

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA  
SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM ÖNLEYİCİLERİ İLE TEDAVİNİN  
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. GONCA TEKİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2020**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA  
SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM ÖNLEYİCİLERİ İLE TEDAVİNİN  
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. GONCA TEKİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Nazmiye KAYA**

**KONYA, 2020**

## TEŞEKKÜR

Eğitimimin her aşamasında yol gösterici olan, uzun ve zorlu tez sürecim boyunca hoşgörü ve sabırla desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nazmiye Kaya' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Faruk Uğuz, Prof. Dr. Mehmet AK ve Prof. Dr. Adem AYDIN'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışma olanağı bulduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Mine Şahingöz, Prof. Dr. Rahim Kucur ve Prof. Dr. Ali Savaş Çilli' ye,

İstatistiksel analizlerde her türlü yardımı sağlayan kıymetli hocam Dr.Öğr.Üyesi Şakir Gıca'ya,

Biyokimyasal analizler için yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Sevil Kurban' a ve analizlerin titizlikle yapılmasında büyük emeği olan Dr. Hulusi Cem Döner'e,

Rotasyon eğitimlerim sırasındaki katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı ve Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız sevgili asistan arkadaşlarıma, psikiyatri kliniği çalışanlarına ve çalışma kanlarının alınmasında yardımlarını esirgemeyen psikiyatri kliniği hemşirelerine, tez hastalarımın ulaşma konusunda her zaman gönüllü destek olan poliklinik sekreterimiz Hakkı Yıldırım'a,

Psikiyatrist olma kararını vermemin ve mesleğimi tutkuyla yapmamın en büyük sebebi rahmetli babama (mekanı cennet olsun),

Bu günlere ulaşmamda büyük emeği ve fedakarlıkları olan sevgili anneme,

Benim için bir kardeşten çok daha fazlası can yoldaşım Burcu'ma,

Kendimi tanıma sürecimde yoluma ışık tutan ve mesleğimle ilgili kurduğum hayallere ortak olup gerçekleşebileceklerine inanmamı sağlayan sevgili dostum Dr. Merve'ye,

En sıkıntılı anlarımda bile bana neşe ve huzur veren canım oğullarıma,

Bu zorlu süreçteki en büyük desteğim ve güç kaynağım sevgili eşim Mehmet'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ocak, 2020

Dr. Gonca Tekin

## ÖZET

### OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK HASTALARINDA SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM ÖNLEYİCİLERİ İLE TEDAVİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

DR. GONCA TEKİN

UZMANLIK TEZİ, 2020

**Amaç:** Bu çalışmada, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında serum 8-hidroksideoksiganosin (8-OHdG), total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) üzerine seçici serotonin geri alım önleyicilerinin (SSGÖ) etkilerini değerlendirmek amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya OKB tanısı almış 41 hasta ve 40 sağlıklı kontrol alındı. Sekiz haftalık paralel grup, açık etiketli randomize kontrollü bu çalışmada; serum 8-OHdG, TAS, TOS ve OSI seviyelerinin ölçümü; sağlıklı kontrollerde ve de OKB hastalarında tedavi başlangıcında ve 8 haftalık SSGÖ tedavisi sonrasında yapıldı. Hastalarda tedavi yanıtı Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (YBOK-Ö) ile izlendi.

**Bulgular:** OKB hastaları ve kontrol grubu arasında bazal TAS, TOS, OSI ve 8-OHdG düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. OKB hastalarında 8 haftalık SSGÖ tedavisi ile TAS, TOS ve OSI değerlerinde anlamlı bir değişim görülmezken; 8-OHdG seviyelerinde anlamlı bir düşme olduğu gözlemlendi ( $p: 0,004$ ). Bununla birlikte, hastaların tedaviden önceki 8-OHdG seviyeleri ile YBOK-Ö kompulsiyon alt ölçeği değişim oranları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ( $r:0,46$   $p:0,014$ ). Ayrıca hastaların tedavi sonrası 8-OHdG düzeyleri ile YBOK-Ö total ve obsesyon alt ölçeği değişim oranları arasında negatif bir korelasyon bulundu ( $r:-0,38$   $p:0,049$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, OKB hastalarında SSGÖ tedavisinin oksidatif DNA hasarı ve oksidatif metabolizma üzerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmada ulaşılan sonuçlara göre, OKB hastalarında SSGÖ tedavisi oksidatif DNA hasarının azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca OKB hastalarında 8-OHdG seviyeleri, antidepresan tedaviye yanıtı yordayıcı bir belirteç olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, oksidatif stres, selektif serotonin geri alım önleyicileri

**ABSTRACT**  
**EFFECTS OF SELECTIVE SEROTONINE REUPTAKE INHIBITORS**  
**TREATMENT ON OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH**  
**OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER**  
**DR. GONCA TEKİN**  
**DISSERTATION, 2020**

**Objective:** This study aimed to evaluate serum 8-hydroxideoxiguanosine (8-OHdG), total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) in patients with obsessive compulsive disorder (OCD) and the effect of antidepressants on 8-OHdG, TAS, TOS and OSI.

**Methods:** Forty one patients with OCD and 40 healthy controls were enrolled in the study. In a 8-week parallel group, open label randomized controlled study of sertraline (n:15) and fluoxetine (n:12); levels of serum 8-OHdG, TAS, TOS evaluation and oxidative stress index calculation were conducted in healthy controls and patients with OCD at the baseline and after week 8. The treatment course was evaluated using the Yale-Brown Obsession Compulsion Rating Scale in all patients.

**Results:** There were no significant differences in the TAS, TOS, OSI and 8-OHdG levels between the patients and control groups at the pre-treatment stage. After 8 weeks of antidepressant treatment, 8-OHdG levels were decreased compared with the pre-treatment values ( $p:0,004$ ). Nevertheless, TAS, TOS and OSI showed no significant changes after antidepressant treatment. Furthermore, there was a significant positive correlation between the patients' 8-OHdG levels before treatment and YBOC-S compulsion subscale change rate ( $r:0,46$   $p:0,014$ ). Also a negative correlation was found between the patients' 8-OHdG levels after treatment and YBOC-S total and obsession subscale change rates ( $r:-0,38$   $p:0,049$ ).

**Conclusions:** This is the first study on the effect of SSRIs on the oxidative DNA damage and oxidative status in OCD. Based on the results; antidepressant treatment decreases the levels of oxidative DNA damage in OCD. Also the response to antidepressant treatment in OCD patients might be predicted by measuring 8-OHdG.

**Keywords:** Obsessive Compulsive Disorder, oxidative stress, selective serotonin reuptake inhibitors

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
KISALTMALAR .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk .....	4
2.1.1 Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanımı.....	4
2.1.2 Tarihçe .....	4
2.1.3 Epidemiyoloji .....	6
2.1.4 Etyoloji .....	7
2.1.4.1 Psikojen Etkenler.....	7
2.1.4.1.1 Psikanalitik Açıklamalar .....	7
2.1.4.1.2 Davranışçı Yaklaşımlar. ....	9
2.1.4.1.3 Bilişsel Davranışçı Model .....	10
2.1.4.2 Nörobiyolojik Etkenler .....	13
2.1.4.2.1 Genetik Çalışmalar .....	13
2.1.4.2.2 Nöroimmunolojik Çalışmalar .....	15
2.1.4.2.3 Nöroanatomi .....	16
2.1.4.2.4 Beyin Görüntüleme Çalışmaları .....	18
2.1.4.2.4.1 Yapısal Beyin Görüntüleme .....	18
2.1.4.2.4.2 Gri Madde Değişikliklerinin Voxel Tabanlı Analizi .....	19
2.1.4.2.4.3 İşlevsel Beyin Görüntüleme .....	20
2.1.4.2.5 Nörokimyasal Çalışmalar .....	21
2.1.4.2.5.1 Serotonerjik Sistem.....	21
2.1.4.2.5.2 Dopaminerjik Sistem .....	22
2.1.4.2.5.3 Glutamaterjik Sistem .....	24
2.1.4.2.6 Nöropsikolojik Çalışmalar.....	25
2.1.4.2.6.1 Yürütücü İşlevler.....	25

2.1.4.2.6.2 Görsel-Mekansal İşlevler.....	26
2.1.4.2.6.3 Bellek.....	26
2.1.5 Klinik Özellikler.....	27
2.1.6 Tanı.....	29
2.1.6.1 DSM-V Tanı Ölçütleri.....	29
2.1.6.2 ICD-10 Tanı Ölçütleri.....	31
2.1.7 Eştanı.....	32
2.1.8 Ayırıcı Tanı.....	33
2.1.9 Tedavi.....	34
2.1.9.1.Farmakoterapi.....	34
2.1.9.2 Derin Beyin Uyarımı.....	37
2.1.9.3 Transkranyal Manyetik Stimülasyon.....	38
2.1.9.4 Cerrahi Yaklaşımlar.....	38
2.1.9.5 Bilişsel Davranışçı Terapi.....	38
2.1.10 Prognoz.....	38
2.2 Oksidatif Metabolizma.....	39
2.2.1 Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	40
2.2.2 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	40
2.2.3 Antioksidan Savunma Sistemleri.....	41
2.2.4 Oksidatif Stres ile DNA'da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları.....	42
2.2.5 Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olan 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin.....	43
2.2.6 Oksidatif Stres ve Obsesif Kompulsif Bozukluk.....	44
2.2.7 Oksidatif Stres ve Seçici Serotonin Geri Alım Önleyicileri.....	45
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1 Araştırmanın Tipi.....	46
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	46
3.3 Araştırmanın Evreni.....	46
3.4 Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	46
3.5 Araştırmanın Yürütülmesi.....	47
3.6 Veri Toplama Araçları.....	48
3.6.1 Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	48
3.6.2 Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği.....	48
3.7 Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması.....	49



3.7.1 Total Antioksidan Seviye Ölçümü.....	49
3.7.2 Total Oksidan Seviye Ölçümü.....	50
3.7.3 Oksidatif Stres İndeksi Hesaplanması.....	51
3.7.4 8-Hidroksideoksiguanosin Seviyesinin Ölçümü.....	51
3.8 İstatiksel Analiz.....	52
4 BULGULAR.....	53
4.1 Sosyodemografik ve Klinik Bulgular.....	53
4.2 Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri .....	56
4.3 Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması.....	57
5 TARTIŞMA.....	60
5.1 OKB ve Oksidatif Stres.....	60
5.2 OKB Hastalarında SSGÖ'lerin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi.....	63
6 ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI.....	68
7 SONUÇLAR.....	68
8 KAYNAKLAR.....	69
9 EKLER.....	90

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 3.1.</b> Y-BOKÖ'nün Semptom Şiddetine Göre Derecelendirilmesi .....	49
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri.....	53
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü Açısından Karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo 4.3.</b> Hasta Grubunun Klinik Özellikleri.....	55
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması.....	56
<b>Tablo 4.5.</b> Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Y-BOKÖ Puanlarının ve TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 4.6.</b> Tedavi Öncesi TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG Değerleri ve YBOK-Ö Puanları Değişim Oranları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	58
<b>Tablo 4.7.</b> Tedavi Sonrası TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG Değerleri ve YBOK-Ö Puanları Değişim Oranları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	59
<b>Tablo 4.8.</b> Fluoksetin ve Sertralin Tedavisi Alan Hasta Gruplarında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Değişim Oranlarının Karşılaştırılması.....	59

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Bilişsel Davranışçı Model .....	11
Şekil 2.2. İki KSTK Devre Modeli.....	18
Şekil 3.1. Standart Kalibrasyon Eğrisi.....	52
Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarında Oksidatif Stres Parametrelerinin Kutu Grafiği ile Karşılaştırılması.....	56
Şekil 4.2. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Y-BOKÖ puanlarının ve TAS, TOS, OSI ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması.....	57



## KISALTMALAR

- ASK** : Anterior singulat korteks
- BDNF** : Beyin türevli nörotrofik faktör
- BDT** : Bilişsel davranışçı terapi
- BOS** : Beyin omurilik sıvısı
- CAT** : Katalaz
- COMT** : Katekol-O-metil transferaz
- DNA** : Deoksiribonükleik Asit
- DSM** : Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
- EKT** : Elektrokonvulsif terapi
- fMRI** : İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme
- GAS** : Grup A streptokok
- GSH-Px** : Glutasyon peroksidaz
- GST** : Glutasyon-S-transferaz
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Hidrojen peroksit
- HOCl** : Hipoklorik asit
- ICD-10** : Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı
- KSTK** : Kortiko – Striato – Talamiko - Kortikal
- MAO-A** : Monoamin oksidaz A
- m-CPP** : meta-klorofenilpiperazin
- MDA** : Malondialdehid
- MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme
- MRS** : Manyetik rezonans spektroskopisi
- NMDA** : N-metil-D-aspartik asit
- NO** : Nitrik oksit
- O<sub>2</sub>** : Süperoksit anyonu
- OFK** : Orbitofrontal korteks
- OH** : Hidroksil radikalleri
- OKB** : Obsesif Kompulsif Bozukluk
- OSİ** : Oksidatif stres indeksi
- PET** : Pozitron emisyon tomografisi
- PFK** : Prefrontal Korteks

**RA** : Romatizmal ateş  
**ROT** : Reaktif Oksijen Türleri  
**rTMS** : Yineleyici Transkraniyal Manyetik Uyarı  
**SOD** : Süperoksit dismutaz  
**SPSS** : Sosyal Bilimler için İstatistik Programı  
**SSGÖ** : Seçici serotonin geri alım önleyicileri  
**TAD** : Trisiklik antidepresan  
**TAS** : Total antioksidan seviyesi  
**TBARS** : Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri  
**TOS** : Total oksidan seviyesi  
**WKET** : Wisconsin Kart Eşleme Testi  
**YBOKÖ** : Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği  
**XO** : Ksantin oksidaz  
**5-HIAA** : 5-hidroksiindol asetik asit  
**8-OHdG** : 8-hidroksideoksiguanozin  
**8-OHG** : 8-hidroksiguanozin

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), toplumda yaygınlığı yaklaşık %2-3 olan, kişinin işlevselliğini önemli derecede bozan, benliğe yabancı obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla seyreden bir bozukluktur (Charley 2007). Obsesyon; bireyde kaygı oluşmasına sebep olan, saçma olduğu bilinen, engellenemeyen, tekrarlayıcı düşünce, dürtü ve imgelerdir. Kompulsiyon da; bireyin obsesyonların sebep olduğu kaygıyı azaltmak için gereksiz olduğunu bildiği halde yaptığı, kendisini durduramadığı, tekrar eden zihinsel eylemler ve davranışlardır (Işık ve Taner 2008).

OKB etyoloji, klinik görünüm ve tedaviye cevap gibi özellikler bakımından oldukça heterojen bir yapıya sahiptir (Lochner ve Stein 2003). Etiyolojide genetik yatkınlığın, kuramsal ve nörobiyolojik sebeplerin rol alabileceği düşünülmekle birlikte kesin patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır (Işık ve Taner 2008). Beyin biyokimyası ve metabolizması alanında yapılan çalışmaların ışığında oldukça önemli bilgilere ulaşılmıştır. OKB hastalarında, limbik sistem, bazal gangliyon, orbitofrontal korteks ve talamus gibi beyin bölgelerinin işlevlerinde; ayrıca serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerinde bozukluk olduğu düşünülmektedir. Ancak, henüz OKB etiyolojisinin biyokimyasal ve nöroanatomik modelleri arasında kesin bağlantılar kurulamamıştır (Eşel 2000).

OKB etyolojisini araştırmaya yönelik yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, bu hastalarda beynin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikallerin hasarının rol oynadığı ileri sürülmüştür (Behl ve ark 2010).

Reaktif oksijen radikalleri, son yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, kimyasal olarak çok aktif, zararlı moleküllerdir. Reaktif oksijen radikallerinin üretimi, hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında oksidatif stres görülür. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve deoksiribonükleik asit (DNA) metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir (Gümüştas ve ark 2008).

Beyin yüksek enerji miktarını aerobik solunumla karşılaması ve kuru ağırlığının %50'sini lipidler; lipidlerin %50-70'ini de poliansatüre yağ asitlerinden zengin membran fosfolipidleri oluşturması sebebiyle oksidatif strese yatkın bir organdır. Bu durum oksidanların nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Lee ve ark 2012). Son dönemde yapılan çalışmaların ve metaanalizlerin sonucunda,

şizofrenide antioksidan savunma seviyelerinin düştüğü (Boskovic ve ark 2011), bipolar bozuklukta oksidatif stres göstergelerinin arttığı (Machado-Vieira ve ark 2007), major depresyonda oksidatif belirteçlerin yükseldiği ve antioksidan belirteçlerin düştüğü (Andreazza ve ark 2008) gösterilmiştir. Obsesif kompulsif bozukluk hastalarıyla sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada hasta grupta oksidatif stress belirteci olan malondialdehit (MDA) düzeyi yüksek bulunurken, enzimatik olmayan antioksidan yapılar olan vitamin E ve C düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (Ersan ve ark 2006). Bir hayvan çalışmasında kompulsif davranış gösteren grupta, frontal kortekste; redükte ve okside glutatyon (GSH), glutatyon redox indeksi anlamlı yüksek saptanmıştır (Marianne Gülten ve ark 2011). Ayrıca psikotrop ilaçların oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmış, özellikle antidepresan ilaçların oksidatif stres üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (Lee ve ark 2012).

Yapılan çalışmalarda OKB tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan bir antidepresan grubu olan seçici serotonin gerialım önleyicilerinin (sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin grup olarak ya da tek tek analiz edildiğinde) erişkin OKB semptomlarında Yale Brown Obsesyon ve Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeğine (Y-BOCÖ) göre anlamlı düzelleme sağladığı gösterilmiştir (Soomro 2012). Ancak bu ilaçların OKB hastalarında oksidatif stres üzerine etkilerini araştırılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. OKB hastalarında antidepresan tedavinin oksidatif stres üzerine etkisini araştırmak için yapılan tek çalışmada yeni tanı almış OKB hastalarında lipid peroksidasyonunun sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve 12 haftalık fluoksetin tedavisi sonrası lipid peroksidasyonunda azalma olduğu gözlenmiştir (Chakraborty ve ark 2009).

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), oksidatif stres ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun bir belirtecidir (Long ve ark 2012). Kan ve idrar 8-OHdG seviyesi oksidatif DNA hasarının doğrudan göstergesi olup, bu vücut sıvılarında 8-OHdG ölçümü oksidatif DNA hasarını saptamada en sık kullanılan yöntemdir (Yokuş ve ark 2002). OKB hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada da, serum TAS, TOS ve 8-OHdG seviyeleri ölçülmüş; TAS ve TOS değerlerinde anlamlı fark gözlenmezken, 8-OHdG seviyesi hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Alıcı ve ark 2016).

Tüm bu çalışmaların ışığında, OKB etyopatogenezinde oksidatif strese bağlı DNA hasarlanmasının da rolü olabilir. SSGÖ' ler oksidatif hasarlanmayı geri çevirerek OKB semptomlarında iyileşme sağlıyor olabilirler. Ancak literatürde obsesif kompulsif bozukluk hastalarında oksidatif DNA hasarı ve oksidatif metabolizmaya seçici serotonin gerialım

önleyicilerinin etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada OKB hastalarında oksidatif DNA hasarı ve oksidatif metabolizma durumunu, ayrıca seçici serotonin gerialım önleyicilerinin bu hastalarda oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.





## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk**

#### **2.1.1. Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanımı**

OKB, genellikle kronik seyirli olan, bazı dönemlerde alevlenmelerin görüldüğü, bireyin işlevselliğini önemli ölçüde etkileyen, tekrarlayıcı obsesyon ve/veya kompulsiyonlarla karakterize bir bozukluktur (Öztürk 2015).

Obsesyonlar tekrarlayıcı ve istem dışı olarak bireyin zihnine gelen ve kaygıya sebep olan, benliğe yabancı (ego-distonik) özellikte düşünce, imge veya dürtülerdir. Kompulsiyonlar ise, zihinsel bir süreç olan obsesyonların sebep olduğu kaygıyı azaltmak için yapılan, bireyin bilinçli olarak yaptığı, yapmaktan kendini alıkoyamadığı, tekrarlayıcı davranışlar ve/veya zihinsel eylemlerdir (Sadock ve ark 2016).

#### **2.1.2. Tarihçe**

Günümüzde klinik bilgiler ışığında, çekirdek özelliklere dikkat edildiği sürece obsesyon ve kompulsiyonlar kolayca tanınabilir. Bununla birlikte OKB, bazen deneyimli bir klinisyeni bile şaşırabilecek çeşitlilikte belirtiler gösterebilir. Zaman zaman yaşanan hayal, düşünce, dürtü/zorlama gibi deneyimlerin biçimsel olarak obsesyona mı yoksa kompulsiyona mı uyduğu açık değildir (Tükel 2017). Bu çeşitliliğe bağlı olarak, obsesyon ve kompulsiyonların ayrı fenomenler olduğu konusunda uzlaşmak bile psikiyatri topluluğunun oldukça vaktini almıştır (Jakes 2006). Belirti çeşitliliğini sınıflandırma çabaları tarihsel bir sürecin devamı olarak günümüzde de devam etmektedir. Bu sebeple obsesyon ve kompulsiyonların güncel fenomenolojisini anlamak adına ilk olarak bu alanın tarihçesine kısaca göz atmak yararlı olacaktır.

Obsesyon ve kompulsiyonların tarihinin ilk çağlara kadar dayandığı tahmin edilir. Eski dinsel metinlerde bu konuda örneklere rastlanmıştır. M.Ö. 11. yüzyılda İsrail kralı Saul' un şeytandan gelen kötü düşüncelere yakalandığı, damadının arp çalarak kralı bu düşüncelerden kurtardığı yazılmıştır (Tükel 2000). Onyedinci yüzyılın başında Shakespeare tarafından yazılan ünlü Macbeth isimli eser, obsesif kompulsif bozukluğun bir örneğinin anlatıldığı en eski ve en bilinen örneklerden biridir. Bu eserde iktidar hırsı sebebiyle kocasının katil olmasına sebep olan ve suçluluk duygusuna kapılan Lady Macbeth' de sürekli el yıkama rahatsızlığı başlar (Öztürk 2015).

Obsesif kompulsif davranışlar, ilk çağ ve daha çok orta çağda sosyal, dinsel ve büyüsel kavramlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Ortaçağın sona ermesiyle 19. yüzyıl başlarından itibaren ruhsal hastalıkların tanınması ve araştırılmaya başlanmasıyla obsesif kompulsif belirtiler için bilimsel tıbbi açıklamalar yapılmaya başlanmıştır. İlk kez Jean Etienne Dominique Esquirol 1838 yılında, “Mental Hastalıklar” adlı yapıtında obsesif kompulsif belirtileri ele almıştır. Eserde obsesyonlar normal zekaya sahip kişilerde irade dışı zihne gelen, önlenemez ve dürtüsel özelliği olan düşünceler olarak tanımlanmaya çalışılmış, rasyonalizasyon veya dürtü monomanisi şeklinde isimlendirilerek melankolinin bir belirtisi olarak sınıflandırılmıştır. Obsesyon terimi ise ilk kez Belçikalı psikiyatrist Morel tarafından 1866 yılında kullanılmıştır (John ve Black 1992, Jakes 2006). Westphal 1878 yılında, bozukluğun altında yatan ana özelliğin bilişsel olduğunu vurgulayarak, kişinin de bu düşüncelerin saçma ve anlamsız olduğunun farkında olması ile gerçek delilikten ayrılması gerektiğini belirtmiştir (Insel 1990). OKB daha sonraları klinisyenler tarafından “iç görüşü olan delilik” olarak ifade edilmiştir (Sözen 2010).

1895 yılında Sigmund Freud, obsesyonların cinsel ya da agresif dürtülerden köken aldığını ileri sürerek, bozukluğu psikodinamik açıdan yorumlamıştır. Ayrıca obsesif kompulsif nevroz ile fobik nevroz nedenlerinin farklı olduğunu belirterek, iki durumu farklı bozukluklar olarak incelemiştir. Pierre Janet ise 1903’de obsesyon, kompulsiyon ve fobilerin; kişide ruhsal yorgunluk ve irade zayıflaması sebebiyle ortaya çıktığını söyleyerek “psikastenî” adı altında toplamıştır (Öztürk 2015).

Ondokuzuncu yüzyıl Alman psikiyatrisinde, obsesyonların temelinde yatan patolojinin bilişsel veya entellektüel işlevlerde olduğu vurgulanmış, obsesyon ve sanrıların birbirinden farklı olduğu ortaya konmuştur (Berrios 1996). Morel’in başını çektiği Fransız ekolünde ise artmış olumsuz duygulanımın, belirtilerin oluşumundaki rolüne dikkat çekilmiş; önceden irade-istenç sorunları olarak sınıflanan dürtüsel ve obsesif-kompulsif davranışlar arasındaki fenomenolojik ayırım yapılmıştır (Berrios 1989).

Obsesif kompulsif yaşantılar ilk kez resmi olarak DSM-I (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-I) ile tanımlanmış, biçim ve içerik üzerinde durulmaksızın kabaca bir tanımlama yapılmıştır (APA 1952). Güncel fenomenolojik tanımlamaya en uygun tanımlama ise DSM-III ile yapılmıştır (APA 1980). Yetmişli yıllarda obsesyon ve kompulsiyonları fenomenolojik açıdan inceleyen çalışmalar DSM için önemli bir kaynak olmuştur. 1975’de Akhtar ve arkadaşları obsesyonları biçim (düşünce, korku, kuşku, dürtü, imge) ve içerik (cinsellik, din, cansız temalar, saldırganlık, kir ve bulaşma) olarak ayırmıştır

(Akhtar ve ark 1975). 1980’li yıllarda, biçim ve içerik ile ilgili daha geniş çalışmalar yapılmış (Khanna ve Channabasavanna 1987, Khanna 1988); obsesif ve kompulsif belirtilerin şiddetini değerlendirmek amacıyla uzun yıllardır kullanılan Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (YBOKÖ) geliştirilmiştir (Goodman ve ark 1989).

DSM-III ile 1994 yılında yayımlanan DSM-IV arasındaki ana fark kompulsiyonların kavramsallaştırılmasıdır. Kompulsiyonlar; DSM-III’te sadece davranış olarak tanımlanırken, DSM-IV’te ise hem davranış hem de zihinsel aktivite olabileceği belirtilmiştir (Charley 2007). DSM-IV ve DSM-IV-TR’de “Obsesif Kompulsif Bozukluk” terimi ‘Anksiyete Bozuklukları’ altında sınıflandırılmıştır (APA 1995, APA 2007). Son olarak 2013 yılında yayınlanan DSM-5’te ise OKB, ‘Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar’ başlığı ile Anksiyete Bozukluklarından ayrılmış ve ayrı bir başlık olarak sınıflandırılmıştır (APA 2013).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

OKB’nin sıklık ve yaygınlığı için oran belirtmek oldukça güçtür. Hafif şiddette belirtileri olup hekime başvurmeyen ve hastalıklarını gizleme eğiliminde olan hastalar bu güçlüğü bazı sebepleridir. 1980’li yıllara kadar OKB’nin nadir görüldüğü düşünülmekte; genel toplumda prevalansının % 0.05 olduğu tahmin edilmekteydi (Öztürk 2015). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda OKB’nin, bütün coğrafi bölgelerde sıkça görülen ve kronik seyirli bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (Bayar ve Yavuz 2008).

1984 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan ulusal bir epidemiyolojik tarama çalışmasında OKB’nin yaşam boyu prevalansı %1.9–3.3 bulunmuştur (Karno ve ark 1988). Kanada’da yapılmış başka bir çalışmada ise yaşam boyu prevalans %2,9 olarak saptanmıştır (Kolada, Bland ve Newman 1994). Weismann ve arkadaşları tarafından 1994 yılında DSM-III kriterleri kullanılarak yapılan başka bir uluslararası (ABD, Kanada, Porto Rico, Almanya, Tayvan, Kore ve Yeni Zelanda) epidemiyolojik çalışmada ise yaşam boyu OKB sıklığı %2 olarak bildirilmiştir (Kolada, Bland ve Newman 1994).

