serbest radikallerdir (6,104).

### **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 (105). Endojen serbest radikal üretim kaynakları ise endoplazmik retikulum, redoks döngüsü, mitokondriyal elektron transport sistemi, araşidonik asit metabolizması, fagositoz, otooksidasyon ve oksidan enzimlerin reaksiyonlarıdır (106).

### **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 (107).

Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olurlar (104).

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 fragmantasyonu sonucunda sitotoksosite, mutasyon ve malign değişim potansiyeline neden olur (107).

### **2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek amacıyla vücutta 'antioksidan savunma sistemleri' geliştirilmiştir. Antioksidan moleküller endojen ve ekzojen 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 ( $\alpha$ -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 (108).

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 (107,109)

#### **2.2.4. Oksidatif Stres ile DNA’da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları**

Genetik materyalde eksojen ya da endojen sebeplerle meydana gelen tüm değişiklikler “DNA hasarı” olarak adlandırılır. DNA’da hasara neden olan endojen etkenler; yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depurinasyon/depirimidinasyon gibi baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasarlardır. Eksojen etkenler ise kimyasal ajanlar (aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları gibi) ve fiziksel ajanlardır (ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon) (110).

Oksidatif stres, farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde hasara yol açmaktadır. Bu mekanizmalar; baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgelerin oluşumu, DNA-protein çapraz bağlanması gibi olaylardır (10).

Oksidatif strese bağlı DNA hasarı iki şekilde açıklanmıştır. Birincisi OH radikali oluşumuna bağlanmıştır. Biyolojik membranları kolayca geçen  $H_2O_2$  nükleusa penetre olur ve demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek OH radikaline dönüşür. Bu mekanizma sadece OH iyonu,  $H_2O_2$ ’nin metal iyonları ile tepkimeye girip oluşturulduğunda ya da DNA’ya çok yakın olduğunda mümkün olabilir. Sonuç olarak oksidatif stres hücre içinde serbest kalsiyum miktarını artırır ve hücre içi serbest demir ve/veya bakır iyonları da artar. Bunlar da DNA’ya bağlanıp, oksidatif hasar için DNA’yı hedef haline getirirler (111).

Ayrıca OH radikali DNA’nın şeker parçaları ile karbon atomlarından bir  $H\bullet$  atomu ayırarak tepkimeye girer. Buna ilave olarak oluşan bu karbon merkezli şeker radikalleri ile, çeşitli şeker ürünleri, baz-şeker radikalleri ile abazik bölgeler, zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlantıları meydana gelir. OH radikali pürin ve pirimidin bazları ile de etkileşir ve bu bazlarda değişik modifikasyonların oluşmasına neden olur (112).

DNA hasarını açıklayan ikinci yol ise hücre içinde tetiklenen, DNA'nın yapısını parçalayan nükleaz enziminin aktivasyonuna öncülük eden metabolik olaylardır. Oksidatif stresin hücre içi Ca miktarını artırması ve Ca bağımlı endonükleaz aktivasyonu ile programlı hücre ölümüne (apoptozis) benzer bir mekanizma ile DNA hasarı olur (111).

### **2.2.5. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin**

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen veya eksojen kaynaklı ROT tarafından DNA'da şekillenen bir mutajendir. 8-OHdG, ROT'ların DNA'da yaptığı yaklaşık olarak 23 tane oksidatif baz hasar ürününden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinenidir. Diğer DNA baz hasar ürünlerinin ise daha az mutajenik oldukları düşünülmektedir (10).

Oksidatif DNA hasarının bir belirteci olarak ilk kez 1984'te tespit edilmiştir (113). Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip bir bileşik olup serbest radikallerin etkilerine açıktır. Modifiye bir baz olan 8-OHdG, guanin'in 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir (11). Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır. Normalde memeli hücrelerinde, günde ortalama 104-105 adet 8-OHdG rezidüsü oluşur. Oluşan hasar, vücuttaki onarım sistemi tarafından tamir edilir. Çeşitli sebeplerle vücudun maruz kaldığı ROT, antioksidanlar ve antioksidan enzimler tarafından nötralize edilir. Oksidatif DNA hasarına karşı diğer savunma yolu ise DNA onarım mekanizmasıdır (10).

8-OHdG; baz eksizyon tamiri, nükleotit eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil eder. Genel olarak oksidatif hasarlı DNA'nın tamir edilebildiği ve tamir ürünlerinin kan dolaşımına salındığı ve oradan da daha ileri düzeyde metabolize edilmeden idrara geçtiği kabul edilir (114).

### **2.2.6. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres**

Oksidatif stresin etkisi kanser, kalp ve akciğer hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, merkezi sinir sistemi hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklarda gösterilmektedir (13).

Tek uçlu depresyonda artmış peroksit ve ksantin oksidaz (XO) düzeyleri ve artmış reaktif oksijen türevleri ve yağ asitlerinin oksidatif hasarı tespit edilmiştir. Ayrıca GSH-Px gibi antioksidan enzimler, çinko, vitamin E ve C, glutatyon ve koenzim Q10 gibi önemli antioksidanlar ve total antioksidan kapasite de düşük olarak saptanmıştır (115).

İki uçlu bozuklukta yapılan bir metaanalizde oksidatif stres göstergelerinin arttığı ve oksidatif stresin iki uçlu bozukluk patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (116). Tedavi almayan ve lityum tedavisi alan manik hastalarla yapılan bir çalışmada, manik dönemdeki hastalarda oksidatif stres parametrelerinin ve antioksidan savunmanın arttığı ve manide lityum kullanımı ile antioksidan etkinin olabileceği saptanmıştır (117).

Şizofrenide antioksidan savunma sistemini belirlemek için yapılan araştırmaların büyük bir kısmı 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 gösterebilir (118).

Yapılan bir çalışmada Alzheimer tipi demans (ATD) hastalarında glutatyon seviyelerinde ve GSH-Px aktivitesinde azalma saptanmıştır. ATD patogenezinde en erken gerçekleşen olaylardan birinin oksidatif stres olduğu ve anahtar rolü oynadığı, antioksidan sistemde de yetersizlik olduğu saptanmıştır (119).

Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (E-DEHB) toplam oksidan seviyenin arttığı, olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı yani oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (120).

### **2.2.7. Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Oksidatif Stres**

OKB-oksidatif stres konusunda az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada OKB hastalarında, bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) ve antioksidan enzimlerden superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) aktivitelerine bakılmış. OKB hastalarında MDA, SOD, GSH-Px ve CAT seviyeleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (121). OKB hastalarında bir reaktif oksijen türü olan nitrik oksidin (NO) çalışıldığı diğer bir çalışmada, OKB hastalarında NO düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (YBOKÖ) ile bakılan hastalığın şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (122). Bir başka çalışmada da yine MDA düzeyi yüksek bulunurken enzimatik olmayan antioksidan yapılar olan vitamin E ve C düzeyleri OKB hastalarında daha düşük bulunmuştur (123).

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 yüksekti (13). Çocuk ve ergenlerde yapılan benzer bir çalışmada OKB hastalarında kontrollere göre TAS düşük saptanmış buna karşın TOS ve OSİ değerleri yüksek bulunmuştur (124).

### **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 oksidatif stres değerleri ve oksidatif DNA hasarı düzeyi açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 19.02.2013/ 81 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, 2011 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.753.596 olup 1.556.149'ı il merkezinde yaşamaktadır (125). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Anksiyete Bozuklukları 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 42 hasta ve 38 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır.

#### **3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri**

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

Araştırmanın dışlama ölçütleri; Hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, alkol, madde bağımlılığı olan hastalar, gebeler, 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, Haziran 2013 ile Eylül 2013 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 42 Obsesif-Kompulsif Bozukluk hastası ve 38 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet, eş 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 aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı.

Ayrılan serumlar TAS, TOS, 8-OHdG çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serumlarda TAS, TOS, 8-OHDG ölçülüp OSİ hesaplandı.

### **3.6. Veri Toplama Araçları:**

#### **3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:**

Hastanın sosyodemografik verilerini, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hikayesini, özgeçmişini, mental durum muayenesini, DSM-IV-TR ölçütlerine göre eksen tanımlarını 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 ve ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı, boy ve kilo değerleri ve vücut kitle indeksi, 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 (126). 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 düzelmeye) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dördümlü 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 düzelmeye; 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 (127,128). 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. tarafından yapılmıştır (129). (Bkz Ek 3)

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

<b>Y-BOKÖ toplam değeri</b>	<b>Kategori</b>
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. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

##### Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (130).

**Reaktif–1:** 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  çözülerek hazırlanır.

**Reaktif–2:** 7,5 mM hidrojen peroksit 75mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

##### İlke

$\text{Fe}^{2+}$ -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (130).

TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TAS (Total Antioksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.



### 3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (131).

#### Reaktifler

**Reaktif 1:** 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

**Reaktif 2:** Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

#### İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (131).

TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TOS (Total Oksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

### 3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

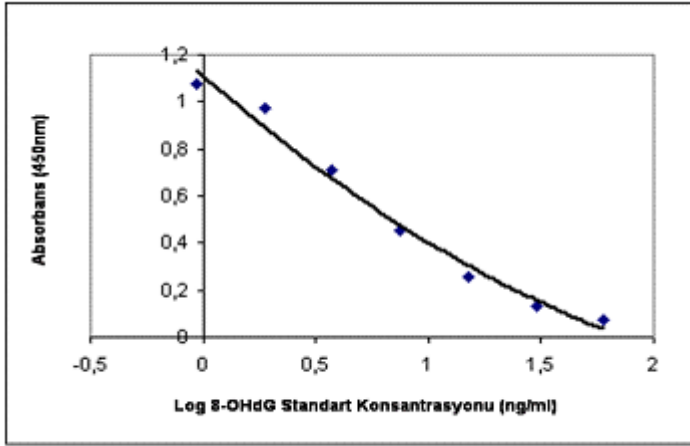
Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (132).

### 3.7.4. Serumda 8-Hidroksideksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü

Bir oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG'nin serumdaki miktarını ölçmek için çalışmamızda Notrhwest kit (Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kit, Vancouver, Kanada) kullanılmıştır. Rekabetçi bir ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti olan Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kiti, DNA molekülündeki oksidatif hasarın doku, serum ve plazmada ölçümü için uygundur. ELISA çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A. D. ELISA laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce – 80°C’de saklanan serum örnekleri oda ısısına gelene kadar bekletildi. Çözünen her bir serum, büyük moleküler ağırlıktaki maddelerin uzaklaştırılması amacıyla Millipore microcon santrifüj filtrelerinden (cut off 10,000) geçirildi. Her bir serum 2 mL’lik filtrelere konularak 14000 rpm’de 10 dakika santirfuj edildi.

1. Serum örneği ya da standarttan 50 µL her bir kuyucuğa eklendi.
2. 50µL PBS boş kuyucuklara eklendi.
3. 50µL seyreltilmiş primer antikor boş kuyucuklar haricindeki her bir kuyucuğa test etmek için eklendi.
4. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
5. Plaka yapışkan bir şeritle kapatıldı ve sonra 4 °C’ de bir gece inkübasyona bırakıldı.
6. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesinde 250µL Wash Buffer ile 3 kez yıkandı.
7. 100µL seyreltilmiş sekonder antikor her bir kuyucuğa eklendi.
8. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
9. Plakalar sızdırmaz yapışkan bir şeritle kapatılıp oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
10. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesi ile 3 kez yıkandı.
11. 100µL çalışma TMB maddesi her bir kuyucuğa eklendi.
12. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
13. Oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika ikübasyona bırakıldı.
14. 100µL bitirme solüsyonu eklendi.
15. Ölçüm 450nm absorbansta Elx 800 cihazında (Bio Tek Instruments) yapıldı.
16. Standart eğri ELISA kiti içinde mevcut olan standardize edilmiş örneklerden elde edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Standart Kalibrasyon Eğrisi

### 3.8. İstatiksel Yöntem

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı.  $p < 0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U testi, çoklu karşılaştırmalar için non-parametrik Kruskal-Wallis testi ve parametrik T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman'ın bağıntı analizleri kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya 42 OKB hastası (Grup 1) 38 sağlıklı kontrol (Grup 2) dahil edildi. Hasta grubunun 14'ü (%34) erkek 28'i (%66) kadın iken kontrol grubunun 14'ü (%37) erkek 24'ü (%63) kadındı. Hasta grubunda yaş ortalaması  $33\pm 9$  iken kontrol grubunda  $33\pm 7$ 'ydi. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, medeni durumu, sigara kullanımı yönünden karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 2).

**Tablo 2:** Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

		Hastalar (n:42)	Kontrol (n:38)	p değeri
<b>Yaş</b> (ortalama $\pm$ ss)		33 $\pm$ 9	33 $\pm$ 7	>0.05
<b>Cinsiyet (n/%)</b>	<b>Erkek</b>	14 (%34)	14 (%37)	>0.05
	<b>Kadın</b>	28 (%66)	24 %63	
<b>Medeni durum</b>	<b>Evli</b>	21	25	>0.05
	<b>Bekar</b>	15	11	
	<b>Boşanmış</b>	6	2	
<b>Sigara</b>	<b>İçiyor</b>	10 (%24)	11 (%29)	>0.05
	<b>İçmiyor</b>	32 (%76)	27 (%71)	
<b>Eğitim süresi</b> (yıl)		10,2 $\pm$ 5,3	11,8 $\pm$ 3,7	>0.05

Hastaların hastalığının başlangıç yaşı  $19,8\pm 7,9$ 'du. 29 hastada hastaneye yatış öyküsü bulunmazken 13 hasta çeşitli sayılarda yatarak tedavi görmüşlerdi. Hastaların ek psikiyatrik hastalıklarına bakıldığında; 20 (%48) hastada başka bir psikiyatrik tanı bulunmamaktaydı. 12 (%29) hastada eşlik eden tek uçlu depresyon, 4 (%9) hastada iki uçlu bozukluk, 4 (%9) hastada yaygın anksiyete bozukluğu ve 2 (%5) hastada panik bozukluk vardı. 35 hastada psikiyatri dışı hastalık yokken, 4 hastada astım, 2 hastada hipertansiyon ve 1 hastada migren tanısı bulunmaktaydı. Hastaların aile öyküsü sorgulandığında; 23 (%55) hastanın ailesinde psikiyatrik

hastalık yoktu. 7 (%17) hastanın ailesinde OKB, 7'sinde (%17) yaygın anksiyete bozukluğu, 5'inde (%11) de diğer psikiyatrik hastalıklar vardı.

Hastaların geneline bakıldığında en sık karşılaşılan obsesyon türü kirlilik obsesyonu, en sık görülen kompulsiyon ise, temizlik kompulsiyonu idi (n:22, %52). Diğer obsesyonların sıklığına bakıldığında: hastaların 16'sinde (%38) kuşku obsesyonu, kontrol kompulsiyonu; 7'sinde (%16) simetri obsesyonu, düzen kompulsiyonu; 4'ünde (%10) sayma kompulsiyonu, 4'ünde (%10) saldırganlık obsesyonu, 3'ünde (%7) dini, 2'sinde (%5) cinsel obsesyon mevcuttu. Hastaların 12'sinde (%29) birden fazla obsesyon vardı.

11 (%26) hasta çalışmaya dahil edildiği anda tedavi almıyorken, 31 (%74) hasta tedavi alıyordu. Tedavi alanların 11'i monoterapi alırken, 20'si kombine tedavi alıyordu.

Hastaların ortalama KGI skoru  $4,5 \pm 1,4$  iken, Y-BOKÖ skoru  $21 \pm 8,9$  olarak hesaplandı. OKB şiddetine göre hastalar sınıflandırıldığında; 4 (%9,5) hasta subklinik, 7 (%17) hasta hafif, 15 (%31) hasta orta, 13 (%31) hasta şiddetli ve 5 (%12) hasta da çok şiddetli OKB olarak değerlendirildi.

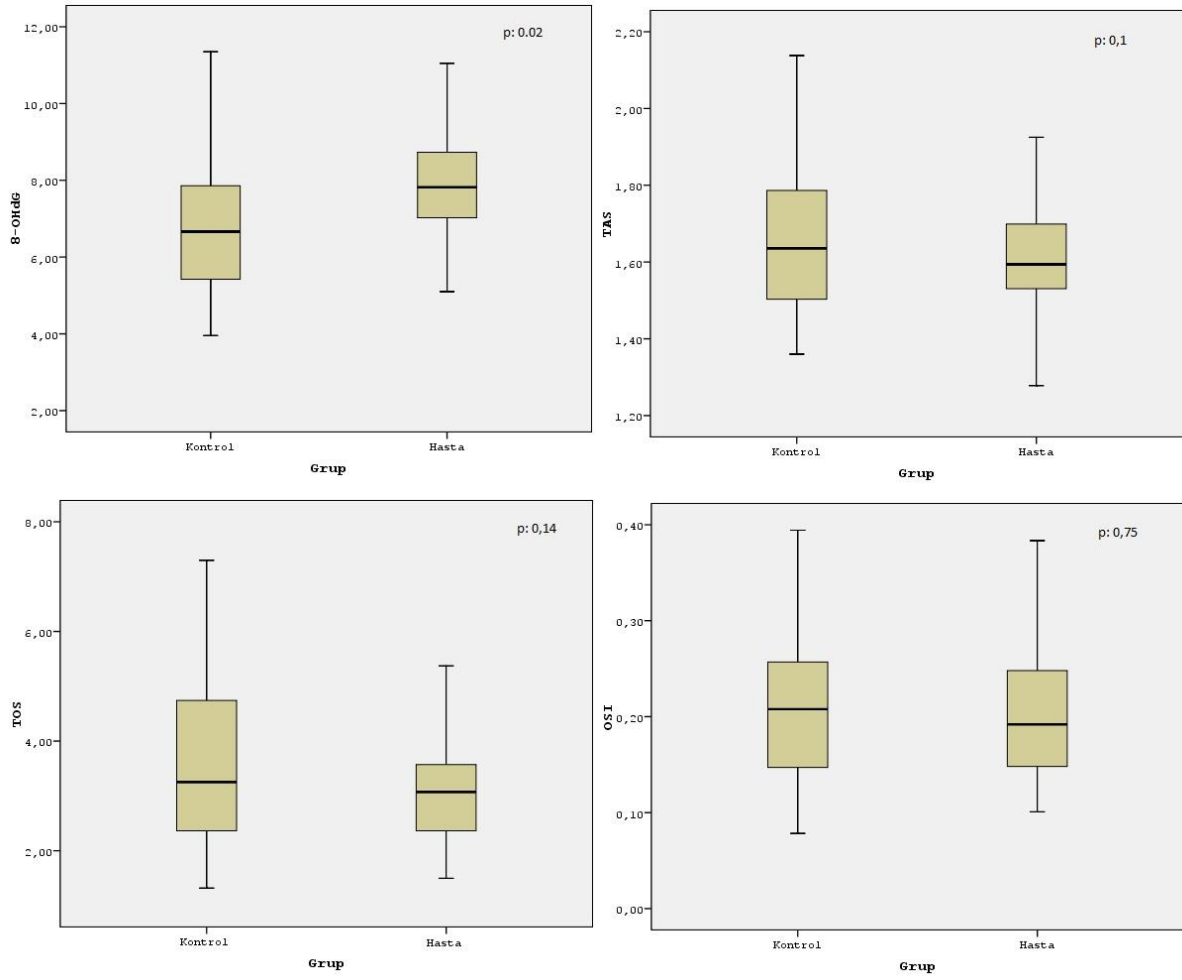
#### 4.2. TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ama 8-OHdG değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p: 0,022). (Tablo 3) (Şekil 2)

**Tablo 3:** Çalışmaya alınan OKB hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması (Student T testi)

	OKB hastaları (n:42)	Kontrol grubu (n:38)	p değeri
<b>TAS</b> (mmol Trolox Eqv/L) (ortalama±ss)	1,61±0,17	1,68±0,23	0,1
<b>TOS</b> (umol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv/L) (ortalama±ss)	3,18±1,08	3,62±1,53	0,14
<b>OSİ</b> (au) (ortalama±ss)	0,22±0,16	0,21±0,08	0,75
<b>8-OHdG</b> (ng/mL) (ortalama±ss)	8,28±1,95	7,21±2,11	<b>0,02</b>

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin



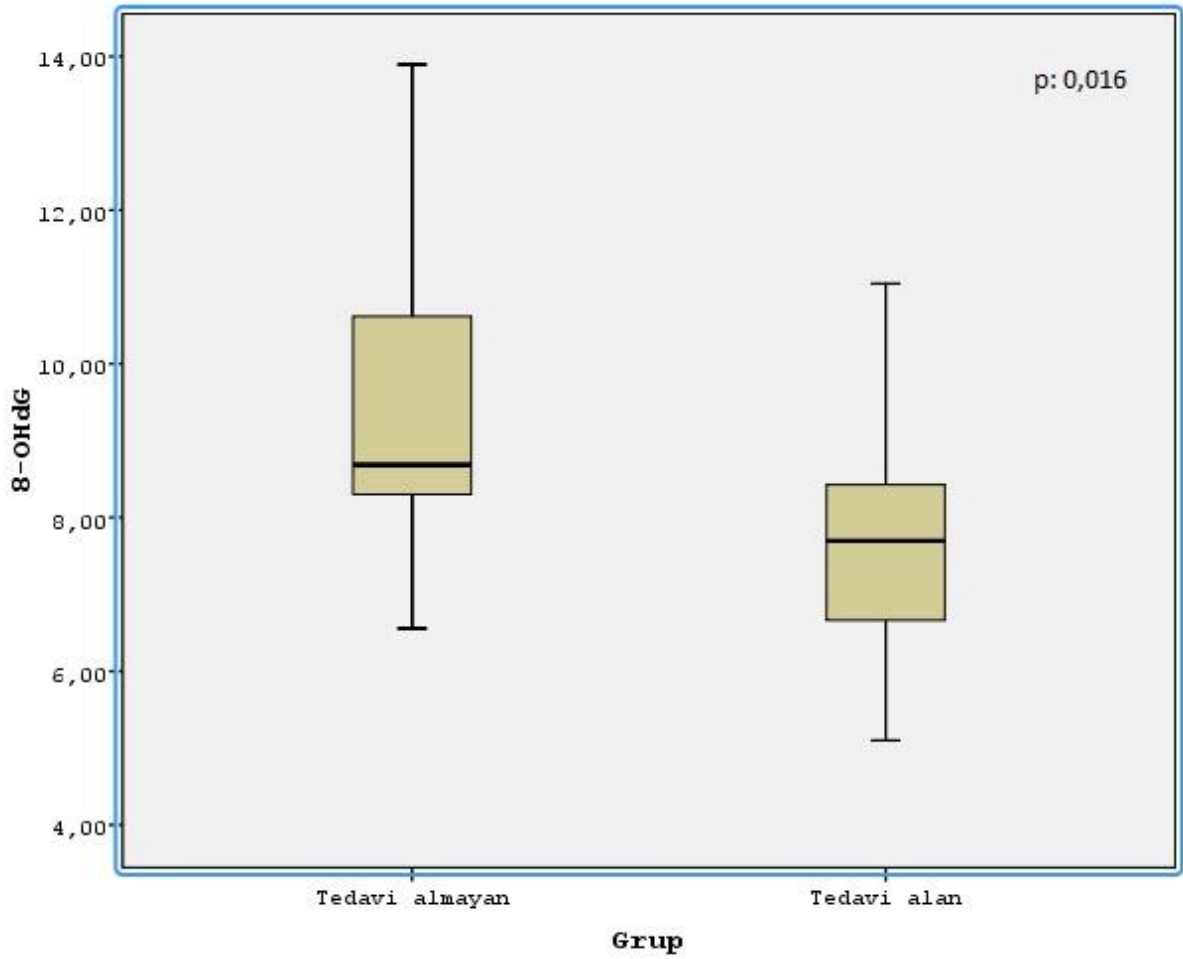
**Şekil 2:** Hasta ve kontrol gruplarında oksidatif stres parametrelerinin ve 8-OHdG'nin kutu grafiği ile karşılaştırılması

Çalışmaya alınan OKB hastaları değerlendirildiğinde tedavi alan grupla almayan grup arasında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, 8-OHdG değerleri tedavi alan grupta almayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 4) (Şekil 3)

**Tablo 4:** Tedavi alan OKB hastaları ile almayan hastaların ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

	<b>Tedavi alan OKB hastaları (n:31)</b>	<b>Tedavi almayan OKB hastaları (n:11)</b>	<b>p değeri</b>
<b>TAS</b> (mmol Trolox Eqv/L) (ortalama±ss)	1,61±0,19	1,68±0,11	0,87
<b>TOS</b> (umol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eqv/L) (ortalama±ss)	3,25±0,96	3,01±1,4	0,31
<b>OSİ</b> (au) (ortalama±ss)	0,23±0,18	0,18±0,09	0,17
<b>8-OHdG</b> (ng/mL) (ortalama±ss)	7,83±1,59	9,67±2,4	<b>0,016</b>

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin



**Şekil 3:** Tedavi alan ve almayan OKB hastalarında 8-OHdG düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması

Ayrıca yapılan korelasyon analizinde OKB başlangıç yaşı ile TOS düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın, pozitif korelasyon izlendi ( $r:0,309$ ,  $p:0,05$ ). Bunların dışında hastalar; yaşa, medeni duruma, eğitim süresine, sigara içiciliğine, ek psikiyatrik tanı olup olmadığına, ek tıbbi bozukluk olup olmadığına göre oksidatif stres değerlerine bakıldı ve bu verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. KGI ve Y-BOKÖ ölçekleri ve OKB şiddeti ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. TAS, TOS, OSİ değerleri ile 8-OHdG değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi.



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda oksidatif stres belirteçleri olan TAS, TOS, OSİ değerleri, hastalar ile kontrol grubu arasında fark izlenmemişken, bir DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG değerleri hastalarda daha yüksek olmasıyla birlikte, tedavi alan hastalarda almayanlara göre daha düşük bulundu. Literatür taramamıza göre bu çalışma OKB hastalarında 8-OHdG düzeyini araştıran ilk çalışmadır.

### 5.1. Obsesif-Kompulsif Bozukluk Hastalarında Oksidatif Stres

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, serbest radikal bozuklukları ve antioksidan savunma sisteminin insanda nöral dokular üzerinde patojenik etkisinin olduğu ve bunların çeşitli beyin hastalıklarının gelişiminde önemli faktörler olabileceği belirtilmektedir (133,134). Serbest radikaller, mikrobik canlıların vücuda girmesi, genel immün sistem cevabı, lipid peroksidasyonu, elektron transport sistemi ve iskemi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonlar normal hücre metabolizmasıyla üretilebilir. Bunun yanında, radyasyon maruziyeti, sigara, çeşitli çevresel kirlenmeler, ağır egzersiz, hipoksi ve travmaya bağlı olarak da serbest radikal üretilir. Serbest radikallerin aşırı yoğunlaşması hücre hasarı ve ölümüne sebep olabilir. Bu hasar antioksidan moleküllerin varlığı ile önlenir veya giderilebilir (135).

Psikiyatrik hastalıklarda nöro-biyokimyasal belirteçlerin çalışılması da son yıllarda rağbet görmektedir. Periferik kandan alınan örneklerle bakılabilen TOS ve TAS ile bunların birbirine oranından elde edilen OSİ, klinik çalışmalarda oksidan-antioksidan durumu taramak için kullanılan başlıca biyokimyasal belirteçlerdir. Organizmada serbest radikal üretimi ve eliminasyonu dengededir. Üretimdeki artış veya eliminasyonundaki azalma bu dengeyi bozar ve oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum, serbest radikal yapım artışı ve antioksidan savunma mekanizması arasında ciddi dengesizliğe sebep olup, sonuçta doku hasarına yol açar (136).

Kliniğimizde psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres belirteçlerinin çalışıldığı birkaç çalışmada TAS, TOS ve OSİ değerleri araştırılmış ve bu konuda çelişkili veriler ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada, şizofreni hastalarında TOS düzeyi yüksek bulunurken, ayrıca remisyonunda olan grupta remisyonunda olmayan gruba göre TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksek, TAS ise anlamlı olarak düşük bulunmuş. Remisyonunda olan hasta grubunda ise kontrol grubuna

göre TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksek, TAS ise anlamlı olarak düşük bulundu (101). Şizoaffektif bozukluklu hastalarda bakılan bir diğer çalışmada ise TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken TAS değerinde farklılık gözlenmemiş. Hastalarda manik hecme sayısı, depresif hecme sayısı ve toplam hecme sayısı artıkça TOS ve OSİ değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır (106). Unipolar Depresyonda EKT uygulamasının oksidatif metabolizmaya olan etkisini inceleyen bir çalışmada EKT'nin unipolar depresyon hastalarında antioksidan seviye artışına neden olduğu görülmüş, oksidan seviye ve OSİ açısından hasta (EKT öncesi ve sonrası) ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (137). İki uçlu bozuklukta oksidatif stresin çalışıldığı bir çalışmada oksidatif dengenin bozulduğu ancak, hastalığa psikotik belirtilerin eşlik etmesinin ek bir oksidatif stres oluşturmadığı saptanmıştır (138). İki uçlu bozukluğun aktif ve ötimik dönemlerinde oksidatif stresin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise hastalarda TAS, TOS ve OSİ yüksek bulunmuşken, aktif dönem hastaları ile ötimik dönem hastaları arasında TOS ve OSİ düzeyleri açısından fark saptanmamış ama aktif dönemde olan hastaların TAS düzeyleri ötimik dönemde olan hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (109).

Anksiyete ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki daha fazla olarak hayvan çalışmalarına konu olsa da bu konuda klinik olarak birkaç insan çalışmasında da araştırılmıştır. Bunlardan birinde, panik bozukluk olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre antioksidan enzimler olan superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) daha yüksek bulunmuştur (139). Yaygın anksiyete bozukluğunda önemli bir antioksidan savunma mekanizması ürünü olan serbest sülfidril araştırılmış ve hastalarda belirgin olarak daha az olmakla beraber hastalık süresi ile serum sülfidril düzeyi arasında negatif korelasyon görülmüştür (140). Anksiyete bozukluğu olan çocuk ve ergen hastalarda total oksidan/antioksidan durumun araştırıldığı bir çalışmada ise, hastalarda kontrollere göre TOS ve OSI daha yüksek bulunurken TAS düzeyleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir (141)

OKB hastalarında oksidatif stres çalışmalarında sonuçlar arasında çelişki bulunsa da genel kanı bu hastalarda oksidatif stresi yansıtan parametreler yüksek iken antioksidan durumu yansıtan parametreler düşük bulunmuştur. Şizofreni, depresyon, iki uçlu bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres çalışmaları daha eski olmasına karşın, OKB çalışmaları son 10 yılda yapılmıştır. Serbest radikallerin yarı ömrü kısa olduğundan ölçümleri zordur. Bu yüzden serbest radikal metabolizma ölçümleri dolaylı yoldan antioksidan enzim ölçümlerine, lipid peroksidasyon ürünlerine ve bakır, çinko, demir gibi geçiş metalleri seviyelerine bakılarak ölçülür.

OKB-oksidatif stres konusunda yapılan ilk çalışmalardan birisi OKB hastalarında, bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) ve antioksidan enzimlerden superoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) aktivitelerine bakılmış. OKB hastalarında MDA, SOD, GSH-Px ve CAT seviyeleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (121). Benzer biyobelirteçlerin çalışıldığı başka bir çalışmada ise MDA ve SOD yüksek iken GSH-Px, CAT ve selenyum düzeyi kontrollere göre OKB hastalarında daha düşük olduğu görülmüştür (142). Eşlik eden major depresyonu olan OKB hastalarında antioksidan enzim düzeyleri ve MDA daha yüksek gözlenmiş (121). OKB hastalarında bir reaktif oksijen türü olan nitrik oksidin (NO) çalışıldığı diğer bir çalışmada, OKB hastalarında NO düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun YBOKÖ ile bakılan hastalığın şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (122). Bir başka çalışmada da yine MDA düzeyi yüksek bulunurken enzimatik olmayan antioksidan yapılar olan vitamin E ve C düzeyleri OKB hastalarında daha düşük bulunmuştur (123). Lipid peroksidasyon ürünü olan tiyobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) da iki çalışmada OKB hastalarında yüksek bulunmuş ve hastalık şiddeti ile korele olduğu vurgulanmıştır (143,144). Ayrıca TBARS düzeyinin fluoksetin tedavisiyle azaldığı gözlenmiştir.

OKB'de total oksidan ve antioksidan seviyelerini ve OSI'yi araştıran iki çalışma bulunmaktadır. Selek ve ark. tarafından yapılan çalışma örneklem olarak bizim çalışmamıza benzer nitelikteydi. Bu çalışmada ilginç olarak TOS seviyesi ve OSI değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük, TAS seviyesi ise daha yüksekti (13). Bu çelişkili durum savunma mekanizmalarında reaktif artış ve oksidan düzeylerinde rebound düşüş olarak yorumlandı. Bizim çalışmamızda ise TAS ve TOS değerleri hasta grubunda daha az ve OSI değeri daha yüksekti ama iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu konudaki diğer çalışma ise çocuk ve ergenlerde yapılmıştı ve OKB hastalarında kontrollere göre TAS düzeyi düşük saptanmış buna karşın TOS ve OSI değerleri yüksek bulunmuştur (124). Selek ve ark. çalışması ile bizim çalışmamızda hastalarda psikiyatrik ilaç alıp almadığı ayırt edilmemişken, Kandemir ve ark.'nın çalışmasına ilaç almayan hastalar dahil edilmiştir. Sonuçların çelişkili çıkmasının sebebi bu olabilir. Bizim çalışmamızda 11 hastanın ilaç kullanım öyküsü yoktu. Buna göre yapılan analizlerde de istatistiksel olarak fark saptanmamıştı ama ilaç almayan hasta sayısının azlığı bu konuda yorum yapmayı da kısıtlamaktadır.

Bu farklı ve çelişen verilerin farklı ölçüm teknikleri kullanımı, incelenen materyal (eritrosit, plazma, serum vb.), nöroleptiğe maruz kalma, hastalığın farklı evrelerinde örnek alma, farklı etnik orijin, yaşam tarzı ve diyet özelliklerinden kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (145). Literatürdeki çelişkili sonuçlarla birlikte bizim çalışmamız da oksidatif

stres parametreleri açısından, OKB hastaları ve kontrol grubunda farklılık göstermedi. Bunun yanında, KGI ve Y-BOKÖ ölçekleri ve OKB şiddeti ile de total oksidan ve antioksidan parametreleri arasında korelasyon yoktu. Çeşitli psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin rolü daha iyi açıklanmış olsa da, OKB’de çalışmalar henüz az sayıdadır ve sonuçlar oksidatif stresin rolünü net açıklayamamaktadır.

## **5.2. Obsesif-Kompulsif Bozukluk Hastalarında Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olan 8-OHdG**

Oksidatif hasarın hücre membranındaki lipitlerde, proteinlerde ve DNA’da kalıcı olarak meydana geldiği ile ilgili ciddi kanıtlar bulunmaktadır. Nükleer ve mitokondriyal DNA’da 8-hydroxy-2’-deoxyguanosine (8-OHdG), serbest radikallere bağlı oksidatif hasarı yansıtan başlıca formlardan biridir. Postmortem beyin dokularında, serumda ve idrarda artmış 8-OHdG düzeylerinin karsinogenezis ve birçok dejeneratif hastalıklarla ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Beyin hücreleri vücudun toplam oksijeninin yaklaşık %20’sini tükettiği için beyin hücreleri oksidatif hasara karşı vücuttaki diğer hücrelerden daha duyarlıdır (146). Bu bilgiden çıkılarak çeşitli psikiyatrik hastalıklarda oksidatif DNA hasarı araştırılmıştır. Bunlardan birinde, Andrezza ve arkadaşları (147) iki uçlu bozukluk depresif, manik ve ötimik dönemdeki hastalarda yaptığı ve serum protein S100B, TBARS, SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerini incelediği bir çalışmada depresif ve manik dönem hastalarında astrositlerde üretilen ve beyin hasarının bir göstergesi olduğu düşünülen serum S100B düzeylerini yüksek olarak tespit ederken ötimik hastalarda yüksek olmadığını belirlemiştir. 8-OHdG’nin çalışıldığı bir çalışmada ise, Che ve arkadaşları (146) iki uçlu bozukluk, şizofreni ve major depresyon hastaların postmortem hipokampus örneklerinde RNA hasar belirteci olarak 8-hidroksiguanozin (8-OHG), DNA hasar belirteci olarak 8-OHdG düzeylerini immünohistokimyasal yöntemlerle göstermişler ve bu 3 hastalıkta da hipokampusün CA1, CA3 ve dentat gyrus bölgelerinde nükleik asitlerin oksidatif hasarının arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada RNA’ya yönelik oksidatif hasarın DNA’ya yönelik oksidatif hasardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalardan birinde hipokampüste 8-OHdG düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan kontrollere göre 10 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (148). Forlenza ve arkadaşları (149) major depresyon hastalarında 8-OHdG seviyelerini kontrollere göre anlamlı yüksek olarak bulmuş. Ayrıca aynı çalışmada rekürren depresif atak geçirenlerde, tek epizod atak geçirenlere göre oksidatif DNA hasarı daha fazla olarak saptanmış. Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında üriner 8-OHdG düzeyleri ölçülmüş ve kontrollerden anlamlı farklılık saptanmamış (150). Ming ve arkadaşlarının (151)

yaptıkları bir çalışmada otizm hastalarının üriner 8-OHdG düzeyleri sağlıklı kotrollerle karşılaştırılmış, 8-OHdG seviyeleri hasta grubunda yükselme eğiliminde olmasına rağmen arada anlamlı farklılık saptanmamış. Kliniğimizde bu konuda yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarında remisyonda olmayan hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre 8-OHdG anlamlı olarak yüksek bulunmuş (101). Bir diğer çalışmada ise iki uçlu bozukluk hastalarında 8-OHdG düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup (109) bu çalışmalar psikiyatrik hastalıklarda DNA hasarını yansıtan 8-OHdG'nin yüksek olduğunu göstermiştir.

OKB hastalarında oksidatif DNA hasarının araştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Çalışmamız OKB hastalarında oksidatif DNA hasarının belirteci olarak 8-OHdG düzeyinin çalışıldığı ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre, sağlıklı insanlara göre serumda 8-OHdG düzeyleri OKB hastalarında daha yüksektir. Hasta ve kontrol grubu arasında oksidatif metabolizma açısından fark bulunmamıştır. Bu da laboratuvar düzeyinde oksidatif bozulma başlamadan önce DNA hasarının başlayabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın şiddeti; KGI ve Y-BOKÖ ölçekleri ile 8-OHdG arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızda önemli bir bulgu olarak, tedavi alan hastalarda tedavi almayan OKB hastalarına göre 8-OHdG değerleri daha düşük bulunmuştur. Bazı klinik çalışmalarda çeşitli antidepresanların depresyon hastalarında, antioksidan etki göstererek tedavi öncesi artmış oksidatif stres parametrelerini düzeylerinde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (152). Bunlardan birinde Çumurcu ve arkadaşları major depresyon hastalarında TOS ve OSİ değerlerini yüksek, TAS değerini ise kontrollere göre düşük bulmuş. Aynı hasta grubuna essitalopram, paroksetin veya sertralin tedavilerinden birini verdikten 3 ay sonraki kontrollerinde, tedavi öncesine göre TOS ve OSİ'nin azalmış, TAS değerinin ise arttığını saptamıştır (153). 8-OHdG ile ilgili insanlarda klinik çalışma olmayıp, bir çalışmada, farelerde stresin indüklediği oksidatif strese karşı venlafaksin tedavisi ile serum ve beyin hipokampus doku örneklerinde 8-OHdG değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (154). Bizim çalışmamızda oksidatif stres parametrelerinde fark olmamasına karşın hastalarda 8-OHdG düzeyi yüksek bulunup, tedavi alan hastalarda ise düşük olduğu gözlenmiştir. Bu veri ilaç tedavisinin oksidatif DNA hasarına karşı hastaları koruyabilir olabileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Daha önceki oksidatif stres çalışmasının aksine bizim çalışmamızda OKB hastalarında oksidatif stres parametreleri olan TAS, TOS değerleri ve OSI değişmemiştir.
2. OKB hastalarında oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-OHdG düzeyi yükselmiştir.
3. Bu sonuçlardan, total oksidan-antioksidan denge bozulmadan DNA hasarının ortaya çıktığı söylenebilir.
4. Tedavi alan hastalarda almayanlara göre DNA hasarı daha düşüktür.
5. OKB'de antidepresanlar oksidatif DNA hasarını azaltabilir.
6. Bu konuyu daha iyi açıklamak için aynı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DNA hasarına bakılarak, daha geniş hasta grubundan yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
7. 8-OHdG, OKB hastalarında tedaviye yanıtı gösterebilecek biyokimyasal bir belirteç olabilir.

## 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. Long JD Matson WR, Juhl AR, Leavitt BR, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. 8OHdG as a marker for Huntington disease progression. Neurobiology of Disease. 2012; 625-634.
10. Yokuş B, Çakir DÜ. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2002;22(5):535-43

11. Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2009; 20(2), 79-83.
12. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*. 2009; 27:120-139.
13. 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.
14. Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, (11.Basım) Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri*. 2008; 480-496.
15. 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*.
16. Sözen M: *Bilissel Açıdan Farklı Obsesyonlara Sahip Obsesif-Kompulsif Bozukluğu (OKB) Olan Hastalarda Fluoksetin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Bulguları, VAN, Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi 2010. (yayınlanmamış)*
17. 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.
18. *DSM-III: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III. American Psychiatric Association, Washington DC. 1980.*
19. *DSM-III-R: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders III-R. American Psychiatric Association, Washington DC.1987.*
20. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV, 1994). E Köroğlu (çev. ed.), dördüncü baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995.*



21. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması (1992). MO Öztürk, B Uluğ.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi, Dilek Matbaası, Sivas, 1995.
27. 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.
28. Deniz F: Manisa İl Merkezinde Obsesif Kompulsif Bozukluk Yaygınlığının ve İlişkili Etmenlerin Belirlenmesi. Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, 2005.
29. 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.
30. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, Tsakiris F, Monteiro WO. Genderdivergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry. 1991;158:260-263.

31. 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.
32. Şahin AR. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (editörler). *Psikiyatri Temel Kitabında* (2. baskı). Ankara. Hekimler Yayın Birliği, 2007:343-352.
33. Demet MM. Obsesif- kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2005;15:45-52.
34. 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.
35. Nestdat 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.
36. 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.
37. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of general psychiatry*. 1983; 40:1085-1089.
38. 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.
39. Vardar E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Genetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2000; 10:153-159.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. Grados MA, Walkup J, Walford S: Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain & development*. 2003; 25 Suppl 1:S55-61.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Karshioğlu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozuklugun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*. 2007; 10(13):13-13.
48. 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.
49. Swedo SE, Snider LA. *The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder*, Oxford, New York, Oxford University Press, 2004.
50. Bayraktar E. Obsesif -kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*. 1997; 1:25-32.
51. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2000; 47:296-304.
52. Baumgarten HG, Grozdanovic Z: Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *The British journal of psychiatry. Supplement* 1998; 35:13-20.

53. Hollander E, Kaplan A, Allen A, Cartwright C. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America*. 2000; 23:643-656.
54. 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.
55. Sasson Y, Zohar J. New developments in obsessive-compulsive disorder research: implications for clinical management. *International clinical psychopharmacology*. 1996; 11 Suppl 5:3-12
56. Lesch KP, Hoh A, Disselkamp-Tietze J, Wiesmann M, Osterheider M, Schulte HM. 5-Hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Archives of general psychiatry*. 1991; 48:540-547.
57. Zohar J. Is 5-HT<sub>1D</sub> involved in obsessive-compulsive disorder? *Eur Neuropsychol*. 1996; 6:54-55.
58. Westenberg HGM, Fienberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectrums*. 2007; 12:14-27.
59. 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.
60. Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 1998; 43:623-640.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. Freud S. Kişilik ve anal erotizm. Cinsellik Üzerine Üç Deneme, Budak S. (Çeviri Ed.), Ankara: Öteki Yayınları, 1997, 199- 209.
65. Freud S. Bir saplantı nevrozu olgusu üzerine notlar "Sıçan Adam". Olgu Öyküleri 2, Eğrilmez A. (Çev Ed.), İstanbul: Payel Yayınları,1996, 29-111.
66. Erkmen 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.
67. Köroğlu E. Anksiyete Bozuklukları, PsikoNozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2004. 325-381.
68. Judd LL. Obsessive Compulsive Neurosis in Children. Archives of general psychiatry. 1965; 12:136-143.
69. 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.
70. Tükel R. Nevrotik bir fenomen olarak yineleme kompulsiyonu. Psikanaliz Yazıları – Nevrozlar. İstanbul, Bağlam Yayınları, 2004:43-51.
71. 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.
72. Rachman S, de Silva P. Abnormal and normal obsessions. Behaviour research and therapy. 1978; 16:233-248.
73. Karamustafalıoğlu O, Karamustafalıoğlu N. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Komorbid Durumlar. Psikiyatri Dünyası. 2001;5:62-67.
74. Uğuz F, Aşkın R, Çilli AS. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Eksen I ve Eksen II Bozuklukları ile Birlikteliği. Türkiye’de Psikiyatri. 2006; 8:1-5.

75. Tamam L, Saygılı M, Ünal M. Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda diğer anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2003; 4:69-80.
76. 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.
77. Tükel R, Polat A, Özdemir O, Aksut D, Türksöy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2002; 43:204-209.
78. 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.
79. Krüger 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.
80. 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.
81. Spitzer RR, Endicott J, Robins E. *Research Diagnostic Criteria: Instrument No. 58*. New York, NY: New York State Psychiatric Institute, 1975.
82. 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.
83. Sayar K, Uğurad IK, Acar B. Obsesif-kompulsif bozuklukta fenomenoloji. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9:142-147.
84. Egrilmez A, Gülseren L, Gülseren S, Kültür S. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. *Psychopathology*. 1997; 30:106-110.
85. 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.

86. 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
87. 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
88. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Serv*. 2003; 54:1111-1118.
89. 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.
90. Pigot TA, Seay S. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int Rev Psychiatry*. 1997; 133-147.
91. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 2005; 162:228-238.
92. Lochner C, Stein DJ. Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Harvard review of psychiatry*. 2003; 11:113-132.
93. Bayraktar E. Obsesif -kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*. 1997; 1:25-32.
94. Lack CW: Obsessive-compulsive disorder: Evidence-based treatments and future directions for research. *World journal of psychiatry*. 2012; 2:86-90.
95. 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.
96. 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.

97. 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.
98. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behaviour research and therapy*. 1999; 37 Suppl 1:S29-52.
99. Salih S: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2007.
100. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004;15(1-2):91-96.
101. Çöpoğlu ÜS: Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi., Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2012.
102. 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.
103. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992; 257(5074); 1220-1224.
104. Bulut M: İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2009.
105. Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi*. 2006; 85-89.
106. Bülbül F: Şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
107. Erenel G, Erbaş D, Aricioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Medical Journal*. 1992; 3:243-250.
108. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical pharmacology*. 1995; 49:1341-1348.
109. Ermiş B: İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.



110. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F: DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009; 7(2): 61-70.
111. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS letters*. 1991; 281(1-2):9-19.
112. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free radical biology & medicine*. 2002; 32:1102-1115.
113. 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.
114. Hu CW, Chao MR, Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solid-phase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free radical biology & medicine*. 2010; 48(1):89-97.
115. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011; 35(3):676-692.
116. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2008; 111(2-3):135-144.
117. 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.
118. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology*. 2011; 9:301-312.
119. 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.

120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>. 2011 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları, Erişim tarihi 06.02.2012.
126. Guy W. Clinical global impression. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976; 218-221.
127. 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.
128. 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.
129. Karamustafalıoğlu KO, Üçışık AM, Ulusoy M. Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Bursa, Savaş Ofset* 1993; 86.
130. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004; 37:112-119.

131. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005; 38:1103-1111.
132. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005; 100:61-64.
133. Dubinina EE, Pustygina AV. Free radical processes in aging, neurodegenerative diseases and other pathological states. *Biomeditsinskaia khimiia*. 2007; 53:351-372.
134. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *The International journal of neuroscience*. 2008; 118:1025-1037.
135. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*. 1993; 49:481-493.
136. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? . *Redox Report*. 2004; 9(3):145e52.
137. Aybastı Ö: Tek Uçlu Depresyon Tanısıyla Elektrokonvulzif Tedavi Almış Hastalarda Oksidatif Metabolizma, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.
138. Kalenderoğlu A: Psikotik Özellikli Mani ve Psikotik Özellikli Olmayan Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
139. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46:186-189.
140. Kaya MC, Bez Y, Karababa IF, Emhan A, Aksoy N, Bulut M, et al. Decreased serum sulphhydryl levels as a sign of increased oxidative stress in generalized anxiety disorder. *Psychiatry investigation*. 2013; 10:281-285.
141. Guney E, Fatih Ceylan M, Tektas A, Alisik M, Ergin M, Goker Zet al. Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of affective disorders*. 2014; 156:62-66.

142. 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.
143. Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A, Mandal N, Das HN. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 33:363-366.
144. Chakraborty S, Dasgupta A, Das HN, Singh OP, Mandal AK, Mandal N. Study of oxidative stress in obsessive compulsive disorder in response to treatment with Fluoxetine. *Indian journal of clinical biochemistry*. 2009; 24:194-197.
145. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry research*. 2003; 121:109-122.
146. Che Y, Wang JF, Shao L, Young T. Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocampus of patients with major mental illness. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2010; 35:296-302.
147. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*. 2007; 41:523-529.
148. Nishioka N, Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2004; 12:167-175.
149. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosomatic medicine*. 2006; 68:1-7.
150. Cernjaja M, Derek L, Unic A, Blazev M, Fistic M, Kozaric-Kovacic D, et al. Oxidative stress markers in patients with post-traumatic stress disorder. *Collegium antropologicum*. 2011; 35:1155-1160.

151. Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH, Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2005; 73:379-384.
152. Behr GA, Moreira JC, Frey BN. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder. Oxidative medicine and cellular longevity. 2012; 2012:609421.
153. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. Psychiatry and clinical neurosciences. 2009; 63:639-645.
154. Abdel-Wahab BA, Salama RH. Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2011; 100:59-65.

## 8. EKLER

### Ek-1: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Adı Soyadı:

Dosya No:

Yaş:

Tel No:

Cinsiyet:

Adres:

Medeni durum:

Eğitim düzeyi:

Meslek:

Alkol (yıl,tür):

Madde (yıl,tür):

Sigara (yıl, adet):

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık kaç yıldır var:

Hastaneye yatış sayısı:

KGİ:

Ek psikiyatrik tanı ve süresi:

Y-BOKÖ:

Ek tıbbi bozukluk ve süresi:

Ailede psikiyatrik bozukluk (tanı ve süresi) :

Boy:

Ağırlık:

Daha önce kullandığı ilaçlar:

Şu anda kullandığı ilaçlar:

Suicid öyküsü:

## **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-5: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

### ***(Hekimin Açıklaması)***

Obsesif Kompulsif Bozukluk hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Obsesif Kompulsif Bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının etkisinin araştırılması” dır.

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, oksidatif metabolizma dengesinin OKB hastalarında bozuk olduğu tespit edilmekle beraber bununla ilgili yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Ayrıca OKB hastalarında DNA hasarının ve oksidatif stres ile DNA hasarı arasındaki olası korelasyonun gösterildiği bir çalışma yaptığımız literatür taramalarına göre tespit edilememiştir. Bizim araştırmamızın amacı obsesif kompulsif bozukluk hastalarında oksidatif stres düzeyleri ile DNA hasarı ve arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Demet Alıcı veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve DNA hasar düzeyi ölçülecektir.

***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:*** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız 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. Demet Alıcı tarafından Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniklerinde 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. Demet Alıcı'yı 0342-3606060-76366 no'lu (iş) telefonda 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 kağıdının 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:

