

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

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZ

Dr. Zeliha DEVECİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI

ŞANLIURFA 2009

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

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA
OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZ

Dr. Zeliha DEVECİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI

Bu tez Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 853 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obsesif kompulsif Bozukluk Tanım	2
2.2. Obsesif kompulsif Bozukluk Tarihçesi	2
2.3. Obsesif kompulsif Bozukluk Epidemiyolojisi	3
2.4. Obsesif kompulsif Bozukluk Klinik Belirtiler	4
2.5. Obsesif kompulsif Bozukluk Sınıflandırma	5
2.6. Obsesif kompulsif Bozukluk Klinik Şekilleri	7
2.6.1.Obsesiyonlar	7
2.6.2.Obsesiyon Formları	8
2.6.3.Kompulsiyonlar	10
2.7. Obsesif kompulsif Bozukluk Etyoloji	11
2.7.1. Kuramsal Etyoloji	11
2.7.2 Genetik Etkenler	15
2.7.3. Nöroimmünolojik Etkenler	15
2.7.4.Nörotransmitter Varsayım	16
2.7.5.Peptid Varsayım	19
2.7.6. Obsesif kompulsif Bozuklukta Beyin Görüntüleme Çalışmaları	20
2.8. Obsesif kompulsif Bozukluk Ayırıcı Tanı	21
2.9. Obsesif kompulsif Bozukluk Tedavisi	22
2.9.1. Psikofarmakolojik Tedavi Yaklaşımı	22
2.9.1.1. Benzodiazepinler	22
2.9.1.2. Antidepresanlar	22
2.9.1.3. Antipsikotik kullanımı ve Güçlendirme Tedavisi	24

2.9.2. Psikolojik Tedavi Yaklaşımları	24
2.9.2.1. Psikoanalitik Yaklaşım	24
2.9.2.2. Destekleyici Yaklaşım	24
2.9.2.3. Davranışçı Tedavi	25
2.9.3. Diğer tedavi yaklaşımları	26
2.10. Obsesif kompulsif Bozukluk ve Serbest Radikaller	26
2.11. Serbest Radikaller	27
2.11.1. Reaktif Oksijen Türleri	27
2.11.1.1. Süperoksit Radikalleri(O ₂)	28
2.11.1.2. Hidroksil Radikalleri (OH)	28
2.11.1.3. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	30
2.11.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)	30
2.11.1.5. Singlet O ₂ (O ₂)	25
2.11.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO ₂ , NO NO)	30
2.11.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları	31
2.11.3.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	32
2.11.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi	32
2.11.3.1.2. Endoplazmik Retikulum	32
2.11.3.1.3. Redoks Döngüsü	33
2.11.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması	33
2.11.3.1.5. Fagositoz	33
2.11.3.1.6. Otooksidasyon	34
2.11.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları	35
2.11.3. 2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	35
2.11.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	35
2.11.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	35
2.11.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	36
2.11.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri	37
2.11.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri	37
2.11.5. Antoksidan Savunma Sistemleri	38

2.11.5.1. Enzimatik Antioksidanlar	39
2.11.5.1.1. Süperoksit Dismutaz	39
2.11.5.1.2. Katalaz	39
2.11.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz	40
2.11.5.1.4. Glutation-S-Transferazlar	40
2.11.5.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	40
2.11.5.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	41
2.11.5.2.1. Askorbik Asit	41
2.11.5.2.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)	41
2.11.5.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)	41
2.11.5.2.4. Polifenoller	42
2.11.5.2.5. Transferin ve Laktoferrin	42
2.11.5.2.6. Seruloplazmin	42
2.11.5.2.7. Albümin	42
2.11.5.2.8. Ürik Asit	43
2.11.5.2.9. Bilirubin	43
3. MATERYAL ve YÖNTEM	44
3.1. Araştırmanın Tipi	44
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Özellikleri	44
3.3. Araştırmanın Evreni	44
3.4. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri	44
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	45
3.6. Veri Toplama Araçları	45
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	46
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	46
3.7.2. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	46
3.7.3. Oksidatif Stres İndeks (OSİ) Hesaplaması	47
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	51

6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER	72

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinin aktarımını esirgemeyen Değerli hocalarım Doç. Dr. Abdurrahman Altındağ, Doç. Dr. Medaim Yanık, Yard. Doç. Dr. Mahmut Katı, Yard. Doç. Dr. Sultan Doğan; rotasyonum boyunca engin bilgilerinden yararlandığım Prof. Dr. Yaşar Özkul, Prof. Dr. Tevfik Sabuncu, Doç. Dr. Fevziye Toros'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca manevi desteklerini her an yanımda hissettiğim Dr. Evrim Erbek, Dr. Ayşe İlknur Aral, Dr. Halil Ay, Dr. Mehmet Asoğlu, Dr. Gülben Saraçoğlu, Dr. Özlem Kütük, İlknur Çakmak ve Derya Kafar'a birlikte çalıştığım psikiyatri, çocuk ve ergen ruh sağlığı, nöroloji ve iç hastalıkları kliniklerindeki asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımıdaki destek ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Özcan Erel, Doç. Dr. Nurten Aksoy, Doç. Dr. Zeynep Şimşek, Dr. Hale Çakır, Hakim Çelik ve Abdullah Taşkın'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen Annem ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Zeliha DEVECİ

KISALTMALAR

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

TAS: Toplam Antioksidan Seviyesi

TOS: Toplam Oksidan Seviyesi

OKB: OCD: Obsesif kompulsif Bozukluk

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

İB: İkiuçlu duygudurum bozukluk

DNA: Deoksiribonükleik Asit

GSH: Glutatyon

MAO: Monoaminooksidaz

RİMA: Reversibl İnhibitör Monoaminooksidaz

SSGİ: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü

AVP: Arjinin Vazopressin

EKT: Elektrokonvulsif Tedavi

ROS: Reaktif oksijen türleri

RNS: Reaktif nitrojen türleri

HO: Hidroksil

RO: Alkoksil

ROO: Peroksil

O₂: Süperoksit

NO: Nitrik oksit

NO₂: Nitrojen dioksit

H₂O₂: Hidrojen peroksit

O₂: Singlet oksijen

O₃: Ozon

HOCl: Hipoklorid

LOOH: Lipid hidroperoksit

ONOO: Peroksinitrit

SOD: Süperoksit dismutaz

RNA: Ribonükleik asit
NOS: Nitrik oksit sentaz
GC: Guanilat siklaz
ETS: Elektron transport sistemi
XOD: Ksantin oksidaz
XDH: Ksantin dehidogenaz
HNO₃: Nitrik asid
N₂O₃: Dinitrojen trioksid
GSH-Px: Glutasyon peroksidaz
GSH-Rd: Glutasyon redüktaz
PLGSH-Px: Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz
GST: Glutation-S-Transferaz
5-HT: Serotonin
SPECT: Tek foton emisyon tomografi
SNGİ: Serotonin ve Nöradrenalin gerialım inhibitörü
Y-BOCS: Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
PTSB: Travma Sonrası Stres Bozukluk

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler	28
Tablo 2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler	34
Tablo 3. Olgu ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı	48
Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve BMI Ortalaması ve Standart Sapması (sd)	48
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanma Durumu	49
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Biyokimyasal Parametreler	49
Tablo 7. Biyokimyasal değerlerle hastalığın başlama yaşı, süresi, BMI ve YBOCS arasındaki ilişkiler	50
Tablo 8. Hasta Grubunda Sigara Kullanma Durumuna Göre Biyokimyasal Parametreler	50

ÖZET

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Obsesif kompulsif bozukluk obsesyon ve kompulsiyonlarla giden kişinin işlevselliğini bozan kronik seyirli bir hastalıktır. Patofizyoloji; genetik yatkınlık, kuramsal ve nörobiyolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülse de halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. Varılan son nokta beynin yapısal ve işlevsel bozukluğunun en önemli etken olduğu yargısıdır.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)'un patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülen serbest radikallerin önemini araştırmak için DSM- IV-TR'ye göre OKB tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda kan serum örneklerinden toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) analiz edilerek vaka kontrollü kesitsel bir çalışma deseni oluşturuldu. Değerlendirmeye dâhil edilen 75 olgu ve 75 sağlıklı kontrolden usulüne uygun olarak alınan kan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre oksidatif dengenin bozulduğu izlendi. OKB hastalarında kontrol grubuna göre TOS anlamlı derecede yüksek saptandı, OSİ değerlendirildiğinde antioksidan seviyesinin oksidatif stresi dengeleyemediği saptandı.

Biz bu çalışmada OKB patofizyolojisinde oksidatif stres mekanizmasının rol oynayabileceği ve total oksidanların OKB etyolojisinde ileride bir biyolojik marker olarak kullanılabilirliği; ancak bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, Patofizyoloji, Toplam Oksidan Seviye, Toplam Antioksidan Seviye, Oksidatif Stres İndeksi

ABSTRACT
EVALUATION OF OXIDATIVE METABOLISM IN OBSESSIVE
COMPULSIVE DISORDER PATIENTS

Obsessive compulsive disorder (OCD) is a chronic disease accompanying with obsessions and compulsions that interfere with the functionality of the person. Even though genetic susceptibility, hypothetical and neurobiologic factors are thought to be leading factors, pathophysiology of the disease is not definite yet. Recently the most important factors are believed to be the structural and functional defects of the brain.

With the aim of investigating the importance of free radicals which might have a role in the pathogenesis of obsessive compulsive disorder a cross sectional study design have been formed by DSM-IV-TR based OCD patients and healthy control group, and total antioxidant level, total oxidant level and oxidative stress index were analyzed from blood serum samples of these patients. Blood samples of 75 patients and 75 healthy controls have been analyzed in Harran University Biochemistry Laboratories in terms of total antioxidant level, total oxidant level and oxidative stress.

Oxidative balance was found to be deteriorated in OCD patients compared to control group. Compared to control group total oxidant level was significantly higher in OCD patients. In evaluation of oxidative stress index, it has been detected that antioxidant level could not balance oxidative stress.

With this study we had a conclusion that oxidative stress mechanism might have a role in OCD pathophysiology and in the future total antioxidants may be used as a biologic marker in OCD etiology but more research is needed.

Key words: Obsessive compulsive disorder, pathophysiology, total antioxidant level, total oxidant level, oxidative stress index.

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), kişinin sosyal ve mesleki işlevselliği üzerinde ciddi olumsuz etkileri olan, kronik seyirli, obsesyon ve kompulsiyonlarla karakterize bir hastalıktır. Obsesyonlar, kişide anksiyete oluşturan, inatçı, tekrarlayıcı ve rahatsız edici düşünce, imge veya dürtülerdir. Kompulsiyonlar ise bu rahatsız edici düşüncelerin oluşturduğu, kaygıyı azaltmak ya da korkulan sonuçlardan korunmak veya kaçınmak için yapılan; tekrarlayıcı davranış veya zihinsel eylemlerdir (1). Obsesif kompulsif bozukluğun tahmin edilenden daha sık karşılaşılan bir rahatsızlık olması, hastalığın başlangıç yaşıyla tedaviye erişim süreci arasında geniş bir boşluğun bulunması ve hastalıkla birlikte görülen yaygın yeti yitimi gibi nedenlerle, etkin tedavilerin geliştirilip yaygınlaştırılması büyük önem taşımaktadır (2,3). Son yıllarda OKB'un tanınması ve tedavi edilmesi yönünde büyük gelişmeler kaydedilmiş ancak bu tedavilerin hangi mekanizmalarla etkinlik gösterdiği netlik kazanmamıştır. OKB etyolojisinde genetik yatkınlık, kuramsal ve nörobiyolojik etkenler olduğu düşünülse de patofizyolojisi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır (4). Beyin biyokimyası ve metabolizması üzerindeki çalışmalardan çok önemli bilgiler elde edilmiş ve bu noktadan hareketle geliştirilen ilaçlarla belirtilerde belirgin azalma ve hastaların yaşam kalitesinde önemli faydalar sağlanmıştır. Son yıllarda şizofreni, ikiüçlü bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar ortaya çıkarılmış olup (5,6) OKB patofizyolojisinde serbest radikallerin rolünü yansıtan az sayıda çalışma vardır. Ayrıca daha önceki çalışmalar özgül bileşikler düzeyinde olup bu çalışmadaki gibi toplam bir değerlendirme bugüne değin yapılmamıştır. Biz bu çalışmada OKB patofizyolojisinde, oksidatif stres mekanizmasının rol oynayıp oynamadığını saptamayı ve total antioksidanların OKB etyolojisinde ileride bir biyolojik marker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

II . GENEL BİLGİLER

Obsesif Kompulsif Bozukluk

2.1 Tanım

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) obsesyon ve kompulsiyonlarla kendini gösteren bir anksiyete bozukluğudur. Kimi zaman irade gücüne bağlı olmadan gelip, bastırılmayan bir iç sıkıntısına yol açan, zihni başka düşüncelere ya da eylemlere çevirerek giderilmek istenen, ısrarlayıcı bir biçimde, tekrar tekrar kendini gösteren düşünceler, dürtüler ve hayaller genel olarak “obsesyon” olarak tanımlanır. Obsesyonlar istem dışı zihne giren ve endişe yaratan düşünce, duygu veya imgelerdir. Kompulsiyonlar ise bir amacı varmış gibi görünen, kişinin yapmak zorunda hissettiği motor veya mental eylemlerdir (7). Kompulsiyonlar kişinin obsesyona bir tepki olarak ya da katı kurallara uymaktan kendini alıkoyamadığı, tekrar tekrar görülen davranışları veya zihinsel hareketleridir (8). Kontaminasyon korkusu, bir kimsenin kendisine veya bir başkasına karşı saldırganca davranmasını içeren düşünceler, görüntüler veya geçmişte kimi eylemleri yapıp yapmadığı konusunda düşünülen şüpheler en sık görülen obsesyonlardır. En sık görülen kompulsiyonlar ise kişinin bir faaliyeti uygun bir biçimde tamamlayıp tamamlamadığını görebilmek için tekrar tekrar ortaya çıkan kontrol kompulsiyonu ve temizleme davranışıdır.

2.2 Tarihçe

Eski çağlarda din karşıtı ya da cinsel içerikli tekrarlayıcı düşünceleri olan insanlar kötü güçlerce ele geçirilmiş olarak kabul edilmiş ve o dönemlerde başvurulan bir yöntem olarak onu ele geçireni içinden çıkarmak amacıyla işkencenin de kullanıldığı şeytan çıkarma ayinleri düzenlenmiştir. Obsesif düşünce ve el yıkama ritüeli 17. yüzyılda Shakespeare’in yazdığı Macbeth’de ölümsüzleşmiştir. Bu oyunda sevgilisi ile birlikte eşini öldüren Lady Macbeth, ellerini tekrar tekrar yıkamasına rağmen yine de kanlı olarak algılamıştır. Obsesyonlara yönelik dini bakış açısı, zaman içinde ruhsal hastalıkların tanımlanması ve tedavi yöntemlerinin denenmeye başlanması ile birlikte tıbbi bakış açısına kaymıştır.

Obsesif ve kompulsif belirtiler psikiyatri literatürüne ilk olarak 1838 yılında Esquirol tarafından ‘zeka düzeyi normal olan bir kişinin isteği dışında bilincine ulaşan ve

emosyonel durumlarla ilgisi olmayan düşünceler' olarak tanımlanmıştır. O yıllarda bu hastalığa Fransız literatürün de 'şüphe hastalığı' adı verilmiştir. Obsesyon sözcüğü ilk kez 1860'lı yıllarda Morel tarafından kullanılmış ve nihayet Carl Frederic Westpahl, bunların hastanın isteği dışında ortaya çıkan düşünceler olduğunu söylemiştir. 1900'lü yılların başında Pierre Janet, obsesyonları "psikastenî" kavramı içinde değerlendirmiş, tekrar tekrar görülen hareketlerin davranışı normalleştirme teknikleriyle tedavi edildiğini bildirmiş, Freud ise hastalığın psikodinamik nedenleri üzerinde durmuştur. Dinamik tanımlama ile birlikte OKB tedavisi de obsesyonel belirtilerin modifiye edilmesinden çok, altta yatan iç çatışmalara yönelik uygulanmaya başlanmıştır. OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara 1980'de yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III) ile girmiştir. DSM-III-R'da (1987) ise günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar ya da kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmıştır. OKB, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin hazırladığı DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition) sınıflandırma sisteminde anksiyete bozuklukları grubunda yer almıştır (9).

2.3 Epidemiyoloji

OKB'nin 1980'li yıllara kadar nadir görülen bir bozukluk olduğu düşünülürken, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ulusal alan tarama çalışmalarında yaşam boyu yaygınlığı % 2-3; 6 aylık yaygınlığı % 1-2 olarak saptanmış ve önceki çalışmalara göre 25-60 kat daha yüksek bulunmuştur (10). Bu oranlar OKB'nin psikiyatri hastalıkları arasında fobiler, madde kötüye kullanımı ve major depresyondan sonra gelen dördüncü büyük grubu oluşturduğunu göstermektedir (11).

Dünyada bu bozukluğun % 2 oranında olması ciddi bir problemdir (12). Türk toplumunda ayaktan gelen psikiyatrik hastalar ile yapılan bir çalışmada OKB yaygınlığı % 2,63 olarak bulunmuştur (13). OKB'nin hayat boyu prevalansı genel popülasyonda % 2-3 civarındadır (14,15). Ergenlik dönemi öncesinde başlaması sık izlenmemekle birlikte ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 18, kadınlarda ise 21 civarındadır. Çocuklukta ya da ergenlikte ortaya çıkan, erken başlangıçlı OKB hastaları için daha yüksek oranda ailesel geçişten bahsedilmektedir (16). Erken başlangıçlı hastaların %70'inin erkek olduğu

bildirilmiştir (17). Ergenlik ve sonrasında başlayan OKB ise kadınlarda biraz daha fazla izlenmektedir (18). Ailesel özellikler ile ilgili bir bozukluk olarak kabul edilen OKB'nin diğer aile bireylerinde de görülme oranı %20 civarındadır. Sinsi başlangıçlı ve kronik bir seyir izleyen OKB, %10 oranında kötü gidiş göstermektedir. Nadiren kendiliğinden iyileşen (remisyon) hastalar olsa da, birçok OKB hastasının belirtilerin ortaya çıkışından sonraki 10 yıl içinde tedavi almaya başladığı belirtilmektedir (19). OKB'li hastalarda yaygın olarak ikinci bir mental hastalık da söz konusudur (12). Hayat boyu prevelans çalışmalarında OKB'li hastalar arasında major depresyona yakalanma riskinin % 67 sosyal fobiye yakalanma riskinin ise % 25 olduğu ortaya konulmuştur. OKB ile birlikte görülen diğer psikiyatrik bozukluklar arasında alkol kötüye kullanımı, özgün fobi, panik bozukluğu ve yeme bozukluğu yer almaktadır (20,21).

2.4 Klinik Belirtiler

OKB temel özellik olarak obsesiyon ve kompulsiyonlarla görülen kişiye belirgin bir şekilde sıkıntı veren bir hastalıktır (4). Kişi DSM-IV-TR tanı kriterlerini karşılamak için obsesiyon ve kompulsiyonlardan herhangi birini sergilemek zorundadır. DSM-IV-TR de obsesiyonları strese neden olan, girici ve uygunsuz olarak yaşanan inatçı düşünce, fikir, hayal ve dürtüler olarak tanımlar. Obsesyonlar anksiyeteyi provake eder ve nitekim OKB bir anksiyete bozukluğu olarak kategorize edilir. Ancak obsesyonlar gerçek yaşam sorunları ile ilgili aşırı endişelerden ayırt edilmeli ve obsesyonların bastırılması ya da inkar edilmesi için gösterilen çaba ile ilişkili olmalıdır. OKB ile ilişkili tipik obsesyonlar; kontaminasyon (örn; ellerim kirli) veya emin olamama (örn; ocağı söndürmeyi unuttum) hakkında fikirleri içerir. Kompulsiyonlar obsesyonlarla ilişkili anksiyetenin etkisini gidermek için tekrarlanan hareketler, davranışlar veya fikirler olarak tanımlanır. Kompulsiyonun temel özelliği obsesyonla ilgili anksiyeteyi azaltmasıdır. Bir çok kompulsiyon el yıkama ya da kontrol etmek gibi spesifik obsesyonlarla düşünce olarak da ortaya çıkabilir. Örneğin günah işleme obsesyonu olan bir hasta içinden sürekli dua okuyarak bu obsesyonla ilgili anksiyeteyi hafifletebilir. Obsesyon ve kompulsiyonlar belirgin strese neden olabilir, günde en az bir saat harcanır veya tanı eşliğinin üstünde olacak derecede işlev kaybına neden olur. Hastalığın en az bazı dönemlerinde derecesi farklı olmakla birlikte yetişkin

hastalar belirtilerin nedensiz olduğunun farkındadır. DSM IV-TR tanı kriterleri obsesyonların nedensiz ya da mantıksız olduğunun fark edilmediği durumlar için "hafif içgörülü" olan alt tip olarak tanımlanır (22).

2.5 Sınıflandırma

OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara 1980'de yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III) ile girmiştir (23), DSM-III-R" da (24) ise günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar ya da kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmıştır. DSM-IV-TR' de (25) ise aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

A. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar vardır:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (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 aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

1. Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulanması gereken kurallarına göre yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar (örneğin el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örneğin dua etme, sayısayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma).
2. Davranışlar yada zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya yada var olan sıkıntıyı azaltmaya yada korku yaratan olay yada 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 aşırıya 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 bozar.*

D. *Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örneğin; 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 (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.*

OKB, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı International Classification of Disease (ICD-10) ruhsal ve davranışsal bozukluklar sınıflandırmasında F-42 kodu ile yer almıştır (26). Kısaca tanı koyabilmek için belirtilerin en az iki hafta süre ile bulunması, sıkıntı verici ve gündelik etkinlikleri önleyici nitelikte olması gerekmektedir. Obsesyonel belirtilerin aşağıdaki özelliklerinin de olması gerekir:

1. Bunlar kişilerin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanır. Bu düşünceler veya hareketlerden en az birine karşı kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Kişinin artık karşı koyamadığı başka düşünce ve hareketler de bulunabilir.
2. Bu hareketi yerine getirme düşüncesi haz verici olmamalıdır.
3. Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici biçimde yineliyici olmalıdır.

ICD-10'da OKB'nin başlıca beş tipi tanımlanmıştır:

- a. F42.0: Obsesyonel düşünceler veya kurmaların (ruminasyonların) baskın olduğu tip

- b. F42.1: Kompulsif hareketlerin baskın olduğu tip
- c. F42.2: Obsesiyonel düşüncelerin ve hareketlerin birlikte bulunduğu tip
- d. F42.8: Başka obsesif ve kompulsif bozukluklar
- e. F42.9: OKB, belirlenmemiş

2.6. Obsesiyon ve Kompulsiyonların Klinik Şekilleri:

2.6.1. Obsesiyonlar:

Bulaşma obsesyonu: Çeşitli çalışmalarda en sıklıkla karşılaşılan obsesyon; bulaşma obsesyonu olup hastaların yaklaşık %45-55’inde görülmektedir (13,27,28,29). Bu obsesyon görülmez mikrop, pis, kir veya zararlı etkenlerle kişinin pisleneceği, enfekte olacağı şeklinde bir kaygı ile kendini göstermektedir. Bu obsesyona sıklıkla yıkanma, temizlenme kompulsiyonları eşlik etmektedir. Kaçınma davranışı bu hastaların temel niteliklerinden birisini oluşturmaktadır. Kirlenme kaynağı hemen herşey olabilir (toz, toprak, kir, gayta, idrar vb).

Kuşku obsesyonu: Kirlenmeden sonra en sık karşılaşılan obsesyon kuşku, emin olamama obsesyonudur (30). Temeli bir işi yapıp yapmadığından ya da tam ayarında olup olmadığından emin olamamadır. Çoğunlukla şiddet içerikli bir tehlikeyi gösterir (kapıyı kilitlememek veya ocağı açık unutmak gibi). Kişiler obsesyonel olarak birşeyi unutmuş olduklarından veya hatalı şeyler yaptıklarından kuşkulanırlar. Bunu genellikle kontrol etme kompulsiyonu izler.

Saldırganlık obsesyonu: Kişinin kendine, eşine, çocuğuna veya başkalarına zarar verme, öldürme düşünceleri, şiddet içeren korkutucu imgeler, utanılacak bir şeyi yapmaktan korkma, dikkatsizlik nedeniyle başkalarına zarar vermekten korkma ile ilgilidir. Kişiler bıçak, makas gibi sivri nesnelere, sevdikleri kişilerle yalnız kalmaktan kaçınabilirler. Bazı hastalar ise daha çok kendine zarar vermekten korkarlar ve arabaların önüne atlama, kendini pencereden atma düşünceleri şeklinde ortaya çıkabilir. OKB’ilerde saldırganlık obsesyonlarını yaygınlığı % 10-20 arasındadır (13,31).

Cinsel obsesyonlar: Ayıplanacak nitelikte kendisine veya başkalarına yönelik, yasaklanmış veya sapıklık derecesinde cinsel düşünce, dürtü ve görüntülerle ilgilidir. Bu obsesyonlar çoğunlukla çocuklarıyla ya da kendi cinsiyle ilişkiye girme şüpheleri şeklindedir ve sıklıkla

kontrol ya da yıkanma kompulsiyonları eşlik etmektedir. Hastaların yaklaşık %13-26'sında görülmektedir (13,30,3).

Dinsel obsesyon: Dini ve ahlaki değerlere (Allah'a, Peygamber'e) küfür etme, karşı gelme ve doğru/yanlış kavramları ile aşırı ilgilenmeyle ilgilidir. Dinsel obsesyonun sıklığı farklı kültürel ortamlarda değişkenlik göstermektedir. Batı ve Asya ülkelerinde % 4-10 arasında bildirilirken (32,33) dindarlığın daha yaygın olduğu Arap ve Yahudi ırkından yaşayan insanların daha fazla yaşadığı ülkelerde %40-60 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (34,35). Türk toplumunda ise sıklığı % 11-42 arasında değişmektedir (13,28).

Simetri obsesyonu: Kişinin her şeyin yerli yerinde, doğru, hatasız ve düzgün olması ihtiyacı hissetmesidir. Bazen doğaüstü düşüncelerle birlikte olabilir. Sıklıkla kontrol, sayma, törensel hareketler, sıralama, düzenleme şeklinde kompulsiyonlar ya da hareketlerde yavaşlama eşlik edebilir. Kişilerin sakal traş olmaları veya sabah hazırlanmaları saatlerce sürebilmektedir.

Somatik obsesyonlar: Kanser AIDS gibi hayatı tehdit eden, iyileştirilemez bir hastalığa yakalanma ile ilgili olabilir. Kişiler sürekli olarak sözkonusu hastalıklara yakalanma ihtimali içindedirler ve korunmak için çeşitli önlemlere başvururlar.

Biriktirme saklama obsesyonları: Kişinin kendisi için maddi ve manevi değeri olmayan eşya veya nesnelere saklama ihtiyacı hissetmesidir. Daha çok eski mektuplar, gazeteler, işe yaramaz şeyleri içermektedir. Hobiler, maddi ve manevi değeri olan eşyalar ile karıştırılmamalıdır.

Diğer obsesyonlar: Yukarıdaki obsesyon içeriklerinden başka; bilme ve hatırlama ihtiyacı, belirli şeyleri söyleme korkusu, doğru şeyleri söylememe korkusu, bir şeyleri kaybetme korkusu, uğurlu ve uğursuz sayılar, özel anlamı olan renkler vb. obsesyonlar da mevcuttur.

2.6.2. Obsesyon formları:

Obsesif kompulsif bozuklukta obsesyonların detayları üzerinde çok sayıda çalışma mevcuttur. Şu ana kadarki değerlendirmelerde obsesif belirti formlarının değişik biçimleri tanımlanmıştır:

Obsesif düşünce: En yaygın olan formu olup (36) kişi tarafından çoğunlukla saçma ve mantıksız olarak algılanan, inatçı bir biçimde tekrarlayıp sürekli zihni meşgul eden, rahatsız

edici, sıkıntı verici ve genellikle kişinin benliğine yabancı olan düşüncelerdir. Genellikle yaptığından emin olamama, temizlik, düzen, simetri, dinsel ve cinsel konularla ilişkili düşüncelerdir.

Obsesif ruminasyon: Kişinin sonu gelmez bir şekilde, sürekli belli konular üzerinde düşünmesi, basit günlük olayları bile bir sonuca varamadan, kendi içinde uzun uzadıya tartışması durumudur. Çok basit güncel olaylar için bile lehte veya aleyhte sürüp giden sonuçsuz tartışmalar yapabilirler. Kişiler geçmişteki eylemler hakkındaki suçluluk ruminasyonlarına benzer şekilde geçmişteki olaylar üzerinde dururlar. Ayrıca gelecekteki olaylarla ilgili olarak sonu gelmeyen bir şekilde bir düşünce zinciri kurarlar. Örneğin; hamile bir kadının “eğer bebeğim erkek olursa mutlaka bir akademik kariyer yapmak isteyecek ve bu da onun benden uzaktaki bir yere gitmesini gerektirecek, ancak bana dönmek isterse ben ne yaparım, çünkü eğer ben” şeklinde devam eden ve sürekli birbirini ile bağlantılı olan düşünce şeklidir (36).

Bununla birlikte ruminatif düşünceler OKB’de görülen düşüncelerden çok depresif bozukluklar ve diğer anksiyete bozuklukları ile ilişkilidir. Obsesyonlardan farklı olarak ruminasyonda obsesyonların aşırı aciliyet ve kaçınma duygusu, kompulsiyonlara neden olan zorlama hissi ve egodistonik özelliği mevcut değildir (37). Depresif ruminasyonlar üzüntü, kayıp duygusu ve pişmanlık içeren geçmiş yaşantı ve hatıraların sürekli olarak bilişsel düzeyde hatırlanmasıdır. Tamamlanmamışlık hissinin eşlik ettiği durumlar daha çok geçmişteki işlerin tatmin edici bir şekilde yapılmadığına dair pişmanlıklar ile ilişkilidir. Durumun düzeltilmesine dair bir aciliyet ve kaçınma duygusu bulunmaz.

Obsesif dürtü (impuls): Saçma veya toplumsal olarak yıkıcı, sıklıkla saldırganlık ya da cinsel konularla ilgili olan ve kişiyi sanki bazı davranışlar yapmaya zorlayan dürtülerdir (örneğin; bir kişinin zihnine mürekkep okkasından mürekkep içme veya çocuğunu boğma, ona karşı cinsel bir girişimde bulunma dürtüsünün olması gibi). Diğer obsesyonel formlara göre daha fazla hoşnutsuzluk uyandıran, daha şiddetli ve daha rahatsızlık-sıkıntı verici olarak algılanan obsesif yaşantılardır. Ayrıca obsesif dürtüler klinik açıdan daha fazla kaçınma davranışlarına yol açarlar.

Obsesif imge (imaj): Kişiyi son derece rahatsız eden canlı veya görsel yaşantıların sürekli ısrarla gözün önüne gelmesidir (örneğin kişinin çocuğu ya da anne-babası gibi yakınlarıyla

cinsel ilişkiye girdiği veya onlara zarar verdiği şeklindeki sahnelerin tekrar tekrar gözünün önüne gelmesi gibi (9).

Obsesif kuşku: Bitirilmiş bir iş veya görevin tatmin edici bir şekilde ya da eksiksiz tamamlanmadığına olan inançtır (örneğin; kapı, tüp, fiş kontrolü konusunda açık ve tam bir hatırlama olmasına rağmen, sürekli, tekrarlayan bir şekilde ‘emin miyim?, kilitledim mi?’ şeklinde ya da tamamladığını bildiği halde ‘ya tamamlamamışsam, tamamlamamış olabilir miyim?’ diye kendi kendine soru sorma gibi).

Obsesif korku: Sıklıkla kirlenme ve bulaşma gibi konularla ilişkilidir (Örneğin; ‘birinin elini sıkarsam, hastaneye gidersem, arabaya binersem mikrop kapabilir miyim?’ şeklindeki korkuları gibi) (9). Ayrıca kontrolünü kaybederek dikkatsiz bir şekilde toplumsal olarak utandırıcı bir faaliyette bulunma da sık görülmektedir.

Obsesyonların temelde görülen 3 formu (düşünceler, imgeler ve dürtüler) zihne zorla girme, kabul edilememe gibi birçok ortak özelliklere sahip olmakla birlikte aralarındaki farklılıklar özellikle psikoterapötik yaklaşımlar açısından önem arz etmektedir (38).

2.6.3. Kompulsiyonlar:

Kompulsiyonlar yoğun sıkıntı veren obsesyonların etkisini azaltmak için kişinin kendisini yapmak zorunda hissettiği, gereksiz olduğunu bilmesine rağmen yapmaktan ve tekrarlamaktan kendisini alıkoyamadığı açık davranışlar veya gizli zihinsel eylemlerdir. Bunlar katı, fakat sıklıkla ilgisiz, içsel talimatlarla yönlendirilen davranışlar olarak da ortaya çıkabilirler. Genellikle obsesyonlar etrafındaki fikirler ile uyumlu olarak yerine getirilirler. Yıkama, yıkanma, kontrol etme, dokunma, sıralama, biriktirme gibi dışarıdan fark edilebilecek açık davranışlar (açık kompulsiyonlar) şeklinde olabileceği gibi, sayma, dua etme benzeri gizli zihinsel aktiviteler (örtük kompulsiyonlar) şeklinde ortaya çıkabilir (37,38).

Gizli zihinsel aktiviteler zihinde listeleme, nötralize edici düşünce veya imgeyi akla getirme, aynı eylemi düşünce yokken tekrar gerçekleştirerek nötralize etme, belli etkinlikleri zihinden geçirme, bazı cümlecikleri içinden tekrarlama şeklinde bazen de kaçınma davranışları şeklinde ortaya çıkabilir (çizgilere basmadan yürüme, belli kelime ve sayıları söyleme gibi). Kimi zaman da kompulsiyonlar tik benzeri tekrarlayıcı törensel

davranışlar şeklinde görülür. Bu hareketlerin yapılma amacı, sıkıntı oluşturan düşüncenin uzaklaştırılması veya belli hareketlerin yapılmaması durumunda bir takım şeylerin ters gideceği ve başına kötü bir şeyler gelebileceği düşüncesinin önlenmeye çalışılmasıdır. Obsesyonları ortadan kaldırmaya yönelik bu etkisizleştirme girişimleri (nötralizasyon) kısa dönemde obsesyonları ortadan kaldırmada başarılı olabilir, ancak uzun dönemde uyum bozucudurlar (maladaptiftir). Çünkü hastanın yanlış olan inanışlarını sürdürmesine yol açarlar (39). Kısaca obsesyonlar nedeniyle oluşan olumsuz etkilerin kompulsiyonlar vasıtası ile geçici olarak azalması kişinin obsesyonlara ilişkin inanışlarının daha da kuvvetlenmesine neden olmaktadır (obsesyon → nötralizasyon → rahatlama → inanışlar kuvvetlenir). Bununla birlikte zamanla durdurulamayan kompulsiyonlar anksiyete kaynağı olurlar ve kişinin sosyal işlevleri belirgin olarak etkilenir.

Obsesyon ve kompulsiyonlar heterojen bir şekilde ortaya çıkmaktadırlar. Belirtiler zaman içinde üst üste eklenebilir ve değişebilir. Hastaların yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünde obsesyonlar ve kompulsiyonlar birlikte görüldüğü gibi kompulsiyonlar olmadan obsesyonlar tek başına da ortaya çıkabilmektedir (7). Obsesyon ve kompulsiyonlar benliğe yabancıdır (egodistoniktir); yani insanın olağan yaşantısına ve benliğine yabancı bir durum olarak algılanırlar. Kişi çoğu zaman bunlar karşısında güçlü bir direnme arzusu duyar. Obsesyon ve kompulsiyonlar ne kadar canlı ve dayanılmaz olursa olsun kişi bu durumun saçma ve gerçek dışı olduğunun farkındadır (7). Hastaların çoğu bu düşünce ya da davranışlarının gerçeğe bağdaşmadığını veya aşırı olduğunu bilirler ancak bununla birlikte zaman zaman iç görüleri değişebilir. İçgörünün düzeyi; belirtilerin saçma olduğunun tam olarak farkında olunması durumundan, kişinin korkularının gerçekliğini tam olarak kabul ettiği ve bunun sonucunda yaptığı davranışların gerekliliğini savunduğu sanrısız bir duruma kadar uzanabilir (37).

2.7. Etyoloji

2.7.1 Kuramsal Etyoloji:

Psikodinamik Yaklaşımlar: P. Janet; Kişideki psikolojik zayıflığın obsesyonların temelini oluşturduğunu ileri sürmüştür, Bunun sonucu, kişinin enerjisi gerçek düzeyine ve işlevine

ulaşmaksızın, zihinsel ve psikomotor olarak boş yere harcanacaktır. Hastalar çoğu zaman anlamsız, saçma, amaçsız ve bitip tükenmeyen seremoniler içinde boğulduğundan, istemli davranışlar, etkin düşünce ve ortama uyum gibi üst düzey düşünce özelliklerinden uzaklaşıp kendi başlarına düşünemez ve davranamaz hale gelirler. Bu düşünce ve davranış yetersizliğini içeren “negatif bozukluk” tanımı, Freud’un “pozitif bozukluk” tanımlamasıyla bütünleşmektedir. *S. Freud*; Ona göre obsesyonları ortaya çıkaran, bilinçdışı dürtülerdir. Obsesif kompulsif nevrozlu hasta Libidinal regresyonla öncelikle fallik-odipal döneme gerilemiş ve kişinin savunması bu döneme özgü fallik-odipal komplekslerle ilgili (kastrasyon) duygulara yönelmiştir. Buna örnek olarak bilinçdışı kastrasyon korkusunu yadsıma amacına yönelik zevk alınmaksızın obsedan bir şekilde yapılan özdoyumların (mastürbasyonların) yanı sıra, bir yere dokunma, vurma, beden kısımlarını kasıp bırakma gibi özdoyum seremonisi eşdeği olan davranışlar örnek olarak verilebilir. Gerileme (regresyon), zamanla anal döneme kadar inmekte ve hasta artık anal-sadistik dürtüleri bastırmaya yönelik savunmalar geliştirmektedir (izolasyon, reaksiyon formasyon, yapma-bozma gibi). OKB’deki anal döneme regresyona örnek olarak, kirletme dürtüsüne karşı savunma olarak geliştirilen aşırı temizlik uğraşları verilebilir. Bu hastaların analizinde de cinselliğin hatalı bir biçimde genitalize edildiği, hastalar için cinselliğin kirli / pis bir olay ya da fahişelik fantezilerinde izlenildiği gibi parasal bir alışveriş şeklinde algılandığı görülmektedir. Kimi hasta ise bu durumda cinsel işlev ve ilişkileri yalnızca anal bölge ya da tuvaletle ilgili olarak algılayıp, bu konuda “kirlenme, kirletme” gibi terimleri kullanmaktadır. OKB hastalarında anal sadistik regresyona karşı geliştirilen kirlenme dürtüsü karşı temizlikle, saldırganlık dürtüsüne karşı boyun eğicikle ve düzensizliğe karşı da aşırı düzenlilikle karşı konulmaya çalışılır. Kimi zaman zıt tepki geliştirme (reaksiyon formasyon) sonucunda kişide aşırı temizlik, aşırı nezaket ya da eşitlik arayışları ile telafi edici davranışlar ya da hem nezaket, hem öfke patlaması, hem cimrilik, hem aşırı harcama gibi zıt ve birbiriyle çelişen tutumlar izlenebilir. Bazı kadın hastalarda izlenen “erkeğin cinsel organına bakma ya da dokunma dürtüsü” şeklindeki obsesyonların kaynağının, aslında erkek cinsel organını tahrip etme isteğinin gizli anlatımı olabileceği öne sürülmüştür.

Obsesif kompulsif bozukluklu hastalarda sıklıkla izlenen birbirine zıt (ambivalan) tutumlar, yasak olan bir şeyi yapabilmek için baştan cezalandırılmanın göze alınması olarak açıklanmaktadır. Örneğin, kendisi için para harcayamayan bir hasta, pul koleksiyonu için milyonlar harcayabilir. Böylece kendisi için para harcamayarak kendisini cezalandırmış, ancak içgüdüsel isteği olan aşırı para harcamayı da gerçekleştirmiş olmaktadır. Böylelikle zevk ve doyumun kefareti önceden ödenmektedir. Obsesif hastadaki kurallara ve otorite figürüne aşırı saygının, aslında herhangi bir kuralın saçmalığını ortaya koymak ve kanıtlamak amacıyla gösterilmekte olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin, annenin öğrettiği bir davranış, aslında işin aciliyeti nedeniyle pratik bir şekilde ve çabuk gerçekleştirilmesi gerektiği halde, çocuk tarafından kurallara aşırı biçimde uyularak ve tüm basamaklar tek tek takip edilerek çok daha geç zamanda yapılmaktadır. Bu sayede çocuğun bir yandan anneyi geciktirirken, bir yandan da annenin ortaya koyduğu kuralların saçma olduğunu kanıtladığı ileri sürülmektedir. Obsesif düşünceler bilinçdışındaki dürtülerin türevleridir. Obsesif düşüncede dürtülerin abartılmış hali ve bunlara eşlik eden duygu orantısızlığı (izolasyon) gözlenir. Örneğin, sevdiği bir insana zarar verebileceği şeklinde obsesyonları olan bir hastada, benliğin (egonun) savunma düzenekleri bu kişinin saldırganlıkla ilgili dürtülerinden haberdar olmamasını sağlamaya yetmemiş, ancak bu orijinal dürtüler yine benliğin savunma düzenekleri aracılığıyla obsesif kompulsif biçime dönüştürülmüştür. Bu nedenle izolasyon savunma düzeneği sayesinde savaştığı dürtülerin gerçek anlamını bilmezden gelen kişi, bu duygularından söz ederken bunlara uygun duygusal tepkiler yaşamaz ve bu nedenle kişide aslında onu rahatsız eden saldırganlık dürtüsüyle ilgili yoğun sıkıntı (anksiyete) izlenmez. Fobik durumlardan da obsesif kompulsif duruma geçiş gözlenebilir. Örneğin, mikrop korkusu el yıkamaya, uykuda ölme korkusu ise uyku öncesi belirli davranışları yaptıktan sonra yatağa girme seremonilerine dönüşebilmektedir.

Kompulsiyonlar içgüdüsel güçlerle, içgüdülere karşıt güçlerin birbiri içine girmesi ve yoğunlaşmasıdır (kondansasyon). OKB hastalarında uyulması gerekli olan komutlar, alt benlikten (id) gelen dürtülere karşı olan otorite temsilcisi üst benlikten (süperego) kaynaklanmaktadır. Ancak hastalarda izlenen durum, bu üst benlik emirlerinin artık deforme olmuş biçimleridir. Örneğin, OKB hastasının içinden gelen “yikan ya da temizlen” komutu, aslında çocukluk döneminde anne-babanın beden temizliğine yönelik olağan bir

komutu iken, şimdi kirli olduğu düşünölen tüm zihinsel işlevlere ya da davranışlara karşı da savunmayı emreder hale gelmektedir. Bu nedenle hasta, kendine göre yasak ya da düşünmemesi gereken bir düşünce hissettiğinde ya da kendini cinsel olarak tatmin etme gibi bir davranışta bulunduğunda kirlendiğini düşünöüp, içinden gelen ve önüne geçemediğı bir yıkanma dürtüsü hissedecek, hatta “yıkan” komutuna itaat edip tekrar tekrar yıkanmaya başlayabilecektir.

OKB’de üst benlik (süperego) libidinal regresyon sonucunda, içgüdülere karşı daha katı ve sadistik bir duruma gelmiştir. Eğer hasta elini duvara üç kez sürmezse ailesinden birinin öleceğı tehditiyle karşılaşmaktadır. Buradaki durum, deforme edilmiş içgüdüsel dürtülerle, üstbenliğin içgüdülere yönelik tehditleri arasında yaşanan çatışmadır. Yapma-bozma (doing-undoing) savunma düzeneğinin devreye girmesiyle, bir yandan deforme olmuş içgüdüye doyum sağlanırken, diğere yandan da üstbenliğin (süperegonun) işe karışmasıyla bu doyum iptal edilmektedir. Evdeki doğalgaz musluğunu çeşitli defalar açıp-kapama davranışı gösteren bir kişi, bir yandan doğalgaz musluğunu açıp evdeki öfke duyduğı kişileri sembolik olarak zehirleyerek öfkesine doyum sağlamakta, bir yandan da musluğu kapatarak sembolik olarak bu duyguyu ortadan kaldırmaktadır.

Öğrenme Kuramları: Öğrenme kuramcıları obsesyonları hastalıklı şartlanma terimiyle açıklamaya çalışmışlardır. Bazı dış uyaranlara gelişen tepkilerdeki fiksasyonlar ve bunların yinelemeleriyle obsesif bozukluğun geliştiğini öne sürmüştür.

Klasik Koşullanma: Mowrer klasik koşullanma yoluyla anksiyetenin herhangi bir dış uyaranla eşleştirildiğı, sonrasında deneysel koşullanma yoluyla geliştirilen anksiyete giderici ritüellerle kompulsiyonların oluştuğunu, iki basamaklı öğrenme teorisi başlığı altında tanımlamıştır. Sözcük, imge ya da düşünce gibi gerçekte nötral olan uyaranların başlangıçtaki uyaranla eşleşmesi sonucunda, yüksek seviyeli şartlanmayla da anksiyete genelleşmiş olmaktadır

Varoluşçu Yaklaşım: Obsesif bir kişinin kendisine rağmen, düşünmek, hissetmek, kendisini korkutmak ve sürekli olarak da “majik” bir korkuya boyun eğmesinin zorunlu olduğu ileri sürölmüştür

2.7.2 Genetik Etkenler:

Erken dönem genetik çalışmalar, OKB’de kalıtsal bir yatkınlık görüldüğü yönünde çeşitli ipuçları vermiştir. Tek yumurta ikizlerinde OKB konkordansı % 90’lara yaklaşan yüksek oranlarda bulunurken, dizigotlarda ise bu oran % 47 olarak bildirilmiştir. Yapılan birçok çalışma obsesif kompulsif bozukluğun ailesel yönünü desteklemiştir. OKB hastalarının birinci derece akrabalarında bozukluğun görülme oranı % 35 civarında bulunmuştur. Özellikle bozukluğun 19 yaş altında başladığı hastaların birinci derece akrabalarında klinik ve subklinik OKB gelişmesi daha sıktır. Kontrol etme ile simetri puanlarının yüksek düzeyde gözleendiği OKB hastalarının akrabalarında OKB gelişme riski, düşük belirti puanı gösterenlere oranla daha yüksek bulunmuştur. Obsesyonların kompulsiyonlara oranla daha yüksek genetik geçiş gösterdiği belirtilmiştir. Katekol-0-metil transferaz (COMT) enzimi kodlanma bölgesinde görülen işlevsel polimorfizm, özellikle erkek hastalarda görülen OKB ile ilişkilendirilmiştir. OKB ile COMT lokusunun homozigotluğu arasında bir bağlantı olabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan 5-hidroksitriptamin (5-HT) 1D beta-reseptör geni ve bu genin kodlanma bölgesinde sessiz bir G-C değişikliği ile meydana gelen varyant dengesizliği ile OKB patogenezi arasındaki ilişkiden de söz edilmektedir. Dopamin reseptör geni ile yapılan çalışmada tip-4 dopamin reseptör geninde (DRD-4) belirgin varyasyonlar saptanmış ve belli 2 alel transmisyonunda azalma olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlarla OKB’de genetik varyasyonun ortaya çıkarıcı ya da koruyucu rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Nesnelere istifleme belirtileri izlenen bir alt grupta yapılan kromozom çalışmasında, 4q, 5q ve 17q bölgelerinde anlamlı alel paylaşımı gözlenmiştir.

2.7.3. Nöroimmünolojik Etkenler:

Beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının ardından hastaların % 10-30 kadarı Sydenham koreisi geliştirmekte ve bu hastaların bazılarında obsesiyonel belirtiler olmaktadır. Her iki hastalığın beyindeki yerleşimlerinin yakın olması bu iki hastalık arasında bir ilişki var mı sorusunu gündeme getirmişse de, yapılan çalışmalarda ilişki tam olarak gösterilememiştir (4).

2.7.4. Nörotransmitter Varsayımı:

2.7.4.1. Serotonin Varsayımı:

Trisiklik bir antidepresan olan klomipraminin güçlü serotonin gerialımını bloke edici etkisiyle obsesif kompulsif bozukluktaki belirtileri azalttığı klinik çalışmada ortaya konmuştur. Uzun yıllardır yapılan OKB tedavi çalışmalarında klomipramin, serotonin gerialım blokajı etkisi daha düşük amitriptilin, imipramin ve desipramin gibi antidepresanlara oranla çok daha etkili sonuçlar vermektedir. Daha sonraki yıllarda geliştirilen seçici serotonin gerialım inhibisyonu yapan ilaçların yüz güldürücü anti-OKB özelliklerinin de olduğunun gösterilmesi, obsesyon ve kompulsiyonların serotonin sistemi üzerinden geliştiği ve bu sisteme etkiye ilaçlarla etkili biçimde tedavi edilebileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Ancak serotonin gerialım inhibisyonu yapan ilaçlarla izlenen antiobsesyonel etkinin, antidepresan etkiden farklı bir düzenekle ortaya çıktığı savunulmuştur. Bu fikir, serotonin öncülü triptofanın deneysel olarak azaltılmasıyla antidepresan etkinliğin ortadan kalkmasına rağmen, antiobsesyonel etkinin devam ettiğinin gösterilmesiyle ortaya atılmıştır. Hastalara uygulanan ve güçlü serotonin gerialım blokajı yapan klomipramin tedavisiyle belirtilerin yatışmasının yanında, beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin yıkım ürünü 5-HIAA düzeyinde ve trombosit serotonin düzeylerinde izlenen azalma ile seçici serotonin reseptör agonisti olan m-klorfenilpiperazin verilmesiyle belirtilerin alevlenmesi, bu hastalıkta serotonin etkinliğindeki artışın rolünü göstermektedir. Klomipramin uygulamasının ilk haftasında belirtilerde izlenen alevlenme serotonin düzeyindeki artışla ilişkili olup, hastada meydana gelen serotonine aşırı duyarlılık durumunu göstermektedir. Tedavinin takip eden günlerinde ise postsinaptik serotonin reseptörlerinde yanıtı azaltıcı etkiyle (down regülasyon) reseptör duyarlılığı azalmakta ve bunun sonucunda ortaya çıkan serotonin etkinliğindeki düşüş, belirtilerde düzelme ile kendini göstermeye başlamaktadır.

Görüntüleme çalışmalarında prefrontal korteks ve bazal ganglionlardaki etkilenmenin gösterilmesi, bu merkezler arasında iletimi sağlayan serotonerjik reseptörlerin obsesif belirtilerin gelişimindeki rolünü düşündürmüştür. Bu konuda 5-HT1D reseptör alt tipinin OKB etiolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Obsesif belirtilerde belirgin artışa yol açan sumatriptan, bir 5-HT1D reseptör agonisidir. Kaudat çekirdekte 5-HT2A

reseptör bağlanması araştırıldığı bir çalışmada, tedavi edilmemiş OKB hastalarında 5-HT_{2A} bağlanması arttığı bulunmuş ve serotonin sayı / duyarlılığındaki bu artış durumunun (up-regülasyon), talamus ve orbito-frontal korteks ile kaudat nükleus ve globus pallidus arasındaki geribildirim (feedback) döngüsündeki bozukluğu kompanse edici olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Talamik/ hipotalamik bölge ile orta beyin ve beyin sapında serotonin taşıyıcı miktarının araştırıldığı SPECT çalışmasında, OKB'li hastalarda bu bölgelerdeki 5-HT taşıyıcısının kontrollere oranla belirgin ölçüde azaldığı, özellikle talamik ve hipotalamik bölgedeki serotonin taşıyıcısı miktarı ile OKB belirtileri arasında ters orantı bulunduğu sızedilmiştir. Diğer yandan, sitalopram tedavisi sonrası serotonin taşıyıcı değışikliklerinin araştırıldığı SPECT çalışmasında ise, tedavi sonrasında serotonin taşıyıcısı oranında %36.5' lik bir azalma olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada elde edilen bir diğer sonuç da dopamin reseptör taşıyıcısında gözlenen artıştır. Bu sonuç antidepresan tedavinin serotonin ve dopamin işlevleri arasında düzenlemeyi sağladığını göstermiş ve monoamin sistemleri arasında olası etkileşim olduğu varsayımını desteklemiştir.

2.7.4.2. Dopamin Varsayımı:

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSGI) belirgin ve etkin antiobsesyonel etki göstermeleri hastalığın temelde serotonin sistemindeki bozukluklarla geliştiğini düşündürmekte ise de, azımsanmayacak sayıda hastanın uygun doz ve süre SSGİ kullanmasına rağmen tedaviden fayda göremediğı de bir gerçektir. Klinik çalışmalar, SSGİ tedavisine eklenen antipsikotik ilaçların (örn. risperidon, ketiapin, amisülprid, pimozid vb.) obsesif ve kompulsif belirtilerde belli ölçüde azalma sağladığını göstermiştir. Bu sonuç dopaminin de OKB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Amfetamin, bromokriptin ve apomorfın gibi dopaminerjik ajanların, hayvanlara yüksek dozlarda verilmesiyle insanlardaki kompulsif belirtilere benzer "stereotipik hareket benzeri" davranışlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Dopamin taşıyıcı sisteminin mutasyonla azaltıldığı ve ekstraselüler dopamin oranının % 170 artırıldığı farelerde gözlenen stereotipik davranışlar da OKB'de biyokimyasal olarak hiperdopaminerjik bir durum varlığını göstermiştir. Son olarak D₂/D₃ reseptör agonisti olan kuinprolün sıçanlarda OKB

hastalarına benzer şekilde kompulsif belirtiler çıkarması ve bu tabloların klomipramin tedavisine yanıt vermesi, OKB’de dopaminin rolünü ve etiyolojide dopamin reseptörlerinin kronik hiperstimülasyonu varsayımını desteklemiştir.

İnsanlarda ise amfetamin tipi uyarıcılar, obsesif kompulsif bozukluğuna benzer şekilde amaçsız, karmaşık ve tekrarlayıcı hareketler ortaya çıkarabilmektedir. Kokain kullanımı da Tourette bozukluğu olan hastalarda kompulsiyonları kötüleştirir. OKB belirtilerinde dopaminin etkisi konusundaki bulgular, öncelikle bazal ganglionlarda dopaminerjik bozulmayla seyreden nörolojik hastalıklarda görülen obsesif kompulsif belirtilerin varlığıyla desteklenmektedir. OKB ile en sık ilişkilendirilen nörolojik hastalık Tourette bozukluğudur. Tourette’li hastaların % 50’ye varan oranlarda obsesif belirtiler ve kompulsiyonlara sahip olduğu bilinmektedir. OKB hastalarıyla yapılan bir çalışmada, bu hastalarda da, Tourette bozukluğunda olduğu gibi sağ bazal ganglionda dopaminerjik taşıyıcı yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir.

Obsesif kompulsif bozukluklu hastalarla yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrollere göre talamik/hipotalamik ve striatal dopamin taşıyıcısında belirgin azalma gözlenmiştir. Sitalopram tedavisi sonrasında ise dopamin taşıyıcısı düzeyinde % 40 oranında artış gözlemlendiği belirtilmiştir. OKB tedavisinde SSGI ilaçların yanı sıra, dopamin reseptör blokajı yapan antipsikotik ilaçların da eklenmesi, hastalığın şiddetinde azalmaya neden olmaktadır. Ancak, daha yüksek antipsikotik dozlarında OKB belirtilerinde kötüleşme olduğunu belirten birçok çalışma bulunmaktadır. Bunun sebebi tam olarak açıklanamamakla birlikte, bu tür antipsikotik ilaçların düşük dozlarında daha çok serotonin blokajı, yüksek dozlarında ise ağırlıklı dopamin-2 reseptör blokajı yapıcı etkilerinin, serotonin ve dopamin arasındaki mevcut işlevsel dengeyi bozarak OKB belirtilerinde artışa yol açtığı düşünülmektedir.

2.7.4.3. Glutamat Varsayımı:

Obsesif kompulsif bozukluğu olanlarla yapılan beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde, OKB nörobiyolojisinde kaudat çekirdeğin önemli bir merkez olarak etkinliği görülmektedir. Prefrontal korteks, kaudat çekirdeğe glutamaterjik efferentler göndermekte ve bazal ganglionda çok sayıda glutamaterjik akson sonlanması

bulunmaktadır. Glutamat bir yandan kaudat bölgesinde serotonin üzerine inhibitör etki gösterirken, aynı zamanda serotonerjik nöronların da glutamat sistemi üzerinde düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir.

OKB’de glutamat disfonksiyonunun hastalığın nörobiyolojisinde rol oynayabildiğini gösteren birçok çalışma bulunmakta ve hiperglutamaterjik bir durumun söz konusu olduğu kabul edilmektedir. Obsesif kompulsif bozuklukta bazı beyin bölgelerinde SSGİ antidepressan ilaçlarla tedavi sonrasında düzelen glukoz metabolizmasındaki artış, glutamaterjik hiperaktivitenin azalmasıyla ilişkilendirilmektedir. Beyin omurilik sıvısında glutamat düzeyi araştırıldığında, obsesif kompulsif bozukluklu hasta grubunda, yaş, cinsiyet ve hastalık süresinden etkilenmeksizin, glutamat düzeyinin sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir.

2.7.5. Peptid Varsayımı :

Vasopressin: Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisine yönelik çalışmalarda belli bazı peptid yapılı maddelerin de etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Diabetes insipidus bozukluğu bulunan hastalarda santral arjinin vazopressin (AVP) seviyelerinin artmasına paralel olarak, obsesif ve kompulsif belirtilerde de artış izlenmesi, OKB etiyolojisinde AVP’nin de rolü olabileceğini düşündürmüştür. OKB’li hastaların beyin omurilik sıvısında da vazopressin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu peptid yapılı maddenin, hayvanlarda bellek ve öğrenmede etkili olduğu; yüksek AVP seviyelerinin hayvanlarda, insanlardaki kompulsif ritüellere benzer tekrarlayıcı hareketleri artırdığı gözlenmiştir. Antiobsesyonele tedaviyle hayvanlarda kompulsiyon benzeri hareketlerdeki iyileşmenin vazopressindeki azalmayla paralellik gösterdiği bildirilmiştir.

Oksitosin: Bellek üzerindeki etkileri nedeniyle amnestik nöropeptid olarak adlandırılan, peptid yapılı bir hormon olan oksitosin regülasyonundaki bozukluğun, OKB’deki kontrol kompulsiyonlarıyla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Hamilelik ve sonrasında ortaya çıkan obsesif belirtiler, aynı dönemde düzeyi yükselen oksitosin ile bağlantılandırılmıştır. BOS çalışmalarındaki kimi sonuçlar ise OKB hastalarındaki yüksek oksitosin seviyelerinden bahsetmektedir.

Somatostatin: Diğer bir peptid yapılı hormon olan somatostatin de OKB etiyolojisi ile ilişkilendirilmektedir. Obsesif kompulsif bozuklukta BOS'ta somatostatin seviyelerinin artığından bahsedilen çalışmalar bulunmaktadır (9).

2.7.6. OKB'de beyin görüntüleme çalışmaları:

Son yıllarda gelişen beyin görüntüleme teknikleri OKB'de pek çok noktaya açıklık getirmiştir. Bunlara göre orbitofrontal korteks, kaudat çekirdek ve talamusun işlevlerinde farklılıklar bulunmuştur. OKB hastalarının pozitron emisyonel tomografi çalışmalarında metabolizma ve kan akımında frontal lob, bazal ganglia ve singulumlarında artmış aktivite gözlenmiştir. Bu alanlar kortikostriyal yolaklar ve anksiyete bozukluklarının ana noktası olan amigdala ile bağlantılıdır. İlginç olan, yapılan ilaç tedavileri ile bu bozukluklar geri dönmektedir. Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezonans çalışmalarında da, OKB hastalarının iki taraflı küçük kaudatları olduğu gösterilmiştir (4).

2.8. Ayırıcı tanı:

Panik bozukluk: Panik bozukluğu hastaları, kimi zaman obsesif düşünceler şeklinde, hastalanabilecekleri konusunda düşünsel aşırı uğraşlar gösterebilmektedir. Buna ek olarak sağlık durumlarını kompulsif bir biçimde kontrol etme davranışı da sergilenebilmektedir. Panik bozukluğunda hastanın korkusu, panik ataklarıyla sınırlanan ve kişinin hissettiği bedensel değişimlerle ilgili yaşadığı bir duygudur. OKB'de ise korku objesi bedensel olmayıp, kirlenme ve hastalanma gibi bilişsel düzeydedir.

Major depresyon: Obsesif ruminasyonlarla (ölüme ve intihara ilişkin) giden majör depresif bozukluk ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Depresyonla ilgili obsesif düşünceler, hastalık tedavi edilip depresyon ortadan kalktığına kaybolmaktadır.

Psikotik bozukluklar: Psikotik belirtilerin varlığında bu durumun komorbid bağımsız bir psikotik bozukluğa mı yoksa içgörüsü az OKB'ye mi bağlı olduğunun ayırımı yapmak, verilecek ek tedavi ve hastalığın prognozunun kötü olacağına bilinmesi açısından önemlidir. İçgörü azlığı şeklinde görülen tek psikotik belirtili OKB hastasında ise, tedaviye daha iyi bir yanıt öngörülebilecektir.

Şizofreni: Özellikle gençlik döneminde başlayan şizofrenide obsesif kompulsif belirtiler sık izlenmektedir. Kimi durumlarda hastalar öncelikle OKB tanısı alabilmektedir. Bazı hastalarda ise OKB'nin seyri yıkım belirtileri, sosyal ve mesleki işlevsellikte azalmayla gitmekte ve nevrotik bir bozukluktan çok şizofreniye benzeyebilmektedir. OKB'de obsesyonların içeriği ya da kompulsiyonlar çok garip ya da tuhaf olduğunda bu durumu şizofreniden ayırmak güçleşebilmektedir. Burada, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bulgu, OKB'de içeriğin ne kadar garip olursa olsun kişinin kendi düşüncesi olması, şizofrenide ise düşüncelerin sanrı halinde olması ve dış güçlere yüklenmekte olmasıdır.

Diğer psikiyatrik bozukluklar: Ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken diğer bozukluklar beden dismorfik bozukluğu (fiziksel kusur bulunduğu şeklindeki obsesyonlarla seyreden), özgül ya da sosyal fobi, agorafobi, sanrısız bozukluk (somatik obsesyonların gözlemlendiği), travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif spektrum bozuklukları olan hipokondriyazis, trikotillomani, anoreksiya nervoza, şizo-obsesif bozukluk ve çocuklarda tik bozukluğu ile otizmdir.

2.9 Tedavi:

OKB uzun dönem süregiden, çoğunlukla kronik seyirli, belirtilerinin katı biçimde sabit kaldığı ya da zaman içinde farklılaşmalar gösterdiği, çeşitli alt bozukluk grupları spektrumuna sahip bir bozukluktur. Bozukluğun bütün bu belirti, seyir ve prognoz farklılıkları göstermesi, tedavi açısından da çoğu hasta için farklı seçenekler gerekebileceği sonucunu doğurmaktadır. Ağır seyirli ve kronik gidiş gösteren birçok bozukluk gibi OKB'de de, olası etiyoloji göz önüne alınarak, çok çeşitli tedavi seçenekleri denenmektedir; ancak, bugüne kadar bu çok etkenli bozukluğun kesin ve net tedavisi açıklığa kavuşmuş gözükmemektedir. OKB tedavisinde farmakoterapi, bilişsel-davranışçı terapi ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde yapılan tedavilerin, belirtileri azaltmada eşit etkinliğe sahip olduğu görüşüdür.

2.9.1. Psikofarmakolojik tedavi yaklaşımlar

2.9.1.1. Benzodiazepinler:

Uzun süre kullanımdaki bağımlılık yapıcı potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle OKB tedavisinde sınırlı kullanılmaktadır. OKB tedavisinde benzodiazepin (klonazepam) ve diğer farmakolojik ajanların karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışma, klomipramin ve klonazepamın bozukluğun belirtilerini iyileştirici etkinliğinin eşit olduğunu göstermiştir. Ancak çalışma sonuçları klonazepamın 3 haftada tepe yapan iyileştirici etkisine karşılık, klomipraminin daha fazla denekte gözlenen iyileştirici etkisinin 6 haftada bile devam ettiğini göstermektedir. Klonazepam grubunda yan etkilerinden dolayı tedaviyi bırakma oranı da daha yüksektir. Aynı çalışmada, klonidin OKB tedavisinde etkisiz bulunurken, difenhidramin ise 6 haftalık izlemde bazı ölçeklerde, belirti azalması açısından, klonazepamı eşit bulunmuştur. Bugün için, benzodiazepinlerin OKB tedavisinde tek ilaç olarak kullanımları faydalı ve yeterli görülmemektedir.

2.9.1.2 Antidepresanlar:

Erken dönem farmakolojik çalışmalar, serotonin gerialımını güçlü olarak bloke eden ilaçların antiobsesyonel etkisini ortaya koymuştur. Bu bulgu, serotonerjik sisteme etkiyen yeni ilaçların da kısa ve uzun dönem yararlı sonuçlarının gözlenmesiyle desteklenmiş ve bugün için serotonerjik sisteme etkiyen ilaçlar OKB tedavisinde ilk sırayı almıştır.

Trisiklik antidepresanlar: OKB tedavisinde klomipraminin etkinliği gösteren ilk plasebo kontrollü çalışmalar 1980 yılında gerçekleştirilmiş ve bu bulgu zaman içinde pek çok çalışmayla da desteklenmiştir. Takip eden yıllarda, OKB’da da ilacın etkisi kanıtlanmıştır. Bir trisiklik antidepresan olan klomipraminin OKB’de kullanımını kısıtlayan tek nokta, ilacın antikolinerjik, antihistaminerjik, anti-alfa adrenerjik yan etkileri ve epileptik nöbet eşiğini düşürmesi etkisidir. Serotonerjik etkisi düşük dezipramin, amitriptilin, imipramin ve klorjilin gibi diğer trisiklik ve tetrasiklik ilaçlarla karşılaştırmalı çalışmaları, klomipraminin OKB tedavisindeki yeri sağlamlaştırılmıştır. Klomipramin (Anafranil®) OKB tedavisinde 50 mg/gün dozdan başlayarak 150-250 mg/gün dozlarda, imipramin (Tofranil®) ise 150-300 mg/gün dozlarda kullanılmaktadır.

SSGI’lar: Seçici serotonin gerialım inhibitörlerinin (SSGI) geliştirilmesinden sonra yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, bu ilaç grubunun da OKB tedavisinde plaseboya üstün

olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan ilaçlar ve dozları: Fluoksetin (Prozac®) 20-60 mg/gün, sitalopram (Cipram®) 20-60 mg/gün ve 5-sitalopram (Ciprallex®) 10-20 mg/gün, sertralin (Lustral®) 50-200 mg/gün gibi dozlarda, fluvoksamin (Faverin®) ortalama 100-300 mg/gün, paroksetin (Seroxat®) 20-50 mg/gün dozlarda etkin olarak kullanılmaktadır. Klomipramin ve SSGI ilaçların antiobsesyoneel etkileri benzer şekilde, 2-6 hafta arasında başlamakta ve 12 haftaya kadar bu etki artışı devam etmektedir. Bu nedenle ilaçlar orta-yüksek dozda kullanılmalı ve yanıt için bir süre beklemesi gerektiği hastaya açıklanmalıdır. SSGI kullanrında artan ilaç dozlarıyla, antiobsesyoneel etkinlikte de artış gözlenirse de, sonuç analizlerde bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır. Klomipramin ve SSGI'lar arasında yapılan etkinlik karşılaştırmalarının meta analizleri ise temel anlamda bu iki grup ilaç arasında, OKB tedavisi yönünden ilaç etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük gösterememektedir. SSRI'ların yan etki açısından klomipramine kullanım kolaylığı ve tedavi uyumu konularında bir üstünlük sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak SSRI tedavisi alırken, yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların da bulunduğu unutulmamalıdır.

SNGI'lar: Son yıllarda bir serotonin ve noradrenalin gerilim blokörü olan ve farmakodinamik profil olarak klomipramine benzeyen venlafaksin (Efexor®) de tedavi alanına girmiştir. Bu ilaç, klinik etkinlik olarak klomipramin gibi trisiklik antidepresanlara ve paroksetin gibi SSRI grubu ilaçlara eşdeğer özellik göstermektedir. Venlafaksin, OKB tedavisinde depresyondaki kullanımına benzer dozlarda (ortalama 75-150 mg/gün ve azami doz 375 mg/gün olmak üzere) kullanılmaktadır. Ancak, ilacın kardiyovasküler sorunu olan hastalarda yüksek dozlarda (rneğin 225 mg/gün ve üstü dozlar gibi) kullanılmasının tansiyon arteriyeli artırma olasılığı bulunduğundan, yüksek dozda tansiyon kontrolü yapılarak verilmesi ve özellikle yaşlı ve kardiyovasküler sorunu olan kişilerde tansiyon ve ekokardiografi takibi uygun olacaktır.

MAO inhibitörleri: İproniazid ilk kez 1959 yılında Joel tarafından 6 OKB hastasında denenmiş ve etkili olduğu belirtilmiştir. Klomipramine yanıt vermeyen 17 hastada, tranilsiprominle obsesif kompulsif belirtilerde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeden bahsetmiştir.

2.9.1.3 Antipsikotik kullanımı ve güçlendirme tedavileri:

Serotonin gerialım inhibitörlerin, OKB tedavisinde ilk seçenek olmasa da, hastalarda % 50'ye yakın oranda monoterapiye yetersiz yanıt alındığı bilinmektedir. Antipsikotik ilaçlar, OKB tedavisinde sık kullanılmamakla birlikte, özellikle obsesyonların ağır ve içgörünün az olduğu dirençli OKB hastalarında, güçlendirme tedavisinde kullanılmaktadır. Dirençli OKB durumunda, klinik kullanım olarak en yüz güldürücü tedavi, güçlü bir serotonin gerialım inhibitörüne düşük dozda antipsikotik ilaç eklenmesi olarak gözükmemektedir. Literatürde özellikle haloperidol, pimozid ve risperidonla yapılmış birçok güçlendirme çalışması bulunmakta ve bunların sonuçları genelde OKB belirtilerinde iyileşmenin artması olarak gözlenmektedir. Risperidonun iyileştirici etkisi, serotonin sonlanmalarındaki dopaminerjik reseptörlere ve alfa-2 adreno reseptörlere olan antagonistik etkilerine bağlanmaktadır. Ketiapin, olanzapin, amisülprid ile aripiprazol ve ziprasidon gibi yeni nesil antipsikotik ilaçlarla yapılan son dönem çalışmalar, OKB belirtilerini iyileştirme açısından bu moleküllerin de etkili olabildiğini göstermektedir. OKB'de yanıtızlık ve dirençli belirti durumunda, güçlendirme tedavisi olarak eklenen antipsikotik ilaçların yanı sıra, tedaviye lityum, triptotan, fenfluramin ve buspiron eklenerek de araştırmalar yapılmıştır. Yalnız bazı hastalarda bazı belirtilerde hafif iyileşme artışından bahsedilmektedir.

2.9.2. Psikolojik Tedavi Yaklaşımları

2.9.2.1. Psikoanalitik yaklaşım:

OKB'nin dinamiklerini son derece iyi olarak açıklamakta, ancak psikoanalitik psikoterapi tedavide faydalı gözükmemektedir.

2.9.2.2. Destekleyici psikoterapiler:

Bu yaklaşım bozukluğun tüm aşamalarında (belirti azalması, kısıtlılığın engellenmesi, iyileşme inancı vb.) uygun ve etkin bir ek tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bilişsel tedavi: Psikolojik yaklaşımlı tedaviler içinde bugün için OKB tedavisinde net olarak gösterilebilen yöntem bilişsel-davranışçı tedavidir. Bilişsel tedavide

amaç yanlış bilişlere odaklanarak, bozukluğu oluşturan düşünceler, duygular ve bunlarla birlikte davranışlarda da farklılıklar yaratmaktadır. Bozuk bilişlerin değerlendirilmesi ve abartılı sorumluluk duygularında yoğunlaştığı bildirilmektedir. OKB’de bilişsel terapi davranışçı tedavi teknikleriyle beraber uygulandığında çok daha iyi sonuçlar vermektedir. Davranışçı tedavinin amacı, öğrenme ilkelerinin davranıştaki bozuklukların tedavisine uygulanması ve sonuçta olumsuz-olumlu davranış yer değişiminin sağlanmasıdır.

2.9.2.3. Davranışçı tedavi:

Gerçek yaşamda yüzleştirme (in vivo exposure) ve tepki engelleme (response prevention) tekniği; Hastayı, sıkıntı yaratan ve kaçınmayı ortaya çıkaran durumlarla aşamalı bir şekilde yüzleştirirken, aynı zamanda eşlik eden kompulsiyonları da engellemeye yönelik bir tekniktir.

Düşüncenin Durdurulması Tekniği; Temel ilke hastayı rahatsız eden düşüncelerin, öncelikle hastanın bedensel gevşemesinin (rahat oturma, düzenli nefes alma, kas gevşetme vb.) sağlanmasından sonra, hasta tarafından hayali olarak göz önüne getirilmesi ve bunu yaptığı anda terapistin işaret etmesinin ardından, terapistin parmak şıklatma, faradi akımı verme gibi bir uyarı ile dur komutu vermesidir.

Paradoxal Intension; Amaç hastada korku uyandıran durumların abartılarak üstüne gidilmesidir. Korku yaratan düşünce, daha da ağırlaşan ve kötüleşen olaylara yol açıyor olarak düşünülmekte ve sonuçta esas düşünce önemini kaybedebilmektedir.

Hayali Yüzleştirme Tekniği (imaginary exposure); Günlük yaşamda yüzleşme olasılığının zor ya da hemen hemen imkansız olduğu obsesyonlara uygulanan bir tekniktir. Hastanın obsesyonları ile ilgili kötü sonuç senaryoları terapist tarafından belirlendikten sonra 15-60 dakika süreyle hastanın kaygıyı azaltacak düşünce ve kompulsiyon geliştirmesine izin verilmeyerek, hastanın obsesyonunu yaşamaması istenir. Sonrasında ise belirlenen kötü sonuç sahneleri terapist tarafından, yumuşak ve ciddi bir ses tonuyla hastaya iletilerek, bu sahneleri hayali olarak kafasında canlandırması istenir.

Obsesif Düşüncelerin Sözel Hale Getirilmesi; Bu yaklaşımla, obsesyonlar hasta tarafından sözel olarak tekrarlanır, sonuçta kaygının azalması amaçlanır.

2.9.3. Diğer tedavi yaklaşımları:

Cerrahi girişimler; Kombine tedavi ve güçlendirici tedavilerin uygun süre ve dozlarda uygulanmasına rağmen OKB belirtilerinin şiddetle devam ettiği hastalarda düşünülebilir. Bugün, dirençli OKB'nin cerrahi tedavisinde, anterior singulotomi, subkaudat traktotomi (ve ikisinin birlikte yapıldığı limbik lökotomi) ve anterior kapsulotomi teknikleri uygulanmaktadır.

Derin beyin uyarımı (Stimulasyonu); Çoklu ilaç ve psikoterapiyi de içeren, tedaviye dirençli OKB olgularında denenmektedir. Cerrahi girişim aracılığıyla, genellikle bazal ganglion ve talamusa uygulanan ve pille işleyen bir düzendir. Derin stimülasyonun internal kapsülün ön boynuzuna uygulandığı çalışmalarda, 3 aylık bir sürede obsesif belirtilerde anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Elektrokonvülsif tedavi; OKB'de az araştırmanın yapıldığı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte etkin gözükmemektedir (9).

2.10. Obsesif kompulsif bozukluk ve serbest radikaller:

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili birçok merkezde çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılmış olan araştırmaların sonuçlarında; şizofreni, otistik bozukluk, İB, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu ve bazılarında ise tedavi ile düzeldiği görülmüştür (6,40,41,42,43). Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (44). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin,

OKB'de de bu araştırmaların sonuçlarına göre psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik dzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır.

2.11. Serbest Radikaller

Bilindiği gibi atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momentli dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R,R) (44,45).

2.11.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS):

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O₂) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir. Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir. Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdaki kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu zellikleri ile reaktif oksijen partikülleri radikaller ve radikal olmayanlar olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (46,47). (Tablo 1).

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (OH)	Singlet Oksijen (O ₂)
Alkoksil (RO)	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Peroksil (ROO)	Ozon (O ₃)
Superoksit (O ₂)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂)	Peroksinitrit (ONOO)

2.11.1.1. Süperoksit Radikalleri (O₂):

Süperoksit radikalleri (O₂), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu, elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve ortamdaki oksijen değişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi tepkimeleri başlatabilir (48). Bunların en önemlilerinden birisi Haber-Weiss tepkimesidir. Burada O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça tepkimesel olan OH radikallerini oluşturmaktadırlar. Üretilen bu OH radikalleri oldukça tepkimesel olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (49). O₂ radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten tepkimelerde veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon tepkimesi ile H₂O₂ ve oksijen üretirler. Dismutasyon tepkimesi kendiliğinden (spontan olarak) meydana gelmekte ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir.

2.11.1.2. Hidroksil Radikalleri (OH):

Hidroksil radikali (OH), biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından soğurulur (absorblanır) ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur.

Sonuçta iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H) ve diğeri ise hidroksil radikalidir (OH). Hidrojen peroksitin (H₂O₂) Fe⁺² veya Cu⁺² ile reaksiyona girmesiyle de OH oluşmaktadır. H₂O₂ toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde bu oluşan OH olduğu düşünülmektedir. Bu tepkime ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş ve günümüzde de “Fenton tepkimesi” olarak bilinmektedir. OH radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücresel moleküllerle tepkimeye girebilmektedirler. OH DNA da bulunan deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu oluşan ürünlerin bazılarının mutajenik oldukları görülmüştür. Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA’da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Örneğin; timine katılarak timinradikalini oluşturur ve bu radikal oksijenle tepkimeye girerek son derece reaktif olan timin peroksil-radikaline dönüşmektedir. Bu gibi bir dizi tepkimeye katılabilen OH DNA’nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (48,49). OH DNA’nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedir. Sonuçta oluşan sülfür radikalleri ilginç kimyasal özelliklere sahiptir. Sülfür radikalleri, O₂ ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluşturur. RSO₂ ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar. OH’ın sebep olduğu en iyi bilinen biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH membran fosfolipidlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden –C atomunun birinden H atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir Bu tepkime sonunda membranda -C -radikali kalır. Bu -C –radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikaller tepkimesel ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır. Böylece OH radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi zar işlevini bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehytler, zar proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve zara bağlı bazı enzimleri ve almaçları etkisizleştirirler (47,50,51).

2.11.1.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂):

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O₂) hidrojenle yaptığı tepkimeye “dismutasyon tepkimesi” adı verilir ve dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (47,52).

2.11.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl):

Hipoklorik asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O₂) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O₂'in oluştururlar ve daha sonra dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HCl'i meydana getirirler.

2.11.1.5. Singlet O₂:

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal tepkimelerini başlattıklarından serbest radikal sınıfına dâhil edilmiştir. Singlet O₂, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalının dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile tepkimesi sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça olduğu tespit edilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri (ROO), alkoksil radikalleri (RO) karbon merkezli radikaller (R) veya tiol radikalleri (RS) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar tepkimeye girerek yeni serbest radikaller üretirler (53).

2.11.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO₂, NO⁺, NO⁻) (RNS):

Lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir (54). Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücre salgılayan ürünüdür (55,56).

Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda zehirli (toksik) değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (74). NO bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (57). Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NOS'ın birçok izoformu tanımlanmıştır. NO'nun yarı ömrü 10–20 saniyedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Sentezlenen NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S nitrozilasyona uğratarak protein ve almaç işlevlerini de değiştirir. NO, Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO, akonitaz enzimine mRNA bağlanmasını artırır ve enzimin etkinliğini düşürür. NO metabolize olurken moleküler oksijen ile bağlanıp nitrojen dioksidi (NO₂) oluşturur. OH radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, peroksinitrit de tirozin gibi fenolik aminoasitleri nitrolayarak toksik nitro-türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır. Sonuç olarak NO, endotel hücre işlev bozukluğu ve buna bağlı ateroskleroz, hipertansiyon, şizofreni, ikiüçlü bozukluk ve Diyabetes Mellitus gibi bazı önemli hastalıklarda rol oynayabilmektedir.

2.11.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları:

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve indirgenme tepkimeleri sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar.

Sitokrom P450, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stres yapan iskemi, travma ve zehirlenme gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (53,58). Serbest radikal oluşturan kaynaklar içkaynaklı ve dışkaynaklı olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.11.3.1. Endojen (İçkaynaklı) Serbest Radikal Üretim Kaynakları:

Normal olarak metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

2.11.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Taşıma Sistemi:

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron taşıma sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (59).

2.11.3.1.2. Endoplazmik Retikulum:

Endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 moleküller oksijeni kullanarak birçok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturur. Bu tepkime monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz tepkimesi olarak adlandırılır. Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile tepkimeye girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için tepkimesel ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak zehir etkisi (toksikite) gösterebilirler (60).

2.11.3.1.3. Redoks Döngüsü:

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal tepkimelerle olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini oluştururlar (61). Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri hücre içi ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en tepkimesel olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin oluştuğu Fenton tepkimesinde katalitik rol oynar (48).

2.11.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması:

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi öncülü araşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında araşidonik asidin salınımına yol açar. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksitlenmesi prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksitlenmesi ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur. Araşidonik asit oksitlenmesi başlatılmış bir serbest radikal tepkimesidir. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz etkinliği daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipid peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder. Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden bu esnada tepkimesel ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek zehir etkisi (toksisite) gösterirler.

2.11.3.1.5. Fagositoz:

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmaları. Aktive fagositler hücre içi radikal oluşumuna neden olurlar (Tablo 2). Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar.

Tablo 2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler.

Fagositik Hücreler	Reaktif Oksidanlar
Trombositler	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH.
Nötrofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl
Eozinofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl,
Makrofajlar	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl, NO

Kan monositleri, doku makrofajları (Kupfer hücreleri, alveol makrofajları) gibi fagositik hücreler ve nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler immunojenik veya özel bir uyararla uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Tepkimesinde oksijen oluşumunun yanı sıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosit edilmiş, patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanı sıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit birlikteliği myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal etkinlik gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutojenik etki oluşturabilirler (62).

2.11.3.1.6. Otooksidasyon:

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak dengeli (stabil) değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok otookside olurlar. Kolayca otookside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli elemanlarıdır (63,64). Bunlar arasında, hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipidleri sayılabilir. Bütün otooksidasyonlar sırasında serbest radikal ara türleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece otooksidasyonlar vücudun radikal kaynaklarına katkıda bulunurlar.

2.11.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları:

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı birçok tepkimede oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu meydana gelebilir. Glikojen oksidaz, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidaz gibi enzimler bunlardan bazılarıdır. Üzerinde en çok çalışılan enzim ksantin oksidaz (XOD) aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve bu şekilde dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim elektronlarını moleküler oksijene değil NAD'ye verir ve süperoksit anyon radikali oluşturmaz. Fakat XOD sülfidril oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formunda oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak H₂O₂ ve O₂ oluşturmaktadır (65).

2.11.3.2. Ekzojen (Dışkaynaklı) Serbest Radikal Üretim Kaynakları:

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, kanserojen maddeler ve tarım ve böcek ilaçları en önemli dış kaynaklı serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (66).

2.11.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri:

2.11.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri:

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (59,67). Lipid peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipid peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (68). Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH'dan yeniden bir hidrojen

atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir tepkimesi oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (68,69). Birçok olayda bu şekilde oluşan lipid peroksiti RO ve OH verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile tepkimeye girerek yeni zincir tepkimelerini başlatacak olan R radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (69). Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir bileşenidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal zarların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve hücre içi sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler doğrudan toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon tepkimeleriyle enzimleri etkisizleştirebilirler (62,69,70).

2.11.4.2.Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri:

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır.

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2) Proteinlerin fragmantasyonu,
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları (71).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü aminoasitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin işlevlerinin bozulmasına neden olabilirler (72). Serbest radikaller etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal işlevlerini yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli

oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O₂ veya H₂O₂ ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (73).

2.11.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri:

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (72). İltihabi eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden hücre dışı sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar. Gözün vitöz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (73).

2.11.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri:

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca tepkimeye girer. Hidrojen peroksit ise zarlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre işlev bozukluğuna hatta ölümüne yol açar. ROS ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (74). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan iç kaynaklı reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon tepkimeleridir. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO₂), peroksinitrit (ONOO), dinitrojen trioksit (N₂O₃) ve nitrik asit (HNO₃) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon tepkimeleri ile mutajenik etkinlik gösterirler. Farklı ROS farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar (73,74). Örneğin O₂ ve H₂O₂ hiçbir zaman bazlarla tepkimeye girmezken OH radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı tepkimesel ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır. (75). Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (76,77). Hidroksil radikali pürin bazları ile C4, C5 ve C8 pozisyonlarından tepkimeye girerek sırasıyla C4-OH-, C5-OH-, ve C8-OH-pürin radikallerini oluşmaktadır (75). C4-OH-ve C5-OH-pürin radikalleri dehidrasyona uğrayarak okside pürin radikallerini oluştururlar. C8-OH-pürin radikallerinin bir elektronlarının oksidasyonu ve bir elektronlarının redüksiyonu ile sırasıyla 8-hidroksipürinler (7,8-dihidroksi-8-oxo-pürinler) ve formamidopirimidinler oluşur (77). İndirgeyici ajanlar

formamidopirimidinlerin oluşumunu arttırırken 8-OHpirimidinlerin oluşması için oksijenli ortam uygun görülmektedir. 8-OH-guanin çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarlarının ölçülmesinde hasar indeksi olarak ölçülmektedir. Çoğu zaman 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dGua) nükleoziti şeklinde ölçülmektedir (78). Hidroksil radikali fraksiyonunun DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır (66). Şeker radikalleri birçok farklı tepkimeyle meydana gelmektedir. Oksijensiz sistemlerde C4' merkezli radikaller parçalanmaya uğrarlar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. C1 merkezli radikallerin oksitlenmesi ile şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurlar. Oksijenli sistemlerde karbon merkezli şeker radikaline moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşmaktadır. Şeker peroksil radikallerinin en karakteristik özelliği karbon-karbon bağı kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C5' merkezli peroksil radikali oksil radikaline dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest kalmasına yol açmaktadır (79). DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir. Baz ve şeker radikallerinin tepkimeleri; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagezise, kanserogenezise ve yaşlanmaya yol açmaktadır (80).

2.12. Antoksidan Savunma Sistemleri:

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (81).

2.12.1. Enzimatik Antioksidanlar:

2.12.1.1. Süperoksit Dismutaz:

SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler. SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O₂'nin dismutasyonu ile H₂O₂ çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H₂O₂ çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (81,82).

2.12.1.2. Katalaz:

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (83). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz zarlarda yüksek miktarda bulunmaktadır (84). H₂O₂ oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle veya H₂O₂ oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır (63).

2.12.1.3. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak H₂O₂ 'nin indirgenmesini katalizler (81). Fosfolipid hidroperoksid glutatyon peroksidaz da (PLGSH-Px) molekül ağırlığı 20.000 dalton olan, monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar. Hidroperoksidlerin indirgenmesi ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazın katalizlediği tepkime ile tekrar GSH'a dönüşür. GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli işlevleri vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.

2.12.1.4. Glutation-S-Transferazlar (GST):

GST'lar antioksidan aktivitelere ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal işlevlere de sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri tepkimeye göre sınıflandırılmaktaydılar (aril transferaz, alkil transferaz, epoksit transferaz, aralkil transferaz ve alken transferaz gibi). Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutasyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir savunma düzeneği oluştururlar. Homodimerik veya heterodimerik enzimler olan GST'ların, araştırılan tüm canlı türlerinde bulunması bunların hayati öneminin göstergesidir. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda işleve sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutasyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir. Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler (85).

2.12.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz:

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki tepkimeyle süperoksidi detoksifiye eden enzimdir. Bu tepkime, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir tepkimedir ve bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksid üretimi çoğu zaman bu enzimin

kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

2.12.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:

2.12.2.1. Askorbik Asit:

C vitamini, suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin yeniden üretiminde görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur. C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan tepkimesel bakterisidal moleküllerin antibakteriyel etkisini sağlayan hücre içi konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir. C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton tepkimesinde ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (69).

2.12.2.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi):

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce doğrudan onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (69,85).

2.12.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol):

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı zar lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma zar fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir

doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (61). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır. Oluşan serbest α - tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol kolay reversibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (86). Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi zarlarında etkileri belirgindir (69,87).

2.12.2.4. Polifenoller:

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

2.12.2.5. Transferin ve Laktoferrin:

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss tepkimelerine katılımını durdurur veya yavaşlatır.

2.12.2.6. Seruloplazmin:

Plazma antioksidan etkinliğinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile tepkimeye de girer.

2.12.2.7. Albümin:

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlar da (40–60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton tepkimesine katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest çözeltiliye kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli

olmayan, albumine ait bir tepkime örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

2.12.2.8. Ürik Asit:

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

2.12.2.9. Bilirubin:

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı kuruma görevine sahiptir.

III. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi:

Bu araştırma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Genel Psikiyatri Poliklinik Birimine başvuran OKB tanısı almış hastalarda ve kontrol gurubu arasındaki total oksidan ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri:

Şanlıurfa, Araştırma kapsamına Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Psikiyatri Poliklinik Birimine müracaat eden OKB tanısı almış hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni:

Araştırmanın evrenini, Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Psikiyatri Poliklinik Birimine 01.01.2007- 31.06.2008 tarihleri arasında müracaat eden araştırmanın içleme ve dışlama ölçütlerine uyan 75 hasta ve 75 kontrol'den ibaret 2 grup oluşturmuştur.

3.4. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri:

Araştırmanın dâhil etme ölçütleri; DSM IV-TR'e göre OKB tanısı konulmuş olan hastalar, 15 yaşından büyük olmak, nörolojik hastalığının olmaması, Mental retarde olmamak, Kronik metabolik ve sistemik hastalığının olmaması, Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı veya öyküsü olmayan kontrol grubundan oluşmakta idi.

Araştırmanın dışlama ölçütleri; Obsesif kompulsif bozukluk özelliği olan ve ek tıbbi hastalığı; hipertansiyon, diyabet, diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı ve alkol, madde bağımlılığı hikâyesi olanlar, çalışmamız kesitsel nitelikte olduğu için ölçüklerin uygulanması, demografik verilerin alınması ya da kan alımı sırasında çalışmaya katılmaktan vazgeçen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi:

Genel Psikiyatri Polikliniğine 01.01.2007- 31.06.2008 tarihleri arasında muayene için gelen OKB tanısı almış 75 hasta dahil edildi. Hasta bilgi formunda kayıtlarla incelendi; hastaların Anksiyete Bozuklukları Birimi İzlem Formu'ndaki; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kilo, boy, genetik yatkınlık olup olmadığı gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmedikleri not edildi. Bu olgulara hastalık tanısı ve şiddetini belirlemek amacıyla Hastalara Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği (Y-BOCS) uygulandı. Ölçekte 10 Skoru ve üzeri olanlar hastalar kabul edilip serum örnekleri alındı. Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 75 hastane personelinden oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet, kilo, boy, gibi sosyodemografik değişkenleri ile sigara içip içmedikleri not edildi. Çalışma için etik kurulun oluru alındı. Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş olur alındı. Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 4000 rpm de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan plazmalar Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) çalışılmak üzere -80oC'de saklandı. Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında serumlarda TAS ile TOS ölçülüp Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

3.6. Veri Toplama Araçları:

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Hasta İzlem Formu; Bu birimde her hastaya rutin olarak izlem ve yan etki ölçekleri ile sosyodemografik veriler, boy, kilo, sigara kullanıp kullanmadığı ve laboratuvar verilerinin kaydedildiği Hasta İzlem Formu uygulanmaktadır. Hastalara ilişkin veriler bu araçla taranak kaydedilmiştir.

Yale-Brown Obsesyon Kompülsiyon Ölçeği (Y-BOCS); Y-BOCS, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik İndeksini (efficacy index) değerlendiren 10 maddeli bir ölçektir. Hastalıkta OKB tanı ölçütlerini dolduran hastalar çalışmaya kabul edildi.

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 (88).

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ çözülerek hazırlanır.

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

İlke: Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksihidrojen 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.

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü:

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. (89)

Reaktifler:

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 μ M Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

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

İlke: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (89).

3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması:

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

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi:

Veri girişi ve analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 istatistik programı kullanılarak yapılmış ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bağımlı değişken olarak kullanılan biyokimyasal parametre değerlerinin normal dağılıma uygun olması ve her bir gruptaki kişi sayısının 75 olması nedeniyle parametrik analiz yöntemleri kullanılmıştır. İki bağımsız grupta ortalamalar arasındaki farkı karşılaştırmada t testi, 3 ve daha fazla sayıdaki grubun ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi ve gruplanmış değişkenler arasındaki farkı karşılaştırmada ki-kare yöntemi kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen ya da sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamada pearson korelasyon katsayıları kullanılmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza 75 hasta, 75 gönüllü sağlıklı kişilerden oluşan toplam 150 kişi dahil edilmiştir. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0.05$), (Tablo 3).

Tablo 3. Olgu ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Hasta		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	24	55.8	19	44.2	43	28.7
Kadın	51	47.7	56	52.3	107	71.3
Toplam	75	50.0	75	50.0	150	100.0

$X^2 = 0.815$ $p = 0.235$

Çalışma gruplarına katılanların yaş ortalaması anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). Ancak hasta grubun BMI ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 4)

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve BMI Ortalaması ve Standart Sapması (sd):

	Hasta	Kontrol
	Ortalama (Sd)	Ortalama (Sd)
Yaş	31.9 (8.8)	29.6 (6.7)
BMI	26.8 (5.2)	24.5 (3.9)

$Yaş; t=1.785; p=0.076$ $BMI; t=3.034; p=0.003$

Olguların yaklaşık %54'ü, kontrol grubunun ise yaklaşık %46'sı sigara kullanmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanma durumu anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). (Tablo 5)

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanma Durumu

Sigara	Hasta		Kontrol		Toplam	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Kullanmıyor	47	(48.0)	51	(52.0)	98	(65.3)
Kullanıyor	28	(53.8)	24	(46.2)	52	(37.7)
Toplam	75	(50.0)	75	(50.0)	150	(100.0)

$X^2 = 0.477$ $p = 0.302$

Hasta grubunun hastalıkla ilişkili özellikleri incelendiğinde; hastalığın başlangıç yaşı ortalaması 24.6 (± 8.2) yıl, ortalama hastalık süresi 7.4 yıl (± 6.0)'dır. Hastaların halen %78.7'si ilaç kullanmaktadır. Hastaların %48'i ailesinde benzer hastalık olduğunu bildirmiştir. Hastaların %14.7'sinin hastalığı hafif, %42.7'sinin orta ve %42.7'sinin şiddetliydi.

Hasta ve kontrol grubunda biyokimyasal parametrelere bakıldı ve birbirleriyle karşılaştırıldı. TAS ortalaması kontrol grubunda, TOS ve OSİ hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 6)

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Biyokimyasal Parametreler

	Hasta		Kontrol		t;p
	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	
Total antioksidan seviye (TAS)	.67	.16	1.1	.36	$t = -9.16$ $P = 0.001$
Total oksidan seviye (TOS)	11.0	5.9	7.8	2.7	$t = 4.26$ $P = 0.001$
Oksidatif stres indeksi (OSİ)	1.7	.89	.79	.38	$t = 8.23$ $P = 0.001$

Oksidatif stres indeksi hastanın yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı ilerledikçe yükselmektedir. Hastalığın başlangıç yaşı ile TOS arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bir başka ifadeyle hastalığın başlangıç yaşı ilerledikçe TOS değeri de yükselmektedir ($p<0.05$). Hastanın ilaç kullanma durumu ile parametreler arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş ve anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo.7)

Tablo 7: Biyokimyasal değerlerle hastalığın başlama yaşı, süresi, BMI ve YBOCS arasındaki ilişkiler

	YBOCS		Yaş		BMI		Hastalığın başlama yaşı		Hastalığın süresi	
	R	p	r	p	R	p	R	p	r	P
Total antioksidan seviye	-.006	.957	-.119	.307	-.182	.118	-.051	.663	-.117	.317
Total oksidan seviye	.013	.913	.204	.079	.014	.903	.293	.011	-.107	.362
Oksidatif stres indeksi	.028	.811	.227	.051	.079	.502	.284	.014	-.053	.649

Hasta grubun sigara kullanma durumuna göre biyokimyasal parametrelerden TAS, TOS OSİ lerde anlamlı bir fark yoktu. ($p>0.05$). (Tablo 8)

Tablo 8: Hasta Grubunda Sigara Kullanma Durumuna Göre Biyokimyasal Parametreler

	Sigara Kullanmayan		Sigara Kullanan	
	Ortalama	(sd)	Ortalama	(sd)
Total antioksidan seviye(TAS)	.67	.16	.66	.17
Total oksidan seviye(TOS)	10.4	5.9	12.0	6.1
Oksidatif stres indeksi (OSİ)	1.6	.88	1.9	.89

V. TARTIŞMA

Hastaların sosyodemografik verileri incelendiğinde; 75 kişilik hasta grubunda daha fazla kadın cinsiyet görülmesine rağmen (18), cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu çalışmada kadın cinsiyetin daha fazla görülmesi nedeniyle genel yazın (literatür) bilgisinden farklılık göstermemektedir. OKB ciddi oranda kronikleşme göstermektedir (12). Çalışmamızda hastalığın gidişatına bakıldığında hastaların ciddi oranda kronikleşme göstermiş olması literatür bilgisi ile uyumlu görülmektedir. Yapılmış çalışmalarda kronik psikiyatrik hastalıklarda hastaların vücut kitle indeksi (BMİ) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmaktadır.(90,91). Bizim çalışmamızda da OKB’li hastalarda BMİ literatür bilgisi ile uyumlu olarak yüksek bulunmuştur.

OKB’un patofizyolojisi; temelinde genetik yatkınlık, kuramsal ve nörobiyolojik etkenler olduğu düşünülse de halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. Varılan son nokta beynin yapısal ve işlevsel bozukluğunun en önemli etken olduğu yargısıdır. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi bozuklukları insan dokuları üzerinde patolojik bir etkiye sahip olup bundan dolayı çeşitli hastalıkların gelişiminde önemli faktörler olarak gözlenmektedir (92,93). Biz de bu çalışmamızda OKB’da oksidatif metabolizmanın etkili olabileceği varsayımından yola çıkarak OKB’li hastalarda yeni bir yöntem olan ve Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemle güçlü serbest radikallere (TOS) karşı vücudun total antioksidan kapasitesini(TAS) ölçen bir metod ile (88) OSİ hesaplaması yoluyla literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızın ilk bulgusu hastalarda kontrol grubuna göre TOS düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olmasıdır. Psikiyatrik hastalıklarda oksidanların arttığına gösteren pek çok veri bulunmaktadır. Etyolojide genetik ve biyolojik nedenlerin büyük bir rol aldığı düşünülen otistik bozukluk hastaları üzerinde yapılmış iki farklı çalışmada bir oksidan olan nitrik oksit (NO) yüksek tespit edilmiştir (43,94). Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite Bozukluğunda oksidanlarla ilgili yapılmış çalışmalarda da NO’nun ve malondialdehit (MDA) yüksek olduğu bulunmuştur (95,96). Bununla birlikte Taş ve arkadaşlarının (97), yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada NO’nun düşük olduğu izlenmiştir. Şizofreni hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada NO ve

adrenomedüllin düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (98). Şizofreni hastalarında yapılmış başka çalışmalarda da NO, NO metaboliti olan nitrit, MDA, ksantin oksidaz ve nitrik oksit seviyelerinde artma, süperoksit dizmutaz aktivitesinde ve GSH düzeyinde azalma saptanmıştır (99,100,101,102). Buckman ve arkadaşları kronik şizofreni hastalarının kanında glutatyon peroksidaz aktivitesi açısından kontrol grubuna göre fark bulamamışlardır. Ancak şizofreni grubunda, GPx aktivitesi ile negatif şizofreni belirtileri arasında negatif bir korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (103). Atipik antipsikotik ile tedavi edilen şizofreni hastalarında serum MDA ve SOD düzeylerinde artma saptanırken askorbik asit düzeyinde azalma saptanmıştır (103). Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada, şizofreni ve şizofrenik belirtilerin baskın olduğu şizoaffektif olgularda MDA düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada E vitamini, şizofren hastalarında düşük, diğerlerinde normal bulunurken, C vitamininin şizofrenlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (104). Şizofreni hastalarının bazı beyin bölgelerinde dopamin artışının hastalığın pozitif belirtilerinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (105). Dopamin metabolizması sonucu açığa çıkan nörotoksik serbest radikallerin bu bölgelerde hücre ölümüne yol açtığı ve bazı hastalarda hastalığın ilerleyen süreçlerinde pozitif belirtilerin gerileyip yerini negatif belirtilere bırakmasının bu bölgelerde oluşan hücre hasarlarına bağlı olduğu iddia edilmiştir (106). Atipik ve tipik antipsikotik kullanan hastaları karşılaştıran bir çalışmada şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre GSHPx ve SOD düzeyinde azalma saptanırken, MDA düzeyinde artma saptanmış olup hastalarda atipik ve tipik antipsikotik kullanma açısından fark bulunmamıştır (107). İkiüçlü bozukluklarda yapılan çalışmalarda remisyon ve duygudurum belirtilerinin olduğu dönemlerde bir oksidan olan NO yüksek olduğu ve oksidatif stresin arttığı görülmüştür (6,108,109,110). Başka bir çalışmada ikiüçlü bozukluğun depresif hecmesinde NO'nun arttığı tedavi ile de normaleştiği saptanmış olup ayrıca yapılan başka bir çalışmada major depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir (111). Benzer bir çalışmayı da depreyonlu hastalar üzerinde Herken ve arkadaşları yapmış ve sonuçta NO'in anlamlı olarak yüksek olduğu ve antidepresan tedavi ile düştüğü saptanmıştır (42). Başka bir çalışmada da ikiüçlü duygudurum bozukluğunda oksidanlarla ilgili manik hecmedeki

hastalarda kontrol grubuna kıyasla yüksek NO seviyeleri saptanmıştır (112). Yine İB I manik hecme hastaları üzerinde yapılmış bir başka çalışmada da yüksek NO seviyeleri saptanmıştır. Bu çalışmada arginin NO yolağının İB patogenezinde rol alabileceğine işaret edilmektedir (113). Major depresyonlu hastalarda yapılan çalışmalardan birinde oksidan seviyesinin göstergesi olan toplam peroksit düzeyi düşük saptanmışken diğer bir çalışmada ise NO ve MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (114,115). Major depresif bozukluklu bir hasta grubunda yapılan diğer bir çalışmada plazmada SOD, MDA ve askorbik asit düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Sitalopram ve fluoksetinle tedavi edilen aynı hasta grubunda, tedaviden sonra SOD, MDA, askorbik asit düzeyinde azalma saptanmış olup, sitalopramla olan düzelleme fluoksetine oranla daha fazla tesbit edilmiştir (116). Panik bozukluğu olan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NO seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyede saptanmıştır. Bu çalışmada bulunan yüksek NO seviyesi antidepressan tedavi ile anlamlı olarak düşmüştür (117). PTSSB’da yapılan bir çalışmada da lipit peroksidasyonunun arttığı ve bu serbest radikallerin artışı ile hastalık arasında bağlantı olabileceğini saptamışlardır (118). Tezcan ve arkadaşlarının PTSSB yaptıkları bir araştırmada serbest radikallerle hastalık arasında bir ilişki saptamamışlardır (119). Sosyal Fobili hastalarda yapılan bir çalışmada MDA yüksek antioksidan seviyelerinin düşük olduğunu ve Sitalopram tedavisi ile bu bulguların tersine döndüğünü saptamışlardır (120). OKB ile yapılan çalışmalarda Ersan ve ark. OKB da lipit peroksidasyon ürünlerinde artış ve antioksidan değişiklikleri saptamışlardır (121). Selek ve arkadaşları OKB’li hastalar ile kontrol grubu arasında yapmış oldukları çalışmada da diğer çalışmaların aksine hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS’un azaldığı, TAS’ın arttığını saptamışlardır. Bunun da rebound fenomeni ya da hastalığın kronikleştiği ile açıklamışlardır (122). Bir başka çalışmada da OKB’da MDA ve antioksidan seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (44). Atmaca ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada OKB hastalarda kan NO seviyelerinin yüksek olduğu izlenmiştir (123). Başka bir çalışmada da OKB ile periferik kan akımındaki oksidatif stres markırları arasında korelasyon saptanmıştır (124).

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı; psikiyatrik bozukluğun

mu oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, OKB’de oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi ve bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi gibi veriler oksidanların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği fikrini desteklemektedir. Örneğin, Sosyal Fobi’li hastalarda yapılan bir çalışmada MDA’nın yüksek; antioksidan seviyelerinin düşük olması ve sitalopram tedavisi ile bu bulguların tersine dönmesi (120), panik bozukluklu hastalarda antidepresan tedavi ile oksidanların düşmesi (117) ve ikiçülu bozuklukta remisyon döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi ve bu hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi (6,111,125) gibi veriler oksidanların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın ikinci bulgusu OKB daki artmış TAS düzeyleridir. Literatür verileri incelendiğinde antioksidanlar ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok yayın bulunmaktadır. antioksidan seviyeleri ile tedavi süreci ve hastalığın seyri arasında ilişkiler saptanmıştır (126). Diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalarda özgül antioksidanlarla ilgili farklı veriler saptanmıştır. Örneğin, şizofrenide SOD’un ilaçsız dönemde arttığı, tedaviyle SOD’un düştüğü; ikiçülu bozukluk depresif hecmde SOD’un azalmış olduğu tedaviyle artsa bile normalleşmediği izlenmiş ve TAS’ın Remisyon dönemindeki artmışlığını yazarlar, reaktif bir artış olarak yorumlamışlardır. İkiçülu bozukluk remisyon döneminde TAS markırlarından SOD’un artmış olduğu bildirilmiştir (6,41,127,128). Reddy ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptıkları çalışmada kronik şizofreni vakalarında artmış SOD ve azalmış katalaz (CAT) düzeyleri tespit edilmiştir (129,130). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada SOD’un azaldığı görülmüştür (95). Panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk hastaları üzerinde yapılmış iki çalışmada SOD kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (44,111). Nitekim oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda da gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda TOS artması ve buna karşın TAS’ da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif artışın olması bu hastaların oksidatif stres altında olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızın üçüncü bulgusu OKB’li olgularda artmış OSİ’dir. Yöntemler bölümünde değinildiği gibi OSİ, TOS’un TAS’a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve

oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (131). OSİ ile oksidatif metabolizmanın antioksidan-oksidan her iki bacağına da değerlendirebilir, antioksidanların oksidanları karşılama durumlarını görebiliriz. Kontrollere göre OKB hastalarda OSİ artışı, OKB'li olgularda karşı dengeleyici antioksidan artışına rağmen, sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu göstermektedir. Karşılıklı TAS artışı metabolizma dengesini sağlayamamaktadır. OKB'de açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Nitekim Yanık ve arkadaşları major depresyonda benzer biyokimyasal desenli bir çalışmada antioksidan ve oksidanları azalmış bulurken, OSİ'nin hastalarda arttığını göstermişlerdir (132). Başka iki çalışmada da İkiüçlü duygudurum bozukluğunda da oksidatif stresin arttığı görülmüştür (110,109).

Bu çalışmada OKB hastalarında da kontrol grubuna göre OSİ değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup önceki oksidatif stres çalışmalarıyla örtüşmektedir (122,44). Oksidatif stresin bizim çalışmamızda dahil bütün hastalarda artması, OKB 'deki özgül oksidatif dengesizliğe işaret edebilir. Başlangıçta oksidanlarda giderek bir artış olmakta, karşı dengeleyici antioksidan artışları oksidatif düzeni sağlayamamaktadır. Sonuçta oksidatif strese bağlı olarak değişik hücre yapışları ve işlevsel bileşikler bozulabilmektedir (133,134). OSİ ilgili diğer bulgularımız, OSİ artışının herhangi bir klinik değerlendirme ölçeği skoruyla ilişkili bulunmamış olmasıdır. İstatistiksel analiz sonuçları, bu öngörüye doğrular niteliktedir. Buna bakılarak hastalık şiddetiyle OSİ arasında bir ilişki bulunmadığı, daha çok hastalığın varlığı veya yokluğuyla ilişkili olduğu belirtilebilir. TOS ve OSİ'nin hasta grubunda hastalığın süresi ile ilişkili bulunması hastaların yaşının ilerlemesi ile oksidatif sistemde başlayan bir bozulmaya işaret etmektedir. Bu araştırmada da oksidanların artmış olması oksidatif dengenin uzun dönemde oksidanlar lehine kaydığına işaret edebilir.

Bu çalışmada obsesif kompulsif bozuklukta açık bir oksidatif stresin söz konusu olduğu izlenmiştir. Beynin oksidatif strese duyarlı bir organ olduğu göz önünde bulundurulursa, ortaya çıkan oksidatif dengesizlik hastalığa zemin hazırlamış olabilir (135). Nitekim beynin oksidatif strese duyarlılığı ve diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (112). Oksidan seviyelerinde artma hücre içi yapışları ve

işlevsel bileşiklerin hasarına yol açabilmektedir (5). Şizofreni ve depresyon patofizyolojisinde serbest radikal aracılı nöronal hasarın rolünü gösteren çok sayıda çalışma vardır (126,136,115). Bunların üzerinde en fazla durulanı DNA hasarıdır. Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili bulunduğu dair çalışmalar vardır (110). OKB’de artmış oksidanlar DNA hasarına yol açarak bozukluğa zemin hazırlıyor olabilir. Ancak OKB ’de DNA hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz gösterilmemiştir. Şizofrenide vurgulanan dopaminle ilişkili hipoteze göre OKB’in patofizyolojisinde Dopamin sisteminde rol oynadığı üzerinde kanıtlar artmaktadır (137,138). Dopamin özellikle oksidatif stres halinde otooksidasyona duyarlıdır (5). Serbest radikallerin memeli hücrelerinde katalamin metabolizmasında dopaminergic sinir hücre sonlanmalarında anormal sinir iletimine neden olabileceği (139) ve aynı zamanda serotoninin beyinin bağlanma bölgelerinde bu nörotransmitterin azalmasına neden olduğu üzerinde kanıtlar artmaktadır (140). Artmış oksidanlar OKB’de dopaminin yapısını, işlevselliğini bozarak ve serotonin seviyelerini azaltarak hastalığa zemin hazırlıyor olabilir. OKB ile artmış ortabeyin nörotransmisyonu arasında bir ilişki gösterilmiştir. Ek olarak Risperidon ve Ketiapin gibi atipik antipsikotiklere dirençli OKB vakalarında SSGİ yanıtı arttırabilmektedir. Bu da OKB hastalarında dopamin sistem aktivitesinin artışına işaret etmektedir (141,142). Önceki veriler ışığında oksidan artışının OKB’a yol açmış olabileceği söylenebilir. Bunun için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Çalışmanın sınırlılıkları hastaların ilaç kullanıyor olması, ilaçların oksidatif denge üzerine etkilerinin göz ardı edilmiş olması, hastaların bir kısmının sigara kullanıyor olması, sigara kullanımının ölçülen ve hesaplanan değerler açısından bir farklılığa rastlanmamış olması, çalışmamızın kısıtlayıcı özelliğidir.

Psikiyatrik bozuklukların tanısı genelde öykü, ruhsal durumun muayenesi, hasta yakınlarından/çevresinden alınan bilgiler ve tanı koydurucu psikometrik değerlendirmelerle konulmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ve diğer biyokimyasal tetkikler ancak yardımcı tanı yöntemleri olarak kabul edilmiştir. Psikiyatrik tanı yöntemleri yeterli bir tutarlılıkta olsa bile laboratuvar tetkikiyle veya görüntüleme yöntemleriyle bir psikiyatrik bozukluğun tanısını koymak için araştırmalar devam etmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk, diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, öykü ve hekimin değerlendirmeleri sonucu teşhis

edilebilmektedir. Sonuç olarak, OKB'ta oksidatif denge TOS yönünde bozulmuştur. TOS ve OSI'nin OKB'la ilişkisini destekleyecek ek çalışmalar ışığında TOS ve OSI ileriki yıllarda OKB'ta tanısal amaçlı kullanımına ilişkin bir yargıya varılmıştır.

VI. SONUÇ

Kliniğimizde yapılan bu çalışmanın neticesinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. OKB’da toplam oksidan seviyesi artmıştır.
2. OKB’da toplam antioksidan seviyesi de cevap olarak (reaktif olarak) artmıştır.
3. OKB’da oksidatif stres artmıştır ve bu hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
4. OKB’a olguların ilaç kullanıp kullanmaması TAS, TOS, OSİ değerlerini anlamlı düzeyde etkilememiştir.
5. OSİ ve TOS artışı hastalarda yaş ile ilişkilidir ve hastaların yaşı arttıkça oksidatif stresin artmasına yahut bedenin artan yaşla birlikte oksidatif stresle baş etme güçlüğüne işaret etmektedir.
6. OKB’da muhtemelen hastalığın ilk dönemlerinde oksidan artışı olmakta ve ilerleyen dönemlerde ortaya çıkan antioksidan artışı, oksidan-antioksidan dengesini sağlayamamakta ve denge oksidanlar lehine bozulmaktadır

KAYNAKLAR

- 1) DSM-IV: Diagnostic and statistical Manuel of mental disorders IV. American Psychiatric Association, Washington DC. 1994.
- 2) Clark, D. A.Cognitive behavior therapy for obsession and compulsion: new applications and emerging trends. *Journal of Contemporary Psychotherapy* 2000; 30 (2): 129–147.
- 3) Foa E.B, Liebowitz M.R, Kozak M.L, Davies S, Campeas R, Franklin M.E, Huppert J.D, Kjernisted K, Rowan V, Schmidt A. B, Simpson H. B, Randomized placebo–controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine and their combination in the treatment of obsessive–compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2005; 162: 151–161.
- 4) Işık E, Taner E, Işık U. Güncel Klinik Psikiyatri Ankara Golden Print Matbaası. 2008; 180- 181.
- 5) Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*. 2004; 18: 377-90
- 6) Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolarpatients: impact of past episodes. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2006; 7: 51- 5.
- 7) Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri Benjamin J. Sadock, M.D. Virginia A. Sadock, M.D Çeviri; 2.baskı Güneş kitabevi 2005; 227.
- 8) Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması elkitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı, (DSM-IV-TR) (çeviren E Köroğlu). Ankara; Hekimler Yayın Birliği, 2001:55-58.
- 9) Işık E., Işık Y.T., Çocuk, Ergen ve Erişkinlerde Anksiyete Bozuklukları İstanbul Golden Print Matbaası. 2006; 240-241, 251-265, 270-278
- 10) Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45: 1094- 1099. 113
- 11) Crino, R. D. Andrews, C. Obsessive–compulsive disorder and Axis I comorbidity. *Journal of Anxiety Disorders*. 2005; 51:63

- 12) Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1992; 15: 743- 758.
- 13) Eğrilmez A, Gölseren L, Gölseren S, Kltr S. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. *Psychopathology.* 1997; 30: 106-110
- 14) Crino, R.D. Andrews, C., Obsessive–compulsive disorder and Axis I comorbidity. *Journal of Anxiety Disorders.* 2004; 61: 85,
- 15) Karakas S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nropsikolojik Testler için Arastırma ve Gelistirme alışmaları Ankara: Dizayn Ofset.2004
- 16) Pauls DL, Alsobrook JP 2nd, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry.* 1995; 152 (1): 76-84.
- 17) Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL ve ark.. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: a double blind crossover comparison. *Archives of General Psychiatry.* 1989; 46: 1088-1092.
- 18) Foa EB, Kozak MJ, Amir N, Gershuny B, Molnar C, DSM IV Field Trial Implicit and explicit memory in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 1997; 11: 119-129.
- 19) Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology, clinical features and genetict of obsessive compulsive disorder. İ: *Understanding Obsessive-Compulsive Behaviour.* Jenike MA, Asberg M (eds.) New York: Hogrefe & Huber, 1991: 17-23.
- 20) Crino, R.D. Andrews, C., Obsessive–compulsive disorder and Axis I comorbidity. *Journal of Anxiety Disorders.* 1996; 10: 37–46.
- 21) Ozcan, M. Uguz, F. ve Cilli, A.S. (). The prevalence of generalized anxiety disorder and comorbidity among psychiatric outpatients. *Turk Psikiyatri Dergisi* 2006; 276-285.
- 22) Kaplan&Sadock’s *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 8. baskı 2007 Benjamin J. Sadock, M.D, Virginia A. Sadock, M.D eviri 2.baskı Gneş kitabevi 2007; 1773.
- 23) DSM-III: Diagnostoc and statistical manual of mental disorders III. American Psychiatric Association, Washington DC. 1980.

- 24) DSM-III-R: Diagnostoc and statistical manual of mental disorders III-R.American Psychiatric Association, Washington DC. 1987.
- 25) DSM-IV TR: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayısal el kitabı IV-TR 4.baskı Ankara HYB Basım Yayın 2007; 269- 271.
- 26) ICD–10. Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflaması çeviri; Öztürk O. Uluğ B. Dünya Sağlık Örgütü. Hekimler Yayın Birliği Ankara. 1992.
- 27) Tukul R, Polat A, Ozdemir O, Aksut D, Turksoy N. Comorbid conditions in obsessive compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2002; 43(3): 204-9.
- 28) Sayar K, Uğurad IK, Acar B. Obsesif kompulsif bozuklukta fenomenoloji. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9: 142 -147
- 29) Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical Features and Phenomenology of Obsessive Compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 1989; 19(2): 67-73
- 30) Deniz F. Manisa Merkezinde Obsesif Kompulsif Bozukluk Yaygınlığının ve İlişkili Etmenlerin Belirlenmesi Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi 2005; 27: 7
- 31) Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder familial developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Brain Journal Psychiatry*. 1996; 169: 101 -107.
- 32) Khanna S, Rajendra PN, Channabasavanna SM. Sociodemographic variables in obsessive compulsive neurosis in India. *International Journal Social Psychiatry* 1986; 32: 47–54
- 33) Matsunaga H, Kiriike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, Miyata A, Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Comprehensive Psychiatry*. 2002; 43(2): 150-157.
- 34) Shooka A, Al-Haddad MK, Raees AOCD in Bahrain: A phenomenological profile. *International Journal Social Psychiatry*. 1998; 44: 147–154.
- 35) Ghassemzadeh H, Mojtabei R, Khamseh A, Ebrahimkhani N, Issazadegan A, Saif-Nobakht Z. Symptoms of obsessive–compulsive disorder in a sample of Iranian patients. *International Journal Social Psychiatry*. 2002; 48: 20–28.
- 36) Akhtar S. Wig N.N., Varma V.K., Peshad D., Verma S.K.: A phenomenological analysis of symptoms in obsessive compulsive neurosis. *British Journal of Psychiatry*, 1975; 127: 342 -348.

- 37) Ebert H, Loosen P, Barry N, Current Psikiyatri Tanı ve Tedavi, Güneş Kitapevi. 2003.
- 38) Rachman S.J. Hodgson R.J.: Obsession and Compulsions. Englewood Cliffs: Prentice-Hall. 1980.
- 39) Saklovskis PM, Kirk J, Hawton K, Clarck DM: Cognitive behavioral therapy for psychiatric problems: A Practical Guide, Oxford University Press, 1989.
- 40) Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. 2007; 31: 697-702.
- 41) Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. Journal of Affective Disorders. 2008; 107: 89- 94.
- 42) Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. Archives of Medical Research. 2007; 38: 247-52.
- 43) Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. Clinica Chimica Acta. 2003; 331: 111-117
- 44) Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. Journal Neuropsychobiology. 2002; 46: 27-32
- 45) Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxigen radicals and human discase Journal Annals int medicine. 1987;107:526-45
- 46) Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation FEBBS letters. 1994:1-4.
- 47) Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. Mayo Clinic Proceeding. 1988; 63(4): 381-9
- 48) Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. Free Radical Chemistry. Journal Clinical Toxicology. 1993; 49: 481-93.

- 49) Dizdaroğlu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999; 302: 67–87.
- 50) Wetberg AB, Weitzman SA, Clark EP. Effects of antioxidants on antioxidant induced: sister chromatid exchange formation. *Journal of Clinical Investigation*. 1985; 75: 35–7.
- 51) Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *Journal Biological Chemistry*. 1984; 222: 1–15.
- 52) Tappel AL, Dillard JC. In vivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *Journal Federation Proceedings* 1981; 40: 174–8.
- 53) Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Journal Clinical Chemistry*. 1995; 42: 18–19.
- 54) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology *Journal Pharmacol Review*. 1991; 43: 109–37.
- 55) Lancaster J. Nitric oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press. Inc. California/USA. 1990
- 56) Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *Journal Biological Chemistry*. 1993; 268: 123–5
- 57) Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *Journal Hypertension*. 1996; 28: 488–93.
- 58) Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *Medicine Laboratory Science* 1984; 41(2): 157-71
- 59) Canbaş A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78, Ç. Ü. Adana. 1983.
- 60) Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *Journal Toxicology*. 1992; 64: 547–51.
- 61) Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *American Journal Medicine*. 1991; 91: 14–22

- 62) Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biological Journal Aging and Disease. 1984; 65: 53–66.
- 63) Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. Journal Clinical Medicine. 1994; 125: 26–37
- 64) Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjels JMF, Monnens LA. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. Lipids. 1989; 24(11): 945-50
- 65) Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. Türk ORL Arşivi. 1994; 2: 139–242.
- 66) Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. Journal Cancer Research. 1994; 54: 12–15.
- 67) Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. Chemistry Psychiatry Lipids. 1987; 44: 227–53.
- 68) Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. Journal Free radicals, Aging and Degenerative Diseases. 1986; 1: 427–456.
- 69) Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. Journal of Nutrition. 1989; 119(1): 109-11
- 70) Braugher M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferric iron during peroxidation of lipid substrates. Journal Biochemistry and Biological Psychiatry. 1987; 921: 457–64.
- 71) Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Aug;156(2 Pt 1):341-57.
- 72) Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. Journal of Biochemistry. 1992; 286: 607–11.
- 73) Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Clinic of Biochemistry. 1993; 26: 351–7.
- 74) Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Free Radicals Research. 1992; 16: 75–87.

- 75) Horwood E, Epe B. DNA and Free Radicals. *Journal of Neurochemistry* 1993; 41–65.
- 76) Vanden Akker E, Lutgerink JT, Laqueur MVM, Joenje H, Retel J. The formation of one-G deletions as a consequence of single-oxygeninduced DNA damage. *Mutat Research*. 1994; 309: 45–52
- 77) Steenken S. Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e and OH adducts. *Journal Chemistry Reviews*. 1989; 89: 503–520
- 78) Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Journal Mutat Research*. 1992; 275: 331–342.
- 79) Aruoma OI, Halliwell B. DNA and Free Radicals: Techniques Mechanisms and Applications. OICA Internat St Lucia, London 1998; 1- 20
- 80) Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *The Proceedings of the National Academy of sciences U S A*. 1980 Apr;77(4): 1763-7
- 81) Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi*. 1998; 36: 33–6.
- 82) Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. *Journal Clinic Chemistry*. 1992; 36: 66–70.
- 83) Smith EL, Hill RL, Lehmal R. Principle of biochemistry. 7nd-McBraw Hill edition USA. 1983: 382- 383.
- 84) Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harpers Biochemistry*. 2nd edition. Typo. 1991:342–354.
- 85) Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *Journal Anal Biological Chemistry*. 1989; 183:16–20.
- 86) Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. *Journal Diabetes*. 1991; 46: 405–12.
- 87) Pabon A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *Journal Clinic Biological Chemistry*. 2003; 36: 7 1–78.

- 88) Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Journal Clinic Biological Chemistry*. 2004; 37: 112–9.
- 89) Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Journal Clinic Biological Chemistry*. 2005; 38: 1103–11.
- 90) Bermudes RA, Keck PE Jr, Welge JA The prevalence of the metabolic syndrome in psychiatric inpatients with primary psychotic and mood disorders. *Journal Psychosomatics*, 2006 47(6): 491-7
- 91) Straker D, Correll CU, Kramer-Ginsberg E, Abdulhamid N, Koshy F, Rubens E, Saint-Vil R, Kane JM, Manu P. Cost-effective screening for the metabolic syndrome in patients treated with second-generation antipsychotic medications. *American Journal Psychiatry*, 2005 162(6):1217-21
- 92) Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Progress Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry* 2001; 25: 463–93.
- 93) McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am Journal Medicine* 2000;108:652–9.
- 94) Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O, Sivasli E, Savas HA, Yanik M, Herken H, Akyol O Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochemistry and Function*. 2003;21: 55–60
- 95) Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin Dikkat Eksikliği /Hiperaktivite Bozukluğu'nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, 9–12 Nisan 2006. GaziMagosa, Kıbrıs.
- 96) Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR, Yuçe M, Ekici G Malondialdehyde levels in adult attention deficit /hyperactivity disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2007
- 97) Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology*. 2006; 53: 176–80.
- 98) Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA, Bağcı C, Ozen ME, Cengiz B, Cakmak EA, Dogru MI, Akyol O. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *Journal Psychiatry Research*. 2002; 36: 309–315.

- 99) Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, ve ark. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of Schizophrenia Neuropsychobiology. 2003; 47: 61-5.
- 100) Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001; 11: 174-82.
- 101) KırtaşÖ: Şizofreni Alttıplerinde Serum Nitrik Oksid Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı. Elazığ 2006: 40-41.
- 102) Altuntaş İ, Çoşkun İ, Akçay F, Çayköylü A, Anaç S: Şizofrenik Hastalarda Lipid peroksidasyonu. II. Biyolojik Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İstanbul. 1998: 46-47.
- 103) Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. Glutathion peroxidase and CT Scan abnormalities in Schizophrenia. Biological Psychiatry. 1987; 28: 1349-56.
- 104) Pavlova O. Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis. X. Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti. 1996; Madrid, İspanya. 1996: 104.
- 105) Lohr BJ. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. Archives of General Psychiatry. 1991;48: 1097-104.
- 106) Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner F, Boz F. Bilişsel durum değişimleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi, 1996; 7: 46-51.
- 107) Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. Schizophrenia Research. 2006: 81; 291-300.
- 108) Altındag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. Journal Rheumatology Internation. 2007; 27: 339-44
- 109) Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, 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: 33-6.
- 110) Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case

report. *Progress Neuropsychopharmacol and Biological Psychiatry*. 2007; 31: 283–85.

- 111) Yu YW, Chen TJ, Wang YC, Liou YJ, Hong CJ, Tsai SJ. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response. *Neuropsychobiology*. 2003; 47: 137–40.
- 112) Savas HA, Herken H, Yurekli M, Tutkun H, Zoroglu SS, Ozen ME, Cengiz B, Akyol O. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 45: 57–61
- 113) Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savas HA, Herken H, Kocyigit A, Keles H, Akyol O. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004; 254: 43–47
- 114) Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Journal Information Acta Neuropsychiatrica*. 2004; 16: 200-203.
- 115) Bilici M, Efe H, Koroğlu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal Affective Disorders*. 2001; 64: 43–5
- 116) Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors. *Redox Report*. 2003; 8: 365-70
- 117) Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, ve ark. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Human Psychopharmacology*. 2006; 21: 53-9.
- 118) Attari A, Asgary S, Naderi GA, Rezayat A. Lipid peroxidation and antioxidant capacity in posttraumatic stress disorder. *Journal Isfahan Medicine Schizophrenia*. 2002; 20: 4–6
- 119) Tezcan E, Atmaca M, Kuloglu M, Ustundag B. Free radicals in patients with post-traumatic stress disorder. *European of Archives and Psychiatry Clinical Neuroscience* 2003; 253: 89–91
- 120) Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after

citalopram treatment. *European of Archives and Psychiatry Clinical Neuroscience* 2004;254(4):231–5

- 121) Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements inpatients with obsessive–compulsive disorder. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 2006; 30 (6): 1039-1042.
- 122) Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan F.M, Çelik Hakim, Savaş A.H, Erel Ö Oxidative imbalance in obsesiv compulsive disorder patients: A total evaluation of oxidant- antioxidant status *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 32: 487-491
- 123) Atmaca. M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive–compulsive disorder. *Journal Psychiatry Clinical Neuroscience* 2005; 59 (5): 621–3.
- 124) Bouayed J, Rammal H, Younos C, Soulimani R. Positive correlation between peripheral blood granulocyte oxidative status and level of anxiety in mice. *European Journal of Pharmacology* 2007b; 564, 146–149
- 125) Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives Medicine Research.* 2007; 38: 247–52.
- 126) Mukherjee, S. Mahadik, S.P., Scheffer, R., Correnti E.E. and Kelkar, H Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research.* 1996; 19: 19-26
- 127) Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *Journal Psychiatry Research.* 1998;32: 385-91.
- 128) Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics *Schizophrenia Research.* 2002; 58: 1–10.
- 129) Reddy, R and Yao, J Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostagladins, Leukotrienes and EFA* 1996 : 33-43

- 130) Tsai G, Goff, D.C, Chang, R. W, Flood, J. Baer, Land Coyle , J. T Markers of glutaminergic neurotransmission and oxidative stress associated with Tardive dyskinesia. *American Journal Psychiatry*. 1998; 155: 1207-1213.
- 131) Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatrics International*. 2005; 47: 635-9.
- 132) Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Journal Information Acta Neuropsychiatrica*. 2004; 16: 200-3.
- 133) Obata T. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation, *Journal Neural Transmission*. 2002; 109: 1159–1180.
- 134) Selek S: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007: 20-51.
- 135) Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal Neurochemistry* 2006; 6: 1634–1658.
- 136) Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan E, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Journal Cell Biochemistry Function* 2002a; 20: 171–5.
- 137) Goodman WK, McDougle CJ, Price LH, et al: Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder. *Journal Clinical Psychiatry* 1990, 51: 36-43.
- 138) Goodman WK, McDougle CJ, Price LH: The role of serotonin and dopamine in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. *International Journal Clinical Psychopharmacology* 1992. 7: 35- 38.
- 139) Cadet JL. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview. *International Journal Neuroscience*. 1988; 40: 3–8.
- 140) Britt SG, Chiu VW, Redpath GT, VandenBerg SR. Elimination of ascorbic acid-induced membrane lipid peroxidation and serotonin receptor loss by Trolox-C, a water soluble analogue of vitamin E. *Journal Recept Research* 1992; 12: 181–200.
- 141) McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake

inhibitor-refractory obsessivecompulsive disorder. *Journal Archives of General Psychiatry* 2000, 57:794–801

- 142) Denys D, van Megen H, Westenberg H: Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Journal Clinical Psychiatry* 2002, 63:700–703.

EK 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU:

Araştırmanın Konusu: Obsesif kompulsif bozukluk, hastalarında oksidatif stres ve antioksidatif parametrelerinin değerlendirilmesi. Serbest radikallerin insan vücudunda aralarında psikiyatrik bozukluklar da olmak üzere pek çok patolojinin oluşmasına neden olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır. Yapacağımız çalışmalarda insan vücudundaki oksidan ve antioksidan düzeylerini birlikte değerlendirerek yukarıda belirtilen psikiyatrik hastalıkta oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıracağız. Bu form araştırmanın sağlıklı kontrol grubunu oluşturacak bireyler için hazırlanmıştır. Gönüllü bireylerden sabah saat 7-8 arasında açlık halinde, sol önkol veninden biyokimya tüpüne 5 ml kan alınacak, boy-kilo ölçümü yapılacak demografik bilgiler alınacaktır. Sağlıklı kontrol grubunu oluşturacak kişiler gönüllü hastane personeli ve hasta yakınlarından oluşacaktır. Gönüllülere herhangi bir para ödemesi yapılmayacaktır. Çalışma sırasında oluşabilecek her türlü zarar çalışma grubu tarafından karşılanacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırma'ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı:

İmzası :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:

Adı Soyadı:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

İmzası:

EK 2

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUKDA OKSİDATİF STRES ÇALIŞMASI BİLGİ FORMU

HASTA ve KONTROLLER İÇİN DOLDURULACAK BÖLÜM:

Adı Soyadı:

Adres/Telefon:

Yaş(Yıl):

Cins: 1) Erkek 2) Kadın

Sigara kullanıyor mu? 1) Hayır 2) Evet →sayı/gün:

Kilo: Boy: Body-mass index(kg/m²):

TÜM HASTALAR İÇİN DOLDURULACAK BÖLÜM:

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık süresi (yıl):

Halen hastanede yatıyor mu? : 1) Hayır 2) Evet

Hastaneye yatış sayısı:

Halen ilaç kullanıyor mu ? 1) Hayır 2) Evet→Kullandığı ilaçlar ve dozlar

OKB HASTALAR İÇİN DOLDURULACAK BÖLÜM:

Ailede OKB öyküsü : 1) Yok 2) Var: Kim yada Kimler

EK 3

YALE-BROWN OBSESYON KOMPÜLSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOCS)

		Puan
1. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE GEÇEN ZAMAN	(0-4)	<input type="checkbox"/>
2. OBSESİF DÜŞÜNCELERİN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
3. OBSESİF DÜŞÜNCELERLE BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
4. OBSESİF DÜŞÜNCELERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	<input type="checkbox"/>
5. OBSESİF DÜŞÜNCELER ÜZERİNDEKİ KONTROLÜN DERECESESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
6. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLAR İÇİN HARCANAN SÜRE	(0-4)	<input type="checkbox"/>
7. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLARIN YAŞAMI ETKİLEMESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
8. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLA BİRLİKTE OLAN RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
9. KOMPÜLSİF HAREKETLERE DİRENÇ GÖSTERME	(0-4)	<input type="checkbox"/>
10. KOMPÜLSİF DAVRANIŞLAR ÜZERİNDEKİ KONTROLÜN DERECESESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
11. HASTANIN OBSESYON VE KOMPÜLSİYONLARINA BAKIŞ AÇISI	(0-4)	<input type="checkbox"/>
12. KAÇINMA	(0-4)	<input type="checkbox"/>
13. KARARSIZLIĞIN DERECESESİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
14. AŞIRI SORUMLULUK DUYMA	(0-4)	<input type="checkbox"/>
15. HAREKETLERDE BELİRGİN AZALMA VE RAHATSIZLIK HİSSİ	(0-4)	<input type="checkbox"/>
16. PATALOJİK KUŞKU	(0-4)	<input type="checkbox"/>
17. GENEL ŞİDDET	(0-6)	<input type="checkbox"/>
18. GENEL DÜZELME	(0-6)	<input type="checkbox"/>
19. GÜVENİLİRLİK	(0-3)	<input type="checkbox"/>
TOPLAM PUAN	