1999 yılında ülkemizde yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre OKB’nin 12 aydaki prevalansı %0,5 olarak belirlenmiş; bu oran erkeklerde %0,2 olarak saptanırken kadınlarda 3 kat daha fazla oranla %0,6 olarak saptanmıştır (Doğan ve ark 1995). Konya’da 2000 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre 12 aylık OKB sıklığı, DSM-4 kriterlerine göre yapılan değerlendirmelerde %3, ICD-10 kriterlerine göre yapılanlarda ise %2,2 olarak bildirilmiştir (Çilli ve ark 2004). Yine Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda

yaşam boyu OKB yaygınlığı %2.5 ile %6.2 arasında; 12 aylık OKB yaygınlığı ise %0.5 ile %5.6 değerleri arasında saptanmıştır (Selvi ve ark 2010). Güncel yayınlarda yaşam boyu OKB sıklığı %2-3 olarak belirtilmiş (Ertan 2008); geniş bir epidemiyolojik çalışma olan Epidemiologic Catchment Area(ECA)'da da %1.94 ile %3.29 arasında bulunmuştur (Bayar ve Yavuz 2008).

OKB, psikiyatrik bozukluklar içinde fobiler, alkol ve madde kullanım bozuklukları ve majör depresyondan sonra dördüncü en sık rastlanan bozukluktur. Yaklaşık olarak diabetes mellitus ve astımın görülme sıklığı kadardır (Kılıç 1998).

OKB ortalama başlama yaşı erkeklerde 19, kadınlarda ise 22'dir. Genel olarak başlangıç 21 yaş civarındadır. Olguların % 65'inde 25 yaşından önce; % 15'inde ise 35 yaşından sonra başlamaktadır. Bununla birlikte bozukluğun 2 yaşında başladığı vakalar da bulunmaktadır (Demet 2005). Olguların yaklaşık yarısında belirtilerin çocukluk veya ergenlik döneminde başladığı bildirilmiştir. Ergenlik dönemi öncesi OKB erkek çocuklarda kızlara oranla daha sık görülürken yaş büyüdükçe kız ve erkeklerde benzer oranlara ulaşıldığı saptanmıştır (Noshirvani ve ark 1991). Bu durumun sebebi bozukluğun erkeklerde kızlara göre daha erken yaşlarda başlaması olarak düşünülmüştür (Demet ve ark 2005).

OKB prevalans araştırmalarına bakıldığında; toplum temelli çalışmalarda kadınlarda daha yüksek oran raporlanırken; klinik çalışmalarda kadın ve erkeklerde benzer oranlar belirtilmektedir (Karno ve ark 1988, Weissman ve ark 1994). OKB semptomlarının, işlevselliği erkeklerde daha çok etkileyerek tedavi arayışının artmasına sebep olduğu, bunun sonucu olarak da belirtilen farkın oluştuğu düşünülmektedir (Torresan ve ark 2013).

#### **2.1.4. Etiyoloji**

OKB etiyojisi, biyolojik psikiyatrideki gelişmelere rağmen henüz net olarak anlaşılabilmiş değildir. Bozukluğun heterojen bir yapıda olması, eşik altı durumların ve spektrumdaki diğer bozuklukların tanıda oluşturduğu kargaşa, bozukluğa neden olan fizyopatolojik süreçlerin aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır. Günümüzde OKB etiyojisinde birçok faktörün ortak etkisinin olduğu düşünülmektedir (Vardar 2000).

##### **2.1.4.1. Psikojen Etkenler**

###### **2.1.4.1.1. Psikanalitik Açıklamalar**

OKB etiyojisi için önerilen psikanalitik kuramların geçersiz olduğu yönündeki görüşler ve nörobiyolojik çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. OKB tedavisinde

psikanalitik yaklaşımların yeterince etkili olmadığı gösterilmiş olmakla birlikte bozuklukla ilgili psikanalitik kuram açıklamalarının bütünüyle geçersiz olduğunu söylemek doğru değildir (Öztürk 2015).

Obsesif nevroz oluşumunda merkezi rol oynayan psikanalitik düzenek “gerileme”(regresyon) dir. Gerileme, kişinin saplandığı nesne ya da doyum biçimlerine geri dönmesidir. Obsesif nevrozlarda, ödipal döneme ait dürtü ve isteklerin oluşturduğu ciddi çatışmaya bağlı olarak; libido, anal-sadistik evreye geriler (Freud 1917). Böylece, ödipal döneme ait dürtü ve isteklerin neden olacağı anksiyeteden kaçınılırken, anal döneme ait çatışmalar ön plana çıkmaktadır (Freud 1926). Bu durumda, kökenini altbenlikten alan üsbenliğin de kendisini libidonun gerilemesinden ve dürtünün ayrışmasından uzak tutamadığı, sonuç olarak da daha katı kuralcı ve eziyet edici bir üstbenliğin oluştuğu düşünülmektedir (Tükel ve Demet 2017).

Freud’a göre obsesif nevrozu olan bir hasta ile anal sadistik gelişim döneminde bulunan bir çocuğun dürtüsel örgütlenmesi benzerdir (Topçuoğlu 2003). Anal dönemdeki bir çocuğun dürtülerinde iki değerlilik yani ambivalans belirgindir. Bu dönemde çocuk, dürtüsel açıdan yüklü fakat birbirine zıt iki yeti olan tutma ve bırakma eylemlerini kullanmaktadır. Doğal gelişim sürecinin bir parçası olarak ortaya çıkan birbirlerine karşıt bu iki eylem, çocuğun aileyle, çevreyle ve toplumla çatışmasına yol açabilir (Öztürk 2015). Anal dönemde yaşanmış olan sorunlar, özellikle de tuvalet eğitimi sırasında yaşanan zorluklar anal döneme saplanmaya sebep olabilir (Topçuoğlu 2003).

Anal dönemin belirgin özelliklerinden olan; neredeyse eşit düzeyde bulunan karşıt dürtüler arasında yaşanan çatışma nedeniyle kişi eşzamanlı olarak “sevgi” ve “nefret” duygularına sahip olmakta; bu da kişinin bütün duygu ve davranışlarında çiftdeğerlilik yaşamasına sebep olmaktadır. Bu durum; eyleme geçme aşamasında yaşanan tereddütler ve kararsızlıklarla kendini göstermektedir (Tükel ve Demet 2017).

Psikanalitik teoriye göre saldırgan ve cinsel dürtülerle başa çıkmak amacıyla anal döneme özgü üç temel savunma düzeneği kullanılmaktadır: yalıtma (izolasyon), yapma-bozma (undoing) ve karşıt tepki oluşturma (reaksiyon formasyon). Yalıtma mekanizması ile dürtünün duygusal bileşiminden ayrılarak salt düşünce içeriği ile bilinç düzeyinde tutulması sağlanır (Topçuoğlu 2003).

Obsesif nevrozlarda görülen ve dürtü denetimi ile anksiyetenin yatıştırılmasını amaçlayan yapma-bozma mekanizması ise kompulsif eylemlerin oluşmasıyla

sonuçlanmaktadır. Bastırma mekanizmasının işlevini yerine getirmekte güçlük çektiği durumlarda yardımcı olarak devreye giren yapma-bozma mekanizması, obsesif nevrozlar için tipik bir düzenektir. Bu düzenek obsesif nevrozlarda özellikle iki aşamalı belirtilerde görülür. Önceki bir eylem bir ikincisiyle bozulmakta böylece eylem sanki hiç yapılmamış gibi olmaktadır. Yineleyici yapma-bozma, hem dürtüsel arzusunun hem de ona karşı koyma arzusunun doyurulmasını sağlar. Böylece egonun kendisini tehdit eden, korkutucu obsesif düşüncelerden kurtulması ya da yok sayabilmesi sağlanmış olur (Topçuoğlu 2003, Tükel ve Demet 2017).

Karşıt tepki oluşturma; obsesif nevrozlarda kullanılan bir diğer düzenektir. Bu düzenekte, dürtülerin tehdidi altında olan ego sanki bu tehdit sürekli varolacakmışçasına, her an tehlikeye karşı hazırlıklı olunan bir tutum geliştirir (Freud 1909). Bu tutumla birlikte; çiftdeğerliliğe bağlı çatışan iki duygudan biri yüksek oranda yoğunlaşırken, diğeri kaybolmaktadır. Burada kaybolan zıt duygu aslında bilinçdışında baskı altında tutulmaya çalışılmaktadır. Örneğin; nefretin bilinçdışında baskılanması, sevginin aşırı vurgulanmasıyla sağlanmaktadır. Böylece kaybolan bu tutumlar bilinçdışında varlığını sürdürmelerine rağmen; nefretin yerini sevgi, zalimliğin yerini nezaket, inatçılığın yerini itaatkarlık, pislikten zevk almanın yerini temizliğe düşkünlük almaktadır (Tükel ve Demet 2017).

#### **2.1.4.1.2. Davranışçı Yaklaşımlar**

Fobi ve obsesyonlar için hem klasik hem de edimsel koşullanmayı içerecek şekilde iki aşamalı bir model tanımlanmıştır. Bu modele göre organizmanın, korku ile ilişkili koşullu uyaranlardan önce kaçarak sonra da kaçınarak itici uyaranları azaltmayı öğrendiği sonuç olarak da korkunun klasik koşullanma yoluyla kazanıldığı, edimsel koşullanma ile de sürdürüldüğü ileri sürülmüştür (Salkovskis 1989). Bu kuram; obsesyonları anksiyeteye sebep olan koşullu yanıtlar, kompulsiyonları da anksiyeteyi azaltmak amacıyla öğrenilmiş ve anksiyetenin azalmasını sağlamasıyla pekiştirilmiş eylemler olarak ele alır.

Bu modelin pratiğe uygunluğunu araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda;

1. Obsesyonların ortaya çıkmasının anksiyete ve sıkıntının artmasıyla ilişkili olduğu,
2. Hastaların ritüellerini uygulamalarına izin verilirse, sıkıntı ve anksiyetenin hızla azaldığı,
3. Ritüellerin geciktirilmesi durumundaysa anksiyete ve sıkıntının belli bir süre içinde azaldığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, ‘teпки engellemeyle birlikte

alıştırma” şeklinde isimlendirilen davranışçı tedavi yaklaşımının deneysel temellerini oluşturmuştur (Rachman 1980).

#### **2.1.4.1.3. Bilişsel Davranışçı Model**

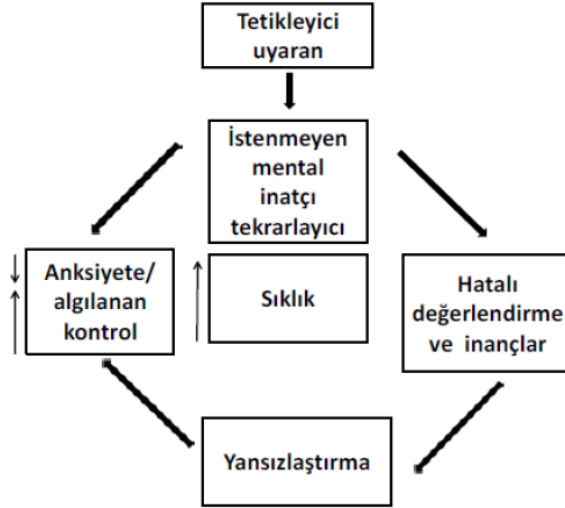
OKB'nin bilişsel davranışçı kuramı (Şekil 2.1); obsesif düşüncelerin hasta olmayan bireylerde bulunmayan ve normalden farklı nitelikteki düşüncelerden değil, normalde de bulunabilen zorlayıcı düşüncelerden köken aldığı varsayımı üzerine kuruludur. Bu yaklaşıma göre obsesif düşünceler, normal popülasyonun %90'ında bulunabilmektedir (Rachman ve de Silva 1978).

Kişi normalde de görülen bu düşünceleri yanlış yorumlayarak kendisine veya çevresine zarar verebilecek bir işaret olarak algılamakta ve bu zararın oluşmasından veya önlenmesinden sorumlu olduğunu düşünmektedir. Bu durumda kişi aşırı sorumluluk duygusu hissederek; davranışsal aşırı meşguliyet ve zihinsel aşırı kontrol çabasına girer. Aşırı kontrol çabaları, kişinin sıkıntısını arttırır. Zihinsel faaliyetleri kontrol etme çabaları başarısızlıkla sonuçlanır. Sorumluluk duygusu ve zararın önlenmesi amacıyla yapılan girişimler kaygıyı arttırır; sonuç olarak kişinin nötrleştirme veya kompulsif davranışlarda bulunmasına neden olur. Bu model “Abartılmış Sorumluluk Modeli” olarak adlandırılmaktadır (Salkovskis 1989).

Rachman'ın “Anlamlı Yanlış Yorumlanması Kuramı”nda ise girici düşüncelerin yanlış yorumlanmasıyla birlikte, OKB'li hastalarda bilişsel yanlışlık olduğu düşünülmektedir (Lopatka ve Rachman 1995). Bu modelde cinsellik, saldırganlık, kutsal değerlere hakaret şeklinde rahatsız edici içeriklere sahip zorlayıcı düşünce, imge ve dürtüleri olan kişiler; bunların anlamını hatalı ve felaketleştirici yorumlayarak, bu düşünceler nedeniyle kendilerini günahkar, ahlaksız ve tehlikeli gibi tanımlarlar. Sonuç olarak bu hatalı yorumlamalar belirtilerin şiddetlenerek devam etmesine neden olur. Yanlış yorumlamalar zayıfladığında veya kaybolduğunda ise obsesyonlar azalır (Rachman 1997).

Rachman ayrıca obsesyonların patogeneğinde, felaketleştirici yorumlarla birlikte başka bilişsel süreçlerin de bulunduğunu belirtmektedir. Obsesyon geliştiren kişilerin, düşüncelerini eylemle eşleştirmelerine gönderme yaparak; “düşünce-eylem kaynaşması (fusion)” kavramını gündeme getirmiştir. Eylem kaynaşması olan kişi, obsesif düşüncüyü yapmasa da bu düşüncüyü düşünmenin yapmak kadar ahlaksız olduğuna ve bu düşüncenin kötü bir şey olma olasılığını arttırdığına inanmaktadır (Rachman 1993). Bu bilişsel yanlışlık, kişinin sorumluluk hissini ve suçluluk duygusunu arttırmaktadır. Artan sorumluluk ve

suçluluk hisleri de, düşüncelerin anlamının yanlış yorumlanmasında ve düşünce eylem kaynaşması durumunda artışa sebep olmaktadır (Rachman 1997).



Şekil 2.1. Bilişsel Davranışçı Model (Şenormancı ve ark 2012)

OKB'nin kognitif temelini açıklamaya yönelik oluşturulmuş başka bir model Clark'ın "Bilişsel Kontrol Modeli"dir. Obsesif hastalar; istenmeyen düşünce, dürtü ve imgeleri engellemek, baskılamak veya ortadan kaldırmak amacıyla işlevsel olmayan bazı çabalara sahiptir. Ancak bu çabalar, obsesyonları azaltmak yerine daha yoğun yaşanmalarına yol açar (Clark 2004).

"Çıkarıma Dayalı Yaklaşım (The inference-based approach-IBA) Modeli" OKB'yi açıklamak için oluşturulmuş bir diğer bilişsel modeldir. Bu model 3 önemli ve özgün iddia ortaya atmaktadır: 1- OKB, şüphe ile başlar, 2- şüphe bir intruzyon değil, bir çıkarsamadır, 3- şüphe ortadan kaldırılırsa, diğer sonuçlar, değerlendirmeler ve davranışlar da kaybolur. Terapi bu nedenle şüpheyeye odaklanacak şekilde tasarlanmalıdır. Bu yaklaşım zihinsel bilişsel içeriği analiz etmek yerine; belirli bir şüpheyeye sebep olan ilk akıl yürütme sürecini ele alır. Burada hatalı çıkarsama, obsesif düşünce ve spesifik tehdidin tanımlanmasından, sonrasında da ortaya çıkan sonuçların değerlendirilmesinden çok önce gerçekleşmektedir (Oconnor ve ark 2012).

OKB'nin kognitif temelini aydınlatmaya yönelik bütün bilimsel araştırmalar ve oluşturulan bilişsel modeller ışığında günümüzde Obsesif Kompulsif Bilişler Çalışma Grubu



(Obsessive Compulsive Cognitions Working, 2005) tarafından, OKB için altı hatalı değerlendirme ve inanç alanı ortaya koyulmuştur:

### **1. Abartılı sorumluluk algısı**

Kişinin önemli olumsuz sonuçları engelleyebilecek gücü olduğuna inanmasıdır. Dış olaylar ve zorlayıcı düşünceler için aşırı sorumluluk hisseden OKB'li bireylerin algıladıkları olumsuz sonuçlar için kendilerinin sorumlu tutulabileceğiyle ilgili inançları olduğu bildirilmiştir (Salkovskis 2004).

### **2. Düşüncenin önemsenmesi**

Burada obsesif birey, bir düşüncenin var olması onun önemli olduğunu gösterir inancına sahiptir. Örneğin, “ahlak dışı bir şey düşünmek bunu yapmakla aynı şeydir”, “bir olay hakkında düşünmek bu olayın gerçekten olma olasılığını artırır” gibi düşünce içerikleri, bu kategoridedir (Rachman 1993).

### **3. Düşüncelerin kontrolü**

Düşüncelerin kontrolü; kişinin istenmeyen düşünceleri kontrol etmesi gerektiği inancına dayanmaktadır. Kişi bu düşünceleri kontrol etmenin gerekli ve olası olduğuna inanmaktadır (OCCWG 2005).

### **4. Abartılı tehdit algısı**

Abartılı tehdit algısı, zararın olasılığının ya da ciddiyetinin abartılması olarak tanımlanmaktadır.

### **5. Belirsizliğe tahammülsüzlük**

Burada kişi tahmin edilemeyen değişimlerle baş edebilme becerisinden yoksun olduğuna ve her durumda kesinlik olması gerektiğine inanmaktadır. Tipik olarak “eğer belirsiz hissedersen yanlış giden bir şeyler vardır” şeklinde düşünceler bulunmaktadır (Libby ve ark 2004).

### **6. Mükemmeliyetçilik**

Mükemmeliyetçilik, kişinin bir şeyi mükemmel şekilde yapmasının hem mümkün hem de gerekli olduğuna inanmasıdır. Bu inanca göre her sorunun mükemmel bir çözümü vardır ve en küçük bir hata bile ciddi sonuçlara yol açabilir (Libby ve ark 2004).

## **2.1.4.2. Nörobiyolojik Etkenler**

### **2.1.4.2.1. Genetik Çalışmalar**

OKB' de ailesel geçişi araştıran çalışmalar 1930'lu yıllarda yapılmaya başlanmıştır (Demet 2005). Aile çalışmalarının sonuçları, OKB hastalarında ailesel kümelenmeyi desteklemektedir (Hetteima ve ark 2005).

Birinci derece yakınlarında OKB bulunanlarda bulunmayanlara göre OKB oranı yaklaşık iki kat fazla bulunmuştur. Bu oranın erken başlangıçlı (<18 yaş) OKB hastalarının birinci derece yakınlarında ise on kat daha arttığı belirtilmiştir (APA 2013). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; OKB hastalarının birinci derece yakınlarında OKB oranı % 11.7 saptanırken, kontrol grubunun yakınlarında bu oran % 2.7 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada obsesyonların (yaklaşık olarak % 33), kompulsiyonlara (yaklaşık olarak %26) göre daha yüksek oranla ailesel geçiş özelliği gösterdiği bildirilmiştir (Nestdat ve ark 2000). Başka bir çalışmada da, OKB'ye eşlik eden tikler bulunduğu ailesel geçişte artma olduğu bildirilmiştir (Pauls ve ark 1995).

İkiz çalışmalarına bakıldığında; dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde OKB eş hastalanma oranı çok daha yüksek bulunmuş (Demet 2005). Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda monozigotik konkordans oranları % 53-87 arasında bulunurken, dizigotik konkordans oranlarının % 22-47 arasında olduğu bildirilmiş (Inouye 1965, Pauls ve ark 1995). Bununla birlikte üç monozigot ve dokuz dizigot ikizin dahil edildiği başka bir çalışmada, ikiz çiftlerinin hiçbirinde eş hastalanma saptanmadığı bildirilmiş (Torgersen 1983).

Yakın zamanda yapılan ve 14 çalışmadaki toplam 37 ikiz örnekleminin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında; obsesif kompulsif belirtilerin, eklemeli genetik faktörler ve paylaşılmayan bir çevrenin bileşimiyle ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmış. Bu sonuç, ikizler tarafından paylaşılan çevrenin obsesif kompulsif belirtiler gelişmesi için sınırlı bir rol oynadığı şeklinde yorumlanmış (Taylor 2011).

Aile ve ikiz çalışmaları OKB'nin bazı alt gruplarında genetik geçişin olabileceğini göstermekle birlikte, bu genetik geçişte özel bir gen etkisinin olup olmadığını açıklamakta yetersizdir (Cavallini ve Bellodi 2001).

Segregasyon, bir gen lokusundaki allellerin mayozla ayrılarak farklı gametlere dağılmasıdır (Vardar 2000). OKB'de segregasyon analiz çalışmaları; hastalığın genetik geçişinde major otozomal bir genin etkili olup olmadığını anlayabilmek amacıyla

yapılmaktadır (Cavallini, Pasquale ve ark 1999). OKB'nin ailelerde geçiş paternini araştıran beş segregasyon analizi çalışmasında; ailelerde OKB'nin genetik geçişle uyumlu olduğunu gösteren kanıtlara ulaşılmıştır. Bu sonuç; OKB'nin, ortaya çıkışı için farklı genlerin rol aldığı oligenik bir bozukluk olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Pauls 2008).

Aile ve ikiz çalışmalarından klinik düzeyde elde edilen bilgiler ve segregasyon analizi çalışmalarına ilişkin bilgiler ışığında OKB ile ilgili genetik araştırmalar; bozukluğun kalıtımında rol oynayabileceği düşünülen birçok aday gen üzerine odaklanma noktasına gelmiştir.

Günümüzde moleküler genetik araştırmalar özellikle serotonerjik ve dopaminerjik sistemlere odaklanmış; uzun süredir bilinen klinik kanıtlara moleküler genetik düzeyde destekleyici sonuçlar elde edilmiştir. Serotonerjik sistemle ilgili yapılan aday gen çalışmalarında; OKB ile 5-HTT, 5HT2A, 5HT2C ve 5-HT1Dβ ve triptofan hidroksilaz genleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır (Hemmings ve Stein 2006).

5-HTT gen polimorfizmi ile OKB arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında; 5-HTT geni SS genotipi OKB ile ilişkili bulunurken, LS genotipinin ise OKB'ye karşı koruyucu olduğu bulunmuş, LL genotipinin ise OKB ile ilişkili olmadığı ortaya koyulmuş (Lin 2007). 5-HT1Dβ reseptör geni G861C polimorfizmi ve OKB arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, G aleli ile OKB tanısı ve obsesyonların şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuş (Mundo ve ark 2002, Camarena ve ark 2004). 113 genetik ilişkilendirme çalışmasını ele alan bir meta-analizde OKB; insan serotonin taşıyıcı promotor bölgesi geni (SLC6A4) polimorfizmi (5-HTTLPR) ve serotonin 2A reseptör geni (HTR2A) rs6311 belirteci ile ilişkili ve sadece erkeklerde olmak üzere katekolamin düzenlenmesinde yer alan polimorfizmler ile ilişkili bulunmuş (Taylor 2013).

OKB'de dopaminerjik sistemle ilgili dopamin reseptörlerini kodlayan genlerden (DRD); DRD2, DRD3, DRD4; ayrıca dopamin taşıyıcısı, monoamin oksidaz A (MAO-A) ve katekol-O-metil transferaz (COMT) genleri araştırılmış (Hemmings ve Stein 2006). Bunlardan DRD4 geninin OKB ile ilişkili olabileceğine dair sonuçlar bildirilmiş (Demet 2005). Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda COMT geninin özellikle erkeklerde OKB ile ilişkili olduğu bildirilmiş (Poyurovsky ve ark 2005, Denys ve ark 2006). Bir meta-analiz çalışmasında COMT met158 alelinin OKB ile ilişkili olduğunu gösteren anlamlı kanıtlar saptanmış. Bu sonuç araştırmacılar tarafından; met-COMT aleli düşük enzim etkinliği ve artmış kortikal dopamin sinyalizasyonu ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurularak; en

düşük COMT etkinliği ve en yüksek kortikal dopamin sinyalleme en yüksek OKB oluşma riski ile ilişkili şekilde yorumlanmış (Pooley, Fineberg ve Harrison 2007).

Glutamat reseptörlerini kodlayan genlerle OKB ilişkisi de araştırılmıştır. Glutamat reseptörlerinden NMDA 2B geni (GRIN2B) OKB ile ilişkili bulunmuş (Arnold ve ark 2004). Glutamat iyonotropik reseptörleri kainat 2 (GRIK2) ve kainat 3 (GRIK3) genleri ile OKB arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada anlamlı bir ilişki bulunamamış, ancak otizmle ilişkili olduğu düşünülen GRIK2 SNP (tek nukleotid polimorfizm) 1867 polimorfizminin OKB'li bireylerde beklenenden daha düşük düzeyde kalıtıldığı saptanmış (Delorme ve ark 2004). Bu bulgu, otizm spektrumu bozukluklarında obsesif kompulsif belirtilerin daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumludur (Kano, ve diğerleri 2004).

#### **2.1.4.2.2. Nöroimmunoloji**

Son yıllarda OKB patofizyolojisinde immun mekanizmaların doğrudan rol oynayabileceğiyle ilgili bazı kanıtlar ortaya koyulmuştur. Özellikle çocukluk çağı başlangıçlı OKB formları ve tik bozukluklarının patogenezinde otoimmunitenin yer alabileceği düşünülmektedir.

Romatizmal ateşte (RA) görülen nöropsikiyatrik semptomlarla ilgili yapılan araştırmalarda Sydenham koresi olan kişilerde klasik obsesif kompulsif belirtiler, duygusal değişkenlik, ayrılma anksiyetesi, tik bozuklukları, dikkatsizlik ve hiperaktivite semptomlarının sık görüldüğü bildirilmiştir (Swedo 1994, Swedo ve ark 1998). Bir çalışmada; OKB gelişme riski açısından Sydenham koresi olanlar en yüksek riskli grup olarak bulunsa da; genel olarak RA hastalarında OKB gelişme riski; normalde beklenen prevalansa göre artmış olarak bulunmuş (Mercadente ve ark 2000). Benzer şekilde, grup A streptokok (GAS) salgını ile tik bozuklukları görülme sıklığının çakıştığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Kiessling, Marcotte ve Culpepper 1993). Burada, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna bağlı oluşan antikorların bazal ganglionlarda yer alan doku antijenleriyle etkileşime girerek kortikostriatal devrede kesinti oluşturduğu; sonuç olarak da obsesif kompulsif belirtiler oluşturan otoimmun bir reaksiyona neden olduğu düşünülmektedir (Tükel ve Demet 2017).

OKB ve tiklerin çocukluk çağında artmış insidansının GAS ile ilgili olabileceğini öne süren Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüleri "streptokokla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar" (PANDAS) terimini ortaya atmıştır (Swedo 1994). Bu terim, OKB spektrum bozukluklarında genetik, çevresel ve bağışıklıkla ilgili faktörlerin

araştırılması için ilginç bir fenotipik ve teorik temel sunmaktadır (Murphy, Sajid ve Goodman 2006). Bu alanda yapılan bir çalışmada; anti-bazal ganglion antikoru olan PANDAS hastaları olan grupta %64 bulunurken, streptokokal enfeksiyonu olan ancak nöropsikiyatrik belirtisi bulunmayan kontrol grubunda ise %9 saptanmıştır (Pavone ve ark 2004). Antinöral antikoru olarak isimlendirilen bu antikoru GAS'a karşı oluşurlar ve kaudat çekirdek ile subtalamik hücrelere karşı çapraz reaksiyon gösterirler (Karşlıoğlu 2007). Kaudat, putamen ve globus pallidustaki nöronlarla etkileşen antikoru varlığı, lokal otoimmün reaksiyonların varlığını göstermektedir.

Sistemik lupus eritematozus (SLE), multipl skleroz ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi bazı otoimmün hastalıkları olanlarda da komorbid OKB görülebileceği bildirilmiştir. SLE olan hastalarla yapılan bir çalışmada, bu hasta grubunda OKB yaygınlığının genel topluma göre 10 ila 15 kat daha fazla olduğu saptanmış (Slattery ve ark 2004). Benzer şekilde multipl sklerozu olan hastalarla yapılan başka bir çalışmada, bu hastalarda OKB prevalansında artış olduğu bildirilmiş (Miguel ve ark 1995). Psikiyatrik hastalarla yapılan bir çalışmada; OKB olanlarda diğer psikiyatrik bozukluklara göre bağışıklık sistemi hastalıklarının daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiş (Wayne ve ark 2001). Konuyla ilgili yapılan tüm çalışmaların ışığında; obsesif ve kompulsif belirtilerin gelişiminde nöroimmunolojik süreçlerin rol oynuyor olabileceği düşünölmektedir; bu alanda yapılmış daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Murphy, Sajid ve Goodman 2006).

#### **2.1.4.2.3. Nöroanatomi**

Beyin hasarına sebep olabilen kafa travması veya bazı nörolojik hastalıklardan sonra obsesif kompulsif belirtilere benzer belirtilerin görülmesi OKB etyopatogenezinde nöroanatomik bozuklukların rol alabileceğini düşöndürmüştür (Eşel 2000).

OKB'nin ilk nörolojik temelli tanımı, 1931 yılında Constantin von Economo tarafından ağır influenza enfeksiyonu sonrası bazal gangliyon hasarı bulunan hastalarda postensefalitik Parkinson Hastalığı ile ilgili yapılan çalışmaya dayanmaktadır. Bu hastalar da kompulsif nitelikte motor tikler ve OKB hastaları gibi kontrol edemedikleri ritüel benzeri bazı davranışlar sergiliyorlardı. OKB'de bazal gangliyonlarda işlev bozukluğu olabileceğine dair kanıtlar, sonraki dönemde bu alanda yapılan çalışmalardan sağlanmış (Swedo ve Snider 2004).

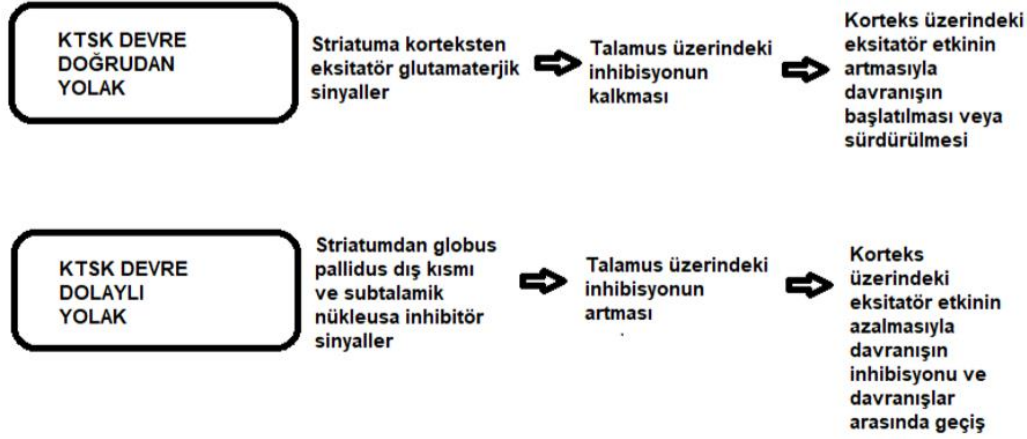
Bugüne kadar obsesif ve kompulsif belirtileri açıklamak amacıyla çeşitli nöroanatomik modeller önerilmiş; bu modellerde özellikle prefrontal korteks (orbitofrontal

ve singulat korteksler) limbik alan, bazal ganglionlar, medial talamus ve bu alanları bağlayan döngülerde bulunan işlev bozukluklarının üzerinde durulmuştur (Öznur, Erdem ve Akarsu 2013).

OKB nöroanatomi ile ilgili ortaya atılan modellerden en çok kabul göreni olan standart modele göre; birbirinden ayrı kortiko - bazal gangliyon (striatum) – talamik – kortikal (KSTK) döngüler bulunmakta; bu döngülerden prefrontal korteks (PFK) - bazal gangliyonlar - talamus - PFK döngüsünde yer alan herhangi bir elemanın fonksiyonunda bir bozukluk oluşmakta ve sonuç olarak OKB belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Rauch ve ark 2006). İlk olarak 1983 yılında Penney ve Young tarafından tanımlanan Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal (KSTK) devrenin; frontokortikal ve subkortikal alanları fonksiyonel olarak bağlayan çok sayıda paralel döngüden oluştuğu; çeşitli bilişsel ve motor işlevlerde görev aldığı düşünülmektedir (Penney ve Young 1983, Işıklı ve Gönül 2012).

OKB nöroanatomiye açıklamaya yönelik ortaya atılmış bir diğer model olan doğrudan ve dolaylı striatal yolları birleştiren nöroanatomik model ise; standart anatomik modele, KSTK devrede yer alan iki devreden biri olan ve talamusta aktifleşme sağlayan doğrudan yolun dolaylı yola oranla aşırı aktifleşmesi sonucu orbitofrontal-subkortikal hiperaktivite olduğu bilgisi eklenerek oluşturulmuştur (Saxena ve Rauch 2000).

Korteksten striatumdaki nöronlara yoğun glutamaterjik projeksiyonlar gelir. Striatum içinde doğrudan ve dolaylı olmak üzere 2 yolak bulunmaktadır (Şekil 2.2). Burada Dopamin-1 reseptörleri doğrudan yolağı (striato-nigral) oluştururken, dopamin-2 reseptörleri dolaylı yolağı (striato-pallidal) oluşturur. Doğrudan yolak aksonları globus pallidus pars interna ve substantia nigra pars reticulata (GPi/SNr) yapılarına direkt olarak ulaşırken; dolaylı yolak aksonları ise globus pallidus pars externa (GPe) ve subtalamik nukleus (STN) yapıları üzerinden bazal gangliyonların çıkış bölgesi olan GPi ve SNr yapılarına ulaşır. Bazal gangliyonlardan çıkan aksonların talamusa inhibitör etkisi vardır. Doğrudan yolak aktive olduğunda talamus üzerindeki inhibisyon inhiye olur ve talamus aktive olur; sonuç olarak davranışın başlatılması ve devamlılığı sağlanır, ayrıca otomatik, kalıplaşmış davranışlar ortaya çıkar. Dolaylı yolak aktive olduğundaysa talamus üzerine olan inhibitör etki daha da artarak süregelen davranış durdurulur, böylece yeni bir davranışa geçilir. Talamustan çıkan eksituar aksonların kortekse geri ulaşmasıyla KSTK devre tamamlanır (Saxena ve Rauch 2000, Işıklı ve Gönül 2012).



Şekil 2.2. İki KSTK Devre Modeli

Sağlıklı bireyde davranışın başlatılması ve engellenmesi bu yolaklar arasındaki dengeye dayanır. Bu yolaklarda ortaya çıkan anormallikler zihinsel bozukluklarda görülebilen bazı uyumsuz davranışların oluşmasına sebep olmaktadır. OKB hastalarında, doğrudan yolağın hiperaktivasyonu; orbitofrontal korteks, ventromedial kaudat alan, anterior singulat korteks, dorsomedial talamusta aktivite artışı olmaktadır. Sonuç olarak hastalar sosyal ve çevresel uyarınları algılamada yetersizlik göstermekte; bu durum da şiddet, tehlike, düzen, hijyen ve cinsellik gibi konularda endişe duymalarına ve bu konulara aşırı dikkat etmelerine sebep olmaktadır. Zorlayıcı düşünceler OFK hiperaktivitesi ile açıklanırken; yaygın anksiyetenin ise anterior singulatta oluşan aktivite artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu modelde kompulsiyonlar ise striatumda oluşan etkisizliği gidermeye yönelik gözlenen tekrarlayıcı hareketler olarak açıklanmaktadır (Saxena ve Rauch 2000).

#### 2.1.4.2.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmaları OKB patogenezinde ortaya atılan KSTK devre patolojisi modelini desteklemektedir.

##### 2.1.4.2.4.1. Yapısal Beyin Görüntüleme

Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, OKB hastalarında anterior singulat alan ve bazal ganglionlarda anormallikler olduğunu ortaya koymuştur. Birçok çalışmada özellikle orbitofrontal korteks hacminde azalma olduğu görülmüştür (Choi ve ark 2004, Atmaca ve ark 2006).

OKB hastalarında bazal ganglionlarla ilgili yapılan yapısal MRG çalışmalarının sonuçları çelişmektedir. Bazı çalışmalarda striatal hacimde azalma saptanırken (Rosenberg ve ark 1997, Szeszko ve ark 2004); bir çalışmada sağ kaudat başı hacminde (Scaroneve ark 1992) ve iki çalışmada da talamusta hacim artışı bildirilmiştir (Gilbert ve ark 2000, Atmaca ve ark 2006). Bu alanda yakın zamanda yapılan bir meta-analizdeyse; OKB hastalarında sol anterior singulat korteks ve bilateral orbitofrontal kortekste hacim azalması saptanırken, bilateral talamus hacminde artma olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Ayrıca meta-analizde; sağlıklı kontrollerle OKB hastalarının bazal ganglion hacimlerinde belirgin bir fark olmadığı ortaya koyulmuştur (Rotge ve ark 2009).

#### **2.1.4.2.4.2. Gri Madde Değişikliklerinin Voksel Tabanlı Analizi**

Voksel tabanlı morfometri (VTM) yöntemi, yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından farklı olarak önceden bir bölge belirlemeden beyindeki bütün gri ve ak madde bölgelerinin araştırılmasına olanak sağlar (Frydman ve ark 2016).

OKB ile ilgili yapılan VTM çalışmalarında özellikle gri madde ile ilgili veriler bildirilmektedir. Bu alanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında; OKB hastalarında bilateral dorsal mediofrontal girus, anterior singulat korteks, suplementer motor alan ve frontal göz alanlarında gri madde hacminde azalma olduğu bildirilirken; bilateral ventral anterior putamen, nükleus kaudatusa uzanan lentiküler nükleus ve sağ superior parietal lobta gri madde hacminde artma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Radua ve Mataix-Cols 2009).

Başka bir meta-analiz çalışmasında; OKB hastalarının kontrol grubuna göre bilateral dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, inferior frontal girus (anterior insula dahil) gri ve ak madde hacimlerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmış (de Wit ve ark 2014).

Sistemik bir gözden geçirmede; OKB hastalarında dorsomedial, dorsolateral, ventrolateral ve frontopolar korteksleri içine alan dorsolateral prefronto-striatal yürütücü devrede ayrıca temporo-parieto-okspital asosiyasyon alanlarında hacim azalması olduğu saptanmış; bu sonuç frontal-subkortikal devre anatomik bağlantısalılığının değiştiğini gösteren bir işaret olarak yorumlanmıştır (Piras, Chiapponi ve ark 2015).

OKB hastalarında tedavi yanıtının biyolojik belirteçlerini araştıran bir başka çalışmada; bu hasta grubunda tedaviye yanıtı öngörmede en güçlü belirteç olarak sol ve sağ medial orbitofrontal korteks kalınlıkları olduğu saptanmıştır (Hoexter ve ark 2015).



Tüm bu veriler göz önüne alındığında; OKB ile ilgili yapılan VTM çalışmaları, OKB hastalarında özellikle frontal-parietal alanlar ve anterior singulat girusta gri madde hacminde azalma olduğunu, ayrıca bazal ganglionlarda da gri madde hacminde artma olduğunu göstermektedir.

#### **2.1.4.2.4.3. İşlevsel Beyin Görüntüleme**

Bu alanda yapılan işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları; OKB patofizyolojisi ile ilişkili olarak prefrontal bölge, anterior singulat korteks, talamus, striatum gibi beyin bölgelerini işaret etmektedir.

Yıllar önce yapılan erken dönem PET çalışmalarında OKB hastalarında orbitofrontal kortekste metabolizma artışı saptanmıştır (Cottraux ve ark 1996). Yine erken dönem SPECT çalışmalarında OKB hastalarının anterior singulat korteks kan akımı, sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuş (Machlin ve ark 1991). Yakın dönemde SPECT ve PET çalışmaları üzerine yapılan bir meta-analize göre de OKB hastalarında orbital girus ve kaudat çekirdeğin başında anormallik olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Whiteside, Port ve Abramowitz 2004).

Günümüzde; OKB'de PET ve SPECT çalışmalarının sonuçları, kortiko-striato-talamiko-kortikal devrede işlevsel aktivite artışı olduğunu ortaya koymuştur (Tükel ve Demet 2017).

OKB hastalarında yakın dönemde çeşitli belirti provokasyon işlemleri kullanılarak yapılan fMRG çalışmalarında, anterior singulat girusta aktivite artışı saptanmıştır (Ursu ve ark 2003, Fitzgerald ve ark 2005). Yine OKB'de farklı belirti kümeleriyle ilişkili beyin bölgelerini araştırmak amacıyla bazı belirti provokasyonlu fMRG çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda kirlenme/yıkama belirtileri olanlarda bilateral ventromedial prefrontal korteks ve sağ nükleus kaudatusta aktivite artışı saptanırken; kontrol etme belirtileri olanlarda putamen, globus pallidus, talamus ve dorsal kortikal alanlarda aktivite artışı; istifleme belirtileri olanlardaysa sol presantral ve sağ orbitofrontal girusta aktivite artışı saptanmıştır (Mataix-Cols ve ark 2004). Bir başka çalışmadaysa yıkama kompulsyonları olan OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre; bireyselleştirilmiş belirti provokasyonu sırasında nükleus akumbens, nükleus kaudatus ve pallidumda aktivite artışı saptanırken; standart belirti provokasyonu sırasında ise nükleus kaudatusta güçlü aktivite artışı tespit edilmiştir (Baioui ve ark 2013).

Dinlenme durumu fMRG çalışmaları; bölgesel spontan nöronal aktivitenin yoğunluğunun; kan oksijen düzeyi bağımlı sinyallerdeki spontan düşük frekanslı dalgalanmalar tarafından yansıtıldığı bir yöntemle dayanmaktadır ve son yıllarda bu yöntemle olan ilgi giderek artmıştır (Tükel ve Demet 2017). OKB hastalarında yapılan dinlenme durumu fMRG çalışmalarında; OKB için potansiyel bir biyolojik belirteç olarak kortiko-striato-talamiko-kortikal devrede işlev bozukluğu bulunduğu ve OKB belirti şiddetindeki azalma ya da artmaya bağlı olarak da işlevsel bağlantısallıkta yoğunlaşma ya da azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Frydman ve ark 2016). Ayrıca yapılan çalışmalara göre; OKB hastalarında görülen bu yapısal değişiklikler etkili bir tedavi sonrası normale dönebilmektedir (Parmar ve Sarkar 2016).

#### **2.1.4.2.5. Nörokimyasal Çalışmalar**

##### **2.1.4.2.5.1. Serotonerjik Sistem**

Serotonin (5-HT), beyinde birçok bölgede yoğun olarak bulunarak pek çok fonksiyonu etkiler. Serotonerjik nöronlar, özellikle koordine edici ve düzenleyici bir rol oynarken; duyuşal, motor ya da otonomik fonksiyonları yoktur. Serotonerjik nöronlar; uygunsuz agresyonu baskılayarak, cevap verme latansını düzenleyerek, duygudurumu dengeleyerek sosyal davranışı kolaylaştırırlar. Yapılan çalışmalarda, prefrontal kortekste serotonerjik aktivitenin azalması; labil duygudurum; stresle başa çıkma yetisinde azalma; heyecan arama, risk alma davranışlarında, agresyonda ve irritabilitede artma ile ilişkili bulunmuş (Baumgarten ve Grozdanovic 1998, Eşel 2000).

OKB etyolojisinde serotonerjik sistemin rolü olabileceğine dair ilk görüşler, serotonin geri alım önleyicilerinin OKB semptomlarında yatışma sağlamasıyla ortaya çıkmıştır (Zohar ve ark 2004). Önceleri postsinaptik 5-HT reseptörleri üzerinde durulurken, günümüzde daha çok presinaptik mekanizmalar ilgi odağı olmuş durumdadır (Tükel 2017).

OKB hastalarında beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin yıkım ürünü olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) ölçüldüğü bir çalışmada, düzeyler hasta grupta kontrol grubundan farklı bulunmazken (Thoren ve ark 1980), farklı bir çalışmada kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (Insel ve ark 1983). Yapılan bazı çalışmalarda; presinaptik membranda 5-HT'nin sinaptik aralıktan uzaklaştırılmasını sağlayan 5-HT'nin periferik belirteci olan trombosit 3H-paroksetin ve 3H-imipramin bağlanma bölgelerinin OKB hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu ayrıca fluvoksamin veya klomipramin

tedavisinden sonra 3H-imipramin düzeyinin normal seviyeye yükseldiği bildirilmiştir (Marazziti ve ark 1997).

OKB etyolojisinde serotonin sisteminin etkisini araştırmak amacıyla çeşitli “farmakolojik zorlama (challenge)” çalışmaları da yapılmıştır. 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2C reseptörlerine çok yüksek bağlanma özelliği gösteren Metaklorofenilpirazin (m-CCP) ile yapılan çalışmalarda birbiriyle uyumlu olmayan bazı sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışmaların bir kısmında OKB belirtilerinde artış gözlenirken bir diğer kısmında herhangi bir değişiklik saptanamamıştır. Bundan başka yohimbin, laktat, karbondioksit ve kolesistokinin reseptör agonistleri gibi anksiyete artırıcı diğer maddelerle yapılan çalışmalarda da obsesif kompulsif belirtilerde belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir (Zohar ve ark 2004).

Seçici 5-HT1A reseptör agonisti olan ipsapirone OKB semptomları üzerine etkili bulunmazken (Lesch ve ark 1991); 5-HT1B reseptör agonisti olan sumatriptanın bazı çalışmalarda OKB semptomlarının artmasına sebep olduğu görölmüştür (Koran, Pallanti ve Quercioli 2001). Bununla birlikte kan-beyin bariyerini sumatriptana göre daha iyi geçebilen 5-HT1B reseptör agonisti olan zolmitriptan ise OKB belirtilerinde değişiklik oluşturmamıştır (Westenberg, Fineberg ve Denys 2007).

OKB etyolojisinde serotonerjik sistemi araştıran çalışmaların sonuçları ele alındığında; serotonerjik disregölasyon, tek başına obsesif kompulsif belirtilerin temelinde yatan nörokimyasal disfonksiyonu açıklamak için yetersiz kalmaktadır. OKB'de basitçe hipoaktif ya da hiperaktif bir serotonerjik sistemden söz etmek serotoninin karmaşık rolü nedeniyle mümkün değildir (Eşel 2000).

#### **2.1.4.2.5.2. Dopaminerjik Sistem**

OKB etyolojisinde dopaminerjik sistemin rolüyle ilgili kanıtlar, özellikle hayvan çalışmalarına dayanmaktadır (Tükel 2017). Bir alışmada; D2/3 reseptör agonisti quinpirol ile kronik tedavi edilen sıçanlarda OKB'de görölen kontrol kompulsiyonlarını andıran ritüel benzeri bir dizi davranış ortaya çıkmış, tedavinin kesilmesiyle de bu davranışların geriye döndüğü gözlenmiştir. Bu hayvanlar üzerinde postmortem yapılan çalışmalarda; nukleus accumbens ve sağ prefrontal kortekste dopamin doku düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (Szechtman, Sulis ve Eilam 1998; Ben-Pazi, Szechtman ve Eilam 2001).

Dopamin, bazal ganglionlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Sydenham ya da Huntington koresi gibi bazal ganglion patolojilerinde OKB belirtilerinin görölmesi, OKB etyopatogenezinde dopaminerjik sistemin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla

birlikte dirençli OKB hastalarının tek başına serotonin üzerine etkili ilaçlarla yeterli tedavi edilemeyip; dopamin antagonisti antipsikotik ilaçların tedaviye eklenmesiyle klinik olarak düzelme sağlanması da bu tezi desteklemektedir. Ayrıca dopaminerjik aktivite artışına sebep olan yüksek doz stimulan alındığında da obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkmakta ve ardından verilen antidopaminerjik ilaçlarla bu belirtiler düzelmektedir (Karşlıoğlu 2007, Işık ve Gönül 2012).

Yapılan çalışmalarda, kokain kullananlarda obsesif kompulsif belirtilerin görülebileceği, ayrıca yaşları ilerledikçe bu kişilerde OKB gelişebileceği saptanmıştır (Rosse ve ark 1994). Yine amfetamin ve metil-fenidat gibi stimulan etkili ajanların da OKB belirtileri ortaya çıkarabildiği ya da var olan belirtileri arttırdığı bildirilmiştir (Tükel 2006). Stimulan kullanımı ile obsesif kompulsif belirtilerin geliştiği hastalarda, bu belirtilerle ilgili psikolojik gerginlik izlenmediği gözlenmiş; bu durum dopaminerjik aşırı aktivasyon ile tekrarlayıcı düşünce ve davranışların ilişkili olabileceği, ancak egodistonisite için serotonin işlev bozukluğu bulunmasının daha önemli olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

OKB etyolojisinde dopaminerjik sistemin rolünü araştırmak amacıyla çeşitli farmakolojik zorlama çalışmaları da yapılmış, ancak birbirinden tutarsız sonuçlara ulaşılmıştır. Dopamin agonisti olarak etki eden bromokriptin ile hayvanlarda yapılan bir çalışmada, bromokriptinin hayvanlarda stereotipik hareketlerde artışa neden olduğu saptanmış olsa da; bir başka çalışmada bromokriptinin obsesif kompulsif semptomlarda düzelme sağladığı bildirilmiştir (Ceccherini-Nelli ve Guazzelli 1994).

Bazı çalışmalarda beyin omirilik sıvısında (BOS) dopaminnin metaboliti olan homovanilik asit (HVA) düzeyleri ölçülmüştür. Bir çalışmada OKB hastalarında klomipramin tedavisinden önce ve sonra BOS HVA düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmazken (Hollander ve ark 1992), bir başka çalışmada OKB hastalarında plazma HVA düzeylerinin fenfluramin tedavisi ile azaldığı gözlenmiştir (Moghaddam ve ark 1994).

Dirençli OKB hastalarında, SSGÖ'ye dopamin antagonisti antipsikotik ajanların eklenmesi ile yanıt alınabileceği bildirilmektedir (Karşlıoğlu 2007). Bununla birlikte antipsikotik tedavi alan psikotik hastalarda tedaviye ikincil obsesif kompulsif belirtiler de gelişebilmektedir. Burada obsesif kompulsif belirtilerde görülen kötüleşmenin; 5-HT<sub>2A</sub> antagonizmasına bağlı olarak dopaminerjik aktivitede gerçekleşen artışla ilişkili olabileceği düşünülürken; belirtilerin düzelmesinin ise D<sub>2</sub> reseptör antagonizması ile dopaminerjik

nöronların inhibe edilmesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Westenberg, Fineberg ve Denys 2007).

Sonuç olarak OKB etyolojisinde dopaminerjik sistemin rolünü araştıran çalışmalarda birbirinden tutarsız sonuçlar elde edilmiş olsa da, dopaminerjik nörotransmisyonla ilgili bozuklukların obsesyon ve kompulsiyonlarla ilişkili olabileceği yaygın olarak kabul görmektedir (Işıklı ve Gönül 2012).

#### **2.1.4.2.5.3. Glutamaterjik Sistem**

Glutamat reseptörleri, iyonotropik ve metabotropik olmak üzere iki temel gruba ayrılır ve beyinde ana uyarıcı nörotransmisyonu düzenlerler. Bununla birlikte glutamat nörotransmisyonu, hipokampüste nöronal plastisitede önemli role sahiptir. Merkezi sinir sisteminde strese yanıt esas olarak glutaminerjik yollarla düzenlenir (Rosenberg ve Keshavan 1998). Glutamat; kortikostriatal nöronlarla kaudat çekirdekte serotonin salınımını azaltır, bununla birlikte serotonerjik nöronlar da glutamaterjik transmisyonu etkilemektedir. OKB etyopatogenezinde glutamat ve serotonin etkileşiminin bozulduğu ileri sürülmektedir (Arnold ve ark 2006).

Transjenik farelerle yapılan bir çalışmada kortikostriatal glutamat çıktısı artmış farelerde; yaygın davranışsal perseverasyonlar, kompulsif sıçramalar, deri ve saçların yolunması, ısırılması ve tiklerin bulunduğu OKB benzeri bir fenotip gözlenmiş (McGrath ve ark 2000). Bir başka çalışmada glutamat reseptörü yarışmalı olmayan kullanım bağımlı antagonisti MK-801 ile presinaptik glutamat salınımı artırıldığında OKB benzeri davranışların şiddetlendiği gözlenmiş ve bu durum OKB'nin patogenezinde artmış glutamaterjik tonun rol alabileceği şeklinde yorumlanmış (Rosenberg, MacMillan ve Moore 2001).

OKB hastalarında çeşitli beyin bölgelerinde yapılan manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmalarında, anormal glutamat ve glutamin ölçümleri bildirilmiştir (Moore ve ark 1998). OKB hastalarının striatularında görülen glutamin artışı, kortiko-talamiko-striato-talamiko-kortikal döngüdeki metabolik aşırı etkinlik ile uyumludur. Yapılan çalışmalarda, glutamindeki bu artışın, SSGÖ'lere cevap veren OKB hastalarında normale döndüğü bildirilmiştir (Pittenger, Krystal ve Coric 2006). OKB hastalarında görülen glutamaterjik işlev bozukluğu, beynin değişik bölgelerinde farklılıklar gösterebilmektedir (Chatrabarty ve ark 2005). BOS'ta glutamat düzeylerinde artma saptanan çalışmalar; OKB'de glutamaterjik aktivite artışı olduğunun en doğrudan kanıtıdır (Kuelz, Hohagen ve Voderholzer 2004).

#### **2.1.4.2.6. Nöropsikolojik Çalışmalar**

OKB’de yapılan nöropsikolojik çalışmalar, bazı çelişkili sonuçlar bildirmekle birlikte, yürütücü işlevler, görsel-mekansal yetenekler ve bellek gibi çeşitli bilişsel alanlarda eksiklikler bulunduğunu ortaya koymaktadır (Tükel 2017).

##### **2.1.4.2.6.1. Yürütücü İşlevler**

Yürütücü işlevlerin sağlıklı olması, frontal korteksin bütünlüğüne bağlıdır. OKB etyopatogenezinde frontostriatal bölgede işlev bozukluğu olduğunu gösteren kanıtlar, bu hasta grubunda öncelikli olarak yürütücü işlevlerin araştırılmasını gündeme getirmiştir (Kuelz, Hohagen ve Voderholzer 2004).

Birçok araştırmacıya göre OKB’de ana olarak bulunan yürütücü işlev bozukluğu, kurulumu değiştirme bozukluğudur. Bu durumda klinik olarak davranışta perseverasyon ve yinelemeler gözlenmektedir (Tükel 2017). Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) dorsolateral prefrontal kortikal işlevlere duyarlı bir testtir. OKB hastalarında WKET performansını değerlendiren çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bazı çalışmalarda kontrollerle benzer sonuçlara ulaşılırken (Deckersbach ve ark 2000, Moritz ve ark 2002), bazılarında ise OKB hastalarının performansı kontrollerden düşük bulunmuştur (Lucey ve ark 1997, Okasha ve ark 2000). Bu düşüklük, OKB hastalarının daha düşük bilişsel esnekliğe ve daha zayıf soyutlama yeteneğine sahip oldukları şeklinde yorumlanmıştır. WKET’ten farklı testler olan ve daha çok orbitofrontal işlevlere bağlı olarak kurulumu değiştirme işlevini ölçen Nesne Değiştirme Testi ve Gecikmeli Nesne Değiştirme Testleriyle OKB hastalarında yapılan bir çalışmada, her iki testte de kurulumu değiştirme performansının OKB hastalarında bozulduğu gözlenmiştir (Ayciceği ve ark 2003). Sonuç olarak kurulumu değiştirme çalışmalarının sonuçları ele alındığında; OKB hastaları, özellikle orbitofrontal işlev bozukluğu ile ilişkili olan görevlerde kontrollere göre daha kötü performans sergilemektedirler (Tükel 2017).

OKB hastalarında yürütücü işlevlerden yanıt inhibisyonunu değerlendirmek amacıyla bas/basma görevlerinin kullanıldığı bazı çalışmalarda OKB hastaları, panik bozukluğu hastalarından (Bannon ve ark 2002) ve sağlıklı kontrollerden (Ayciceği ve ark 2003) anlamlı olarak daha bozuk performans göstermişlerdir.

OKB hastalarında kavramsal düşünme, sorun çözme ve planlama yeteneklerini ölçmek amacıyla Hanoi Kulesi ve Londra Kulesi görevleri kullanılarak bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda OKB

hastalarında bozuk performans elde edilirken (Nielen ve Den Boer 2003, Tükel ve ark 2012); bazılarındaysa OKB hastalarında bilişsel planlama bozukluğu saptanmamıştır (Bohne ve ark 2005, Watkins ve ark 2005).

Kompulsif davranışların, karar verme yetisindeki bozuklukla ilişkili olabileceği ileri sürülerek bu alanda çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak bu çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Bir çalışmada OKB hastalarında karar verme yetisinde bozulma olduğu bildirilirken (Cavedini ve ark 2002), bunun aksine OKB’de bu alanda bozulma olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Watkins ve ark 2005).

#### **2.1.4.2.6.2. Görsel-Mekansal İşlevler**

OKB hastalarında bu alanda yapılan bazı çalışmalarda, OKB’de mekansal tanıma belleğinde bozulma saptanmıştır (Purcell ve ark 1998, Barnett ve ark 1999, Nielen ve Den Boer 2003).

Küp Desenleri Testinde görsel-yapısal görevle birlikte planlama bileşeni de değerlendirilmektedir. OKB hastalarında bu test kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda kontrollere göre hasta grupta daha düşük performans bildirilirken (Christensen ve ark 1992, Tükel ve ark 2012); hasta ve sağlıklı gruplarda performans açısından anlamlı fark bulunmadığını bildiren çalışmalar da vardır (Cohen ve ark 1996). Bu alanda yapılan çalışmalar ele alındığında, OKB’de görülen görsel-mekansal işlev bozukluğunun sağ temporo-parietal işlev bozukluğuna mı yoksa frontostriatal işlev bozukluğuna mı bağlı olduğu konusu açık değildir (Kuelz, Hohagen ve Voderholzer 2004).

#### **2.1.4.2.6.3. Bellek**

OKB hastalarında sözel olmayan belleği değerlendirmek için Rey Osterrieth Karmaşık Şekil Testi ve Benton Görsel Akılda Tutma Testleriyle yapılan çalışmalarda, hastaların geri çağırma performansının bozulduğu gözlenmiştir. Ancak bu başarısızlığın bellek bozukluğundan çok uygun organizasyonel stratejiler geliştirme konusundaki yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmüştür (Savage ve ark 1999, Deckersbach ve ark 2000, Kuelz, Hohagen ve Voderholzer 2004).

OKB hastalarında sözel bellek bozukluklarını araştıran farklı çalışmaların bazılarındaysa sözel belleğin serbest hatırlama ve tanıma ölçümlerinde anlamlı bozulmalar bildirilirken (Sawamura ve ark 2005), bazılarındaysa herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (Christensen ve ark 1992).

OKB hastalarının bellek performanslarını değerlendiren farklı çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; obsesif kompulsif belirtileri olanlarda limbik epizodik belleğe ait bozukluktan çok organizasyonel becerilerdeki yetersizliğe bağlı bellek sorunları görüldüğü düşünülmektedir (Tükel 2017).

### **2.1.5. Klinik Özellikler**

OKB; semptom açısından oldukça zengin, heterojen yapıda bir bozukluktur. Farklı kültürler arasında obsesyon ve kompulsiyonların şekil ve içerikleri benzer olsa da yaygınlıkları açısından farklılıklar saptanmaktadır. Bu farklılığın özellikle dini değer ve yaşantılara göre şekillendiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Sayar, Uğurad ve Acar 1999). Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre OKB tanısı alan hastaların, sadece obsesyon görülenler % 40'ını, sadece kompulsiyon görülenler % 30'unu oluştururken; %30 kadarındaysa obsesyon ve kompulsiyonlar birlikte görülmektedir. Klinik çalışmalarda hastaların % 75'inde obsesyon ve kompulsiyonların birlikte görüldüğü raporlanmış; bu durum obsesyon ve kompulsiyonların birlikte görüldüğü grupta yardım arayışının daha fazla olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Şahin ve Böke 2007).

Obsesyon türleri içinde en sık görüleni %45 oranla kirlenme-bulaşma obsesyonlarıdır (Sadock ve ark 2016). Bu hastalarda sıklıkla kir, mikrop, idrar, meni, feçes vb bulaşacağı endişesi bulunmaktadır (Karaca ve Doksat 1998). OKB hastalarına göre en küçük temasla bulaş olabileceği için birçok eşyaya ve diğer insanlara dokunmaktan kaçınma davranışları görülebilir. Kaçınma davranışlarının yanısıra, kirlenme-bulaşma obsesyonları nedeniyle ortaya çıkan kaygıyı azaltmak için temizlik kompulsiyonları da bu hastalarda sık görülmektedir. En sık görülen temizlik kompulsiyonu, tekrar tekrar el yıkamadır. Uzun süre banyo yapma, tekrar tekrar eşyaları temizleme de sık görülen diğer temizlik kompulsiyonu şekilleridir (Şahin ve Böke 2007).

Bir eylemi yapıp yapmadığından emin olamama durumu olan kuşku obsesyonları en sık görülen ikinci obsesyon türüdür. Bu tip obsesyonlar yaklaşık %42 oranında görülmektedir. Hastalar kapı, pencere, çeşme, elektrik, havagazı musluğu gibi nesnelere kapatıp kapatmadıklarından emin olamazlar. Emin olamamaları sebebiyle bir felaket olacağı konusunda anksiyeteleri artar. Artan anksiyeteyi gidermek amacıyla da hastaların saatlerini harcamasına sebep olan kontrol etme kompulsiyonları ortaya çıkabilmektedir (Şahin ve Böke 2007). Patolojik şüpheciligi olan bireylerin %82'sinde kontrol etme ritüellerinin de bulunduğu bildirilmiştir (Bayraktar 1997).



OKB hastalarında en yaygın görülen üçüncü durum; tekrarlayan girici obsesyoneel düşüncelerdir. Bu tekrarlayıcı düşüncelerin içeriği genellikle dini, cinsel veya saldırgan eylemlerle ilgili olmaktadır. Saldırganlık obsesyonları; kendisine veya diğer insanlara zarar vereceği, öldüreceği, yaralayacağı vb şeklinde düşüncelerdir (Rasmussen ve Eisen 1990). Bu düşünceler büyüsel bir güce sahiptir ve sanki düşünmek o eylemi gerçekleştirmiş olmak gibi eylemle eşdeğer tutulur. Bu kişilerde genellikle bıçak, makas gibi sivri nesnelere ve sevdikleri insanlarla yalnız kalmaktan kaçınma davranışları görülür. Saldırganlık obsesyonu olan OKB hastalarının %68'inde cinsellik obsesyonlarının da tabloda bulunduğu bildirilmiştir (Bayraktar 1997). Cinsel obsesyonları olan hastalarda sıklıkla utanç verici ve kabul edilemez cinsel içerikli düşünceler yoğun anksiyeteye sebep olmaktadır. Hastanın çocukları, ebeveyni veya kendi cinsiyle cinsellik yaşadığı şeklinde düşünce ya da düşlemleri bulunabilmektedir. Saldırganlık ve cinsellik obsesyonlarına genellikle anlatma ve sorma kompulsiyonları eşlik etmektedir. Kişiler anlatma ve sorma davranışları ile tahammül edemedikleri düşünceleri yapmayacakları konusunda güvence aramaktadırlar. Bu tür obsesyonları olan kişilerde bazen kompulsiyonlar görülmeyebilir (Şahin ve Böke 2007). Dini içerikli obsesyonları olanlardaysa, kutsal değerlere hürmetsizlik ettiği düşünceleri ve günah işleyip dinden çıkma kaygıları bulunmaktadır (Tek ve Ulug 2001). Tekrarlayan girici obsesyoneel düşünceleri olan hastalarda suçluluk ve kaygı duyguları ön plandadır.

Bunların dışında görülen obsesyon türleri; simetri ve düzen obsesyonları, somatik obsesyonlar ve biriktirme obsesyonlarıdır. Simetri obsesyonları olan bireyler, nesne ve olayların belirli bir düzen ve simetri içinde olması zorunluluğunu hissederler. İstedikleri düzeni sağlayamadıklarında gerilim veya hoşnutsuzluk hissederler. Bu hastaların bazılarında obsesyoneel yavaşlık, bazılarındaysa büyüsel düşünce ön plandadır. Obsesyoneel yavaşlığı ön planda olan OKB hastaları ayrıntılarla çok fazla ilgilenirlerken; büyüsel düşüncesi ön planda olanlarsa, hayali bir tehlikeyi önlemek amacıyla sık sık yapma bozma ve sayma gibi kompulsif davranışlarda bulunurlar (Şahin ve Böke 2007).

Somatik obsesyonları olan hastalar; sağlıkları ya da ölüm olasılıkları ile ilgili tekrarlayıcı düşüncelerden dolayı kaygı duyarlar. Bu obsesyon türünün varlığında, hipokondriyazis ile ayrımının yapılması güç olsa da diğer obsesyon ve kompulsiyon türlerinin de bulunması ayırt edicidir. Somatik obsesyonların içeriği genellikle AIDS, kanser, kalp hastalığı gibi ciddi hastalıklarla ilgilidir. Bu hastalarda sıklıkla kaygıyı azaltmak için kontrol etme ve güven arama gibi davranışlar görülür (Şahin ve Böke 2007, Tükel 2009). Biriktirme obsesyon ve kompulsiyonları da; manevi değeri ya da herhangi bir kullanım alanı

olmadığı halde bazı eşyaları biriktirme ihtiyacı, bu eşyaları atmak yada elden çıkarmakla ilgili yoğun kaygılar yaşanması şeklinde tanımlanır (APA 2013).

Yukarıda tanımlanan düşünsel ve davranışsal belirtiler dışında OKB hastalarında sık görülen bazı başka belirtiler de bulunmaktadır. Bu kişiler günlük hayatta genellikle aşırı kontrollü, kuralcı, düzenli, titiz ve ayrıntıcidirler. Tekrarlayan obsesyonları nedeniyle dikkatleri dağınık ve performansları düşük olabilir. Özellikle bulaşma obsesyonları olan hastalarda aşırı temizlik uğraşları nedeniyle kontakt dermatit görülebilir (Öztürk 2015).

### **2.1.6. Tanı**

OKB tanısı koymak için klinik pratikte Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı V (DSM-V) ile Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) en sık kullanılan tanı sınıflandırma sistemleridir. Yakın zamana kadar DSM-IV-TR kullanılmakta ve OKB, “Anksiyete Bozuklukları” başlığı altında sınıflandırılmaktayken; 2013’te DSM-V yayımlanmıştır. DSM-V’te OKB, “Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar” başlığı ile “Anksiyete Bozuklukları” başlığı altından çıkarılarak ayrı bir başlık olarak sınıflandırılmıştır.

#### **2.1.6.1. DSM-V Tanı Ölçütleri**

DSM-V’e göre OKB tanı ölçütleri şöyle sıralanmaktadır (APA, 2013):

*Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif-Kompulsif Bozukluk)*

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

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

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

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

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

(1) Kişinin, takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme,

denetleyip durma) ya da zihinsel eylemler (örn. dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).

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

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

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

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

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

**Varsa belirtiniz:**

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

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

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

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

OKB, DSM-V'te "Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif Kompulsif Bozukluk) ve İlişkili Bozukluklar" başlığı altında yer almaktadır. Bu gruptaki diğer bozukluklar ise Beden Algısı Bozukluğu (Vücut Dismorfik Bozukluğu), Biriktiricilik Bozukluğu, Trikotillomani (Saç Yolma Bozukluğu), Deri Yolma Bozukluğu, Maddenin/İlacın Yol Açtığı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Başka Bir Sağlık Durumuna Bağlı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bir Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk ve Tanımlanmamış Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluktur.

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

ICD-10' a göre OKB tanı ölçütleri şu şekildedir (Öztürk ve Uluğ 1992).

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

**A.** Bunlar kişinin kendi düşünceleri ya da dürtüleri olarak algılanırlar.

**B.** Bu düşünceler veya hareketlerden en az birine karşı kişi direnç gösteriyor olmalıdır. Hastanın artık karşı koyamadığı başka düşünceler ve hareketler bulunabilir.

**C.** Bu hareketi yerine getirme düşüncesi haz verici olmamalıdır (yalnızca gerginlik ya da bunaltının giderilmesi söz konusudur).

**D.** Düşünceler, imgeler ve dürtüler rahatsızlık verici biçimde yineleyici olmalıdır.

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

**F42.0** Obsesyonel düşünceler veya kurmaların (ruminasyonların) baskın olduğu tip

**F42.1** Kompulsif hareketlerin ( obsesyonel törenlerin) baskın olduğu tip

**F42.2** Obsesyonel düşüncelerin ve hareketlerin birlikte olduğu, karışık tip

**F42.8** Başka obsesif-kompulsif bozukluklar

## **F42.9** Obsesif kompulsif bozukluk, belirlenmemiş

### **2.1.7. Eştanı**

Yapılan çalışmalarda OKB hastalarının 2/3'ünde tabloya başka bir psikiyatrik hastalığın da eşlik ettiği bildirilmiştir. Komorbid durumların varlığı, tedavi yanıtı ve hastalık seyrini etkilediği için önemlidir (Demal ve ark 1993). Psikiyatri kliniğine başvuru sırasında OKB hastalarının %48-68'inde komorbid bir psikiyatrik bozukluğun daha bulunduğu; yaşam boyu ek psikiyatrik hastalık oranlarının ise %86-92 arasında olduğu bildirilmektedir (Tamam, Saygılı ve Ünal 2003; Uğuz, Aşkın ve Çilli 2006).

OKB'si olan hastalarda saptanan en sık komorbid bozukluk majör depresyondur. Yaşam boyu birliktelik oranı % 65, eş zamanlı birliktelik oranı ise % 30 olarak bildirilmiştir (Demal ve ark 1993). %85 kadar hastada major depresyon OKB'ye ikincil olarak gelişmektedir. Bozukluğa eşlik eden major depresyon varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Stavraki ve Vargo 1986). Bipolar bozukluk ve OKB birlikteliğinin sıklığını araştıran epidemiyolojik çalışmalarda oran % 7-21, klinik çalışmalarda ise oran % 10-35 olarak bulunmuştur (Kruger ve ark 1995). Ayrıca çalışmalarda bipolar bozukluk eştanısının, epizodik seyirli OKB olgularında daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Perugi 1998).

Anksiyete bozuklukları da OKB'ye sık eşlik etmektedir. Yaşam boyu OKB ve herhangi bir anksiyete bozukluğu birlikteliğinin yaygınlığı %40-60 olarak bildirilmiştir (Demal ve ark 1993). Bir çalışmada OKB ile basit fobi birlikteliğinin %17,7; sosyal fobi birlikteliğinin % 15,6; yaygın anksiyete bozukluğu birlikteliğinin % 12,2 ve panik bozukluğu birlikteliğininse %9,5 olduğu bildirilmiştir (Tukel ve ark 2002).

Şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtilerin sık görülmesi, ayrıca zaman zaman OKB hastalarında psikotik belirtilerin ortaya çıkması nedeniyle OKB ve şizofreni komorbiditesini araştıran çalışmalar yapılmış; bu çalışmalarda OKB ve şizofreni eş tanı oranı %10-12 olarak bulunmuştur (Hollander 2008).

OKB ve tik bozuklukları da birbirleriyle yakından ilişkilidir. OKB ve Tourette sendromu (TS) komorbiditesini araştıran çalışmalara bakıldığında; OKB'de yaşam boyu TS yaygınlığı % 5-10 olarak bildirilirken; TS'de yaşam boyu OKB yaygınlığının ise %30-40 aralığında olduğu saptanmıştır (Leckman ve ark 1994).

OKB hastalarında alkol kötüye kullanımı veya bağımlılığının %24,1; ilaç kötüye kullanımı veya bağımlılığının %17,6 oranında görüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Crino ve Andrews 1996).

Kişilik bozuklukları ve OKB komorbiditesini araştıran çalışmalarda %9 ile %75 gibi geniş bir aralık bildirilmektedir. Çalışmalardaki örneklem grupları ve kullanılan tanısal araçlardaki farklılıklar nedeniyle bu durum ortaya çıkmış olabilir. OKB hastalarında özellikle C kümesi kişilik bozukluklarının (kaçıngan, bağımlı, obsesif kompulsif) daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (Tamam, Saygılı ve Ünal 2003).

### **2.1.8. Ayırıcı tanı**

Birçok psikiyatrik bozuklukta obsesyon görülebilirken, kompulsiyonlar daha nadir görülür. Anksiyete ve obsesyon ayırımını yapmak klinik pratikte zorlayıcı olabilmektedir (Aouizerate ve ark 2004).

Yaygın anksiyete bozukluğunda (YAB) da OKB'de olduğu gibi tekrarlayan düşünceler ve kaçıngan davranışlar görülebilmektedir. Ancak buradaki düşünceler OKB'dekilerden farklı olarak daha çok gerçek hayatla ilgili kaygıları içermektedir. Ayrıca obsesyonların sebep olduğu kaygıyı azaltmak için yapılan kompulsiyonlar YAB'de görülmez. Özgül fobide görülen belirli nesne veya duruma karşı korku tepkisi korkulan nesneyle sınırlıdır. Burada da kaçınma davranışı görülebilirken ritüeller görülmez. Sosyal anksiyete bozukluğunda görülen kaygı daha çok sosyal etkileşim olan durumlarla sınırlıdır. Güven arama ve kaçınma gibi davranışlara sosyal kaygıyı azaltmak amacıyla başvurulur (APA 2013). OKB hastalarının %60'ında obsesyonlara ikincil olarak panik ataklar görülebilir. Ancak panik bozukluk tanısı için tekrarlayan beklenmedik panik ataklar olmalıdır (Aouizerate ve ark 2004).

Depresyonda da ruminatif düşünceler görülebilir ancak burada düşünceler genellikle duygudurumla uyumludur. Ayrıca OKB'de görülen düşünceler kadar sıkıntı verici ve intruziv değildir (APA 2013).

Beden algısı bozukluğunda obsesif kompulsif belirtiler hastanın fiziki görünümüyle ilgili kaygılarıyla sınırlıdır. Trikotillomanide genellikle obsesyon görülmez; kompulsif olarak saç yolma davranışı görülür. Biriktirme bozukluğundaysa belirtiler, nesnelere elden çıkarmaya direnç gösterme ve onları aşırı biriktirmeye odaklıdır. Ancak OKB'ye özgü obsesyonları olan hastada, bu obsesyonlara kompulsif olarak gelişen biriktirme davranışları mevcutsa, OKB tanısı koyulabilir (APA 2013).

Şizofreninin özellikle prodromal döneminde obsesif kompulsif belirtiler görülebilir. Ancak bu belirtiler genelde acayıptır ve stereotipiler şeklindedir. Şizofreni hastalarının duygulanımları künüttür ve genelde obsesyon ve kompulsiyonları kontrol edebilmek için çaba harcamazlar (Hollander 2008).

Hipokondriyazis ile somatik obsesyonların ayırımı güç olabilir. OKB’de genelde somatik obsesyonlardan başka obsesif ve kompulsif belirtiler de bulunur (Aouizerate ve ark 2004).

Obsesif kompulsif kişilik bozukluğu ise süreklilik gösteren aşırı bir mükemmeliyetçilik ve katı kontrol örüntüsünü içermeli ve genç erişkinlik döneminde başlamalıdır. Obsesyon veya kompulsiyonların bulunma zorunluluğu yoktur. İki bozukluğun da kriterlerini karşılayan kişilerde, iki tanı birlikte koyulabilir (APA 2013).

### **2.1.9. Tedavi**

OKB, tedavisi zor ve dirençli olarak kabul edilen bir bozukluk olmakla birlikte günümüzde çeşitli tedavi seçenekleri bulunmaktadır (Geller ve ark 2003). Bütün OKB hastaları için genel bir öneri olarak, hastaların zevk aldıkları uğraşlara yönelmesi obsesyon ve kompulsiyonları azaltmaktadır (Öztürk 2015). OKB tedavisini biyolojik tedaviler ve psikoterapiler olarak sınıflamak uygun olur.

#### **2.1.9.1.Farmakoterapi**

OKB farmakoterapisinde, ilk basamak etkinliği kanıtlanmış ilaçlar seçici serotonin geri alım önleyicileri (SSGÖ) ve klomipramindir (Geller ve ark 2003).

#### ***Serotonin Geri Alım Önleyicileri ile Tedavi***

##### ***Fluvoksamin***

OKB tedavisinde ilk kullanılan SSGÖ’lerden biridir (Tükel ve Demet 2017). Beyinde nöronlara selektif bir şekilde serotonin geri alınmasını inhibe ederek etki eder. Bununla birlikte sigma 1 bağlanma bölgeleriyle de etkileşim gösterir. Bu özelliği sayesinde anksiyete ve psikotik depresyonda etkili olduğu düşünülmektedir. Alfa adrenerjik, beta adrenerjik, histaminerjik, muskarinik dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerle etkileşimi ise ihmal edilebilecek düzeydedir. Noradrenerjik döngülerle de etkileşimi minimal düzeydedir (Karamustafalıoğlu ve Özten 2018).

OKB’de fluvoksaminin etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda; OKB’de fluvoksamin plaseboya göre daha etkili bulunurken, klomipraminle

karşılaştıran çalışmalarda iki ilaç arasında etkinlik açısından fark saptanamamıştır (Goodman ve ark 1996; Mundo, Maina ve Uslenghi 2000).

### ***Fluoksetin***

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987 yılında ilk piyasaya çıkan SSGÖ fluoksetindir ve SSGÖ ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu fluoksetin ile yapılmıştır (Karamustafaloğlu ve Özten 2018).

Temel olarak, serotonerjik nöronların presinaptik terminallerinde serotoninin hücreye geri alımını inhibe ederek etki oluşturur. Ayrıca serotonin 5-HT<sub>2C</sub> reseptör antagonizması ile dopamin ve norepinefrini disinhibe eder. Yüksek dozlarda zayıf norepinefrin geri alım inhibisyonu yapar ve bu etkisi klinik olarak da anlamlıdır. Alfa-1 adrenerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik, muskarinik, kolinerjik ve 5-HT<sub>1</sub> veya 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptörlerle anlamlı bir etkileşimi yoktur. Bu sayede yan etkileri diğer antidepresanlara göre anlamlı olarak daha azdır (Karamustafaloğlu ve Özten 2018).

OKB hastalarıyla yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda, OKB tedavisinde fluoksetin plaseboya anlamlı olarak üstün bulunmuş. Fluoksetin çalışmalarından elde edilen bir başka sonuç da; 40-60 mg/gün dozunda tedavi alan hastaların tedaviye yanıtlarının daha iyi olmasıdır. (Tollefson ve ark 1994, Zitterl ve ark 1999). Fluoksetin ve klomipraminin OKB tedavisindeki etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda; etkinlik açısından iki ilaç arasında fark bulunmazken, yan etkiler açısından fluoksetin klomipraminden daha üstün bulunmuştur (Pigott ve ark 1990, Lopez-Ibor ve ark 1996).

### ***Sertralin***

Esas etkisi presinaptik sinir uçlarından 5-HT geri alım inhibisyonu olan sertralin, ayrıca zayıf dopamin geri alım inhibisyonu yapar ve sigma-1 reseptörlerine bağlanır. Norepinefrin geri alımını üzerine etkisi yoktur. Alfa-1 adrenerjik, alfa-2 adrenerjik, beta adrenerjik, H<sub>1</sub> histaminerjik, muskarinik, kolinerjik ve 5-HT<sub>1</sub> veya 5-HT<sub>2</sub> serotonerjik reseptörlerle klinik olarak anlamlı bir etkileşimi yoktur. Bu sebeple diğer antidepresanlara göre çok daha iyi tolere edilir (Karamustafaloğlu ve Özten 2018).

Kısa ve uzun dönem çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda sertralinin OKB tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir (Kronig ve ark 1999, Koran ve ark 2002). Sertralin ve klomipramini karşılaştıran bir çalışmada, klomipramin grubunda yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranının daha yüksek olduğu ve sertralinin klomipramine göre tedavide daha etkili olduğu bulunmuş (Bisserbe, Lane ve Flament 1997). Fluoksetin ve sertralini karşılaştıran



rastgele çift-kör bir çalışmada, sertralinin daha yüksek remisyon ve daha erken iyileşme sağladığı görülmüş (Bergeron ve ark 2002).

Çok merkezli, rastgele, çift kör bir çalışmada; sertralin 200 mg/gün kullanmakta olan hastalarla, 250-400 mg/gün dozlarına çıkılan hastalar karşılaştırılmış. İki grubun tedaviye yanıt oranları benzer bulunurken, yüksek doz alan grupta semptomatik iyileşme anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Bu sonuç standart SSGÖ'lere yanıt vermeyen hastalar için, 400 mg/gün yüksek doz sertralin tedavisinin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği şeklinde yorumlanmış (Ninan ve ark 2006).

### ***Paroksetin***

Paroksetin, antidepresan ilaçlar arasında serotonin geri alım inhibitör etkisi açısından en güçlü olanlardan biridir. Norepinefrin üzerine doz arttıkça artan bir etkisi vardır. Bu etki çok güçlü olmamakla birlikte grubun diğer üyelerinden daha fazladır. Katekolaminerjik, dopaminerjik ve histaminerjik sistemler üzerine afinitesi düşüktür. Muskarinik kolinerjik M3 reseptörü üzerine hafif etkisi vardır. Nitrik oksit sentaz (NOS) üzerine güçlü inhibitör etkilidir (Karamustafaloğlu ve Özten 2018).

Çalışmalarda OKB'nin uzun ve kısa dönem tedavisinde paroksetinin etkili bir seçenek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca klomipramin ve paroksetinin OKB hastalarındaki etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada iki ajan arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (Zohar ve Judge 1996). Bununla birlikte plasebo kontrollü bir çalışmada, 40 ve 60 mg/günlük paroksetin dozları OKB tedavisinde anlamlı olarak üstün bulunurken; 20 mg/günlük paroksetin tedavisinin etki açısından plasebodan farksız olduğu saptanmıştır (Wheadon, Bushnell ve Steiner 1993).

### ***Sitalopram-Essitalopram***

Sitalopram ve essitalopram 5-HT geri alım inhibisyonu ile terapotik etkisini sağlar. Essitalopram, sitalopramın S-enantiomeridir; R-sitalopramdan 100 kat daha güçlüdür ve daha iyi tolere edilir. Her iki ajanın da serotonerjik, alfa ve beta adrenerjik, dopaminerjik, muskarinik, histaminerjik ve benzodiazepin reseptörleri üzerine etkisi minimaldir (Karamustafaloğlu ve Özten 2018).

Sitalopramın OKB tedavisindeki etkinliği çalışmalarda gösterilmiştir. Fluvoksamin, paroksetin ve sitalopramın karşılaştırıldığı bir çalışmada her üç ilaç da OKB tedavisinde etkili bulunmuş ve tedavi etkinliği açısından arada anlamlı fark saptanamamıştır (Mundo, Bianchi ve Bellodi 1997).

Plasebo kontrollü 24 haftalık bir çalışmada, OKB’de essitalopramın etkisi paroksetin ve plaseboyla karşılaştırmalı olarak araştırılmış; 10 mg/gün essitalopramın plasebodan daha etkili, 40 mg/gün paroksetinle ise benzer etkide olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Stein ve ark 2007).

SSGÖ’lerin yan etki profili açısından güvenilirliği daha yüksek olduğu için tedavide ilk sırada tercih edilmektedirler. Klomipramin ise yan etkileri sebebiyle ikinci sırada tercih edilmektedir. Akut dönemde SSGÖ’lerin OKB üzerine etkisinin ortaya çıkması için en az 12 hafta kullanılmaları gerekir (Öztürk 2015). Eğer tedaviye yanıt alındıysa, bu tedaviye en az 1 yıl boyunca devam edilmeli, tedavinin kesilmesi planlandığında uzun bir sürede yavaş yavaş doz azaltılarak kesilmelidir. OKB hastalarının %50-60’ının tek başına SSGÖ ya da klomipramin tedavisine yanıt verdiği; %40 oranında hastanında kullanılan monoterapiden yeterli fayda görmediği bildirilmiştir (Karamustafalıoğlu ve Akpınar 2006). Yanıt alınamayan hastalar için farklı tedavi seçenekleri düşünülebilir:

1. İlk seçenek tedavinin değiştirilmesi (SSGÖ dozunun artırılması, başka bir SSGÖ veya klomipramine geçilmesi ya da iki ilacın kombine edilmesi, intravenöz klomipramin tedavisine geçilmesi gibi),
2. Tedaviye antipsikotiklerin eklenmesi (risperidon, olanzapin, haloperidol, ketiyapin, aripiprazol),
3. Bilişsel davranışçı terapinin (BDT) tedaviye eklenmesi veya BDT’ye geçilmesi,
4. Valproat, memantin, riluzol, venlafaksin, duloksetin, reboksetin, amantadin, topiromat, pregabalin, gabapentin, N-asetilsistein, D-sikloserin, mirtazapin, agomelatin, fenelzin, trazodon, pindolol, ondansetron, nikotin, inozitol, dekstroamfetamin, kafein, triptofan gibi diğer ilaçların eklenmesi uygulanabilecek diğer tedavi seçenekleridir (Kellner 2010).

#### **2.1.9.2. Derin Beyin Uyarımı (DBU)**

OKB tedavisinde derin beyin uyarımının etkinliğini araştıran çalışmalarda, %25 ile %100 arasında iyileşme oranları bildirilmiştir (Lakhan ve Callaway 2010). İnternal kapsül/ventral striatum bölgesine yerleştirilen elektrotlarla bilateral işlem uygulanan hastaların incelendiği 25 yayında; DBU’nun OKB, depresyon ve anksiyete puanlarında %50 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (Blomstedt ve ark 2013).

### **2.1.9.3. Transkraniyal Magnetik Stimülasyon**

OKB tedavisinde beyinde tamamlayıcı motor alan ya da orbitofrontal korteks bölgelerine düşük frekanslı rTMS uygulanmasının etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Berlim, Neufeld ve Van Den Eynde 2013.).

### **2.1.9.4. Cerrahi yaklaşımlar**

Çok ağır semptomları bulunan, tedaviye dirençli, kronik seyirli OKB hastalarında frontal korteks ve bazal ganglionlar arası bağlantıların ayrılması için uygulanan cerrahi yöntemleri; anterior kapsülotomi, anterior singulotomi, subkaudatraktomi ve limbik lökotomidir (Bear ve ark 2010).

### **2.1.9.5. Bilişsel Davranışçı Terapi**

Kontrollü klinik çalışmaların sonuçları, OKB tedavisinde bilişsel davranışçı terapinin (BDT) anlamlı düzeyde etkili olduğunu tutarlı bir biçimde ortaya koymuştur (Franklin ve Foa 2002).

OKB tedavisinde özellikle kullanılan davranışçı yöntemler; maruz bırakma (exposure) ve tepki önlemedir (response prevention) (Lack 2012). Burada hastanın kompulsiyonlarının ve kaçındığı durumların aşamalı olarak üstüne gitmesi sağlanarak, mevcut kaygı ve sıkıntı düzeyinin azaltılıp kontrol altına alınması amaçlanmaktadır. Bilişsel müdahaleler bu hasta grubunda sık görülen aşırı sorumluluk duygusu, düşüncelerin aşırı önemsenmesi, belirsizliğe tahammülsüzlük, düşünceleri kontrol altında tutmaya çalışma ve mükemmeliyetçilik alanlarına yapılıdır (Salkovskis 1999).

### **2.1.10. Prognoz**

OKB'nin ani başlangıçlı bir bozukluk olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi, yavaş ve sinsi başlangıçlı olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Belirtilerin stresli bir yaşam olayından sonra ortaya çıkma oranı %50-70 arasındadır. Birçok hasta başlangıç döneminde obsesif ve kompulsif belirtilerini gizler. Bu da belirtilerin ilk başlangıcından psikiyatrik tanı koyulmasına kadar 5 -10 yıl gibi bir süre geçmesine sebep olur. OKB genellikle kronik seyirli bir bozukluktur. Dönem dönem alevlenmeler olabilir. Bozukluk bazı hastalarda dalgalı seyreder. Belirtiler; % 20-30 oranında belirgin bir düzelme, % 40-50 oranında orta derecede düzelme ve kalan % 20-40 oranında değişmeden kalma eğilimindedir (Charley 2007, Öztürk 2015). Yapılan çalışmalarda hastalık seyri ve obsesyonların içeriği arasında bir ilişki saptanamamıştır (Köroğlu 2004).

Obsesif kompulsif belirtiler yoğun sıkıntıya yol açarak bireyin işlevselliğini, sosyal etkinliklerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler (Tükel, Demet ve Topçuoğlu 2006). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2001 yılındaki raporuna göre OKB, en fazla yeti yitimine yol açan 20 hastalıktan biridir (Heyman, Mataix-Cols ve Fineberg 2006).

Bazı çalışmalardaki çelişkili sonuçlara rağmen OKB seyrini yordayıcı prognostik faktörler tanımlanmaktadır. Çocukluk döneminde belirtilerin bulunmaması, premorbid iyi kişilik özellikleri, belirtileri başlatan tetikleyici bir olayın bulunması, belirtiler başladıktan sonra tedavinin gecikmemiş olması, belirtilerin şiddetinin hafif olması, belirtilerin epizodik seyirli olması ve işlevselliğin iyi olması olumlu prognostik faktörler olarak tanımlanırken; erken yaşta başlangıç, erkek cinsiyet, hastanede yatarak tedavi almak, belirtilerin kronik seyirli olması, tabloya hezeyan ve halusinasyon veya aşırı değerlendirilmiş düşüncelerin eşlik etmesi, aile öyküsünde OKB bulunması, kompulsiyonların bizar nitelikte olması, kişilik bozukluğu (özellikle şizotipal kişilik bozukluğu) ve/veya major depresyon vb psikiyatrik bozuklukların bulunması ise olumsuz prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (Tot ve ark 2003, Köroğlu 2004).

## **2.2. Oksidatif Metabolizma**

Vücutta, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan ve bu sebeple de diğer atom veya moleküllerle kolayca tepkimeye giren reaktif moleküllere serbest radikaller denir. Amerikalı Denham Harman tarafından 1956 yılında tanımlanan serbest radikaller; hücrel hasar, biyolojik yaşlanma, mutagenез, tümör gelişimi gibi süreçlerde rol oynayan bileşikler olarak kabul edilirler (Valko ve ark 2006). Bu moleküller normalde vücutta meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluşmaktadırlar. Ayrıca bazı dış kaynaklı faktörler sebebiyle de oluşabilirler (Salih 2007).

Organizmada serbest radikallerin fizyolojik birçok görevi bulunur ve yaşam için gereklidirler (Luis ve ark 2006). Vücudun ihtiyacı olan serbest radikal oluşma ve ortadan kaldırılma hızları arasındaki hassas denge bozulursa organizma oksidatif strese maruz kalır. Oksidanların artması veya antioksidanların azalması durumunda hücrelerin metabolizma işleyişi bozulur ve hücrel hasar oluşur. Sonuç olarak da doku ve organlarda hasar meydana gelir (Freeman ve Crapo 1982, Valko ve ark 2007).

Aerobik organizmalarda serbest radikaller başlıca oksijen kaynaklıdır. Bu radikaller reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak da isimlendirilir (Gutteridge ve Halliwell 2000). Hidroksil radikalleri, süperoksit anyonu, singlet oksijen, hidrojen peroksit, hipoklorik asit,

nitrik oksit ve peroksil vücutta bulunan reaktif oksijen türevleridir (Bulut 2009). ROT'lar vücutta aşırı üretilirse ya da antioksidan savunma sistemleri yetersiz kalırsa hücre hasarı veya ölümüne sebep olan oksidatif stres oluşur (Stadtman 1992).

Genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerine toksik etkisi olan oksidatif stresin günümüzde birçok hastalığın etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (Gergerlioglu ve ark 2007).

### **2.2.1. Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Serbest radikaller, kimyasal olarak çok aktif ve zararlı moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluşabildiği gibi (endojen kaynaklar), dış etkenlerin (ekzojen kaynaklar) etkisiyle de oluşabilmektedir (Gümüştas ve Atukeren 2008).

#### ***Endojen serbest radikal üretim kaynakları:***

- Mitokondrial elektron transport zinciri,
- Endoplazmik retikulum,
- Redoks döngüsü,
- Araşidonik asit metabolizması,
- Fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar vs.) ve endotelial hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar,
- Ksantin Oksidaz, NADPH Oksidaz vb.enzimler,
- Otooksidasyon reaksiyonları.

#### ***Ekzojen serbest radikal üretim kaynakları:***

- Yağlı diyetler, sağlıksız beslenme,
- Çevresel faktörler (hava kirliliği, sigara dumanı),
- İlaçlar, ksenobiyotikler, alkol tüketimi, böcek ilaçları,
- Zararlı ışınlar (x-ray, U.V.).

### **2.2.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

Organizmada; mitokondrial oksidasyon sistemi, hemoglobinle oksijen taşınması, sitokrom P450 enzim sistemi aktivitesi gibi fizyolojik birçok reaksiyonda serbest radikal

sistemleri rol almaktadır. Bunların dışında prostoglandin sentezi esnasında serbest radikaller ara ürün olarak sentezlenmekte ve inflamatuvar süreçte rol oynamaktadırlar (Erenel, Erbaş ve Aricioğlu 1992).

Serbest radikaller, çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok reaktiftirler. Bu sebeple de tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermekte ve yararlı biyomoleküllerin fonksiyonlarını yitirmesine neden olabilmektedirler (Gümüştas ve Atukeren 2008). Vücutta serbest radikaller; lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girerek bu moleküllerin fonksiyonlarının bozulmasına sebep olurlar.

Doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesiyle lipid peroksidasyon süreci başlar (Ball, Weindruch ve Walford 1986). Lipidler hücre membranlarının yapıtaşlarıdır. Bu sebeple lipid peroksidasyonu, membran akışkanlığında azalma ve membran geçirgenliğinde değişikliklerle sonuçlanır (Erenel, Erbaş ve Aricioğlu 1992).

Aminoasit modifikasyonu, protein fragmentasyonu ve protein agregasyonu veya çapraz bağlanmaların oluşumu serbest radikallerin proteinler üzerindeki başlıca etkileridir (Repine, Bast ve Lankhorst 1997). Bu etkileşimlerin sonucu olarak; membran proteinlerinin, enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptör proteinlerinin fonksiyonları bozulur (Reznick ve ark 1992).

Monosakkaritlerin otooksidasyonuyla bazı serbest radikaller açığa çıkar, bunlar da diyabet gibi kronik hastalıkların etiyolojisinde rol oynarlar (Reznick ve ark 1992). Ayrıca gözün vitröz sıvısında ve eklemlerdeki synovial sıvıda bulunan mukopolisakkarit yapıdaki hyalüronik asitin serbest radikallerle etkileşmesi, katarakt ve iltihabi eklem hastalıklarının oluşmasında rol oynar (Mccord 1993).

Hidroksil radikali ve zarlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşan hidrojen peroksit, oksidatif DNA hasarına yol açan serbest radikallerden bazılarıdır (Halliwell ve Dizdaroglu 1992). DNA baz hasarı, DNA şeker hasarı, 8-5'-siklopürin-2'-deoksinüklozidlerin oluşumu, DNA protein çapraz bağlarının oluşumu, abazik bölgelerin oluşumu, tek ve çift DNA zincir kırıklarının oluşumu başlıca oksidatif DNA hasarlanma tipleridir (Özalp 2014). Bu hasarlanmalar sonucunda mutasyonlar, sitotoksisite ve malign değişim gösterme potansiyeli oluşmaktadır (Erenel, Erbaş ve Aricioğlu 1992).

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

Serbest radikallerin oluşumunu ve meydana getirdikleri hasarı önlemek amacıyla vücutta 'antioksidan savunma sistemleri' bulunmaktadır. Bu sistemlerde yer alan endojen ve

ekzojen kaynaklı moleküller, hücre içi veya hücre dışında oksidatif hasarı etkisiz hale getirmek için çalışırlar (Altan, Dinçel ve Koca 2006).

Hücre içi savunma yapan moleküller birincil antioksidanlar olarak isimlendirilirler ve esas antioksidan savunmadan sorumlu moleküllerdir. Bunlar serbest radikallerle reaksiyona girerler. Böylece radikallerin daha zararlı formlara dönüşmelerine ve yeni serbest radikal oluşmasına engel olurlar. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz, katalaz (CAT) ve mitokondrial sitokrom oksidaz hücre içi savunmayı yapan antioksidan enzimlerdir. Bu enzimlerin aktivitesi için bakır, çinko ve selenyuma ihtiyaç vardır (Erenel, Erbaş ve Aricioğlu 1992; Halliwell 1995).

Hücre dışı savunma yapan moleküller ise ikincil antioksidanlar olarak isimlendirilir. Bunlar da serbest radikallerle direkt reaksiyona girerek, radikallerin daha kararlı ve zararı daha düşük formlara dönüşmelerini sağlarlar. Albümin, bilirubin, transferrin, seruloplazmin, vitamin C (Askorbik asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol), ürik asit, flavanoidler ve ko-enzim Q hücre dışı savunmayı yapan antioksidan maddelerdir (Erenel, Erbaş ve Aricioğlu 1992; Halliwell 1995).

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

Endojen veya ekzojen etkenlerle hücrenin kalıtım materyalinin yapısal değişikliğe uğramasına ‘DNA hasarı’ denir. İnsersiyon ve delesyonlar, yanlış eşleşmeler, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, replikasyon hataları, depurinasyon/depurimidinasyon gibi baz kayıpları ve oksidatif stres DNA'da hasar oluşturan endojen etkenlerdir. Kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, mustard gazları, vinil klorid, aflotoksin, benzopren gibi kimyasal ajanlar ve U.V. radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlarsa DNA hasarına sebep olan ekzojen etkenlerdir (Onur, Tuğrul ve Bozyiğit 2009).

Oksidatif stres başlıca aşağıdaki mekanizmalarla DNA hasarlanmasına yol açmaktadır:

- DNA baz hasarı oluşması,
- DNA şeker hasarı oluşması,
- 8-5'-siklopürin-2'-deoksinüklozidlerin oluşması,
- DNA protein çapraz bağlarının oluşması,
- Abazik bölgelerin oluşması,

- Tek ve çift DNA zincir kırıklarının oluşması (Sadece oksidatif hasarda meydana gelmez, DNA onarımından sorumlu nükleaz aktivitesiyle de oluşabilir) (Özalp 2014).

Oksidatif stresin DNA üzerinde iki farklı mekanizma ile bahsi geçen hasarları oluşturduğu bildirilmiştir. İlkinde, hücre membranından çok kolay geçebilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nükleusa ulaşip penetre olur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin burada bakır ve demir iyonlarıyla reaksiyona girmesiyle OH radikali oluşur. Oluşan oksidatif stresin etkisiyle hücre içi serbest kalsiyum, demir ve bakır miktarları artar ve bu moleküller DNA'ya bağlanarak DNA'nın oksidatif hasarlanma için hedef haline gelmesine sebep olurlar (Halliwell ve Aruoma 1991). Ayrıca OH radikalinin kendisi de DNA şekerleri, pürin ve pirimidin bazlarıyla etkileşip bu yapılarda değişiklik oluşturarak oksidatif hasara sebep olur (Dizdaroglu ve ark 2002).

Diğer mekanizmada ise DNA'yı parçalayabilme özelliği olan endonükleaz enzimi aktivasyonu DNA hasarı gerçekleştirir. Burada oksidatif strese bağlı hücre içi Ca miktarının artmasıyla, hücre içinde endonükleaz enzimini aktive eden metabolik yollar tetiklenmiş olur. Sonuç olarak da programlı hücre ölümü (apoptozis) benzeri bir mekanizmayla oksidatif DNA hasarı gerçekleşmiş olur (Halliwell ve Aruoma, 1991).

### **2.2.5. Oksidatif DNA Hasarı Belirtici Olan 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin**

Ekzojen veya endojen kaynaklı reaktif radikallerin DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasarı oluşturduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), en sık görülen ve mutajenitesi en fazla olan DNA baz hasar ürünüdür (Yokuş ve Çakir 2002).

Guanin, oksidasyona en yatkın ve iyonizasyon potansiyeli en az olan DNA bileşenidir. Guaninin 8. pozisyonundaki karbon atomuna hidroksil radikali (OH) atakları sonucunda OH radikali, guaninle tepkimeye girerek C-8'e katılır ve katılma ürünü radikali (C8OH) oluşur. Bu radikal birer elektron ve proton kaybedip C8- hidroksiguanin (8-OHGua)'e dönüşür. DNA'da oksidatif baz hasarı sonucu oluşan bu yapının nükleozit formu da 8-OH-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) olarak adlandırılır (Halliwell ve Aruoma 1991).

Oksidatif DNA baz hasarının duyarlı bir göstergesi olan 8-OHdG, ilk olarak 1984'te tespit edilmiştir (Kasai ve Nishimura 1984). Vücut sıvılarında 8-OHdG düzeyinin ölçümü, DNA'da oluşan oksidatif hasarın doğrudan bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup bu amaçla en sık kullanılan yöntemdir (Yokuş ve Çakir 2002). Literatüre bakıldığında hücrel



oksidatif stres için bir belirteç olmasının yanında; kanser, ateroskleroz, diabet gibi kronik hastalıklar için risk faktörü olarak araştırılan bir moleküldür (Wu 2004).

### **2.2.6. Oksidatif Stres ve Obsesif Kompulsif Bozukluk**

Beyin dokusu optimal düzeyde çalışabilmek için yüksek miktarda enerjiye ihtiyaç duymaktadır. Beynin bu yüksek enerji gereksinimi aerobik solunumla karşılanmaktadır. Beyin dokusu toplam vücut ağırlığının %2 si kadar olmasına rağmen enerji ihtiyacını karşılayabilmek için %20 oranında oksijen ve %25 oranında glukoz kullanmaktadır. Bununla birlikte beyin kuru ağırlığının %50 sini lipidler; lipidlerin %50-70'ini de oksidatif hasara yatkın poliansatüre yağ asitlerinden zengin membran fosfolipidleri oluşturmaktadır. Bu durumlar beyin dokusunun oksidatif strese maruz kalmasıyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca nöronal rejenerasyonun olmaması, hücrelerde oluşan oksidatif yıkımın tamir olamamasına ve nöron ömrü boyunca birikmesine sebep olmaktadır (Lee ve ark 2013).

Beyin dokusunun oksidatif strese yatkın olması sebebiyle psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezinde oksidatif stresin de rol oynayabileceği konusu gündeme gelmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar ve metaanalizlerde; şizofrenide antioksidan savunma seviyelerinin düştüğü (Boskovic ve ark 2011), bipolar bozuklukta oksidatif stres göstergelerinin arttığı (Andreazza ve ark 2008), major depresyonda oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin, çinko, E ve C vitaminleri, glutatyon ve koenzim Q10 gibi antioksidan maddelerin düştüğü (Maes ve ark 2011) gösterilmiştir. Son yıllarda psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin rolü merak konusu olmakla birlikte, obsesif kompulsif bozuklukta oksidatif metabolizma durumunu araştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Son dönemde yapılan çalışmalara bakıldığında; en az bir aydır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan 30 OKB hastası ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada, hasta grupta MDA düzeyi yüksek bulunurken enzimatik olmayan antioksidan yapılar olan vitamin E ve C düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (Ersan 2006). Bir hayvan çalışmasında kompulsif davranış gösteren fare grubunun frontal kortekslerinde; redükte ve okside GSH, ayrıca glutatyon redox indexi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Marianne Gulden ve ark 2011). OKB'de total oksidan ve antioksidan seviyelerini ve oksidatif stres indeksini (OSİ) araştıran bir çalışmada; total oksidan seviye (TOS) ve OSİ değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük, total antioksidan seviyes(TAS) ise daha yüksek saptanmıştır (Selek ve ark 2008). OKB hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir

başka çalışmada; her iki grubun serum TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG seviyeleri ölçülmüş. TAS, TOS ve OSİ değerlerinde anlamlı fark gözlenmezken, 8-OHdG seviyeleri hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (Alıcı ve ark 2016).

Bu konuda yapılan güncel bir meta-analizde; OKB hastalarında; oksidatif stres belirteci olan 8-OHdG, MDA ve antioksidan enzimler olan Glutasyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu; TAS, vitamin E ve C'nin de anlamlı olarak düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Maia ve ark 2019).

## **2.2.. Oksidatif Stres ve Seçici Serotonin Geri Alım Önleyicileri**

Günümüzde antidepresan ilaçların terapotik etkilerini monoamin modülasyonundan başka mekanizmalarla da gösteriyor olabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan biri de oksidatif stres üzerine olan etkileridir. Birçok çalışmada psikotrop ilaçların oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmış, özellikle antidepresan ilaçların oksidatif/nitrozatif stres üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark 2012).

Yapılan çalışmalarda paroksetinin güçlü bir NO sentaz (NOS) enzim inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Finkel ve ark 1996). Major depresyon hastalarıyla yapılan bir çalışmada; hasta grubun serum SOD ve MDA seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek ve askorbik asit seviyeleri düşükken; 4 haftalık fluoksetin veya sitalopram tedavisi sonrası hasta grubun SOD ve MDA seviyelerinde normalleşme ve plazma askorbik asit düzeylerinde artma saptanmıştır (Khanzode ve ark 2003). Bir çalışmada; fluoksetin, fluvoksamin, sertralin veya sitalopram tedavisi sonrasında NO ve ksantin oksidaz seviyelerinde anlamlı bir düşme ve SOD seviyesinde anlamlı yükselme olduğu saptanmıştır (Herken ve ark 2007). Bir hayvan çalışmasında, sertralinin GSH seviyelerini normalize ederek antioksidan mekanizma üzerinden depresyonun affektif semptomlarını düzelttiği bulunmuştur (Kumar ve Kumar 2009). Bu alanda OKB hastalarında yapılan tek çalışmada, yeni tanı almış OKB hastalarında lipid peroksidasyonunun sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve 12 haftalık fluoksetin tedavisi ile lipid peroksidasyonunun azaldığı bildirilmiştir (Chakraborty 2009).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Bu çalışma OKB hastalarını sağlıklı gönüllülerle oksidatif DNA hasarı ve oksidatif metabolizma durumu açısından karşılaştırmayı ve seçici serotonin gerilim önleyicilerinin hasta grupta oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmayı amaçlayan paralel grup, açık etiketli randomize kontrollü bir çalışmadır. Araştırma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 03.01.2018/155 karar numarasıyla onay alınmıştır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı'ndan 09.03.2018/ E.46711 karar numarasıyla onay alınmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri**

Konya ili 41.001 km<sup>2</sup> olan yüz ölçümü ile İç Anadolu Bölgesi'nin en geniş ilidir. Türkiye İstatistik Kurumu resmi internet sitesinde yayınlanan verilere göre 2018 yılı Konya ili toplam nüfusu 2.205.609' dir. Bu nüfusun 1.094.441 (%49,62)'ini erkekler ve 1.111.168 (%50,38)'ini de kadınlar oluşturmaktadır. Bu çalışmaya Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı alan hastalar; ve kontrol grubu için sistemik ya da psikiyatrik bir hastalığı bulunmayan hasta grubu ile aynı yaş grubunda ve cinsiyette olan ve hastane personelinden oluşan sağlıklı gönüllüler alınmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni**

Çalışma evrenini, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde ayaktan takip edilen ve çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan 41 OKB hastası; ve hastane personelinden oluşan ve çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan 40 sağlıklı gönüllü oluşturmaktadır.

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

##### ***Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme ölçütleri;***

- N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran,
- 18-65 yaş arasında,
- DSM V tanı kriterlerine göre önceden Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı almış olan,
- En az 1 aydır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan,
- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden OKB hastaları olarak belirlenmiştir.

***Sağlıklı gönüllü grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri;***

- 18-65 yaş arası,
- Herhangi bir psikiyatrik bozukluğu ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmayan,
- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden sağlıklı gönüllüler olarak belirlenmiştir.

***Hasta ve sağlıklı gönüllü grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri;***

- Kronik metabolik (hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet vb) tıbbi hastalığı olanlar,
- Ek psikiyatrik hastalık ya da tik bozukluğu olanlar,
- Alkol, madde bağımlılığı olanlar,
- Sigara kullananlar,
- Gebeler,
- Orta ve ağır derecede zeka geriliği olanlar,
- Ağır kafa travması öyküsü olanlar,
- Son 1 ayda antioksidan ajan kullanımı olanlar (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein),
- Ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı olanlar (allopurinol, folik asit),
- Ağır derecede nörolojik hastalığı olanlar (Epilepsi, Parkinson hastalığı vb.),
- Obezitesi olanlar olarak belirlenmiştir.

**3.5. Araştırmanın Yürütülmesi**

Araştırmada, obsesif kompulsif bozukluk hastalarında oksidatif metabolizma durumunu ve seçici serotonin geri alım önleyicilerinin OKB hastalarında oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmak amacıyla 01.08.2017-01.08.2018 tarihleri arasında N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 2 farklı klinisyen tarafından değerlendirilerek DSM V kriterlerine göre Obsesif Kompulsif Bozukluk tanısı koyulan ve çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 41 OKB hastası ve hastane personelinden oluşan 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı.

OKB hastalarının tedavi öncesi bazal TAS, TOS ve 8-OHdG düzeylerini karşılaştırmak amacıyla sağlıklı gönüllülerden çalışmanın başlangıcında bir kez 5 ml kan alındı.

OKB hastaları iki gruba ayrılarak, polikliniğe 1.-3.-5... günlerde başvuran hastalara Prozac(fluksetin) 20 mg/gün (8 haftalık tedavi sürecinde hastanın semptomlarının şiddetine göre max 40 mg/güne çıkıldı); 2.-4.-6... günlerde başvuran hastalara ise Lustral (sertralin) 50 mg/gün (8 haftalık tedavi sürecinde hastanın semptomlarının şiddetine göre max 100 mg/güne çıkıldı) tedavileri başlandı. OKB hastalarından tedavi başlangıcında bazal TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG düzeylerini ölçmek için 5 ml kan, hastaların poliklinik takibi süresince sertralin ve fluoksetinin oksidatif stres üzerine etkilerini değerlendirmek için tedavinin 8. hafta kontrolünde 5 ml kan olmak üzere toplam 2 kez 10 ml kan alındı. Fluoksetin grubuna dahil edilen hastaların 12'si, sertralin grubuna dahil edilen hastaların ise 15'i; 8 hafta boyunca tedaviye devam ederek çalışmayı tamamladı. Her iki gruptan toplam 14 hasta ise ilk kontrolden sonraki poliklinik kontrollerine gelmediği için, 8. hafta değerleri ölçülemedi.

Hasta ve sağlıklı gönüllü grubundan kan örnekleri steril şartlarda antekubital venden alınarak, alınan kanlar düz biyokimya tüplerine aktarıldı. 4000 rpm'de beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Ayrılan serumlar TAS, TOS ve 8-OHdG düzeyleri ölçülmek üzere -80 C'de saklanarak N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda TAS, TOS ve 8-OHdG düzey ölçümleri yapıldı ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

### **3.6. Veri Toplama Araçları**

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

Araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu ile hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim ve gelir düzeyi gibi sosyodemografik verileri kaydedilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı, boyu, psikiyatrik bozukluk açısından aile öyküsü, alkol ve sigara kullanma durumu gibi klinik verileri de toplanmıştır. Ayrıca sadece hasta grubunun; hastalığın başlangıç yaşı, hastalık başlangıcında stresör faktör bulunup bulunmadığı, hastalık süresi, OKB nedeniyle hastaneye yatış sayısı, daha önce kullandığı psikotrop ilaçlar, ne kadar zamandır ilaç kullanmadığı gibi klinik verileri kaydedilmiştir.

#### **3.6.2. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği**

Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği (Y-BOKÖ), obsesif kompulsif belirtilerin nitelik ve şiddetini derecelendirmek amacıyla geliştirilmiş bir ölçektir (Goodman ve ark 1989). Görüşmeci tarafından uygulanır. Ondokuz maddeden oluşur ancak toplam puan ilk 10 madde kullanılarak hesaplanır. Obsesyonlar ilk beş madde ile,

kompulsiyonlar ise 6-10. maddeler ile değerlendirilir. Her soruya 0–4 arasında puan verilir. Toplam puan 0–40 arasındadır. Tablo 3.1’de Y-BOKÖ’nün semptom şiddetine göre derecelendirmesi yapılmıştır. Karamustafalıoğlu ve arkadaşları tarafından Y-BOKÖ ölçeğinin Türkçeye uyarlanması ve geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Karamustafalıoğlu, Üçısık ve Ulusoy 1993). Bu çalışmada Y-BOKÖ; obsesif-kompulsif belirtilerin niteliğini, şiddetini derecelendirmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla hasta grubuna tedavi başlangıcında ve tedavinin 8. haftasında olmak üzere 2 kez uygulandı.

**Tablo 3.1.** Y-BOKÖ’nün semptom şiddetine göre derecelendirilmesi

<b>Y-BOKÖ toplam değeri</b>	<b>Kategori</b>
0–7	Subklinik
8–15	Hafif
16–23	Orta
24–31	Şiddetli
32–40	Çok şiddetli

### 3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

#### 3.7.1. Total Antioksidan Seviye Ölçümü

TAS ölçümü Relassay marka ticari kit ile yapıldı (Relassay, Turkey).

**Test çalışma prensibi:** Numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikal solüsyonunu, renksiz ABTS formuna çevirir. 660 nm absorbansdaki değişim total antioksidan miktarıyla alakalıdır. Kitin kalibrasyonu E vitamini benzeri Trolox Equivalent adı verilen stabil antioksidan standardı ile yapılır.

#### **Bileşenler:**

Tüm reaktifler ve standartlar kullanıma hazırdır.

Reagent 1	Buffer Solution
Acetate Buffer	0.4 mol/L pH5.8
Reagent 2	Prochromogen Solution
ABTS	30 mmol/L

Standard	Trolox	1 mmol/L
QC Level 1	Trolox	0.5 mmol/L
QC Level 2	Trolox	2.0 mmol/L

**Numune Çalışılması:** Numuneler Relassay kiti ile Relassay Selectra E cihazında tam otomatik olarak çalışıldı. Otomatik cihaz tarafından Reaktif 1'den 300 µl alındı, numuneden 18 µl alındı ardından küvet içinde karıştırılıp 30 saniye sonra ilk okuma 660nm'de yapıldı, ardından Reaktif 2'den 45 µl karıştırıldı ve inkübatörde 5 dakika bekletilip ikinci okuma 660 nm'de yapıldı.

### 3.7.2. Total Oksidan Seviyesi Ölçümü

TOS ölçümü Relassay marka ticari kit ile yapıldı (Relassay, Turkey).

**Çalışma prensibi:** Numunedeki oksidanlar ferrik iyonla tümleşik ferröz iyon-kıskacını oksitler. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan çoğaltan moleküller ile prolonje edilir. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen ile renkli bir bileşik oluşturur. Spektrofotometrede ölçülen rengin koyuluğu numunedeki oksidan moleküllerinin toplam miktarını verir. Kitin kalibrasyonu hidrojen peroksit ile yapılır, sonuçlar litre başına düşen mikromol hidrojen peroksit olarak verilir (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv/L).

#### Bileşenler:

Tüm reaktifler ve standartlar kullanıma hazırdır.

Reagent 1	Buffer Solution	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	25mM pH1.75	
Reagent 2	Substrate Solution	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	25mM pH1.75	
Ferrous ion	5 mM	
O-dianisidine	10nM	
Standard	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10 µmol/L
QC Level 1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5 µmol/L
QC Level 2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	20 µmol/L

**Numune Çalışılması:** Numuneler Relassay kiti ile Relassay Selectra E cihazında tam otomatik olarak çalışıldı. Otomatik cihaz tarafından Reaktif 1'den 300 µl alındı, numuneden 45 µl alındı, ardından küvet içinde karıştırılıp 30 saniye sonra ilk okuma 530 nm'de yapıldı. Ardından reaktif 2'den 15 µl karıştırıldı ve inkübatörde 5 dakika bekletilip ikinci okuma 530 nm'de yapıldı.

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

Total oksidan seviye (TOS) düzeyi, total antioksidan seviye (TAS) düzeyine bölünerek (TOS/TAS) oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı (Kosecik ve ark 2005).

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

Bir oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG'nin serumdaki miktarını ölçmek için çalışmamızda JaICA kit (JaICA, 8-OHdG ELISA High Sensitivity kit, Japonya) kullanılmıştır. Rekabetçi bir ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti olan Jaica, 8-OHdG ELISA High Sensitivity kiti, DNA molekülündeki oksidatif hasarın doku, serum ve plazmada ölçümü için uygundur. ELISA çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır.

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

1. Primer antikorlar primer antikor çözeltisiyle sulandırılarak, tamamen çözülmesi sağlandı.
2. Plaka diyagramında gösterildiği gibi, kuyucuk başına 50 µl numune veya standart eklendi.
3. Herbir kuyucuğa, 50 µl sulandırılmış primer antikor eklendi.
4. Plaka yapışkan bir şeritle kapatıldı ve sonra 4 °C' de bir gece inkübasyona bırakıldı.
5. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesinde 250µL Wash Buffer ile 3 kez yıkandı.
6. 100µL seyreltilmiş sekonder antikor her bir kuyucuğa eklendi.
7. Plakalar sızdırmaz yapışkan bir şeritle kapatılıp, iki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
8. Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
9. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesi ile 3 kez yıkandı.

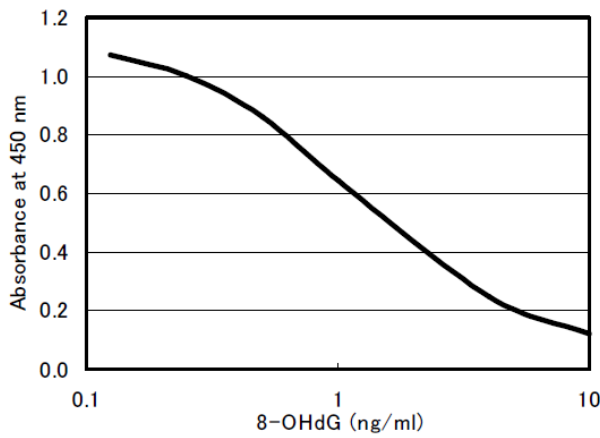


10. Enzim substrat çözeltisi, seyreltici çözeltinin 100 katı hacmi ile sulandırıldı. Kuyucuk başına sulandırılmış enzim substratından 100µl eklendi. Plakayı bir yandan diğer yana sallanarak karışması sağlandı. Plaka alüminyum folyo ile kaplanarak, karanlıkta 15 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.

11. 100µL bitirme solüsyonu eklendi, plak sallanarak karışması sağlandı.

12. Ölçüm 450 nm absorbansta Elx 800 cihazında (Bio Tek Instruments) yapıldı.

13. Standart eğri ELISA kiti içinde mevcut olan standardize edilmiş örneklerden elde edilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Standart Kalibrasyon Eğrisi

### 3.8. İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS programının 22.0 versiyonu ile yapıldı. Örneklemdeki sayısal değişkenlerin, Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile normal dağılım gösterip göstermedikleri değerlendirildi. OKB hastaları ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması amacıyla; normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi yapıldı. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak amacıyla normal dağılım gösteren sayısal veriler için Paired Student T testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Wilcoxon Testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için datalardan herhangi birisinin normal dağılım göstermediği durumlarda Spearman's Rho korelasyon testi yapıldı. Analizlerde anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  alındı.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya hasta grubuna 41 OKB hastası ve kontrol grubuna 40 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 81 kişi dahil edildi. Hasta grubunun 12'si (%24) erkek, 29'u (%71) kadın iken; kontrol grubunun 14'ü (%35) erkek, 26'sı (%65) kadındı. Grupların yaş ortalamasına bakıldığında, hasta grupta yaş ortalaması  $31\pm 10$  iken, kontrol grubunda yaş ortalaması  $33\pm 10$  idi. Hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet, medeni durumu, vücut kitle indeksi, eğitim süresi ve gelir düzeyi yönlerinden karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

		Hasta (n:41)	Kontrol (n:40)	p değeri
<b>Yaş (ortalama<math>\pm</math>ss)</b>		31 $\pm$ 10	33 $\pm$ 10	0,397
<b>Cinsiyet (n/ %)</b>	Kadın	29 (%71)	26 (%65)	0,581
	Erkek	12 (%29)	14 (%35)	
<b>Vücut kitle indeksi (ortalama<math>\pm</math>ss)</b>		25 $\pm$ 4,7	24,9 $\pm$ 4,1	0,734
<b>Medeni durum (n/ %)</b>	Evli	21 (%51)	25 (%62,5)	0,177
	Bekar	17 (%41)	15 (%37,5)	
	Boşanmış	3 (%7)	0 (%0)	
<b>Eğitim süresi (yıl) (ortalama<math>\pm</math>ss)</b>		11,5 $\pm$ 4,5	12,5 $\pm$ 4,9	0,247
<b>Gelir düzeyi (n/ %)</b>	Düşük	8 (%19,5)	4 (%10)	0,216
	Orta	28 (%68,3)	26 (%65)	
	Yüksek	5 (%12,2)	10 (%25)	

Ki-Kare testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı.  
p<0,05

OKB hastalarının 1'inde (%6,7) duygudurum bozukluğu, 8'inde (%53,3) obsesif kompulsif bozukluk ve 6'sında (%40) anksiyete bozukluğu olmak üzere toplam 15'inde (%36,6) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunurken; kontrol grubunun 5'i (%45,5) duygudurum bozukluğu, 5'inde (%45,5) anksiyete bozukluğu ve 1'inde (%9) de obsesif kompulsif bozukluk olmak üzere 11'inde (%27,5) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü Açısından Karşılaştırılması

Aile Öyküsü		Hasta (n:41)	Kontrol (n:40)	p değeri
Psikiyatrik hastalık (n/ %)	var	15 (%36,6)	11 (%27,5)	0,381
	yok	26 (%63,4)	29 (%72,5)	
Duygudurum Bozukluğu (n/ %)		1 (%6,7)	5 (%45,5)	
Obsesif Kompulsif Bozukluk (n/ %)		8 (%53,3)	1 (%9)	
Anksiyete Bozukluğu (n/ %)		6 (%40)	5 (%45,5)	

Ki-Kare testi uygulandı.  
p<0,05

OKB hastalarının klinik özellikleri değerlendirildiğinde; ortalama hastalık başlangıç yaşı  $24,9 \pm 9,8$  ve ortalama hastalık süresi  $73,8 \pm 81$  ay olarak bulundu. Ondokuz (%46,3) hastada hastalık başlangıcında stresör bir etken bulunurken; 22'sinde (%53,7) herhangi bir stresör bulunmadı. Hastalar ortalama  $44,8 \pm 58,73$  aydır herhangi bir psikotrop ilaç kullanmıyordu. Sadece bir hasta geçmişte hastaneye yatarak tedavi görmüştü. Hastaların 14'ünün (%34,1) geçmişte herhangi bir SSGÖ, 3'ünün herhangi bir TSA ve 7'sinin (%17,1) herhangi bir antipsikotik ilaç kullandığı öğrenildi (Tablo 4.3).

Hastaların ortalama Y-BOKÖ skoru  $27,4 \pm 5,6$  olarak hesaplandı. OKB şiddetine göre hastalar sınıflandırıldığında; 11 (%26,8) hasta orta, 23 (%56,1) hasta şiddetli ve 7 (%17,1) hasta da çok şiddetli OKB olarak değerlendirildi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

<b>OKB başlangıç yaşı (ortalama±ss)</b>		24,9 ± 9,8
<b>Hastalık süresi (ay) (ortalama±ss)</b>		73,8 ± 81
<b>İlaç kullanmadığı süre (ay)</b> (ortalama±ss)		44,8 ± 58,73
<b>Tedavi öncesi Y-BOKÖ skorları</b> (ortalama±ss)		27,4 ± 5,6
<b>Başlangıçta stresör varlığı</b>	Var	19 (%46,3)
(n/ %)	Yok	22 (%53,7)
<b>Geçmişte SSGÖ kullanımı</b>	Var	14 (%34,1)
(n/ %)	Yok	27 (%65,9)
<b>Geçmişte TSA kullanımı</b>	Var	3 (%7,3)
(n/ %)	Yok	38 (%92,7)
<b>Geçmişte AP kullanımı</b>	Var	7 (%17,1)
(n/ %)	Yok	34 (%82,9)
<b>OKB şiddeti (YBOK-Ö skorlarına göre)</b>	Orta	11 (%26,8)
(n/ %)	Şiddetli	23 (%56,1)
	Çok şiddetli	7 (%17,1)

OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk, Y-BOKÖ: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği, SSGÖ: Seçici Serotonin Gerilim Önleyicileri, TSA:Trisiklik Antidepresan, AP:Antipsikotik

Çalışmaya alınan OKB hastalarında, obsesyon tipi oranlarına bakıldığında en yüksek oranda bulaş obsesyonu (n:24,%60), ikinci sırada şüphe obsesyonu (n:19, %47,5), üçüncü sırada cinsel ve dini obsesyonlar (n:12, %30), daha sonra da simetri-düzen obsesyonları (n:6, %15) ve bunları da diğer obsesyon tiplerinin (n:7, %17,5) izlediği görüldü.

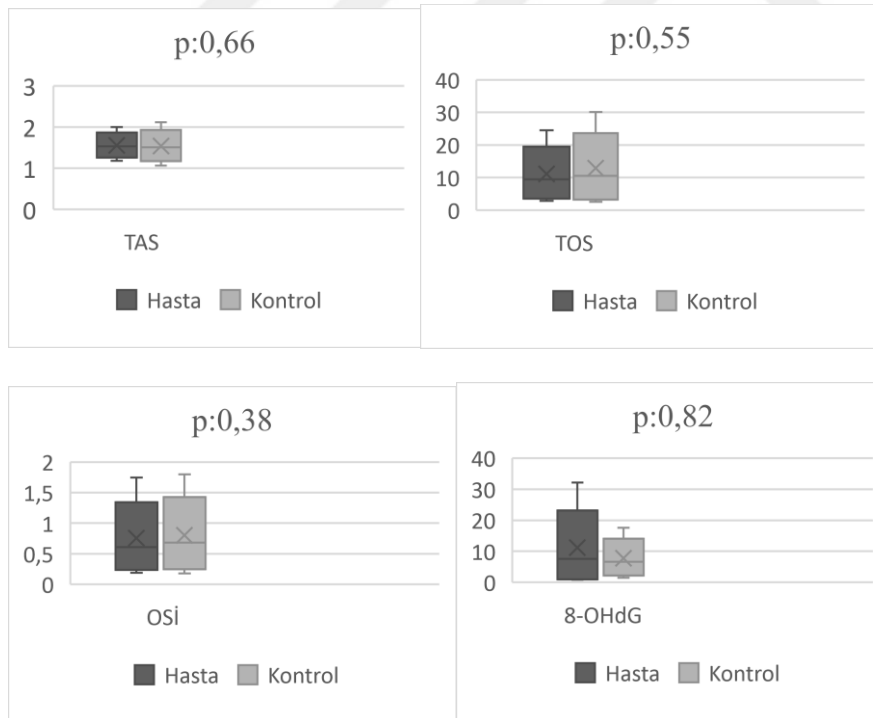
#### 4.2.Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar ve kontrol grubu TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında; TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.3) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.4.** Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

ortalama $\pm$ ss	Hasta (n:41)	Kontrol(n:40)	p değeri
<b>TAS</b> (mmol Trolox Eqv/L)	1,53 $\pm$ 0,2	1,51 $\pm$ 0,23	0,66
<b>TOS</b> (umol H2O2 Eqv/L)	9,41 $\pm$ 5,12	10,53 $\pm$ 6,65	0,55
<b>OSİ</b> (au)	0,61 $\pm$ 0,33	0,68 $\pm$ 0,37	0,38
<b>8-OHdG</b> (ng/mL)	7,6 $\pm$ 6,6	6,63 $\pm$ 3,85	0,82

TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8-Hidroksideoksiguanozin  
Mann-Whitney U Testi uygulandı,  $p < 0,05$



**Şekil 4.1.** Hasta ve Kontrol Gruplarında Oksidatif Stres Parametrelerinin Kutu Grafiği ile Karşılaştırılması

### 4.3.Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

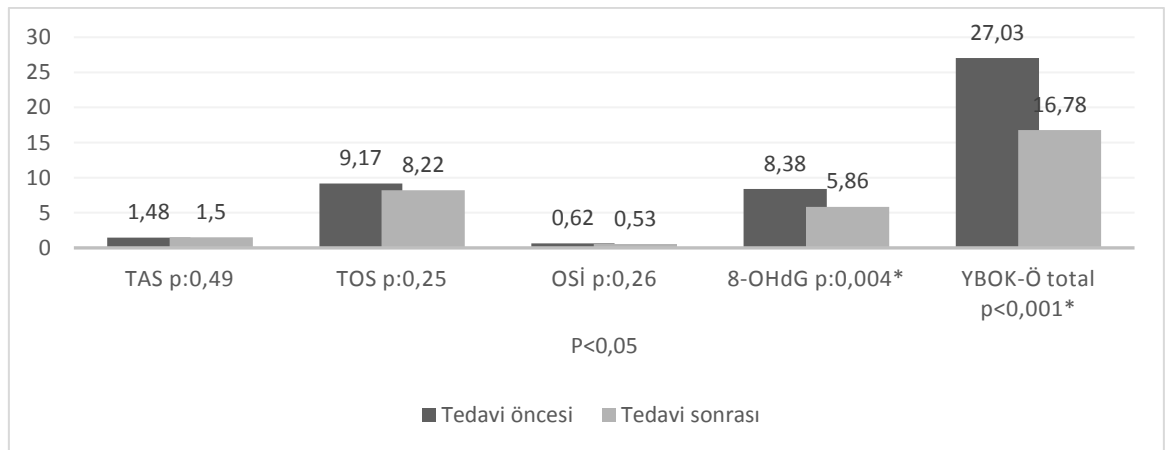
Hasta grupta SSGÖ ile tedavi sonrası TAS, TOS ve OSİ değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken; tedavi sonrası 8-OHdG değerlerinde tedavi öncesi 8-OHdG değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu gözlemlendi (p:0,004) (Tablo 4.5) (Şekil 4.2).

**Tablo 4.5.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Y-BOKÖ puanları ve TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

Ortalama± ss	Tedavi öncesi değerler	Tedavi sonrası değerler	p değeri
TAS (mmol Trolox Eqv/L)	1,48 ± 0,18	1,5 ± 0,17	0,49
TOS (umol H2O2 Eqv/L)	9,17 ± 4,7	8,22 ± 6	0,25
OSİ (au)	0,62 ± 0,33	0,53 ± 0,36	0,26
8-OHdG (ng/ mL)	8,38 ± 7,24	5,86 ± 7,29	<b>0,004*</b>
YBOK-Ö total puanları	27,03 ± 5,51	16,78 ± 6,84	<b>&lt;0,001*</b>

TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8-Hidroksideoksiguanozin, Y-BOKÖ: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği Wilcoxon Testi ve Student T Testi uygulandı.

\*p<0,005



**Şekil 4.2.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Y-BOKÖ Puanlarının ve TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerlerinin Karşılaştırılması

Yapılan korelasyon analizinde hasta grubun tedavi öncesi 8-OHdG değerleri ile YBOK-Ö kompulsiyon alt ölçeği puanlarının tedaviyle düşme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi (r:0,46 p:0,014) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG Değerleri ve YBOK-Ö Puanları Değişim Oranları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		YBOK-Ö ODO (%)	YBOK-Ö KDO (%)	YBOK-Ö TDO (%)
<b>Tedavi öncesi 8-OHdG değerleri</b>	r	0,28	<b>0,46*</b>	0,3
	p	0,15	<b>0,014*</b>	0,12
<b>Tedavi öncesi TAS değerleri</b>	r	0,14	0,33	0,2
	p	0,46	0,08	0,31
<b>Tedavi öncesi TOS değerleri</b>	r	0,09	-0,8	0,003
	p	0,62	0,69	0,988
<b>Tedavi öncesi OSİ değerleri</b>	r	0,072	-0,16	-0,4
	p	0,72	0,42	0,85

YBOK-Ö ODO: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği Obsesyon alt ölçek puanları düşme oranı; YBOK-Ö KDO: YBOK-Ö Kompulsiyon alt ölçek puanları düşme oranı; YBOK-Ö TDO: YBOK-Ö total puanları düşme oranı, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi,

8-OHdG: 8-Hidroksideoksiguanozin

Spearman's Rho korelasyon testi uygulandı. \*p<0,005

Ayrıca hasta grubunun tedavi sonrası 8-OHdG değerleri ile YBOK-Ö toplam puanlarının ve YBOK-Ö obsesyon alt ölçeği puanlarının tedaviyle düşme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon izlendi (r:-0,38 p:0,049) (Tablo 4.7).

Tedavi olarak fluoksetin ve sertralin alan hasta gruplarında tedaviyle oksidatif stres parametrelerindeki değişim karşılaştırıldığında; tedavi sonrasında TOS ve OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülme de; tedavi sonrası TOS ve OSİ ortalama değerlerinde tedavi öncesi ortalama değerlere göre düşme olduğu gözlemlendi. Ayrıca fluoksetin alan hasta grubunda sertralin alan hasta grubuna göre, tedavi sonrası TOS ve OSİ değerlerinde tedavi öncesindeki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla düşme olduğu saptandı (p:0,028 p:0,025 ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.7.** Hasta Grubunun Tedavi Sonrası TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG Değerleri ve YBOK-Ö Puanları Değişim Oranları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		<b>YBOK-Ö ODO (%)</b>	<b>YBOK-Ö KDO (%)</b>	<b>YBOK-Ö TDO (%)</b>
<b>Tedavi sonrası 8-OHdG değerleri</b>	r	-0,38	-0,34	-0,38
	p	<b>0,049*</b>	0,79	<b>0,049*</b>
<b>Tedavi sonrası TAS değerleri</b>	r	-0,27	-0,41	-0,31
	p	0,11	0,24	<b>0,029*</b>
<b>Tedavi sonrası TOS değerleri</b>	r	0,18	0,05	0,15
	p	0,365	0,80	0,458
<b>Tedavi sonrası OSİ değerleri</b>	r	0,219	0,117	0,202
	p	0,26	0,55	0,30

YBOK-Ö ODO: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği Obsesyon alt ölçek puanları düşme oranı; YBOK-Ö KDO: YBOK-Ö Kompulsiyon alt ölçek puanları düşme oranı; YBOK-Ö TYO: YBOK-Ö total puanları düşme oranı, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8-Hidroksideoksiguanozin Spearman's Rho korelasyon testi uygulandı.\*p<0,005

**Tablo 4.8.** Fluoksetin ve Sertralin Tedavisi Alan Hasta Gruplarında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değişim Oranlarının Karşılaştırılması

<b>median değer</b>	<b>Fluoksetin Grubu</b>	<b>Sertralin Grubu</b>	<b>p</b>
<b>TAS değişim oranı (%)</b>	11,92	16,44	0,150
<b>TOS değişim oranı (%)</b>	17,75	11	<b>0,028*</b>
<b>OSİ değişim oranı (%)</b>	17,83	10,93	<b>0,025*</b>
<b>8-OHdG değişim oranı (%)</b>	13,75	14,20	0,884

TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8-Hidroksideoksiguanozin Mann-Whitney U Testi uygulandı. \*p<0,05



## 5.TARTIŞMA

OKB, etyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı heterojen yapıda bir bozukluktur. Biyolojik psikiyatrideki gelişmelere rağmen OKB etyolojisi henüz net olarak anlaşılammıştır (Vardar 2000). Ayrıca OKB tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan seçici serotonin geri alım önleyicilerinin hangi mekanizmayla OKB semptomlarında düzelleme sağladığı konusunda çeşitli hipotezler ortaya atılmış olsa da, bu konu da tam olarak aydınlatılmamıştır. Son yıllarda SSGÖ'lerin hangi mekanizmalarla psikiyatrik hastalıklarda iyileşme sağladığını anlamaya yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların ilgi odaklarından birisi de oksidatif stres ve SSGÖ arasındaki ilişkidir. Major depresyon hastalarında SSGÖ'lerin oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (Lee ve ark 2013). Ancak OKB hastalarında bu alanda yapılmış çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Literatür taramamıza göre OKB hastalarında oksidatif DNA hasar durumunu araştıran iki çalışma bulunmakta, bu hasta grubunda oksidatif DNA hasarına ve oksidatif metabolizma durumuna SSGÖ' nün etkisini araştıran bir çalışma ise bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışma olması açısından önemlidir.

### 5.1. OKB ve Oksidatif Stres

Birçok hastalığın kronik, tekrarlayıcı stres ile tetiklendiği varsayımı yaygın olarak kabul gören bir teoridir. Ancak, bu sürecin tam olarak nasıl gerçekleştiği hala tam olarak anlaşılammıştır. "Stres" teriminin tanımı oldukça kafa karıştırıcıdır. Stresi, mevcut verilere dayanarak, "genellikle hastalığa veya bedensel hasara neden olan fiziksel, kimyasal veya duygusal bir faktör" olarak tanımlamak uygun olacaktır. Oksidatif stres; organizma için stres oluşturan kimyasal faktörlerden bir tanesidir. Son yıllarda psikiyatrik hastalıkların etyolojisini araştıran çalışmaların ilgi odaklarından biri oksidatif stres belirteçleri olmuştur (Salim 2014). Yapılan çalışmalarda major depresyon hastalarında ROS ve RNS düzeylerinin arttığı, birçok antioksidan madde ve enzim seviyelerinin ise düştüğü bildirilmiştir (Maes ve ark 2011). Yine son dönemde yapılan çalışmaların ve metaanalizlerin sonucunda, şizofrenide antioksidan savunma seviyelerinin düştüğü (Boskovic 2011); bipolar bozuklukta oksidatif stres göstergelerinin arttığı (Machado-Vieira 2007) da gösterilmiştir.

OKB hastalarında oksidatif stres belirteçlerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da bu konudaki genel kanı; OKB hastalarında oksidatif stres göstergelerinin yüksek, antioksidan durumun ise düşük olduğu yönündedir (Maia ve ark 2019). Bu alanda yapılan çalışmalara bakıldığında; 30 obsesif kompulsif bozukluk hastası ve 30 sağlıklı

kontrolü karşılaştıran bir çalışmada hasta grupta oksidatif stres belirteci olan malondialdehit (MDA) düzeyi yüksek bulunurken, enzimatik olmayan antioksidan yapılar olan vitamin E ve C düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (Ersan ve ark 2006). Bir hayvan çalışmasında kompulsif davranış gösteren grupta, frontal kortekste redükte ve okside glutasyon (GSH) ayrıca glutasyon redox indeksi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Marianne Gulden ve ark 2011). OKB hasta grubunda reaktif oksijen türevlerinden nitrik oksit (NO) düzeyinin araştırıldığı bir başka çalışmada, hasta grupta NO düzeyleri daha yüksek saptanırken; ayrıca bu düzeylerin OKB hastalarında YBOK-Ö ile belirlenen hastalık şiddeti ile de korele olduğu bildirilmiştir (Atmaca ve ark 2005).

Literatüre baktığımızda OKB hastalarında TAS, TOS ve OSİ değerlerini inceleyen 3 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bizim çalışmamızda OKB hastalarının ortalama TAS değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek; TOS ve OSİ ortalama değerleri ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunsada iki grup arasında TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca hastaların tedavi öncesi YBOK-Ö ölçek puanları ve OKB şiddeti ile TAS, TOS ve OSİ parametreleri arasında korelasyon yoktu. Selek ve arkadaşları tarafından yapılan 37 OKB hastası ve 40 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak hasta grubunda TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna göre daha düşük, TAS seviyesi ise daha yüksek olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada hasta grupta TOS seviyeleri ve hastalığın kronikleşmesi arasında bir korelasyon saptanmış ve bu durum araştırmacılar tarafından, OKB hastalarında oksidatif dengenin antioksidan tarafa doğru kaymasının bir rebound fenomen veya kronikleşme göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmaya, ek psikiyatrik hastalık tanısı olan hastalar da dahil edilmiştir (Selek ve ark 2008). Çocuk ve ergen OKB hastalarından oluşan 28 hasta ve 36 sağlıklı çocukla yapılan bir diğer çalışmadaysa; hasta grupta kontrollere göre TAS düzeyi düşük bulunurken; TOS ve OSİ değerleri yüksek saptanmıştır. Kandemir ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmaya; en az 6 hafta boyunca herhangi bir psikotrop ilaç kullanmayan ve komorbid psikiyatrik ya da sistemik hastalığı bulunmayan OKB hastası çocuklar dahil edilmiştir (Kandemir ve ark 2013). Bu çalışma çocuklarda yapıldığı için çalışmamızla karşılaştırma yapamıyoruz. Alıcı ve arkadaşları tarafından yapılan 42 OKB hastası ve 38 sağlıklı gönüllünün TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; hasta ve kontrol grubu arasında TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu

çalışmada psikotrop ilaç kullanan, sigara kullanan ve komorbid psikiyatrik hastalığı bulunan OKB hastaları da çalışmaya dahil edilmiştir (Alicı ve ark 2016).

Psikiyatrik hastalıklarda oksidatif DNA hasarını araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde obsesif kompulsif bozukluk hastalarında oksidatif strese bağlı DNA hasarı durumunu araştıran, biri çocuk ve ergen grubunda olmak üzere, 2 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ikisinde de OKB hastaları ve sağlıklı kontrollerin serum 8-OHdG düzeyleri karşılaştırılmış; her iki çalışmada da hasta grubun serum örneklerinde 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise OKB hastalarının ortalama serum 8-OHdG değerleri kontrol grubunun ortalama değerlerinden yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca hastaların tedavi öncesi YBOK-Ö ölçek puanları ve OKB şiddeti ile 8-OHdG değerleri arasında korelasyon da saptanmadı. Alicı ve arkadaşları tarafından bizim çalışmamıza benzer olarak yapılan 42 OKB hastası ve 38 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmada, serum 8-OHdG seviyelerinin OKB hastalarında istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmasının sebebi bu çalışmaya; sigara kullanan, psikotrop ilaç kullanan, komorbid psikiyatrik hastalığı ve komorbid psikiyatri dışı hastalığı bulunan OKB hastalarının da dahil edilmiş olması olabilir (Alicı D 2016). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak sigara kullanan, herhangi bir psikotrop ilaç kullanan, komorbid psikiyatrik ve sistemik hastalığı bulunan OKB hastaları dışlanmıştır. Bu sebeple çalışmamız daha spesifik bir OKB hasta grubunu yansıtması açısından önemlidir. Şimşek ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada ise 7-17 yaş arası 31 OKB hastası ve 28 sağlıklı çocuğun serum 8-OHdG düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, hasta grubun serum 8-OHdG seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şimşek, Gençoğlan ve Yüksel 2016). Ancak bu çalışma çocuk hastalarda yapıldığı için bizim çalışmamızla karşılaştırma yapamıyoruz.

Literatürdeki çelişkili sonuçların yanında, biz çalışmamızda OKB hastaları ve kontrol grubu arasında oksidatif stres parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Çeşitli psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin rolü daha iyi açıklanmış olmakla birlikte, OKB'de bu alanda yapılan çalışma sayısı henüz obsesyon ve kompulsyonların oluşumuna ve doğasına oksidatif stresin etkisini açıklamak için yeterli değildir. Bu alanda yapılacak geniş örneklemliler daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5.2. OKB Hastalarında SSGÖ'lerin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

Antidepresan ilaçlar elli yıldan uzun süredir kullanılmasına rağmen, etki mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Antidepresan ilaçların terapotik etkilerini, noradrenalin ve serotonin gibi monoamin nörotransmitter sistemleri üzerinden gösterdiği yaygın olarak kabul gören hipotezdir (Castr'en 2005). Güncel çalışmalar, oksidatif ve nitrozatif stresin nörojenez, nöroplastisite ve monoamin geri alım süreçlerini etkileyerek psikiyatrik hastalıkların patogeneze katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Pae ve ark 2004; Pae, Marks ve ark 2008). Bu bulgular ışığında antidepresan ilaçlarla oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara gösterilen ilgi artmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonucunda; antidepresanların, proinflamatuvar sitokinleri ve ROS / RNS üretimini baskılayarak veya antioksidan savunmayı güçlendirerek terapötik etkilerini gösterdikleri düşüncesini destekleyen verilere ulaşılmıştır (Lee ve ark 2012).

Antidepresan ilaçların, oksidatif stres üzerine etkilerini major depresyon hasta grubunda araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Khanzode ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre SOD ve MDA seviyelerinin yüksek, plazma askorbik asit düzeyinin ise düşük olduğu; sitalopram veya fluoksetin ile 4 haftalık tedavi sonrası SOD ve MDA düzeylerinin düştüğü, askorbik asit seviyesinin de yükseldiği; ayrıca tedavinin 12. haftasında da bu etkinin devam ettiği bildirilmiştir (Khanzode ve ark 2003). Otuz iki major depresyon hastasının dahil edildiği bir diğer çalışmada; antioksidan enzimler olan SOD, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz aktivitelerinin ve MDA seviyelerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu; 12 haftalık fluoksetin, sertralin, fluvoksamin veya sitalopram tedavisi sonrasında ise kontrol grubunun seviyelerine benzer seviyeye düştüğü bildirilmiştir (Bilici ve ark 2001). Major depresyon tanısı koyulan 20 hasta ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, major depresyon hastalarında serum SOD azaldığı ve ksantin oksidazın ise arttığı tespit edilmiş; 8 haftalık sitalopram tedavisi sonrasında SOD aktivitesinin arttığı, ksantin oksidaz seviyelerinin ise azaldığı bildirilmiştir (Herken ve ark 2007).

OKB farmakoterapisinde, ilk basamak etkinliği kanıtlanmış ilaçlar seçici serotonin geri alım önleyicileri (SSGÖ) olmasına rağmen (Geller ve ark 2003), OKB hasta grubunda antidepresan ilaçların oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran sadece bir çalışma bulunmaktadır. Yeni tanı almış 30 OKB hastası ve 30 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bu çalışmada; hasta grupta serum tiyobarbiturik asit reaktif maddeleri (TBARS) yüksek ve antioksidan olan askorbik asit düzeyleri düşük bulunmuş; hasta grupta 12 haftalık fluoksetin

tedavisi (20-40 mg/gün) sonrasında TBARS düzeyinde anlamlı bir düşme gözlenirken, askorbik asit düzeylerinde de anlamlı bir yükselme olduğu bildirilmiştir (Chakraborty 2009). Biz çalışmamızda bunları araştırmadık.

Literatüre bakıldığında; TAS, TOS ve OSİ değerlerine antidepresan ilaçların etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların hepsi de major depresyon hastalarında yapılmıştır. Bu konuda major depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada serum MDA, SOD ve vitamin E seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek, TAS seviyeleri ise düşük bulunurken; 6 haftalık reboksetin, venlafaksin veya sertralin tedavisi ile değerlerde anlamlı bir değişiklik olmadığı (Sarandol ve ark 2007); benzer bir başka çalışmada da, majör depresif bozukluğu olan bireylerde 12 haftalık fluoksetin tedavisi ile TAS seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığı bulunmuştur (Galecki ve ark 2009). MD hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise, tedavi öncesinde hasta grubun TAS seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük, TOS ve OSİ değerleri ise yüksek saptanırken; 24 haftalık sitalopram, paroksetin veya sertralin tedavisi sonrasında hasta grubun TAS değerlerinde anlamlı yükselme, TOS ve OSİ değerlerinde ise anlamlı bir düşme olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Araştırmacılar diğer iki çalışmadan farklı olan bu sonucu, antidepresan ilaçların oksidatif stres parametrelerinde değişiklik oluşturması için uzun süreli tedavilere ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlamıştır (Cumurcu ve ark 2009). Yirmi bir MD hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise tedavi öncesinde hasta grupta sağlıklı kontrollere göre serum TAS değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı, 24 haftalık çeşitli antidepresan tedavilerinden sonra (venlafaksin, paroksetin, essitalopram, sertralin, sitalopram, milnasipran, fluoksetin, tianeptin veya moklobemid) ise MD hastalarının TAS seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durum araştırmacılar tarafından remisyonda olan MD hastalarında, ilaçların veya metabolitlerinin olası etkilerinin TAS seviyesinde düşme olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Kotan ve ark 2011). Yine depresyon hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada, hastalar tedavinin 4. haftasında tedaviye cevap verenler (n:16) ve tedaviye cevap vermeyenler (n:12) olarak 2 gruba ayrılmış ve bu gruplar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış. Tedavi öncesinde kontrol grubu ve tedaviye cevap veren grupta TAS değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken, tedaviye cevap vermeyen grubun TAS değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Aynı çalışmada 8 haftalık essitalopram, duloksetin, paroksetin veya fluoksetin tedavisi ile tedaviye yanıt vermeyen grubun TAS seviyelerinin kontrol grubuna benzer seviyeye yükseldiği, tedaviye yanıt veren gruptaysa bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu durum araştırmacılar

tarafından, antidepresan tedaviye klinik olarak yanıt veren bireylerin, oksidatif strese karşı koruyucu mekanizmalarının sağlıklı kontrollere benzer olduğu; ayrıca MD hastalarında tedavi öncesi TAS seviyelerinin tedaviye yanıtı yordayıcı bir belirteç olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Baek ve ark 2016).

Literatürde ulaşabildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, obsesif kompulsif bozukluk hastalarında TAS, TOS ve OSİ değerlerine antidepresan ilaçların etkisini araştıran ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızda, OKB hastalarında 8 haftalık fluoksetin (n:12) veya sertralin (n:15) tedavisi ile; TOS ve OSİ 'nin ortalama değerleri düşme eğiliminde olsa da; TAS, TOS ve OSİ değerlerinde tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptamadık. Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün yetersiz olması ve SSGÖ ile tedavi süresinin kısa olması; TAS, TOS ve OSİ değerlerinde anlamlı bir değişim saptanamamasının sebepleri olabilir. Çalışmamızda TOS ve OSİ değerlerinin, 8 haftalık tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, düşme eğiliminde olması bu yorumu destekler niteliktedir. OKB hastalarında TAS, TOS ve OSİ değerlerine SSGÖ tedavisinin etkilerini araştıran bir çalışma bulunmadığı için karşılaştırma yapamıyoruz. Çalışmamızda ayrıca fluoksetin tedavisi ve sertralin tedavisi alan OKB hastalarının tedaviyle TAS, TOS ve OSİ değerlerinin değişim oranları karşılaştırıldığında; fluoksetin alan grubun TOS ve OSİ değerlerinin değişim oranının sertralin alan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Literatürde antidepresan ilaçların oksidatif stres üzerine etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamakla birlikte, bu durum fluoksetinin antioksidan etkilerinin daha fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak örneklem büyüklüğünün ve tedavi süresinin yetersiz olması bu konuda kesin bir yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

8-OHdG, oksidatif DNA hasarının önemli bir göstergesidir. Son yıllarda yapılan meta-analizlerin ışığında, MD hastalarında oksidatif stres belirteci olarak 8-OHdG 'nin arttığı sonucuna ulaşılmıştır (Palta ve ark 2014). Bu sebeple antidepresan ilaçların etki mekanizmalarından birisinin oksidatif DNA hasarını önlemek olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Antidepresan ilaçların oksidatif DNA hasarına etkisini araştıran iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ikisi de major depresyon hastalarında yapılmış ve birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmuştur. Lindqvist ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tedavi almayan major depresyon hastalarının 8-OHdG ve F2-izoprostan seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuş. Bu hastaların 22'sine 8 haftalık sertralin, fluoksetin, sitalopram veya essitalopram tedavileri verilerek; tedavi verilen hastalar, tedaviye cevap verenler ve tedaviye cevap vermeyenler olarak 2 gruba ayrılmış. Hem tedavi öncesi hem de

tedavi sonrasında tedaviye cevap vermeyen grubun F2-izoprostan seviyeleri, cevap veren gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bu durum araştırmacılar tarafından yüksek F2-izoprostan seviyelerinin antidepresan tedaviye kötü yanıt ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada, tedaviye cevap veren MD hasta grubunda antidepresan tedavi ile 8-OHdG seviyelerinde bir değişim gözlenmezken, tedaviye yanıt vermeyen grubun 8-OHdG seviyelerinin 8 haftalık SSGÖ tedavisi ile yükseldiği bildirilmiştir. Bu bulgunun, artmış oksidatif stres ve antidepresan tedaviye kötü yanıtın ilişkili olabileceği yorumunu desteklediği sonucuna ulaşılmıştır (Lindqvist ve ark 2017). Stres modeli oluşturulan farelerde yapılan bir çalışmada ise venlafaksin tedavisi ile serum ve hipokampal 8-OHdG seviyelerinin düştüğu gösterilmiştir (Abdel-Wahab ve Salama 2011). Yapılan bir diğer klinik çalışmada, bu çalışmayla uyumlu olarak, tedavi olarak sitalopram (n=25) veya sertralin (n=20) verilen MD hastaları ve sağlıklı kontrollerin (n=14) tedavi öncesi 8-OHdG değerleri karşılaştırılmış, ayrı ayrı hem sitalopram hem sertralin grubundaki hastaların tedavi öncesinde kontrol grubuna göre daha yüksek 8-OHdG seviyelerinin olduğu; 15 haftalık tedavi ile her iki grupta da 8-OHdG düzeylerinin anlamlı olarak düştüğu bildirilmiştir (Ahmadimanesh ve ark 2019).

Çalışmamız, OKB hastalarında SSGÖ tedavisinin oksidatif DNA hasarı üzerine olan etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Biz alışmamızda OKB hastalarında 8 haftalık sertralin veya fluoksetin tedavisi ile serum 8-OHdG seviyelerinde anlamlı bir düşme olduğunu bulduk. Ancak sertralin ve fluoksetin grupları arasında 8-OHdG düşme oranları açısından anlamlı bir fark yoktu. Alıcı ve arkadaşlarının OKB hastalarında yaptığı kesitsel gözlemsel bir çalışmada, tedavi almakta olan OKB hastalarının tedavi almayan OKB hastalarına göre serum 8-OHdG seviyelerinin daha düşük olduğu bulunmuş, ilaç tedavisinin oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu olabileceği yorumu yapılmıştır (Alici ve ark 2016). Bu bulgular da bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedir. Ancak literatürde OKB hastalarında SSGÖ tedavisinin oksidatif DNA hasarı üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışma bulunmadığı için sonuçlarımızla ilgili karşılaştırma yapamıyoruz.

Çalışmamızda, yapılan korelasyon analizlerinde hasta grubun tedavi öncesi 8-OHdG değerleri ile YBOK-Ö kompulsiyon alt ölçeği puanlarının tedaviyle düşme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Tedavi öncesinde 8-OHdG değerleri daha yüksek olan hastaların tedavi ile YBOK-Ö kompulsiyon alt ölçek puanları daha fazla düşmüştü. Ayrıca hasta grubunun tedavi sonrası 8-OHdG değerleri ile YBOK-Ö toplam puanlarının ve YBOK-Ö obsesyon alt ölçeği puanlarının tedaviyle düşme oranı arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptadık. Çalışmamızda tedaviyle obsesif yakınmaları daha fazla azalan grubun, tedaviden sonraki 8-OHdG değerleri daha düşüktü. Bu bulgular, biyolojik faktörlerden olan oksidatif stresin, çevresel faktörlere göre etyolojide daha fazla rol aldığı hastalarda, ilaç tedavisine yanıtın daha iyi olduğunu gösteriyor olabilir. Ayrıca 8-OHdG'nin, OKB hastalarında SSGÖ tedavisine yanıtı yordamada kullanılacak biyolojik bir belirteç olabileceği düşünüldü. Bu konuda yapılacak daha geniş örneklemler, uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.





## 6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmaya dahil edilen hastalarla klinik görüşmeler, 2 farklı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Bu durum YBOK-Ö skorlarını etkileyebilir. Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması oksidatif stres belirteçlerinde hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasına sebep olmuş olabilir. Ayrıca bu durum çalışma sonuçlarının genelleştirilmesini sınırlayan bir etkidir. Çalışmamızda belirlenen 8 haftalık tedavi süresi TAS, TOS ve OSİ değerlerinde anlamlı bir değişim sağlamak için yetersiz olabilir. Literatürde OKB hastalarında SSGÖ tedavisinin TAS, TOS, OSI ve 8-OHdG değerlerine etkisini inceleyen bir çalışma olmaması doğrudan karşılaştırmalar yapmakta güçlük oluşturmuştur.

## 7. SONUÇLAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve yapılan psikiyatrik görüşme ile DSM-V tanı ölçütlerine göre OKB tanısı alan hastalar ve sağlıklı gönüllülerle yaptığımız çalışmada, OKB hastalarında SSGÖ tedavisi ile oksidatif DNA hasarının azaldığı sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızda; tedavi öncesinde OKB hastaları ile kontrol grubu arasında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG düzeyleri açısından literatürdeki bilgilerin aksine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Bununla birlikte; OKB hastalarının TOS ve OSİ değerlerinin ortalamaları sağlıklı kontrollere göre daha düşük, 8-OHdG ve TAS değerlerinin ortalamaları ise daha yüksekti. OKB hastalarında 8 haftalık SSGÖ tedavisi ile TAS, TOS ve OSİ değerlerinde anlamlı bir değişim görülmezken; 8-OHdG seviyelerinde anlamlı bir düşme olduğu gözlemlendi (p: 0,004). Yapılan korelasyon analizlerinde; hastaların tedaviden önceki 8-OHdG seviyeleri ile YBOK-Ö kompulsiyon alt ölçeği değişim oranları arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu (r:0,46 p:0,014), ayrıca hastaların tedavi sonrası 8-OHdG düzeyleri ile YBOK-Ö total ve obsesyon alt ölçeği değişim oranları arasında da negatif bir korelasyon olduğu (r:-0,38 p:0,049) saptandı.

Çalışmamızın bulguları ışığında, OKB hastalarında antidepresanların oksidatif DNA hasarını azaltabileceği ve 8-OHdG'nin OKB hastalarında tedaviye yanıtı gösterebilecek biyokimyasal bir belirteç olabileceği sonuçlarına ulaşılabilir. Bununla birlikte, daha kesin yorumlar yapılabilmesi için bu konuda daha büyük örneklem grubunda çalışmamızın sınırlılıklarını da dikkate alarak yapılacak daha uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

- Abdel-Wahab BA ve Salama RH. Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;100: 59–65.
- Ahmadimanesh M, Abbaszadegan MR, Morshedi Rad D, Moallem SA, Mohammadpour AH, Ghahremani MH ve ark. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on DNA damage in patients with depression. *J Psychopharmacol.* 2019: 1-13.
- Akhtar S, Wig NN, Varma VK, Pershad D, Verma SK ve ark. A phenomenological analysis of symptoms in obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1975;127: 342-348.
- Alici D, Bulbul F, Virit O, Unal A, Altindag A, Alpak G ve ark. Evaluation of oxidative metabolism and oxidative DNA damage in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70: 109-115.
- Altan N, Dinçel AS ve Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem.* 2006; 31(2): 41–45.
- Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, ve ark. «Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis.» *Journal of affective disorders* 2008; 111(2-3): 135-144.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J ve ark. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol.* 2004;72(3): 195-221.
- American Psychiatry Assosiation. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR).*, Düzenleyen: Köroğlu E (çeviri ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007.
- American Psychiatry Assosiation. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5.* Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- American Psychiatry Assosiation. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-I.* Washington DC, 1952.
- American Psychiatry Assosiation. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III.* Washington DC , 1980.
- American Psychiatry Assosiation. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-IV,1994).* Düzenleyen: E Köroğlu (çev. ed.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1995.
- Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, ve Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive

- compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174: 530-538.
- Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 769-776.
- Atmaca M, Yildirim B H, Ozdemir B H, Aydin B A, Tezcan A E, Ozler A S. Volumetric MRI assesment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30: 1051-7.
- Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M ve Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59: 621-623.
- Ayciceği A, Dinn WM, Harris CL ve Erkmen H. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *Eur Psychiatry*, 2003;18: 241-248.
- Baek S-E, Lee G-J, Rhee C-K ve Rho D-Y. Decreased Total Antioxidant Activity in Major Depressive Disorder Patients Non-Responsive to Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig* 2016; 13(2): 222-226.
- Baioui A, Pilgramm J, Merz CJ Walter B, Vaitl D ve Stark R. Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 143.
- Ball S, Weindruch R ve Walford L. Antioxidants and immun response. *Journal Free radicals, Aging and Degenerative Diseases*. 1986;1: 427-456.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ ve Boyce PM. Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2002;110: 165-174.
- Barnett R, Maruff P, Purcell R, Wainwright K, Kyrios M, Brewer W ve ark. Impairment of olfactory identification in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 1999;29: 1227-1233.
- Baumgarten HG, ve Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;35: 13-20.
- Bayar R ve Yavuz M. Obsesif Kompulsif Bozukluk. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye 'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi*. İstanbul, 2008. 185-192.
- Bayraktar E. Obsesif -kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası*. 1997;1: 25-32.
- Bear RE, Fitzgerald P, Rosenfeld JV ve Bittar RG. Neurosurgery for obsessive-compulsive disorder: Contemporary approaches. *J Clin Neurosci*. 2010;17 (1): 1-5.

- Behl A, Swami G, Sircar SS, Bhatia MS ve Banerjee BD. Relationship of Possible Stress-Related Biochemical Markers to Oxidative/Antioxidative Status in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychobiology* 2010;61: 210-214.
- Ben-Pazi A, Szechtman H ve Eilam D. The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole. *Behav Neurosci* 2001;115: 1301-1317.
- Berg D, Youdim M.B ve Riederer P. Redox imbalance. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1): 201-213.
- Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y ve ark. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of double-blind, 6 month treatment study. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22: 148-154.
- Berlim MT, Neufeld NH ve Van Den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2013;47: 999-1006.
- Berrios GE. Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Compr Psychiatry.* 1989;30: 283-295.
- Bilici M, Efe H, K roglu M.A, Uydu H.A, Bekaroğlu M ve Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2001;64(1): 43-51.
- Bisserbe JC, Lane RM ve Flament MF. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1997;12: 82-93.
- Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P ve Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51: 164–175.
- Blomstedt P, S joberg RL, Hansson M ve ark. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg.* 2013;80: 245-253.
- Bohne A, Savage CR, Deckersbach T, Keuthen NJ, Jenike MA, Tuschen-Caffier B ve ark. Visuospatial abilities, memory and executive functioning in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2005;27: 385-399.
- Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B ve Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9: 301-312.
- Bulut M. *İki uğlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler.* [Uzmanlık tezi]. Gaziantep: Gaziantep  niversitesi; 2009.

- Camarena B, Aguilar A, Loyzaga C ve Nicolini H. A family-based association study of the 5-HT1Dbeta receptor gene in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.*2004;7: 49-53.
- Castr'en E. "Is mood chemistry?". *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(3): 241–246.
- Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L ve E Smeraldi. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet.* 1999;88: 38-43.
- Cavallini MC ve Bellodi L. Genetics of anxiety disorder. *Anxiety Disorder* içinde, yazar EJM Griez, C Faravelli, D Nutt, & D Zohar, Part I. John Wiley & Sons Ltd.; 2001.
- Cavedini P, Riboldi G, D'Annucci A, Belotti P, Cisima M ve Bellodi L. Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia.* 2002;40: 205-211.
- Ceccherini-Nelli A ve Guazzelli M. Treatment of refractory OCD with the dopamine agonist bromocriptine. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(9): 415-416.
- Cepnja M, Derek L, Unic A, Blazev M, Fistonc M ve Kozaric-Kovacic D. Oxidative stress markers in patients with post-traumatic stress disorder. *Coll Antropol.* 2011;35: 1155-1160.
- Chakraborty S, Dasgupta A, Das HN, Singh OP, Kumar Mandal A ve Mandal N. Study of Oxidative stress in obsessive compulsive disorder in response to treatment with fluoxetine. *Indian J Clin Biochem.* 2009;24(2): 194-197.
- Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A, Mandal N ve Das HN. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33: 363–366.
- Charley DS. Anksiyete Bozuklukları. *Kaplan and Sadock's Compherensive Textbook of Psychiatry, Volum II, (8th ed) (çev.ed. H Aydın, A Bozkurt).* içinde, yazar VA Sadock BJ Sadock, 1718-1800. Ankara: Günes Kitabevi, 2007.
- Chatrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R ve Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology,* 2005;30: 1735-1740.
- Che Y, Wang JF, Shao L ve Young T. Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocampus of patients with major mental illness. *J Psychiatry Neurosci.* 2010;35: 296–302.
- Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, Youn T ve ark. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2004;38: 193-9.

- Christensen KJ, Kim SW, Dysken MW ve Hoover KM. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1992;31: 4-18.
- Clark D.A. *Cognitive-behavioral therapy for OCD*. New York: Guilford Press.; 2004.
- Cohen LJ, Hollande E, DeCaria CM, Stein DJ, Simeon D, Liebowitz MR ve ark. Specificity of neuropsychological impairment in obsessive-compulsive disorder: a comparison with social phobic and normal control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8: 82-85.
- Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D ve ark. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res*. 1996;60: 101-12.
- Crino RD ve Andrews G. Obsessive-compulsive disorder and Axis I comorbidity. *J Anxiety Disord*. 1996;10: 37-46.
- Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S ve Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 63(5): 639-645.
- Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R, Kaya N, Bodur S ve Kucur R. Twelve month prevalence of obsessive compulsive disorder in Konya, Turkey. *Comp Psychiatry*. 2004;45: 367-374.
- de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM ve ark. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2014;159: 1783-5.
- Deckersbach T, Otto MW, Savage CR, Baer L ve Jenike MA. The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychother Psychosom*. 2000;69: 101-117.
- Delorme R, Krebs MO, Chabane N, Roy I, Millet B, Mouren-Simeoni MC ve ark. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuroreport*. 2004;15: 6.
- Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG ve Zitterl W. Obsessive compulsive disorder and depression. *Psychopathology*. 1993;26: 145-150.
- Demet MM, Deveci A, Deniz F, Taşkın EO, Şimşek E ve Yurtsever F. Obsesif Kompulsif bozuklukta sosyodemografik özellikler ve Fenomenoloji. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2005;6: 133-144.
- Demet MM. Obsesif-kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2005;15: 45-52.

- Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D ve Westenberg H.. Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16: 446-450.
- Dhir A ve Kulkarni S.K. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide.* 2011; 24(3): 125-131.
- Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M ve Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med.* 2002: 1102-1115.
- Doğan O, Gülmez H ve Ketenoglu C. *Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi.* Sivas: Dilek Matbaası, 1995.
- Erenel G, Erbaş D ve Aricioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *GMJ.* 3 1992;3: 243-250.
- Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E ve Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30: 1039-1042.
- Ertan T. Psikiyatrik Bozuklukların Epidemiyolojisi. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar Sempozyum Dizisi.* 2008;62: 25-30.
- Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. *J Clin Psy.* 2000;3: 46-55.
- Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG ve Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull.* 1996;32: 653-8.
- Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I ve ark. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57: 287-94.
- Franklin ME ve Foa EB. Cognitive behavioral treatments for obsessive compulsive disorder. *A Guide to Treatments That Work, 2. baskı* içinde, yazar PE Nathan, & JM. Gorman. Londra: Oxford University Press.; 2002. 367-386.
- Freeman BA ve Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982;47: 412-426.
- Freud S. *Inhibitions, Symptoms and Anxiety.* Standard Edition. Volume XX cilt. London: Hogarth Press; 1926.
- Freud S. *Notes upon a Case of Obsessional Neurosis.* Standard Edition. Volume X cilt. London: Hogarth Press; 1909.
- Freud S. *Some thoughts on development and regression – Aetiology. Introductory lectures on Psychoanalysis (Lecture 22).* Standard Edition. Volume XVI cilt. London: Hogarth Press; 1917.

- Frydman I, de Salles Andrade JB, Vigne P ve Fontenelle LF. Can neuroimaging provide reliable biomarkers for obsessive-compulsive disorder? A narrative review. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18: 90.
- Galecki J, Szemraj M, Bien'kiewicz A ve Florkowski E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep.* 2009; 61(3): 436–447.
- Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L ve Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(1): 123-130.
- Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T ve ark. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(11): 1919-1928.
- Gengerlioglu HS, Savaş H, Bulbul A, Selek S, Uz E ve Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007: 697–702.
- Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LA, Narula V, Mac Master FP ve ark. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57: 449-56.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL ve ark. The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46: 1006-1011.
- Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M ve White KL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11: 21-29.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR ve ark. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46: 1012-1016.
- Gutteridge JM ve Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;899: 136-147.
- Gümüştaş M.K ve Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. *Türkiye'de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi.* 2008;62: 329-340.
- Halliwell B ve Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Free Radic Res.* 1992;16: 75–87.



- Halliwell B ve Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS lett.* 1991; 281(1-2): 9-19.
- Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol.* 1995;49: 1341-1348.
- Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78: 7124–7128.
- Hemmings SM ve Stein DJ. «he current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29: 411-444.
- Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M ve ark. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res.* 2007;38: 247–252.
- Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC ve Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62: 182-189.
- Heyman I, Mataix-Cols D ve Fineberg NA. Obsessive-compulsive disorder. *BMJ.* 2006;333: 424-429.
- Hoexter MQ, Diniz JB, Lopes AC, Batistuzzo MC, Shavitt RG, Dougherty DD ve ark. Orbitofrontal thickness as a measure for treatment response prediction in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2015;32: 900-8.
- Hollander E, Stein DJ, Saoud JB, DeCaria CM, Cooper TB, Trungold S ve ark. Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Res.* 1992;42: 185-187.
- Hollander E. Anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry (5th ed).* içinde. yazan RE Hales, SC Yudofsky, & GO. Gabbard. Arlington: American Psychiatric Press Inc; 2008. 505-581.
- Hu CW, Chao MR ve Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solid-phase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free Radic Biol Med.* 2010;48: 89-97.
- Inouye E. Similar and Dissimilar Manifestations of Obsessive-Compulsive Neuroses in Monozygotic Twins. *Am J Psychiatry.* 1965;121: 1171-1175.
- Insel TR. Phenomenology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1990;51: 4-8.
- Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS ve Murphy DL. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1983;18: 741-751.
- Isık E, Taner E ve Isık U. *Guncel Klinik Psikiyatri.* 180-181 cilt. Ankara: Golden Print; 2008.

- Işık E ve Uzbay T. *Güncel ve Temel Klinik Psikofarmakoloji*. 285-289 cilt. Ankara: Golden Medya; 2008.
- Işıklı S ve Gönül AS. Special Topics. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry*. 2012;5(3): 24-32.
- Jakes I. *Theoretical approaches to obsessive-compulsive disorder*. Cambridge University Press; 2006.
- John L ve Black M.D. Obsessive Compulsive Disorder: A Clinical Update. *Mayo Clin Proc*. 1992: 266-275.
- Jorgensen A, Broedbaek K ve Fink-Jensen A. Increased systemic oxidatively generated DNA and RNA damage in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2013;209: 417-423.
- Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E ve Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2013;47: 1831-1834.
- Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls DL ve Leckman JF. Obsessive-compulsive symptoms in parents of Tourette Syndrome probands and autism spectrum disorder probands. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;58: 348-352.
- Karaca E ve Doksat MK. Klinik açıdan obsesif-kompulsif bozukluk. *New Sempozyum Journal*. 1998:59-68.
- Karamustafalıoğlu KO, Üçısık AM ve Ulusoy M. *Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması*. Bursa: Savaş Ofset; 1993. 86.
- Karamustafalıoğlu KO ve Özten E. Antidepresan İlaçlar. *Temel ve Klinik Psikiyatri*. içinde, yazar KO Karamustafalıoğlu. Ankara: Güneş Tıp Kİtabevleri; 2018. 723-760.
- Karamustafalıoğlu O ve Akpınar A. Obsesif kompulsif bozukluk. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*.2006; 2(12): 30-44.
- Karayağmurlu E. *Elektrokonvulsif Tedavinin Depresif Bozukluk Tanılı Hastalarda Nitrozatif Stres ve DNA hasarı ile ilişkisi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı; 2019. 23-29.
- Karno M, Golding JM, Sorenson SB ve Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45: 1094-9.
- Karşlıoğlu EH. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri*. 2007;10: 3-13.
- Kasai H ve Nishimura S. Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents. *Nucleic acids res*. 1984; 12(4): 2137-2145.

- Kellner M. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues in Clinical Neurosci.* 2010;12: 187-197.
- Khanna S ve Channabasavanna SM. Phenomenology of obsessions obsessive compulsive neurosis. *Psychopathology.* 1988;21: 12-18.
- Khanna S ve Channabasavanna SM. Towards a classification of compulsions in obsessive-compulsive neurosis. *Psychopathology.* 1987;20: 23-28.
- Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A ve Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep.* 2003;8: 365–370.
- Kiessling LS, Marcotte AC ve Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics.* 1993;92: 39-43.
- Kılıç C. *Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları.* Ankara: Eksen Tanıtım; 1998. 77-93.
- Kohen R ve Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol.* 2002; 30(6): 620-650.
- Kolada JL, Bland RC ve Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton: Obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;376: 24-35.
- Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R ve Robinson D.. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159: 88-95.
- Koran LM, Pallanti S ve Quercioli L. Sumatriptan, 5-HT(1D) receptors and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001; 11(2): 169-172.
- Kosecik M, Erel O, Sevinc E ve Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100: 61-64.
- Kotan V.O, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G ve Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(5): 1284–1290.
- Köroğlu E. *Anksiyete Bozuklukları, PsikoNöroloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri.* Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2004. 325-381.
- Kronig MH, Apter J, Asnis G, Bystritsky A, Curtis G, Ferguson J ve ark. Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19: 172-176.

- Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T ve Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1995; 34(2): 117-120.
- Kuelz AK, Hohagen F ve Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol.* 2004;65: 185-236.
- Kumar P ve Kumar A. Protective role of sertraline against 3-nitropropionic acid-induced cognitive dysfunction and redox ratio in striatum, cortex and hippocampus of rat brain. *Indian J Exp Biol.* 2009;47: 715–722.
- Lack CW. Obsessive-compulsive disorder: Evidence-based treatments and future directions for research. *World J Psychiatry.* 2012;2: 86-90.
- Lakhan SE ve Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res Notes.* 2010;3: 60.
- Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL ve Cohen DJ. Just right perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry.* 1994;151: 675-680.
- Lee SY, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Masand PS ve Pae CU. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: Targets for novel antidepressants. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;46: 224–235.
- Lesch KP, Hoh A, Disselkamp-Tietze J, Wiesmann M, Osterheider M ve Schulte HM. 5-Hydroxytryptamine 1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48(6): 540-547.
- Libby S, Reynolds S, Derisley J ve Clark S. Cognitive appraisals in young people with obsessive-compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45: 1076-1084.
- Lin PY. Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31: 683-689.
- Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS ve ark. Oxidative Stress, Inflammation and Treatment Response in Major Depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76: 197–205.
- Lochner C ve Stein DJ. Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Harv Rev Psychiatry.* 2003;11(3): 113-32.
- Long JD, Matson WR, Juhl AR, Leavitt BR ve Paulsen JS. 8OHdG as a marker for Huntington disease progression. *Neurobiol Dis.* 2012: 625-634.
- Lopatka C ve Rachman S. Perceived responsibility and compulsive checking: an experimental analysis. *Behav Res Ther.* 1995;33: 673-684.

- Lopez-Ibor JJ, Saiz J, Cottraux J, Note I, Viñas R, Bourgeois M ve ark. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996;6: 111-118.
- Lucey JV, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ ve ark. Wisconsin Card Sorting Task WCST errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Br J Med Psychol*. 1997;70: 403-411.
- Luis A, Sandalio LM, Corpas FJ, Palma J ve Barroso J. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species in peroxisomes. Production, scavenging, and role in cell signaling. *Plant physiology*. 2006;141: 330-335.
- Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr., da Silva Vargas R, ve ark. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*. 2007;421(1): 33-36.
- Machlin, SR, GJ Harris, GD Pearlson, Hoehn-Saric R, Jeffery P ve Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry*. 1991;148: 1240-2.
- Maes M, Galecki P, Chang YS ve Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(3): 676-692.
- Maia A, Oliveira J, Lajnef M, Mallet L, Tamouza R, Leboyer M ve ark. Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139: 420-433.
- Marazziti D, Pfanner C, Palego L, Gemignani A, Milanfranchi A, Ravagli S ve ark. Changes in platelet markers of obsessive-compulsive patients during a double-blind trial of fluvoxamine versus clomipramine. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30: 245-249.
- Marianne Gulden P, Fennig A, De Wet Wolmarans A, Jan L du Preez A, Dan J Stein AB ve Brian H. Cortico-striatal oxidative status, dopamine turnover and relation with stereotypy in the deer mouse. *Physiol Behav*. 2011;103: 404-411.
- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A ve Phillips ML.. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61: 564-76.
- Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993;26: 351-357.
- McGrath MJ, Campbell KM, Parks CR ve Burton FH. Glutamatergic drugs exacerbate symptomatic behaviour in a transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Res*. 2000;877: 23-30.

- Mercadente MT ve ark. The psychiatric symptoms of rheumatic fever. *Am J Psychiatry*. 2000;157: 2036-8.
- Miguel EC, Stein MC, Rauch SL, O'Sullivan RL, Stern TA ve Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder in patients with multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7: 507-510.
- Ming X, Stein TP, Brimacombe M, Johnson WG, Lambert GH ve Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2005;73: 379-384.
- Moghaddam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B ve Sapolsky R. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Res*. 1994;655: 251-254.
- Moore GJ, MacMaster FP, Stewart C ve Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with paroxetine therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychol*. 1998;37: 663-667.
- Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jahn H, Hand I, Haasen C ve ark. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2002;17: 477-483.
- Mundo E, Maina G ve Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15: 69-76.
- Mundo E, Bianchi L ve Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17: 267-271.
- Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F ve ark. 5HT1Dbeta receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol psychiatry*. 2002;7: 805-809.
- Murphy TK, Sajid MW ve Goodman WK. Immunology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;29: 445-69.
- Nestdat G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M ve ark. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57: 358-363.
- Nielen MM, Veltman DJ, de Jong R, Mulder G ve den Boer JA.. Decision making performance in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2002;69: 257-260.
- Nielen MM ve Den Boer JA. Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychol Med*. 2003;33: 917-925.

- Ninan PT, Koran LM, Kiev A, Davidson JR, Rasmussen SA, Zajecka JM ve ark. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin psychiatry*. 2006;67: 15-22.
- Nishioka N ve Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12: 167-175.
- Noshirvani H.F, Kasvikis Y, Marks I.M, Tsakiris F ve Monteiro W.O. Genderdivergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1991;158: 260-63.
- Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. Psychometric validation of the obsessive belief questionnaire and interpretation of intrusions inventory—Part 2: Factor analyses and testing of a brief version. *Behav Res Ther*. 2005;43: 1527-1542.
- Oconnor K, Ecker W, Lahoud M ve Roberts S. Der inferenzbasierte Ansatz bei Zwangsstörungen. 2012;22:47-55.
- Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N, El Nahas G, El Dawla AS, Sayed M ve ark. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101: 281-285.
- Onur E, Tuğrul B ve Bozyiğit F. DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009;7(2): 61-70.
- Özalp DCT. *Bipolar bozuklukta oksidatif dna hasarı, onarımı ve oksidatif hasarın nörotrofik faktörler ile ilişkisi*. Tıpta uzmanlık tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı; 2014. 30-36.
- Öznur T, Erdem M ve Akarsu S. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Nöropsikolojik Defisitlerin Beyin Bölgeleri İle İlişkisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2013;5(3): 343-354.
- Öztürk MO ve Uluğ B. *ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması*. Dünya Sağlık Örgütü. 1992.
- Öztürk MO. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
- Pae C.U, Marks D.M, Han C, Patkar A.A ve Steffens D. Does neurotrophin-3 have a therapeutic implication in major depression? *Int J Neurosci*. 2008; 118(11): 1515-1522.
- Pae CU, Yu HS, Kim TS, Lee CU, Lee SJ, Jun TY ve ark. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) promoter -2518 polymorphism may confer a susceptibility to major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatry Res*. 2004; 127(3): 279-281.
- Palta P, Samuel LJ, Miller ER ve Szanton SL. Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies. *Psychosomatic medicine*. 2014;76: 12–19.

- Parmar A ve Sarkar S. Neuroimaging studies in obsessive-compulsive disorder: A narrative review. *Psychol Med*. 2016;38: 386-394.
- Pauls D, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S ve Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152: 76-84.
- Pauls D.L. The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148: 133-139.
- Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L ve ark. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol*. 2004;30: 107-10.
- Penney JB Jr ve Young AB. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu Rev Neurosci*. 1983;6: 73-94.
- Pero RW, Roush G.C, Markowitz M.M ve Miller D.G. Oxidative stress, DNA repair, and cancer susceptibility. *Cancer*. 1990; 14(5): 555-561.
- Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S ve Milanfranchi A. Episodic course in obsessive compulsive disorder. *Eur Arch Psych Clin N*. 1998;248: 240-244.
- Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, Grover GN, Hill JL, Tolliver TJ ve ark. Controlled comparison of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47: 926-932.
- Piras F, Chiapponi C, Girardi P, Caltagirone C ve Spalletta G. Widespread structural brain changes in OCD: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex*. 2015;62: 89-108.
- Pittenger C, Krystal JH ve Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuro Rx*. 2006;3: 69-81.
- Pooley EC, Fineberg N ve Harrison PJ. The met (158) allele of catechol-O-methyltransferase(COMT) is associated with obsessive-compulsive disorder in men: case-control study and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2007;12: 556-561.
- Poyurovsky M, Michaelovsky E, Frisch A, Knoll G, Amir I, Finkel B ve ark. COMT Val158Met polymorphism in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder: a case-control study. *Neurosci Lett*. 2005;389: 21-24.
- Puertas MC, Martinez-Martos JM, Cobo MP, Carrera MP, Mayas MD ve Ramirez Exposito MJ. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Exp Gerontol*. 2012;47: 625-630.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M ve Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry*. 1998;43: 348-357.



- Rachman S ve Hodgson R. *Obsessions and Compulsions*. Prentice-Hall.: Englewood Cliffs; 1980.
- Rachman S. Obsessions, responsibility and guilt. 31, 149-54. *Behav Res Ther*. 1993;31: 149-154.
- Rachman S ve de Silva P. Abnormal and normal obsessions. *Behav Res Ther*. 1978;16: 233-248.
- Rachman S. A cognitive theory of obsessions. *Behav Res Ther*. 1997;35: 793-802.
- Radua J ve Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;195: 393-402.
- Raha S ve Robinson B.H. Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. *Am J Med Genet*. 2001; 106(1): 62-70.
- Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A ve Sitasawad S. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res*. 2003;121: 109-122.
- Rasmussen SA ve Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990;51: 10-13.
- Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ ve ark. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg*. 2006;104: 558-65.
- Repine JE, Bast A ve Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156: 341-357.
- Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S ve Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J*. 1992;286: 607-611.
- Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB ve ark. Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54: 824-30.
- Rosenberg DR, MacMillan SN ve Moore GJ. Brain anatomy and chemistry may predict treatment response in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4: 179-190.
- Rosenberg DR ve Keshavan MS. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;43: 623-640.
- Rosse RB, McCarthy MF, Alim TN ve Deutsch SI. Saccadic distractibility in cocaine dependent patients: a preliminary laboratory exploration of the cocaine-OCD hypothesis. *Drug Alcohol Depend*. 1994; 35(1): 25-30.

- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B , Tignol J, Bioulac B, Allard M ve ark. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65: 75-83.
- Sadock BJ, Sadock VA ve Ruiz P. Çeviri editörü Bozkurt A. *Kaplan&Sadock Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
- Salih S. *Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi*. Uzmanlık tezi., Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; 2007.
- Salim S. Oxidative Stress and Psychological Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12: 140-147.
- Salkovskis PM. Cognitive-behavioural approaches to the understanding of obsessional problems. *Behav Res Ther*. 1989;27: 677-682.
- Salkovskis P. Psychological treatment of obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry*. 2004.
- Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther*. 1999; 37(1): 29-52.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker S.S, Erdinç S, Vatanserver E ve Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22: 67–73.
- Savage CR, Baer L, Keuthen NJ, Brown HD, Rauch SL ve Jenike MA. Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45: 905-916.
- Sawamura K, Nakashima Y, Inoue M ve Kurita H. Short-term verbal memory deficits in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59: 527-532.
- Saxena S ve Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000;23(3): 563-86.
- Sayar K, Uğurad IK ve Acar B. Obsesif-kompulsif bozuklukta fenomenoloji. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999;9: 142-147.
- Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M ve ark. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*. 1992;45: 115-21.
- Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoglu A ve Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res*. 2012;46: 451-455.

- Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA ve ark. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32: 487-491.
- Selvi Y, Beşiroğlu L, Akbaba AT, Aydın A, Özbebit O ve Atlı A. Van il merkezi lise son sınıf öğrencilerinde obsesif kompulsif bozukluk yaygınlığı. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2010;13: 5-13.
- Slaterry MJ, Dubbert BK, Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE ve Gourley MF. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychiatry*. 2004;65: 301-6.
- Soeiro-de-Souza MG, Andreazza AC, Carvalho AF, Machado-Vieira R, Young LT ve Moreno RA. Number of manic episodes is associated with elevated DNA oxidation in bipolar I disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16: 1505–1512.
- Soomro GM. Obsessive compulsive disorder. *BMJ Clin Evid*. 2012 Jan 18;2012. pii: 1004.
- Sözen M. Bilişsel Açıdan Farklı Obsesyonlara Sahip Obsesif-Kompulsif Bozukluğu (OKB) Olan Hastalarda Fluoksetin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Bulguları. *Yayınlanmamış*; 2010. Yayınlanmamış.
- Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992; 257(5074): 1220-1224.
- Stavraki C ve Vargo B. The relationships of anxiety and depression: a review of the literature. *Br J Psychiat*. 1986;149: 7-16.
- Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B ve Fineberg N. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23: 701-711.
- Suberbielle E, Sanchez PE, Kravitz AV, Wang X, Ho K, Eilertson K ve ark. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid-beta. *Nat Neurosci*. 2013;16: 613–621.
- Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *Jama*. 1994;272: 1788-91.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S ve ark. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155: 264-71.
- Swedo SE ve Snider LA. *The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder*. New York: Oxford University Press; 2004.
- Szechtman H, Sulis W ve Eilam D. Quinpirole induces compulsive checking behavior in rats: A potential animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behav Neurosci*. 1998; 112(6): 1475-1485.

- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M ve ark. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1049-56.
- Şahin AR ve Böke Ö. Obsesif Kompulsif Bozukluk. *Psikiyatri Temel Kitabı*; içinde, yazar Koroğlu E ve Güleç C. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. 343-352.
- Şenormancı O, Konkan R, Güçlü O ve Sungur M. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Metakognitif Modeli. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2012;4(3):335-349.
- Şimşek Ş, Gençoğlu S ve Yüksel T. DNA damage and antioxidants in treatment naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2016;237: 133-137.
- Tamam L, Saygılı M ve Ünal M. Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda diğer anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2003;4: 69-80.
- Taylor S. Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clin Psychol Rev*. 2011;31: 1361-1372.
- Taylor S. Molecular genetics of obsessive compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol psychiatry*. 2013;18: 799-805.
- Tek C, ve Ulug B. Religiosity and religious obsessions in obsessive compulsive disorder. *Psychiat Res*. 2001;104(2): 99-108.
- Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F ve Träskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:1289-1294.
- German E. Berrios. *The History of Mental Symptoms*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
- Tollefson GD, Birkett M, Koran L ve Genduso L. Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1994;55: 69-76.
- Topçuoğlu V. Obsesif Kompulsif Bozuklukta Psikanalitik Görüşler. *Klinik psikiyatri*. 2003;6: 46-50.
- Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1085-1089.
- Torresan RC, Ramos-Cerqueira AT, Shavitt RG, Do Rosario MC, De Mathis MA, Miguel EC ve ark. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2013;209: 186-95.
- Tot Ş, Yazıcı K, Yazıcı A, Erdem P, Bal N ve Buturak V. Obsesif kompulsif bozuklukta tedaviye cevapla ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2003;4: 197-200.
- Tukel R, Polat A, Ozdemir O, Aksut D ve Turksoy N. Comorbid conditions in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2002;43(3): 204-209.

- Tükel R. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. *Anksiyete Bozuklukları* içinde, yazar Tükel R. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2000. 81-105.
- Tükel R, Gürvit H, Ertekin BA, Oflaz S, Ertekin E, Baran B ve ark. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry*. 2012;53: 167-175.
- Tükel R, Demet MM, ve Topçuoğlu V. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Fenomenolojisi. *Anksiyete Bozuklukları*. içinde, yazar Tükel R ve Alkın T. Ankara.: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları; 2006. 277-278.
- Tükel R ve Demet MM. *Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar. 1 cilt*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2017.
- Tükel R. Anksiyete bozuklukları. *Psikiyatri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını*, içinde, düzenleyen: Kulaksızoğlu IB, Tükel R, Üçok A, Yargıç İ ve Yazıcı O. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2009. 58-92.
- Uğuz F, Aşkın R, ve Çilli AS. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Eksen I ve Eksen II Bozuklukları ile Birlikteliği. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2006;8: 1-5.
- Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR ve Carter CS. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci*. 2003;14: 347-53.
- Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M ve Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006;160: 1-40.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M ve Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39: 44.
- Vardar E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Genetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2000;10: 153-159.
- Watkins LH, Sahakian BJ, Robertson MM, Veale DM, Rogers RD, Pickard KM ve ark. Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2005;35: 571-582.
- Wayne MD, Catherine LH, Kelly MM ve Richard CR. Obsessive-Compulsive Disorder and Immunocompetence. *Int J Psychiatry Med*. 2001;31: 311-320.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK ve ark. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder The Cross National Collaborative Group . *J Clin Psych*. 1994;55: 5-10.
- Westenberg HGM, Fineberg NA ve Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: Serotonin and beyond. *CNS Spectrums*. 2007;12(2): 14-27.

- Wheadon D, Bushnell W ve Steiner M. A fixed-dose comparison of 20, 40, or 60 mg of paroxetine to placebo in the treatment of OCD. *American College of Neuropharmacology Annual Meeting*. 1993: 13-17.
- Whiteside SP, Port JD ve Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2004;132: 69-79.
- Wu LL, Chiou CC, Chang PY ve Wu JT.. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta*. 2004;339: 1-9.
- Yi S, Matsushita Y, Nanri A, Kasai H, Kawai K ve Mizoue T. Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees. *Psychiatry Res*. 2012;200: 2-3.
- Yokuş B ve Çakir DÜ. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *T Klin Tıp Bilimleri*. 2002;22(5): 535-543.
- Zitterl W, Meszaros K, Hornik K , Twaroch T, Dossenbach M, Zitterl-Eglseer K ve ark. Efficacy of fluoxetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111: 439-442.
- Zohar J, Keneddy JL, Hollander E ve Koran LM. Serotonin-1D hypothesis of obsessive-compulsive disorder: an update. *J Clin Psychiatry*. 2004;65: 18-21.
- Zohar J ve Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1996;169: 468-474.

## 9. EKLER

### Ek-1: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

#### *Hasta ve Kontroller için doldurulacak bölüm:*

Yaş:

Cinsiyet: 1.Kadın 2.Erkek

Medeni durum: 1.Evli 2.Bekar 3.Boşanmış

Eğitim süresi (yıl):

Gelir düzeyi: 1. Düşük 2. Orta 3. Yüksek

Ağırlık (kg):      Boy (cm):      VKİ:

Ailede psikiyatrik bozukluk öyküsü (tanı ve süresi):

Alkol (yıl,tür):      Sigara (yıl, adet):

#### *Sadece hastalar için doldurulacak bölüm:*

Hastalığın başlangıç yaşı:

Başlangıçta stresör varlığı: 1.var 2.yok

Hastalık süresi (ay):

Hastaneye yatış sayısı:

Daha önce kullandığı ilaçlar:

İlaç kullanmadığı süre (ay):

Tedavi için başlanan ilaç: İlaç dozu (mg/gün):

Obsesyon türü:

Tedavi Öncesi Y-BOKÖ:

Tedavi Sonrası Y-BOKÖ:

**Ek-2: Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ)**

**YALE–BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOKÖ)**

**OBSESYONLAR**

**1. Obsesif düşüncelerle geçen zaman**

- 0: Yok
- 1: Hafif (günde 1 saatten az)
- 2: Orta (günde 1 – 3 saat)
- 3: Ağır (günde 3 – 8 saat)
- 4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla)

**2. Obsesif düşüncelerin yaşamı etkilemesi**

- 0: Hiç
- 1: Hafif derecede
- 2: Orta derecede
- 3: Ağır derecede
- 4: Çok ağır, iş göremez durum

**3. Obsesif düşüncelerle birlikte olan rahatsızlık hissi**

- 0: Hiç
- 1: Hafif derecede
- 2: Orta derecede,
- 3: Ağır derecede
- 4: Çok ağır

**4. Obsesif düşüncelere direnç gösterme**

- 0: Her zaman
- 1: Çoğu zaman.
- 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır. 67
- 3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir .
- 4: Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

**5. Obsesif düşünceler üzerindeki kontrolün derecesi**

- 0: Tam



- 1: Büyük oranda
- 2: Orta derecede
- 3: Az miktarda
- 4: Kontrol edemiyor

*Obsesyon Toplam:.....*

## **KOMPULSİYONLAR**

### **6. Kompulsif davranışlar için harcanan süre**

- 0: Hiç
- 1: Hafif (günde 1 saatten az)
- 2: Orta derecede (günde 1-3 saat)
- 3: Ağır (günde 3 – 8 saat)
- 4: Çok ağır (Günde 8 saatten fazla)

### **7. Kompulsif davranışların yaşamı etkilemesi**

- 0: Hiç
- 1: Hafif derecede
- 2: Orta derecede
- 3: Ağır derecede
- 4: Çok ağır, iş göremez durum

### **8. Kompulsif davranışla birlikte olan rahatsızlık hissi**

- 0: Hiç
- 1: Hafif derecede
- 2: Orta derecede,
- 3: Ağır derecede
- 4: Çok ağır

### **9. Kompulsif hareketlere direnç gösterme**

- 0: Her zaman
- 1: Çoğu zaman.
- 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
- 3: Tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır. Ancak bu durumdan hoşnut değildir .

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

### **10. Kompulsif davranışlar üzerindeki kontrolün derecesi**

0: Tam

1: Büyük oranda

2: Orta derecede

3: Az miktarda

4: Kontrol edemiyor

*Kompulsiyon toplam:.....*

*Genel toplam: .....*



### **Ek-3: AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

**(Hastalar için)**

**(Hekimin Açıklaması)**

“Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Seçici Serotonin Geri Alım Önleyicileri ile tedavinin Oksidatif Stres üzerine etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

**Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, oksidatif metabolizma dengesinin OKB hastalarında bozuk olduğu tespit edilmekle beraber bununla ilgili yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Ayrıca ülkemizde Obsesif Kompulsif Bozukluk hastalarında seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavinin oksidatif metabolizma üzerine etkilerini araştıran yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim araştırmamızın amacı obsesif kompulsif bozukluk hastalarında oksidatif stres düzeyleri ve oksidatif stres üzerine ilaçların etkisini araştırmaktır.

Araştırmada 80 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

**Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

**Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda, araştırma için oluşturduğumuz gruptan birisine atanacak, atandığınız gruba göre hastalığınızın tedavisi için seçici serotonin geri alım önleyicilerinden olan prozac veya lustral isimli ilaçlardan birisi başlanacak, kolunuzdan tedavi öncesi 1 tüp 5 ml kan alınacak ve 8 hafta tedavi sonrası 1 tüp 5 ml kan alınacaktır. Bu örnekte ELİSA yöntemi ile periferik kan serumunda oksidatif stres belirteçleri araştırılacaktır.

**Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

**İlaç tedavisinin olası yan etkileri:** İdrar güçlüğü, düzensiz adet görme, memeden süt gelme veya meme büyümesi, orgazma ulaşma zorluğu, hareket zorluğu, karıncalanma ve bedende his kaybı, görme ile ilgili sorunlar, kas veya eklem ağrısı, döküntü, ışığa duyarlılık, deride normal olmayan kanama veya açıklanamayan bereler, genel olarak kötü hissetme durumu, mide bulantısı, ishal, mide ekşimesi veya sindirim güçlüğü, iştah kaybı, titreme, baş dönmesi, uyuma güçlüğü, uykusuzluk, terlemede artış, ağız kuruluğu, iktidarsızlık, boşalma sorunları, baş ağrısı, heyecan gibi yan etkilerin görülme riski vardır.

### **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın tedavisinin etkilerini daha iyi anlamamıza yarayacak, dolayısıyla başka hastaların yararına kullanılabilir.

### **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilir. Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

İlgili mevzuat gereğince, kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar araştırmamız tarafından gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

### **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Gonca Tekin

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 0332 2236220/2236126 (iş telefonu)

### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof. Dr. Nazmiye Kaya tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

**a.** Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

**b.** İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

**c.** Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).

**d.** Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

**e.** Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

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

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı, soyadı ve unvanı:

İmza:

Tarih:

### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

## **Ek-4: AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

**(Sağlıklı gönüllüler için)**

**(Hekimin Açıklaması)**

“Obsesif Kompulsif Bozukluk Hastalarında Seçici Serotonin Geri Alım Önleyicileri ile tedavinin Oksidatif Stres üzerine etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

**Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, oksidatif metabolizma dengesinin OKB hastalarında bozuk olduğu tespit edilmekle beraber bununla ilgili yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Ayrıca ülkemizde Obsesif Kompulsif Bozukluk hastalarında seçici serotonin geri alım inhibitörleri ile tedavinin oksidatif metabolizma üzerine etkilerini araştıran yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim araştırmamızın amacı obsesif kompulsif bozukluk hastalarında oksidatif stres düzeyleri ve oksidatif stres üzerine ilaçların etkisini araştırmaktır.

Araştırmada 80 kişinin katılımı planlanmıştır. Araştırma Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dallarında yapılacaktır.

**Bu çalışmaya katılmamı mı?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar vererseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

**Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda kolunuzdan bir kez 1 tüp 5 ml kan alınacaktır. Bu örnekte ELİSA yöntemi ile periferik kan serumunda oksidatif stres belirteçleri araştırılacaktır.

**Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

**Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Çalışmamız daha çok araştırma amaçlıdır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar, hastalığın tedavisinin etkilerini daha iyi anlamamıza yarayacak, dolayısıyla başka hastaların yararına kullanılabilir.

### **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilir. Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

### **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Gonca Tekin

GÖREVİ : Araştırma görevlisi

TELEFON : 0332 2236220/2236126 (iş telefonu)

### ***(Katılımcının Beyanı)***

Psikiyatri Anabilim Dalında / Kliniğinde, Prof. Dr. Nazmiye Kaya tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

**a.** Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

**b.** İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

**c.** Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).

**d.** Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

**e.** Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

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

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı, soyadı ve unvanı:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih: