



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK OLAN OLGULARDA
DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ VE OKSİDATİF
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER FURKAN YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ŞÜKRÜ KARTALCI

MALATYA-2021



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK OLAN OLGULARDA
DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİ VE OKSİDATİF
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER FURKAN YILMAZ

ORCID NO: 0000-0002-6923-4847

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ŞÜKRÜ KARTALCI

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.2. Etiyoloji	6
2.2.1. Genetik	6
2.2.2. Nöroimmunoloji	7
2.2.3. Nöroanatomi	8
2.3. Nörotransmitterlerin rolü.....	9
2.3.1. Serotonin	9
2.3.2. Dopamin	10
2.3.3. Glutamat	11
2.3.4. OKB'nin psikanalitik kuramı	12
2.3.5. Bilişsel ve Davranışçı kuramı.....	13
2.3.6. Tanı	15
2.3.7. Eştanı.....	16
2.3.8. Ayırıcı tanı.....	17
2.3.9. Prognoz	18
2.3.10. Klinik Özellikler	18
2.3.11. Tedavi.....	20
2.4. Somatik tedaviler	20

2.4.1. Farmakoterapi.....	20
2.4.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT).....	23
2.4.3. Psikocerrahi	23
2.5. Psikoterapiler	23
2.5.1. Psikodinamik Psikoterapiler	23
2.5.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT).....	23
2.5.3. Oksidatif Metabolizma.....	24
2.5.4. Serbest Radikal Üretim Kaynakları	25
2.5.5. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	25
2.5.6. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	27
2.6. TiyoI İçeren Antioksidan Etkili Bazı Bileşikler.....	27
2.6.1. TiyoI içerikli maddelerin tanımı	27
2.6.2. TiyoI içerikli Maddeler ve Etki Mekanizmaları	29
2.6.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	33
2.6.4. Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Oksidatif Stres.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Yöntem	36
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	36
3.3. İşlem	37
3.4. Veri Toplama Araçları.....	37
3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu.....	37
3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği	37
3.5. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması.....	39
3.5.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	39
3.5.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü	39
3.5.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplanması	40
3.5.4. Plazma Malondialdehit Düzeyi Ölçümü	40
3.5.5. TiyoI/Disülfid Düzeylerinin Ölçümü	40

3.6. Verilerin İstatiksel analizi	40
4. BULGULAR	41
5.TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7.KAYNAKLAR.....	55
8.EKLER.....	68
Ek-1: Sosyodemografik Veri Formu.....	68
Ek-2 : Klinik Global İzlenim Ölçeği.....	71
Ek-3 : Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ)	72
Ek-4 : Gönüllü Onam Formu.....	75
Ek-5 : Etik Kurul.....	78

TEŞEKKÜRLER

Tez sürecimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında yardımını, bilgisini, tecrübesini ve vaktini esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Şükrü Kartalcı'ya;

Asistanlık eğitimim süresince önemli katkılarıyla beni meslek hayatıma hazırlayan ve kendilerinden eşsiz tecrübeler edindiğim değerli hocalarım Prof.Dr. Süheyla Ünal, Prof. Dr. Ahmet Ünal, Prof. Dr. Rıfat Karlıdağ, Prof. Dr. Birgül Cumurcu, Doç. Dr. Lale Gönenir Erbay, Dr. Öğr. Üyesi Esra Porgalı Zayman ve Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Cansel'e;

Tezimin biyokimyasal analiz kısmı başta olmak üzere her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Yusuf Türköz'e;

Asistanlık sürecini varlıklarıyla anlamlandıran, birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz yol arkadaşlarım Dr. Yusuf Sarı, Dr. Bedriye Aygöl, Dr. Ahmet Kurnaz'a;

Hayatım boyunca her zaman ve her koşulda yanımda varlıklarını hissettiğim, hedeflerime ulaşmam için beni hep destekleyen sevgi ailem annem Işıl ve babam Mehmet, kardeşim Çetin Enes'e;

Hayatıma girdiği andan itibaren her anıma değer kattığı gibi tez sürecimde de bana güç ve sevgi veren her zaman yanımda olduğunu bildiğim eşim Dr.Özlem Yılmaz ve oğlum Mehmet Selim Yılmaz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer Furkan Yılmaz

Malatya-2021

ÖZET

Amaç: Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık ve nörobiyolojik etkenlerin etyolojide rol alabileceği düşünülmektedir. Bu biyolojik etkenlerden biri de oksidatif stres hasarıdır. Biz bu çalışmada OKB'li hasta ve kontrollerde plazma ve eritrosit içindeki bazı oksidan parametreleri karşılaştırarak daha bütüncül bir değerlendirilmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya DSM-V'e göre OKB tanısı almış 47 hasta ve 49 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, klinik global izlem ölçeği, Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği dolduruldu. Total Antioksidan Seviyesi (TAS), Total Oksidan Seviyesi (TOS) ölçümleri hem plazma hem eritrosit içinde, Malondialdehid (MDA), Tiyo/Disülfid ölçümleri ise sadece plazmada yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu plazma TAS, TOS, OSI ve MDA değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenemedi. Ancak hasta grubunda TAS-ERİTROSİT düzeyleri sağlam kontrollere göre düşük ($p<0.05$), OSI-ERİTROSİT düzeyleri ise yüksekti($p<0.05$). Hasta grubunda PLAZMA TOTAL TİYOL düzeylerinde sağlam kontrollere göre bir değişiklik gözlenmezken, PLAZMA-NATİVE TİYOL düzeyleri anlamlı derecede daha yüksekti($p<0.001$). Hasta grubunun PLAZMA-DİSÜLFİT düzeyleri ise anlamlı derecede daha düşüktü($p<0.05$).

Sonuçlar: OKB hastalarında TAS TOS plazma değerleri değişmezken, Native Tiyo/Disülfid değerlerinin yüksek olması ve eritrosit içindeki TAS düzeyi düşük olması bu alanda literatüre katkı sağlayacak yeni bulgulardır. Plazmada Native Tiyo/Disülfid'ün artmış olması OKB hastalarında eritrosit içinde azalan antioksidan kapasiteyi kompanse etme çabası olarak düşünülebilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, OKB gibi psikiyatrik hastalıklarda, oksidatif stres parametrelerinin tiyo/Disülfid parametrelerini de içerecek şekilde hem plazma hem de eritrosit içinde değerlendirilmesinin daha sağlıklı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, oksidatif stres, tiyo/Disülfid, tiyo/Disülfid dengesi

ABSTRACT

Objective: Although the pathophysiology of Obsessive Compulsive Disorder (OCD) has not been fully elucidated, it is thought that genetic predisposition and neurobiological factors may play a role in the etiology. One of these biological factors is oxidative stress damage. In this study, we aimed to evaluate this area by comparing some of oxidant parameters in plasma and erythrocytes of OCD patients and controls.

Materials and Methods: In the study, 47 patients diagnosed with OCD according to DSM-V and 49 Healthy volunteers were included. Sociodemographic data form, clinical global follow-up scale, and Yale Brown obsession-compulsion scale were filled in for all participants. Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) were measured in both plasma and erythrocyte, while Malondialdehyde (MDA) and Plasma Thiol/Disulfide measurements were made only in plasma.

Results: When the patients included in the study and the control group were compared in terms of plasma TAS, TOS, OSI and MDA values, no statistically significant difference was observed. However, TAS-ERYTHROCYTE levels were lower ($p < 0.05$) and OSI-ERYTHROCYTE levels were higher in the patient group ($p < 0.05$) compared to the healthy controls. While no change was observed in PLASMA TOTAL THIOL levels in the patient group compared to healthy controls, they were significantly higher in terms of PLASMA-NATIVE THIOLE levels ($p < 0.001$). Plasma-DISULFIDE levels of the patients group however, were significantly lower ($p < 0.05$).

Conclusions: While TAS TOS plasma values do not change in OCD patients compared to controls, high plasma Native Thiol values and low TAS levels in erythrocytes are new findings that will contribute to the literature in this area. The increase in Native Thiol, an antioxidant molecule in the plasma, can be considered as an effort to compensate for the decreased antioxidant capacity in the erythrocyte in OCD patients. In the light of these results, we think that the evaluation of oxidative stress parameters in both plasma and erythrocyte in psychiatric diseases such as OCD and the measurement of these parameters not only in plasma but also in erythrocyte will give healthier results. The results of our study showed that the dynamic thiol/disulfide balance in OCD patients was in the direction of thiol formation, suggesting an antioxidative reaction. More studies are needed to use thiol/disulfide balance parameters as a diagnostic biomarker in OCD.

Keywords: Obsessive Compulsive Disorder, oxidative stress, thiol, disulfide, thiol/disulfide balance

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BDT	: Bilişsel-davranışçı terapi
CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
EKT	: Elektrokonvulsif terapi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
fMRI	: İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
HOCl	: Hipoklorik asit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
ICD-10	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Baskı
KGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
MDA	: Malondialdehid
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Süperoksit anyonu
OH	: Hidroksil radikalleri

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

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. İndirgenmiş ve yükseltgenmiş glutatyon.....	30
Şekil 2.2. Glutatyonun oksidoredüksiyon döngüsü	31



TABLÖLER DİZİNİ

<u>TTablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. DSM-5 Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri	15
Tablo 3.1. Semptom şiddetine göre Y-BOKÖ seviyeleri	39
Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin tanımlayıcı istatistiğine ait verilerin karşılaştırılması	42
Tablo 4.2. Hasta Grubundaki Katılımcıların YBOK Ölçeği ve CGI'den aldıkları puanların minimum-maksimum ve ortalama değerleri.....	43
Tablo 4.3. Katılımcıların plazma ve eritrositlerdeki TAS, TOS, OSI, MDA, Total Tiýol ve Native Tiýol düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	44
Tablo 4.4. Hastaların CGI, YBOK ölçeği, Hastalık süresi ile plazma ve eritrositlerdeki TAS, TOS, OSI, MDA, Total Tiýol , Native Tiýol ve Disülfid düzeylerinin korelasyonu	45

1. GİRİŞ

Bireyde belirgin olarak bunaltıya neden olan obsesyonlar ve bunların ortaya koyduğu negative duygu durumunu azaltmayı çalışan veya korkulan sonuçları önlemek için ortaya konulan davranışlar Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) (ya da zihinsel eylemler) şeklinde tanımlanmaktadır.

Son yıllarda OKB'nin tanınması ve tedavi edilmesi yönünde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. OKB'nin etyolojisinde genetik yatkınlık ve nörobiyolojik etkenler olduğu düşünülse de patofizyolojisi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır (1).

OKB'nin etyolojisinde nörokimyasal, nöroimmun, nöroanatomik ve genetic faktörlerin etkili olduğu belirtilmiştir. OKB etyopatogenezinde bazal ganglionların Tourette Sendromuyla (TS) ile olan etkili ilişkisi bulunmaktadır (2).

OKB'nin etyolojisinde beynin orbitofrontal korteks, limbik sistem, bazal gangliyon ve talamus gibi yapılarında fonksiyonel bozukluk olduğu ve serotonerjik sistem ile dopamin gibi nörotransmitterlerin bu bozuklukta rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak , hastalığın nöroanatomik ve biyokimyasal modeli arasında kesin olarak bağlantılar kurulamamıştır (3) . Son yıllarda yapılan çalışmalarda OKB etyolojisine yönelik etkenlerden birinin de serbest radikal hasarı olabileceği düşünülmektedir (4, 5) . OKB patofizyolojinde serbest radikallerin rolünü yansıtan az sayıda çalışma vardır. Bu araştırmalarda oksidatif stres ve serbest radikallerin hasarının OKB hastalarında beynin farklı bölgelerinde etkili olduğu belirtilmiştir (6) .

Moleküler ya da atomik yörüngesinde bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunduran kimyasal ürüne serbest radikal denir. Serbest radikallerin kaynağı moleküler oksijendir. Oksijenin içinde yer aldığı indirgenme tepkimeleri sonucunda oluşan moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen türleri (ROT)” denmektedir. ROT'lar hidroksil ve süperoksidi de içeren oksijen radikallerini ve hidrojen peroksit gibi radikal olmayan oksijen türevlerini içerir. Bu ROT'lar oksidatif hasara neden olabilirler (7) . Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların neden olduğu hasarı önlemek için vücutta ‘antioksidan savunma sistemleri’ vardır. Antioksidanlar hücre içi ve hücre dışı savunma sistemi ile oksidan molekülleri etkinsizleştirip, endojen ve eksojen kaynaklı moleküler yapılardır. TAS vücudun hücre içi ve hücre dışı total antioksidan kapasitesini ölçen bir yöntemdir. Eritrosit ve plazma da ölçülebilmektedir. TOS ise; tam otomatik

kolorimetrik bir yöntemdir (8, 9). Serbest radikallerin oluşma hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında bir denge vardır (oksidatif denge). Oksidatif denge yeterli olduğu zaman, organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Serbest radikal oluşum hızındaki artma ya da ortadan kaldırılma yani antioksidan savunma hızındaki düşme dengenin bozulmasına sebep olur. ‘Oksidatif stres’ denilen bu durum sonuç olarak doku hasarına neden olmaktadır (10) .

Birçok hastalığın patofizyolojisinde oksidatif stresin etkili olduğu bildirilmiştir. Hidroksil radikalleri, eritrosit zarındaki yağ asitleri ile reaksiyona girerek membranın bütünlüğünün zayıflamasıyla sonuçlanan lipid peroksidasyonuna yol açabilmektedir. Eritrosit işlevi için plazma membranı çok önemlidir. Eritrositler, şekil değiştirebilme yeteneği sayesinde küçük kılcal damarlar içinden rahatça geçebilir ve böylece oksijeni dokulara verimli bir şekilde taşıyabilir (11). MDA ölçümü, lipid peroksidasyonun derecesinin değerlendirilmesinde yararlı bir belirteçtir. Oksidatif stres membranlarda lipid peroksidasyonuna yol açabilir, bu nedenle de sinyal iletimi, yapısal plastisite ve hücre esnekliği bozulur. Bütün bu süreçler nöral hasar meydana getirir (12, 13). Beyin, vücuttaki oksijenin büyük bir bölümünü kullanmasından dolayı oksidatif strese karşı özellikle duyarlıdır ve beynin oksidatif stresi tolere etmeye yönelik antioksidan kapasitesi sınırlıdır (14). Beynin oksidatif metabolizmadaki değişimlere olan duyarlılığı ve nöropsikiyatrik bozukluklarda artan sayıda nörodejeneratif değişimin saptanması, oksidatif hasarın nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinin bir parçası olduğu fikrini doğurmuştur (15, 16).

Antioksidanlar serbest radikaller tarafından oluşturulan bozulmaları önlerken doku ve plazma düzeylerinde farklılıklar oluşmaktadır (17). Sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşikler tiyol olarak adlandırılmakta ve serbest radikallerin meydana getirdiği hücre ve doku bozukluklarını nötralize etmektedir . Plazmada serbest ya da okside formda bulunurlar (18). Tiyollerin en büyük oranını albumin ve diğer proteinler meydana getirirken, düşük molekül ağırlıklı tiyoller olan glutatyon, homosistein, sistein, sisteinil glisin ve γ -glutamilsistein ise diğerlerini meydana getirmektedir (19). Tersinir disülfid bağ yapıları düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, proteinlerin tiyol grupları ve sistein rezidülerinin oksitlenmesiyle oluşmaktadır. Tiyol disülfid dengesinin oluşturulabilmesi için disülfid bağ yapılarının yeniden tiyol gruplarına redüklenmesi gerekmektedir (20). Tiyoller plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanları olarak bilinmektedir. Plazma tiyol/disülfid seviyelerinin oksidatif stres ve antioksidan

savunma mekanizmasının değerli ve güvenilir belirteçleri olduğu düşünülmektedir (21-23).

Tiyol/disülfit homeostazının değerlendirilmesi oksidatif stresin hastalıkların patogenezindeki etkilerinin aydınlatılması ve antioksidan tedavilere yanıtların değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir (20). Dinamik tiyol-disülfit dengesi antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ve selüler uyarı mekanizmalarında kritik öneme sahiptir (20, 24-28). Dinamik tiyol/disülfit denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücresel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Anormal tiyol/ disülfit denge düzeylerinin; Diabetes Mellitus , kardiyovasküler hastalıklar, malignite , Romatoid Artrit, Parkinson, Alzheimer ve Multiple sklerozis gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (29-31). Ancak bilindiği kadarıyla literatürde erişkin OKB’li hastalarda dinamik tiyol/disülfit dengesi daha önce hiç araştırılmamıştır. Biz bu hastalıktaki oksidatif dengenin iyi bir belirteci olarak gösterilen dinamik tiyol/disülfit homeostazı göstergeleri ile değerlendirilmesi ve bu açıdan literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obsesif -Kompulsif Bozukluk (OKB)

2.1.1. Tanım

OKB bireyin işlevsel olarak sıkıntıya sokan, yineleyici özellikte olan, saplantı ve/veya zorlantıların meydana geldiği ve belirli dönemlerde şiddetini artıran bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (32).

Obsesyonlar bireyde yineleyici özellik gösteren tekrarlayan düşünceler, isteğe bağlı olmadan oluşan, tedirginlik meydana getiren, bireyin benliğine yabancı olan (ego distonik) düşümler (imgeler) ya da dürtüler (impulsar) şeklinde ifade edilmektedir. Kompulsiyonlar bireyin obsesyonel düşüncelerine bağlı olarak meydana gelen ve istem dışı oluşan ve tekrarlanan zihinsel ve davranışsal eylemler olarak tanımlanmaktadır (33).

Obsesyonların oluşturduğu sıkıntıların giderilmesi için kompulsiyonlar meydana gelir. Sonraki aşamada denetlenemeyen kompulsiyonlar sıkıntı oluşmasına sebep olur (32).

2.1.2. Tarihçe

Obsesyon ve kompulsiyonların tarihteki yeri insanlığın tarihi kadar eskiye dayanır. Kompulsiyon ve obsesyonları gösteren örnekler eski dini kitaplarda yer almaktadır (32). Obsesif-kompulsif nevrozun bir örneği 17. yüzyılın başlarında Shakespeare'in Macbeth adlı kitabında belirtilmiştir. Kral Duncan'ı ölümü Lady Macbeth'in kocasını etkilemesi sonucunda meydana gelmiştir. Bu durum el yıkama hastalığının Lady Macbeth'te ortaya çıkmasına neden olmuştur. 'Bu elin kirleri Arabistan'ın bütün kokulu sabunları getirilse temizlenemez' ifadesiyle sürekli el yıkamaya başlamıştır (32).

Esquirol'un (1838) rasyonalizasyon veya dürtü monomanisi olarak sınıflamasına kadar Obsesif-kompulsif davranışların sosyal ve dinsel terimlerle açıklanmıştır. Sonradan gelen klinisyenler OKB'yi 'iç görüşü olan delilik' olarak ifade etmişlerdir (34).

Obsesyon tanımını ilk kez 1860'lı yıllarda Belçikalı psikiyatrist Morel kullanmıştır. Fransız psikiyatrist Janet ise 20. yüzyılın başında fobi, obsesyon ve kompulsiyonları birleştirerek psikasteniy olarak tanımlamıştır (35).

2.1.3. Epidemiyoloji

OKB 1980’li yıllara kadar az görülen bir hastalık olarak tanımlanmış olup, kronik seyirli bir hastalık olup en sık görülen hastalıklar arsında yer almaktadır (36). Hastaların bir kısmı belirtiler hafif olduğu için, bir kısmı hastalıklarını gizlediği, bir kısmı ise hastalıklarını artık benimsedikleri için bir doktora başvuramazlar. Bu nedenlerle bu bozukluğun yaygınlığını saptamak zor olmaktadır (32).

Başlangıç aşaması genel itibarıyla sinsi olan OKB, nadiren tetikleyici olmaktadır. Maruz kalınan stresli durumlarda bulgulara alevlenme ortaya çıkabilmektedir. OKB kronik biçimde seyredebilmekte, bunun yanında dalgalı seyirli ya da progresif gidişli olabilmektedir. Bu alanda yapılan bazı çalışmalarda, OKB epizodunun %70-%80 düzeyinde düzeldiği de saptanmıştır. Bu araştırma sonuçları, hastalık tedavi edilmeksizin bulgu şiddetinde değişimler olabileceğini göstermektedir. Her ne kadar OKB bulgularında dalgalı bir seyir görülmekte ise de çoğu vakada bulguların stabil olduğu da bilinmektedir. Bu da bazı hastaların bulgularla baş edebildiğini, bulgularla yaşamayı öğrendiğini ya da bulgulara teslim olduklarını göstermektedir. Bulguların ortaya çıkması ile hastanın tedavi olması arasında ortalama yedi yıllık bir süre olduğu tespit edilmiştir. Bulguların mantıksız, alışılmadık olması hastalar tarafından fark edilmesine rağmen bulguların sorumluluğunu üstlenerek bunlardan utanma görülebilmektedir. Bu da tedavi sürecinin başlangıcını geciktirebilmektedir (37).

Yapılan tarama çalışmalarında yaşam boyu yaygınlık oranının yaklaşık olarak %2,5 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca geniş bir epidemiyolojik çalışma olan ECA’ da (Epidemiologic Catchment Area) %1.94-3.29 olarak saptanmıştır (36, 38).

OKB’nin 12 aylık süredeki yaygınlığı Türkiye Ruh Sağlığı Profili çalışmasına bağlı olarak %0,5 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda %0,6, erkeklerde %0,2 olmak üzere kadınlarda 3 kat dahayüksek oranda bulunmuştur (39). Ülkemizde çeşitli çalışmalarda OKB’nin yaşam boyu yaygınlığının ise %2–3,7 oranında olduğu tespit edilmiştir (40-42).

OKB’nin ergenlik öncesi ve çocukluk döneminde erkeklerde kızlara oranla daha yüksek oranda görüldüğü, yaş büyüdükçe benzer oranlara ulaşıldığı saptanmıştır (43). Bu durumun nedeni olarak erkeklerde daha erken başlangıç yaşının olduğu belirtilmiştir (44). OKB’nin erişkin dönemde kadınlarda daha sık olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, kadın-erkekoranının benzer olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (45).

OKB'nin erkeklerde başlama yaşı ortalama olarak 19, kadınlarda ise 22'dir. Sıklıkla 21 yaş civarında başlamaktadır. Hastaların %65'inde 25 yaşından önce başlarken, %15'inde 35 yaşından sonra başlamaktadır. Bununla birlikte iki yaşında OKB tanısı konan olgular da bildirilmiştir (46).

Kadınlarda OKB belirtilerinin özellikle gebelik dönemlerinde başladığı ya da şiddetlenebildiği bilinmektedir. Gebelik döneminde ortaya çıkan OKB'de şiddet düşünceleri komorbid depresyon gibi belirtiler ön plana çıkmaktadır. Yine lohusalık döneminde de OKB belirtilerinin ortaya çıktığı ya da şiddetlendiği tespit edilmiştir. Menopoz sonrasında nadiren de olsa OKB relaps durumu görülebildiği ifade edilmektedir (37).

2.2. Etiyoloji

2.2.1. Genetik

Son zamanlarda genetik yöntemlerle yapılan çalışmalar artmıştır. 1930'lu yıllarda OKB ile ilgili ailesel geçiş çalışmaları yapılmıştır (47). Farklı iki aile araştırmasında OKB saptanan ergen ve çocukların birinci derece akrabalarının %20-25'inde OKB varlığı bulunduğu belirtilmiştir. Örneklemin yaş ortalamasının düşük olması bulunan oranın yüksek çıkmasına neden olmuştur. Çünkü çalışmada ailesel yüklülüğe erken başlangıcın neden olabileceği belirtilmiştir (43, 48).

OKB'li hastaların birinci derecede akrabalarında OKB'si olmayan bireyler göre daha yüksek OKB varlığı bulunmuştur (%11,7' e k a r ş ı %2,7). OKB hastalığı bulunan bireylerde ailesel geçişin ve obsesyonların kompulsiyonlara karşı daha yüksek oranda görüldüğü bulunmuştur (49). Kalıtılabilirlik oranı kompulsiyonlarda %26 ve obsesyonlarda %33, oranında belirtilmiştir (50).

Monozigotik ikizlerde OKB komorbidite oranının dizigotik ikizlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (47). Ayrıca üç monozigot ve 9 dizigot ikiz örneğine uygulanan araştırma sonuçlarına göre çiftlerin hiçbirinde eş hastalanma durumu bulunmamıştır (51).

OKB'nin belirli alt gruplarında kalıtımın bulunduğu yapılan aile ve ikiz çalışmalarında ortaya konulmuştur. Genetik geçişin varlığının ortaya konulmasına rağmen bu geçişim mekanizması net olarak tanımlanmamıştır (52).

Gen lokusundaki allellerin farklı gametlere mayoz safhasında ayrılmasına segregasyon olarak tanımlanmaktadır. Monogenetik veya mendeliyan mekanizmaların

içeriğini araştıran ve hastalığın yatkınlığı ile ilgilenen analizler segregasyon analiz olarak adlandırılmıştır. Bu çalışmalar kalıtım modeli çalışmaları olarak belirtilir (53). Yani otozomal olan bir major genin OKB'nin geçişinde etkili olup olmadığını anlayabilmek için uygulanmaktadır (54). Aile ve segregasyon çalışmaları Tourette Sendromu ile OKB ilişkisini göstermektedir. Tourette sendromlu hastaların birinci derece akrabalarında OKB oranları %6-26 olarak saptanmıştır (55) . Bununla birlikte OKB'li hastaların yakınlarında Tourette Sendromu ve kronik motor tik bozukluğu genel nüfusa oranla daha yükselmiş olarak bulunmuştur (56). Sonuç olarak bu çalışmalar, OKB'de muhtemel olarak otozomal dominant kalıtılan ve kadın cinsiyette daha belirgin bir majör gen bölgesinin olabileceğini göstermektedir (54).

Yapılan bir ilk bağlantı (linkage) çalışmasında 9. kromozomun uzun kolunda birden fazla alanda bağlantı bulunmuş olup, özellikle 9p24 üzerinde bir aday bölge ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (57). Yapılan başka bir çalışmam sonuçları bu çalışma ile paralellik göstermektedir (58).

İmmun yanıtla ilgili genleri streptokok enfeksiyonları sonrasında meydana gelen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik sendromda obsesif-kompulsif görülmesi sonucunda araştırılmıştır. Bu genlerden biride myelin oligodendrosit glikoprotein geni olarak belirtilmiştir. MOG4 ile OKB arasında istatistiksel anlamda ilişki olduğu belirtilmiştir (59). Bununla birlikte glutamat reseptörleri ve beyin türevli nörotrofik faktör geni ile ilgili olumlu çalışmalar da bulunmaktadır (47).

2.2.2. Nöroimmunoloji

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında görülen Streptokok Enfeksiyonuna Bağlı Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS) , ve bireylerde ayrılma anksiyetesi, duygusal dalgalanma, obsesif kompulsif ve dikkat bozukluklarını gösteren bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (60). Sydenham koresi hastaların %10-30'unda meydana gelmektedir. Sydenham koresi varlığı bulunan çocukların %70'den fazlasında, 2-4 hafta önce obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Orbitofrontal-striatal döngüde işlev bozukluğu hem OKB hem de Sydenham köresinde bulunmaktadır (61). OKB ve immunoloji arasındaki ilişki antibakteriyel veya steroid tedavisi sonucunda belirtilerin düzelmemesi sonucu ile ilişkili olarak belirtilmiştir (62).

2.2.3. Nöroanatomi

OKB'nin nöroloji kaynaklı tanımı ilk kez Constantin von Economo'nun şiddetli influenza enfeksiyonlarından sonra bazal gangliyonlarında bozukluk bulunan hastalardaki, postensefalitik Parkinson Hastalığı sonucunda yapılan araştırma ile ortaya konulmuştur. Bu araştırmada hastalarda ritüel benzeri davranışlar ve kompulsif özellikte motor tikler ile ilgili faktörler üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Bu hastalarda OKB'ye benzer şekilde kontrol edilemeyen davranışlar saptanmıştır. OKB ile Tourette sendromu, Sydenham koresi, Huntington hastalığı gibi bazal ganglion patolojileri ile seyreden nörolojik hastalıkların ilişkisini inceleyen çalışmalar sonucunda OKB'de bazal gangliyonlarda işlev bozukluğu olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir (63).

Motor, duyuşsal ya da bilişsel uyarılar bazal gangliyonlarda filtrelenir veya algı ve davranıştaki değişikliklere dönüştürülür. Kısacası bazal gangliyonlar bilişsel işlevlerin yürütülmesinde rol alırlar (64).

Kapsülotomi ve singulektomi OKB'de bazal gangliyonların patolojisini ortaya koyan psikocerrahi yöntemler arasında bulunmaktadır. Bu cerrahilerin sonucunda frontal korteks ile bazal gangliyonlar arasındaki bağlantıların birbirinden ayrılması ile OKB'de bir miktar tedavi etkinliği oluşmaktadır. Obsesyon ve kompulsiyonlardaki azalmaya her iki yöntemde de bulunmaktadır. Bu etkinlik OKB'de bazal gangliyon patolojisinin kesin bir göstergesi değildir; ancak fronto-striatusa yönlendirmektedir (63).

Beyin görüntüleme sistemleri kullanılarak yapılan araştırmalarda OKB hastalarda prefrontal yolak ve prefrontal korteks-bazal gangliyon-talamusta işlev bozukluğu ile ilgili önemli sonuçlar elde edilmiştir (2).

Yapısal beyin görüntüleme araştırmalarında çeşitli manyetik rezonans görüntüleme teknikleri kullanılarak kullanılmış ve kaudat çekirdek hacmi ile ilgili değişik bulgular bulunmuştur. Ayrıca araştırmalarda OKB'li hastalarda sol orbitofrontal korteks, sol superior temporal girus, sol inferior parietal korteks, sol talamus ve bilateral hipotalamus gri cevher hacminde yükseliş bulunurken kuneus ve serebellumda ise gri cevher hacminde azalma belirtilmiştir (61).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi ve Pozitron emisyon tomografisi (PET) araştırmalarında, orbitofrontal ve anterior singulat kortekste bölgesel beyin ve talamusta aktivitesinde artma olduğu bildirilmiştir (61).

PET ve İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) görüntüleme araştırmalarında anterior singulat korteks, anterior lateral orbitofrontal korteks ve kaudatta aktivite artışında tutarlılık olduğu bildirilmiştir. Anterior/lateral orbitofrontal korteks ve kaudat aktivitesindeki artışın diğer anksiyete bozukluklarındaki patolojilerinden farklı olarak OKB'ye özgün olduğu düşünülmüştür (63).

2.3. Nörotransmitterlerin rolü

2.3.1. Serotonin

5-hidroksitriptamin (5-HT) olarak da bilinen nörotransmitter serotonin serotonerjik çekirdek nöronlarının etkileşimine katkıda bulunur. Serotonerjik sistem, büyük ölçüde SSRI'ların (fluuvoksamin, sertralin, fluoksetin, paroksetin ve sitalopram) ve trisiklik antidepresan klomipraminin obsesif-kompulsif (OK) semptomları azaltmadaki görece etkinliğine dayanan OKB çalışmasında özel bir odak almıştır. Bu antidepresanlar, 5-HT'nin serotonin taşıyıcısına (SERT) bağlanmasını bloke ederek serotonin geri alımını engeller ve bazı OKB vakalarını başarılı bir şekilde tedavi ettikleri gösterilmiştir (65).

Ancak SSRI'ların klinik faydası ile OKB semptomlarının altında yatan anormallikler arasındaki bağlantı dolaylıdır. OKB patolojisindeki serotonerjik mekanizmaları nedensel olarak göstermez. Uyumsuz obsesyonlar ve kompulsyonların merkezi bir serotonerjik işlev bozukluğundan mı kaynaklandığı yoksa OKB'de altta yatan diğer işlev bozukluklarına aracılık etmede 5-HT'nin bir rol oynayıp oynamadığı henüz belirlenmemiştir. BDT'nin biraz benzer etkinliği, serotonerjik sistem üzerinde örtüşen bir etki olasılığını artırmaktadır, ancak BDT'nin OKB nörobiyolojisi üzerindeki etkisini inceleyen çalışma sayısı azdır. Bu nedenle, SSRI'lar OKB için tercih edilen tedaviler olsa da, 5-HT'nin OKB semptomlarını hafifletme yeteneklerinde rol oynadığı kesin yol bilinmemektedir (66).

Bunu ele almak için, erken çalışmalar OKB hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) gibi 5-HT ve 5-HT metabolitlerinin periferik ölçümlerini araştırdı. Thoren ve ark. (67) 3 haftalık klomipramin tedavisinden sonra, semptomlarda önemli bir iyileşmenin, BOS 5-HIAA konsantrasyonlarında daha büyük bir azalma ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirdi. Ek olarak, tedaviye yanıt veren hastalar, yanıt vermeyenlere ve sağlıklı kontrollere göre tedavi öncesi BOS 5-HIAA düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek gösterdi. Bu bulgular, OKB'de 5-HT'yi ima eden doğrudan kanıt sağladı. Ancak daha sonraki çalışmalar, OKB'de 5-HIAA ve periferik 5-

HT'nin anormal temel ölçümlerini güvenilir bir şekilde tanımlayamadı (68). OKB'de serotonerjik disfonksiyonun başka bir göstergesi, spesifik olmayan 5-HT reseptör agonisti meta-klorofenilpiperazin ve 5-HT_{1D} reseptörüne özgü agonist sumatriptanın OK semptomlarını kötüleştirebileceğini bulan farmakolojik sorgulama çalışmaları ortaya koymuştur (69). Ek olarak, klomipramin ile önceki tedavinin semptomların alevlenmesini ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir. Ancak bu bulgular literatürde güvenilir bir şekilde tekrarlanmamıştır (70). 5-HT beyinde her yerde bulunsa da, 5-HT, karmaşık bir uyarıcı ve engelleyici etkiler dizisi ortaya çıkarır ve OKB'de serotoninin rolünün, belirli nöral yollarla sınırlı spesifik serotonerjik mekanizmaları içermesi muhtemeldir. Bu nedenle, 5-HT'nin periferik ve BOS ölçümlerinin yanı sıra farmakolojik zorlama çalışmaları, serotoninin katılımına işaret etse de, OKB semptomlarının başarılı tedavisi ile ilgili yola özgü herhangi bir serotonerjik mekanizmayı açıklayamamaktadır. Berney ve ark. (71), bir 5-HT tükenme çalışmasında, OKB semptomlarının nüksetme riskinin büyük olasılıkla yalnızca presinaptik 5-HT mevcudiyetindeki kısa vadeli değişikliklere bağlı olmadığına dair kanıt buldu. OKB ile ilgili yapılan çalışmalarda, bozukluğun çeşitli yönlerini ve beyindeki serotonerjik mekanizmaları inceleme teknikleri önemli ölçüde gelişmiştir. Yeni nörogörüntüleme teknolojileri, OKB bulmacasının önemli parçalarını ortaya çıkarmak için ihtiyaç duyduğumuz araçları sağlayarak, OKB'yi öncekinden daha fazla hassasiyet ve derinlikle araştırmayı sağlamaktadır.

2.3.2. Dopamin

Bazal ganglion patolojilerinde ve aşırı doz stimülan alımı sonrasında obsesif kompulsif belirtilerin oluşması ve stimülan alımı sonrasında antidopaminerjik ilaçlarla obsesif kompulsif belirtilerde iyileşme görülmesi OKB patogeneziyle dopaminin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Stimülanla ilişkili olgularda ise, obsesif kompulsif davranışlardan kaynaklı psikolojik gerginlik izlenmemektedir. Bu ise tekrarlayıcı düşünce ve davranışların aşırı dopaminerjik aktivasyona bağlı olabileceğini, egodistonisite için ise serotonin işlev bozukluğunun daha önemli olduğu görüşlerini ortaya çıkarmıştır. Dopamini değerlendiren çalışmalardan elde edilen sonuçlar, OKB'deki zorunluluk ve bağımlılıklar arasında potansiyel bir bağlantı olarak ödül devresine uygundur. Reseptör bağlama çalışmaları, dopamin D₁ reseptörlerinin ve D₂ benzeri reseptörlerin azalmış striatal mevcudiyeti ile OKB'de striatal dopaminerjik sistemin hiperaktivitesini göstermektedir. OKB'deki düşük dopamin D₂ benzeri reseptör seviyeleri, kaygı ve rahatsızlık duygularının üstesinden gelmek için zorlamalara neden

olabilir. Bu hipotez doğrultusunda, OKB hastaları kayıptan kaçınma ile ilişkili olarak aşırı ventral striatal aktivite sergilemektedir (61).

OKB’de dopamin hipotezini dopamin bloke edici ajanların OKB'nin tedavisinde SSRI'ların kullanılması desteklemektedir (3). Normal dozdan daha düşük doz kullanımı antipsikotiklerin etkisini oratya çıkarmaktadır. Dopaminerjik aktiviteyi arttırmaları ve presinaptik reseptörleri bloke etmeleri bu durumu açıklayan faktörler arsında bulunmaktadır (72). Serotonin-dopamin hipotezi mevcut mekanizmadan yola çıkarak belirtilmiştir. Serotonin-dopamin dengesinin bazı OKB formlarında bozulma gösterdiği bildirilmiştir. Postsinaptik 5-HT2 reseptörlerinin serotonerjik nöron tarafından aktive edilmesi dopamin seviyelerinde düşüş ile belirtilir. Bundan dolayı dopamin sistemi üzerindeki inhibisyonun artması serotonin seviyelerini artıran ajanlar tarafından sağlanır. Bunun tersine serotonin düzeyinin düşürülmesi ve dopamin inhibisyonunun azaltılması 5-HT2 antagonistleri ve 5-HT1A agonistleri yardımıyla gerçekleştirilir (3).

2.3.3. Glutamat

1998 yılında serotonin ve glutamat etkileşiminin OKB'de normal düzeyde olmadığı ortaya konulmuştur. Kortikostriatal alandaki glutamatın kaudat çekirdekten serotonin salınımını azaltarak serotonerjik nöronlar da glutamaterjik fazlalıkta etkili olduğu öne sürülmüştür.

Glutamat, yetişkin beynindeki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir. Aynı zamanda beyindeki başlıca inhibitör nörotransmitter olan gamaaminobütirik asit (GABA) için ve ayrıca amino asit glutamin ve antioksidan molekül glutatyon için bir öncüdür. Glutamaterjik projeksiyon nöronları, çoğu kortikal ve subkortikal sistemin bir parçasıdır. Glutamat reseptörleri iyonotropik ve metabotropik olmak üzere iki tiptir. İyonotropik glutamat reseptörleri, glutamat ile bağlandıklarında açılan katyon kanallarıdır. Metabotropik glutamat reseptörleri, nöronal fonksiyonu modüle eden çeşitli hücre içi sinyal kaskadlarına bağlanır. Birçok postsinaptik glutamat reseptörü, postsinaptik yoğunluk (PSD) olarak bilinen ve bazıları OKB'nin hayvan modellerinde çalışılmış olan bir yapısal proteindir (73).

OKB ile ilgili yapılan hayvan deneylerinde beynin farklı bölgelerinde glutamaterjik uyarımın arttığı bildirilmiştir. Manyetik rezonans spektroskopisi yardımıyla yapılan değerlendirmelerde striatal glutamat konsantrasyonunda artış gözlemlenmiş ve bu artışın serotonerjik ilaçlar kullanılarak normal değerlerine geri geldiği belirtilmiştir (74).

GRIN2B (Glutamaterjik N-metil-D-aspartik asit reseptör 2B alt ünitesi -NR2B-geni) ve OKB arasında anlamlı bir ilişkinin varlığı ortaya konulmuştur (75). Tedaviye dirençli OKB olgularında internal kapsülün ön boynuzunda yapılan lezyon sonrasında bir iyileşme oranı bulunmuştur. Bu bölgelerde antiglutamaterjik etkili birilacın hızlı cevap sağlayabileceği orbitofrontal kortekste serotonerjik otoreseptör duyarsızlaşmasında gerekli olan sürenin uzun olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. hiperaktiviteyi azaltmada otoreseptör özellikteki metabotropik glutamattip 2 reseptörünün (mGLUR2) aktif bir etkisinin bulunabileceği gösterilmiştir (76).

2.3.4. OKB'nin psikanalitik kuramı

OKB ile ilgili ortaya konulan psikanalitik kuramların yetersiz olduğu ile ilgili fikirler ortaya konulduğundan çalışmaların daha çok nörobiyoloji alanında yapıldığı görülmektedir. Psikanalitik tedavinin yetersiz olduğunu ortaya koyan çalışmalara rağmen, bu tedavi biçiminin geçersiz ve yetersiz olduğunu ortaya koyacak yeterli kanıt bulunmamaktadır (32). Klasik psikanalitik görüşe OKB sahibi olan kişilikte anal özellikler bulunur. Bu anal aşamada fiksasyon özellikleri gösterirler (32).

Freud, obsesif-kompulsif davranışı şu şekilde tanımlar: “Hastanın zihni, kendisini gerçekten ilgilendirmeyen düşüncelerle doludur ve olağandışı dürtüler hisseder. Zaman zaman engel olamayacağı eylemlerde bulunmak zorunda kalır. Akılda kalan bu düşünceler (takıntılar) hasta için hiçbir şey ifade etmez ve çoğu zaman ona anlamsız gelir. Bu düşünceler hiçbir zaman eyleme dönüşme de hastanın kendisine bu düşünceleri hatırlatan durumlardan kaçınmasına sebep olur. Hastanın iradesi dışında sergilediği davranışlar, gündelik hayatın olağan aktivitesi olan yıkama gibi abartılı ve törensel davranış şekillerinden öteye geçmez. Ancak obsesif davranışlar ya da kompulsiyonlar olarak adlandırılan bu zararsız davranışlar kişinin iradesi dışında yapılır” (77, 78).

OKB oluşumundaki temel savunma mekanizması gerilemedir. Bu hastalarda ödipal dönemin dürtü ve isteklerinin neden olduğu şiddetli çatışma durumlarında bu istekler kısmi olarak veya tamamiyle bırakılır ve anal dönemin istek veya gereksinimlerine geri dönülür. Bu nedenle ödipal dönemin dürtü ve isteklerinden kaynaklanan kaygıdan kaçınılırken, anal dönemin çatışmaları ön plana çıkmaktadır (79). Ambivalans (duygu ve davranışlarda çift değerlilik) anal dönemin öne çıkan bir özelliğidir ve bu özellik eylem aşamasında görülen tereddüt ve kararsızlıklarla kendini gösterir (80).

Psikanalitik kuramda, saldırgan ve cinsel dürtülerle başa çıkmak amacıyla kullanılan anal döneme özgü izolasyon, geri alma ve tepki oluşturma olarak üç temel savunma mekanizması tanımlanmıştır. İzolasyon tamamen gerçekleştiğinde, dürtünün duygusal bileşeni entelektüel içeriğinden ayrılır ve bilinçaltına itilir (81). Bu sayede hasta bilinç düzeyinde duygudan arınmış bir düşüncenin farkına varır. Zorlayıcı eylemler, dürtüleri kontrol etmeyi ve kaygıyı hafifletmeyi amaçlayan geri alma mekanizmasının sonucu olarak kabul edilir. Reaksiyon oluşumunu kullanan kişiler, bilinç düzeyinde altta yatan dürtünün tersini sergilerler (82, 83).

2.3.5. Bilişsel ve Davranışçı kuramı

Hastanın zihinsel durumunu etkileyen işlevsiz veya çarpık düşüncelerden kaynaklandığı bilişsel model ile açıklanmıştır. Bu modele göre insanların duygu ve davranışları, yaşadıkları olayları nasıl yorumladıkları ile ilgilidir (32). Bu olumsuz otomatik düşüncelerin, insanların tam olarak farkında olmadığı kurallar, şemalar ve inançlarla ilgili olduğu belirtilmiştir (32).

Farklı içeriklere sahip otomatik düşüncelerin ortaya çıkmasında inançlar etkilidir. İnsanın dünya ve diğer insanlarla olan ilk deneyimiyle şekillenen ve genellikle hiç sorgulanmayan, değişmez gerçekler olarak algılanan ve olduğu gibi kabul edilen en derin algılar ve fikirler, temel inançlar olarak tanımlanmaktadır.

Otomatik düşünceler, yüzeydeki zihinsel ürünlerdir ve belirli durumlara özgüdür ve insanların zihinlerinden kelimeler veya görüntüler şeklinde geçer. Çekirdek inançlar ile otomatik düşünceler arasında ara inançlar vardır (84).

Tutumlar, kurallar ve varsayımlar ara inançlar olarak adlandırılmakta ve bireyin olaylara karşı ifade edemediği düşüncelerin otomatik olarak ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Davranış düzenleyici olarak kabul edilen varsayım, tutum ve kurallar bulunmaktadır (85). Bireylerin bir olayı nasıl algıladığı ile ilgili durum ara inanç olarak tanımlanmaktadır. Ara inançlar bireyin olaylarla ilgili davranış, his ve düşüncelerini ortaya koymaktadır (84).

Bilişsel yapıdaki işlevsiz inançlar, kişinin düşüncelerini şekillendirir ve psikopatolojiye özgü bilişsel çarpıtmalar oluşturur. Bilişsel çarpıtmalar, bilgi işlemede bireysel önyargılar veya eğilimler olarak kabul edilir. Bilişsel çarpıtmalar duruma uygun olmayan otomatik düşünceler oluşturarak duygusal rahatsızlığa neden olabilir (85).

Bilişsel davranışçı kuram, obsesif düşüncelerin içerik açısından ısrarcı düşüncelerden farklı olmadığını öne sürer. İsrarcı düşünceler ile obsesyonlar arasındaki farklılık, bu düşüncelerin kontrol edilebilirliğinden ziyade, OKB hastalarının bu düşünceleri zarardan sorumlu olabileceklerinin ve zararın önlenmesinin bir göstergesi olarak yorumlamalarında yatmaktadır. OKB'si olan kişiler, bu düşünceler üzerinde kişisel sorumlulukları olduğuna dair hatalı değerlendirmelere sahip olduklarından, abartılı sorumluluk duygusunu ortadan kaldırmak veya etkisiz hale getirmek için zihinsel ritüeller veya kompulsif davranışlar gibi işlevsiz çabalara girerler (84).



2.3.6. Tanı

Obsesif Kompulsif Bozukluk ile ilgili tanının konulmasında Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD- 10) ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ile ilgili tanımlamalar değerlendirilmektedir.

Tablo 2.1. DSM-5 Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri

Tablo 1: DSM-5 Obsesif Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri

-
- A. Obsesyonların, kompulsiyonların ya da her ikisinin birlikte varlığı: 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 aldırnamaya ya da bunları baskılamaya çalışır ya da bunları başka bir düşünce ya da eylemle yüksüzleştirme (bir kompulsiyonu yerine getirerek) girişimlerinde bulunur.
- Kompulsiyonlar (1) ve (2) ile tanımlanır:
1. Kişinin takıntısına tepki olarak ya da katı bir biçimde uyulması gereken kurallara göre yapmaya zorlanmış gibi hissettiği yinelemeli davranışlar (örn. el yıkama, düzenleme, denetleyip durma) ya da zihinsel eylemler (örn. dinsel değeri olan sözler söyleme, sayı sayma, sözcükleri sessiz bir biçimde yineleme).
 2. Bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yaşanan kaygı ya da sıkıntıdan korunma ya da bunları azaltma ya da korkulan bir olay ya da durumdan sakınma amacıyla yapılır; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler, yüksüzleştireceği ya da korunulacağı tasarlanan durumlarla gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça aşırı bir düzeydedir.
- Not: Küçük çocuklar bu davranışların ya da zihinsel eylemlerin amaçlarını dile getiremeyebilirler.
- B. Obsesyonlar ya da kompulsiyonlar kişinin zamanını alır (örn. günde bir 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. Obsesyon – kompulsiyon belirtileri, bir maddenin (kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
- D. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozukluğun belirtileriyle daha iyi açıklanamaz (örn. yaygın anksiyete bozukluğunda olduğu gibi aşırı kuruntular; beden algısı bozukluğunda olduğu gibi dış görünümle aşırı uğraşma; biriktiricilik bozukluğunda olduğu gibi sahip olduklarını elden çıkarmakta ya da onlarla ilişkisini kesmekte güçlük çekme; trikotillomanide (saç yolma bozukluğu) olduğu gibi saçını yolma; deri yolma bozukluğunda olduğu gibi derisini yolma; stereotipik davranış bozukluğunda olduğu gibi stereotipik davranışlar; yeme bozukluklarında 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 hastalığının olduğunu düşünüp durma; cinsel sapkınlık bozukluklarında olduğu gibi cinsel itkiler ya da düşlemler; yıkıcı bozukluklarda, dürtü denetimi ve davranım bozukluklarında olduğu gibi dürtüler; majör depresyon bozukluğunda olduğu gibi suçlulukla ilgili düşünceler; şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer bozukluklarda olduğu gibi düşünce sokulması ya da sanırsal uğraşlar ya da otizm açılımı kapsamında bozuklukta olduğu gibi yinelemeli davranış örüntüleri).
-

Ayrıca belirtilmesi gerekenler:

İyi veya adil içgörü: Kişi, obsesif kompulsif bozukluk inançlarının kesinlikle veya muhtemelen doğru olmadığını veya doğru olabileceğini veya olmayabileceğini ayırt eder.

Zayıf içgörü: Kişi, obsesif-kompulsif bozukluk inançlarının muhtemelen doğru olduğunu düşünüyor.

İçgörü eksikliği/sanrısız inançlar: Kişi, obsesif-kompulsif bozukluk inançlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanır.

Tik ile ilgili OKB: Kişinin mevcut veya geçmiş bir tik bozukluğu öyküsü vardır.

2.3.7. Eştanı

Komorbid durumlar OKB varlığında hastalığın syri ve tedaviye olan yanıtını değiştirmektedir. Hastalık devam sürecinde somatik şikayetler, anksiyete, depresif duygudurum, hipomanik, manik ve otonim belirtiler kompulsif ve obsesif belirtilere eşlik edebilir (86).

OKB hastalarının %48-68'inin farklı bir psikiyatrik hastalığının olduğu ve bu oranın %86-92'ye kadar çıkabildiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda OKB ile birlikte en yaygın psikiyatrik bozukluğun anksiyete ve duygudurum bozuklukları olduğu ortaya konulmuştur (87).

Ek psikiyatrik bozukluğu olan OKB hastalarının anksiyete bozuklukları olmak üzere obsesyon-kompulsiyon semptom düzeylerinin ek hastalığı olmayanlara GÖRE daha fazla olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak hastaların iç görü düzeylerinin de daha düşük olduğu söylenmiştir (88).

Tek uçlu depresyon ve OKB'nin birlikte görülmesi eş zamanlı olarak %30 oranında iken yaşam boyu bu oran %65'e kadar çıkmaktadır. Yaşam boyu OKB varlığı olan bir hastada anksiyete görülme sıklığı %40-60 arasında olduğu belirtilmiştir (89). Yaygın anksiyete, sosyal fobi, basit fobi ve panik bozukluk OKB'ye en sık eşlik eden anksiyete bozuklukları arasında yer almaktadır. Anksiyete bozuklukları olan yaygın anksiyete, sosyal fobi, basit fobi ve panik bozukluklarının görülme oranları sırasıyla % 12,2; % 15,6; % 17,7 ve % 9,5 olarak belirtilmiştir (90).

OKB varlığı olan bireylerde Tourette sendromu yaygınlığı ise %5-10 oranında saptanmıştır. Tourette sendromunda yaşam boyu OKB yaygınlığı da yaklaşık olarak %30-40 oranındadır (91).

İki uçlu bozukluk ile OKB'nin birlikte görülmesi klinik araştırmalarda %10-35 ve epidemiyolojik çalışmalarda %14-21 oranında bildirilmiştir (92). OKB olgularında iki uçlu bozukluk epizodik gidiş gösteren eş tanısının daha yaygın olduğu belirtilmiştir (93).

Şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkması ve OKB'de ara ara psikotik özelliklerin görülmesi genel olarak ortaya çıkan bir durum olarak görülmektedir. Şizofreninin prodromal aşamasında obsesif kompulsif belirtilerin görüldüğü belirtilmiştir. Hastalar obsesif kompulsif belirtileri psikotik tablo ortaya çıkmadan önce gösterirler. Şizofreni ve OKB komorbiditesi %10-12 oranında olduğu bildirilmiştir (94).

OKB ile görülme sıklığı nispeten daha az olan diğer eş hastalıklar ise alkol ve madde kullanım bozuklukları, beden dismorfik bozukluğu, yeme bozuklukları, hipokondriyazis ve trikotillomani olarak sayılabilir (90).

OKB'li hastalarda gözlenen kişilik bozuklukları alınan hasta grubu ve kullanılan tanısal araçlardaki farklılıklardan kaynaklı %9 oranından %75'e kadar çıkmaktadır. Bu oran bazı araştırmalarda %40-60 aralığında bildirilmiştir. OKB'de en çok görülen C kümesi (obsesif kompulsif, çekingen, bağımlı) kişilik bozukluklarıdır. A (şizotipal, paranoid, şizoid) ve B kümesin (narsisistik, histriyonik, antisosyal, borderline) bozuklukları da görülmekle birlikte sıklıkları C kümesi bozukluklardan daha düşüktür (87).

2.3.8. Ayırıcı tanı

Psikiyatrik bozuklarda obsesyonların görülme oranı daha yüksek iken, kompülsiyonlar daha az görülmektedir. Anksiyete ile obsesyonun klinikte ayırt edilmesi zor olmaktadır (72).

OKB'deki endişeler yaygın anksiyete bozukluğu ile karşılaştırıldığında endişelerin daha az gerçekçi olduğu görülmektedir. Yaygın anksiyete bozukluğunda panik atakların yinelemsi gerekmektedir. Panik ataklar OKB'de obsesyonlara ikincildir. OKB hastalarında panik atak görülme oranı %60'dır (72).

OKB'ye benzeyen belirtiler şizofreninin başlangıç döneminde görülebilir. Şizofrenide kompülsiyon ve obsesyonlar kalıplanmış yinelemeler şeklinde görülür ve genelde acayıptır. Bazı OKB hastalarında meydana gelen işlevsellik kaybı, hastalığın seyri ve kronikleşmesi şizofreni ile benzerlik göstermektedir. Obsesyonlar dirençli,

egodistonik ve içsel kaynaklı olup bunaltıların düzeyi şiddetlidir. Sanrılar ise naşkaları tarafından aklına sokulduğunda inanılır ve dirençli bir tavır göstermezler (95). Obsesyonda obsesif düşünceler saçma ve istem dışı, zorlayıcı ve mantıksız olup, depresyonda ise obsesif düşünce huzursuz edici ve dirençli bir biçimde görülmektedir (95) .

OKB ile hipokondriyazisi ayrımında ciddi bir hastalığa yakalanma korkusu şeklinde somatik obsesyonlar olduğunda zor olmaktadır. Vakanın farklı kompulsiyon ve obsesyona sahip olması OKB tanısının kounulöması için ayırt edici faktörler arasında bulunmaktadır (72).

OKB ile Tourette Sendromunda bulunan simetri, karmaşık tikler ve nesnelere belli şekilde dokunma ihtiyacı ayırıcı tanı ile ilgili zorluklar oluşturmaktadır. Refleksler, amaçlı ve istemli motor hareketler olup belli bir rahatlama hissi oluncaya kadar tekrarlanmaktadır (72).

Fobiye özgü korkular fobik bozukluklarda bulunmakta olup, zorlanma ve yineleme davranışları bulunmamaktadır (32). Obsesif-Kompulsif Kişilik Bozukluğunda obsesyon ya da kompulsiyon varlığının olması gerekmemektedir. OKB’de bozukluk genç erişkinlik dönemde başlar ve denetim altında tutmak, düzenli ve mükemmeliyetçi olma ile ilgili düşünce varlığı bulunmaktadır (80).

2.3.9. Prognoz

OKB'nin azalma seyri vardır. Hastaların %20-30'unda semptomlarda belirgin düzelme görülürken, hastaların %40-50'sinde semptomlarda orta düzeyde düzelme görülmektedir. Hastaların %20-40'ında semptomlar aynı kalır veya kötüleşir. OKB'de kötü prognozun belirleyicileri şunlardır: hastalığın erken başlangıcı, şiddetli başlangıç hastalığı, belirgin büyüsel düşüncenin varlığı, sanrılar, kişilik bozuklukları (özellikle şizotipal, paranoid ve borderline kişilik), OKB ile birlikteliği. bipolar bozukluk ve yeme bozukluğu, hastanede yatış öyküsü, evli olmama, sosyal uyumun zayıf olması ve sosyal yetilerin eksik olması ve ailede OKB hastası olması. İyi sosyal ve profesyonel organizasyon, tetikleyici bir olayın varlığı ve tekrarlayıcı semptomlar iyi prognostik faktörlerdir. Saplantılı içerik prognozla ilişkili görünmemektedir (80).

2.3.10. Klinik Özellikler

Obsesyon (saplantı) istemsiz olarak gelen ve uygunsuz deneyimlenen, belirgin anksiyeteye sebep olan, tekrarlayıcı ve devamlı düşünceler, dürtüler ya da imgelerdir.

Kompulsiyon (zorlantı) ise, obsesyonlara tepki olarak gelişen ya da yapmaktan geri durmadığı tekrarlayıcı davranışlar (kontrol etme, el yıkama, sıralama, gibi) ya da zihinsel eylemlerdir. Hastada hem obsesyon hem de kompulsiyonlar birlikte görülebildiği gibi, sadece obsesyonlar ya da sadece kompulsiyonlar da bulunabilir. Obsesyon ve kompulsiyonların şekli ve içerikleri kültürden kültüre değişmese de sıklıkları arasında bazı değişiklikler saptanmaktadır. Özellikle dini değer ve yaşantıların yoğunluğu ile farklılıkların gözlemlendiği belirtilmektedir (96). Hastalarda sık görülen obsesyon çeşitleri şunlardır:

Bulaşma (kontaminasyon) obsesyonları: Hastaların yaklaşık olarak %45-50'inde görülen ve en sık karşılaşılan obsesyon türüdür. Kirli olduğu düşünülen yerlerden idrar, mikrop, feçes vb. şeylerin bulaşacağına dair endişe yaşanır. Anksiyete, korku ve utanç duygusu da sıklıkla olabilir. Bu kirlenme ve bulaşma obsesyonlarına karşı sık ve tekrarlayan el yıkamalar, uzun süren banyo yapma, eşyaları çok fazla temizleme gibi temizlik kompulsiyonları ya da kaçınma davranışları oluşmaktadır (90, 96, 97).

Kuşku obsesyonları: İkinci en sık görülen obsesyon türüdür. Bir olayın yapıldığından emin olamama durumudur. Kişilerde, bir şeyi unutmaktan ya da bir nedenle çevreye zarar veriyor olmaktan dolayı kendini suçlayıcı düşünceler vardır. Güvenliği sağlamakla ilgili oluşan kompulsiyonları genellikle bir tehlikeyi işaret ettiği için meydana gelir (42, 90).

Saldırganlık obsesyonları: %10-20 arasında görülen bir obsesyon yaygınlığı bulunmaktadır. Kişinin kendine, utanılacak bir şeyi yapmaktan korkma, aile bireylerine zarar verme, şiddet ve öldürme içeren imgeler ve diğer bireylere zarar verme düşüncesinin bulunduğu obsesyonlardır (98).

Cinsel obsesyonlar: %13-26 arasında görülme sıklığı bulunmaktadır. Çocukları içeren cinsel düşünceler, yabancı biri ile istenmeyen cinsel düşüncelere ve eşcinsellik ile ilgili cinsel düşüncelerin bulunduğu obsesyonlar olarak tanımlanırlar (97).

Dini obsesyonlar: %11-42 arasında değişen görülme sıklığı bulunmaktadır. Bu durumda bireyler tanrı varlığına inanmamakta, küfretmek gibi duygulara sahip olmakta ve bunlardan dolayı cezalandırılacağını düşünerek korkma hissetmektedir (96). Saldırgan, dini ve cinsel obsesyon durumunda kompulsiyon varlığı bulunmamaktadır. Bireyin kendisini cezalandıracağını düşündüğü yerlere şikayet edebilir fakat bunlar

tekrarlı davranışlar olmadığından kompulsiyon olarak tanımlanmamaktadır (34).

Somatik obsesyonlar: Bu durumda bireylerde tedavisi zor olan hastalıklara yakalanma korkusu bulunmaktadır. Bireyler hastalığın olduğunu düşündükleri bölge ile ilgili onaylanma ve kontrol davranışına girdikleri için kompulsiyon geliştirmiş olurlar (34).

Simetri, düzen obsesyonları: Bireyler var olan bitin maddelerin bir düzen içinde ve kendi istedikleri gibi olmasını isterler. Bireyler istedikleri gibi bir düzen kuramadıklarında rahatsız edici anksiyete durumu yaşarlar. Bazı hastalar ise istedikleri düzeni kendilerini hayati tehlikelerden korumak için oluşturmak isterler. Bu bireyler sayma ve yapma bozma ritüellerini yaşamın bir parçası haline getirirler (46).

Biriktirme/saklama kompulsiyonları: Bireyler ihtiyaç olmadığı halde bazı şeyleri alırlar, herhangi bir değeri olmadığı halde bu nesneleri saklar ve biriktirirler (99).

DSM-5'te 'Biriktiricilik Bozukluğu' adıyla Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar başlığı altında yeni bir tanımlama yapılmıştır (100).

OKB'ye sahip olan bireylerde görülen belirtiler gruplara ayrılmıştır. İlk grupta obsesyonlar kirli olmaya dayalıdır ve bireyler kirli nesnelerden sakınma ve yıkama kompulsiyonları geliştirirler. İkinci olarak kompulsif olarak kontrol etme ve sayma alışkanlıkları bulunmaktadır. Üçüncü olarak bireylerde obsesyon bulunurken kompulsif davranışlar gözlenmemektedir. Bu grupta bulunan hastalar genel olarak yavaş hareket ederler. Bu yavaşlık obsesyonel yavaşlık olarak tanımlanmaktadır ve bireyler günlük rutinleri olan giyinmek, yıkanmak ve ödev yapmak gibi etkinliklerde son derece yavaş olup çok fazla zaman harcarlar (95).

2.3.11. Tedavi

OKB tedavisi, somatik tedaviler ve psikoterapiler olarak ikiye ayrılabilir.

2.4. Somatik tedaviler

2.4.1. Farmakoterapi

OKB'de diğer psikiyatrik bozukluklardan farklı olarak noradrenerjik sistemde herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Farmakoterapi tedavisine verine cevaplar anksiyete bozuklukları ve OKB hastaları arasında farklılık göstermektedir. OKB üzerinde etkisi net olarak kanıtlanan ilaçlar serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar (SSRI ve klomipramin) olarak belirtilmiştir. Farmakoterapi tedavisine verine cevaplar

anksiyete bozukluklarına kıyasla OKB yüksek doz uygulanmasında olup, yanıt süresi daha geçtir (88). Antiobsesyonel ilaçlara karşı verilen iyi cevabın farklı bir komorbid anksiyete varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir (101).

SSRI'lar ile yapılan OKB tedavisi depresyon ve anksiyete bozukluklarındakinden farklıdır. Çünkü daha yüksek dozlara çıkılması ve tam bir etki için 10-12 haftaya varan uzun süreli tedavi denemeleri gerekmektedir. SSRI'ların, bir trisiklik antidepresan (TAD) olan klomipraminden daha iyi tolere edilen bir yan etki profili vardır. Çünkü antihistaminerjik, antikolinerjik ve antiadrenerjik etkileri yoktur ve kardiyak toksisite riski daha azdır. OKB hastalarının %65-70'i ilk SSRI tedavisine en azından ılımlı olarak cevap verirler (102).

Tedavinin uzun bir süre devam edilmesi remisyon olasılığını artırır. Relapsı önlemek için tedavinin hedefi tam remisyon olmalıdır. Hastalığın tanısının erken konulması ve erken müdahalesi sonucunda birçok hasta iyileşebilir ve prognoz açısından hayati olabilir (103).

Halen OKB için FDA tarafından onay verilen ilaçlar klomipramin, fluvoksamin, fluoksetin, sertralin ve paroksetindir. Sitalopram ve venlafaksin için kanıtlar birikmekle birlikte henüz OKB için FDA onayı alamamışlardır (102).

Klomipramin: Antiobsesyonel etkisi olduğu bilinen ilk antidepresandır. Diğer ilaçlardan daha etkili olması nedeniyle yan etkileri daha fazla olmasına rağmen tedaviyi bırakma oranı klomipraminle daha düşüktür (72). Klomipramin hem serotonin geri alım inhibitörüdür, hem de noradrenalin ve dopamin geri alımını bloke eder. Birçok kontrollü çalışmanın sonucunda OKB tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (102). Tedaviye 25 mg/gündoza başlanması ve en az 150 mg/gün dozunda kullanılması, gerekirse, 250-300 mg/gün'e kadar çıkılması önerilmektedir (104).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Yan etki profillerinin düşük olmasından dolayı, farmakoterapide ilk sırada tercih edilen ilaçlardır. Fluoksetin 20-60 mg/gün, fluvoksamin 150-300 mg/gün, sertralin 50-200 mg/gün, paroksetin 20-60 mg/gün gibi dozlarda etkili olabilmektedir. OKB hastalarının ortalama %40-60 kadarında ilk basamak tedavide SSRI'lara yanıt alınamadığı gözlenmektedir. Tedaviye cevap için en az 10-12 hafta devam edilmesi gerektiği, cevap alınamadığı durumlarda

kullanılabilen en yüksek doza yükseltilmesi, buna rağmen yanıtızsızlık halinde başka bir SSRI seçilmesi uygun görülmektedir (102).

Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin ve sitalopram ile yapılan çift kör plasebokontrollü çalışmalarda bu ilaçların OKB’de plasebodan daha etkili oldukları saptanmıştır (102). Özellikle toplama biriktirme, cinsel, dinsel, somatik obsesyonlar ve zayıf iç görüye sahip hastaların SSRI’lardan daha az fayda sağlandığı saptanmıştır. SSRI tedavisine yanıt vermeyen hastaların %20’si nedeni bilinmese de ikinci bir SSRI tedavisine yanıt vermektedir (34).

OKB tedavisinde kullanılacak ilaç dozları 150 mg klomipramine eşdeğer olmalıdır (79). Verilen SSRI’a yanıt alınamayan durumlarda hastaya başka bir SSRI denenmelidir. Tekli SSRI tedavisinden fayda görmeyen hastalarda, ikinci bir SSRI eklenmesi ile yanıt alınabilmektedir (105, 106). Kullanılan ilaçlardan bir tanesi klomipramin olmak üzere en az üç serotonin geri alım inhibitörü ile yeterli doz ve süre tedavi edilmesine rağmen fayda görmemiş olan hastaya “farmakoterapiye dirençli hasta” denilmektedir (79).

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI): Uygun süre ve dozda kullanılaniki ayrı SSRI’ya yanıt alınamayan vakalarda, farklı bir etki mekanizması kullanımı amacıyla klomipramin ya da venlafaksin denenebilir. Venlafaksin ile ilgili bilgiler genellikle olgu sunumlarına dayanmaktadır. 12 haftalık tek kör klomipraminle venlafaksinle karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı bir fark bulunmamıştır (102).

Güçlendirme Tedavileri: Tedaviye dirençli hastalarda yanıtı arttırabilmek amacıyla, haloperidol, risperidon, olanzapin gibi antipsikotikler, 5HT1A agonisti buspiron, lityum, trazadon ve klonazepam eklenebilir (102). Bunların dışında pindolol, triptofan ve fenfluramin gibi ajanlar da eklenebilir (84). Özellikle klinik tabloda duygudurum belirtileri baskın olan hastalarda tedaviye lityum eklenmesi ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir (64). Komorbid tik bozukluğu olan hastalarda antipsikotiklerin cevabı tik bozukluğu olmayanlardan daha iyidir(107).

Dirençli vakalarda intravenöz klomipramin uygulaması (108), monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanımı da önerilmektedir (102). Deneysel ilaç tedavileri ise d-amfetamin, tiroid hormonları, oksitosin, antiandrojenler, aminoglutetimid, inositol, gabapentin vesumatriptandır (84).

2.4.2. Elektrokonvulsif terapi (EKT)

EKT'nin antiobsesyonel etkisi gösterilmemekle birlikte, şiddetli depresyon eş tanısı olan, öz kıyım düşünceleri olan ve işlevselliği bozulmuş olan hastalarda uygulanması önerilmektedir (109). Yineleyici Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) ile Derin Beyin Uyarımı yöntemlerinin tedaviye dirençli hastalarda klinik iyileşme sağlayabileceği belirtilmektedir (102).

2.4.3. Psikocerrahi

Tedaviye dirençli OKB hastalarında psikocerrahi tekniklerinden singulotomi ve kapsülotominin de klinik iyileşme sağladığı bildirilmektedir (110). Bu hastalarda frontal lob kaynaklı işlev bozulmalarına bağlı olarak yönetici işlevlerde bozukluk, kişilik değişiklikleri, depresyon, özkıyım ile artmış madde kötüye kullanımı görülmektedir. Bu tedavi için hastalığın en az 5 yıldır sürüyor olması, hastaların 18-61 yaş aralığında, işlevselliğinin önemli oranda etkilenmiş, farmakoterapiye cevap vermemiş, en az 20 saat BDT uygulanmış ve yanıt alınamamış ve semptomatik iyileşmenin Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeğine (YBOKÖ) göre %25'in altında bulunması gibi ölçütler istenmektedir (109).

2.5. Psikoterapiler

2.5.1. Psikodinamik Psikoterapiler

Psikanalitik yönelimli psikoterapinin OKB'de uygulanmasının sonuçları olumlu değildir. Ayrıca bu hastalarda değişmeye ve değişikliğe karşı direnç gösteren katı kişilik yapısı da tedaviyi zorlaştırmaktadır. Ancak hastaların duygularını ortaya çıkarıcı, açıklayıcı, kısa dönemyoğun dinamik psikoterapinin, farmakoterapi ve bilişsel davranışçı tedavi ile birlikte uygulanması önerilebilir (32).

2.5.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Davranış modeline göre aslında korku vermeyen ve herkesin aklına gelebilecek düşünceler koşullanma yoluyla kişide kaygı ile ilişkilendirilir ve rahatsız edici özellikler (klasik koşullanma) kazanır. Akla gelen bu tür düşünceler bireyde kaygı yaratır ve birey korunması gereken kaçınma davranışı sergiler. Bu kaçınma davranışı, kaygıyı azaltarak (edimsel koşullanma) bir tür pekiştireç görevi görür (107).

OKB'si olan bir kişi, kaçınma davranışlarına ek olarak bir dizi zorlayıcı davranış geliştirerek kaygısını azaltmaya çalışır. Bu davranışlar kaçınma davranışında olduğu

gibi pekiştireç görevi görür ve aynı davranışların artmasına neden olur. Birey kaygıyla başa çıkmak için yalnızca kaçınma ve tekrar gibi stratejiler kullandığından kaygı arttıkça bu stratejileri daha fazla kullanır ve böylece bir kısır döngüye girer (107). Bu görüş, Maruz Kalma ve Tepki Önleme (ERP) (111) olarak bilinen davranışçı terapi yaklaşımının geliştirilmesine yol açmıştır. Bu yaklaşımda kişi, kaygıya neden olan ve kaygıya neden olduğu için kaçınma davranışları oluşturan obsesyonlarla karşı karşıya bırakılır ve bu karşılaşmanın neden olduğu kaygıyı azaltmak için devreye giren kompulsyonlar engellenir (ritüel önleme). Amaç, düşüncelerin neden olduğu kaygıyı azaltmak ve alışkanlığın oluşmasını sağlamaktır (107).

Bilişsel terapiler davranışçı terapilere üzerinde çalışabilecekleri bir içerik sunmuştur. Davranışçılığın bilişsel kuramla bütünleşmesi ve bu iki önemli kuramın BDT adı altında tek ve bütüncül bir kurama dönüşmesi psikoterapi açısından en başarılı entegrasyon örneklerinden biri olarak değerlendirilmiştir. BDT'de bilişsel teknikler öncelikli gibi görünse de bilişsel teknikten yararlanmanın en etkili ve kalıcı yolu davranışsal teknikleri kullanmaktır (112).

2.5.3. Oksidatif Metabolizma

Bir atom veya molekülden bir elektron çıkması ve eklenmesi sonucunda serbest radikaller meydana gelmektedir. Organizmada meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri aşamında serbest radikaller oluşmaktadır (113). Oksijen aerobik organizmalar için başlıca serbest radikal kaynağıdır. oksidanlar oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda meydana gelmekte ve zararlı etkiler antioksidan yardımıyla ortadan kaldırılmaktadır (113). Oksidanların faydalı görevleri olsa bile genel itibarıyla yıkım ürünlerinin sebep olduğu biyolojik hasarlara “oksidatif stres” denmektedir (114). İnsan vücudu, yaşam boyu sürekli olarak, diyet, tütün dumanı ve egzoz emisyonları gibi çevresel kontaminasyon veya iyonlaştırıcı radyasyon gibi eksojen faktörlerden kaynaklanabilecek potansiyel olarak toksik oksidatif streslere maruz kalır. Oksidatif stres (OS) terimi, serbest radikallerin canlılarda potansiyel bir tehlike durumuna neden olan gerçek bir kontrastı karakterize etmek için kullanılan tipik bir kelimedir. Oksidatif stres, hem eksojen hem de endojen bileşiklerin düzenli hücresel oksidatif sürecinin bir sonucu olarak dokuda bulunan zararlı reaktif biyokimyasal türlere neden olur. Yüksek düzeyde işletim sistemi insan vücuduna zarar verir çünkü DNA'ya, hücrelere ve proteinlere zarar verir. Antioksidan kapasite seviyeleri, her bir oksidatif stres ajanının seviyelerine bağlıdır (115).

Günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisi oksidatif stres varlığı ile açıklanmaktadır. Karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizmasında oksidatif stresin meydana getirdiği farklılıklar sonucunda hastalıkların oluştuğu düşünülmektedir. Nöropsikiyatrik bozukluklarda oksidanların merkezi sinir sisteminde hücre zarı patolojileriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Oksidanlar hücre zarındaki proteinlerle tepkimeye girerek enzimler veya nörotransmitterlerin hücreye alımını engelleyerek hastalığı kolaylaştırıcı bir etken olabilirler (116). Hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini hasarlayarak zar bütünlüğünün bozulmasına sebep olurlar (117).

Reaktif oksijen türevlerinin (ROT) ana kaynağı biyolojik sistemde yer alan oksijendir (118). Antioksidanların yetersiz olduğu durumlarda aşırı miktarda üretilen ROT'lar zincirleme tepkimeler sonucunda hücre hasarı veya ölümüne neden olabilirler (119). Biyolojik sistemde bulunan önemli serbest radikaller hidroksil radikalleri (OH), süperoksit anyonu (O_2^-), singlet O_2 , hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipoklorik asit (HOCl) ile nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) olarak bilinmektedir (10, 120).

2.5.4. Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, endojen veya eksojen kaynaklardan üretilebilir. Eksojen serbest radikal üretim kaynakları sağlıksız beslenme, farmakolojik tedaviler, alkol kullanımı, radyasyon ve çevre kirliliği gibi faktörlerdir. Serbest radikallerin endojen kaynakları, Bunlar, bir serbest radikal kaynağı olarak hizmet eden enzimatik reaksiyonlar olabilir. Bunlar, solunum zincirinde, fagositozda, prostaglandin sentezinde ve sitokrom P450 sisteminde yer alan reaksiyonları içerir. Serbest radikallerin bazı dahili kaynakları mitokondri, ksantin oksidaz, fagositler, demir ve diğer geçiş metallerini de kapsayan reaksiyonlar, peroksizomlar, araşidonat yolları, egzersiz, iskemi / reperfüzyon, iltihaplanmadır (121).

2.5.5. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Serbest radikal mekanizmaları hemoglobinin oksijen taşınması, mitokondrial oksidasyon ve sitokrom P450 aktivitesi ile ilgili reaksiyonların oluşmasında etkilidir. Bunun yanı sıra prostaglandinlerin sentezi sırasında serbest radikal sentezlenmesinin inflamatuvar süreçte de etkisinin olduğu bilinmektedir (122).

Serbest radikaller fagositoz, apoptoz, detoksifikasyon reaksiyonlarında kanser öncesi ve enfeksiyöz hücrelerin aracısı ve uygulayıcısı olarak önemli rol oynar. Çeşitli sinyal yollarına katılarak vücutta hücresel homeostazı korur. Serbest radikal, oksijen

algılama, çoğalma, vasküler kasılma, yara iyileşmesi, kas kasılması, gen ekspresyonu, transkripsiyonun düzenlenmesi ve sinyal iletimi dahil birçok metabolik ve hücreyel süreci kontrol eder. Ayrıca prostaglandinlerin üretiminden, prolin ve lizinin hidroksilasyonundan, ksantin oksidasyonundan sorumlu olan biyokimyasal reaksiyonların oluşumunu da içerir (120).

Vücutta bulunan her hücre serbest radikal üretir, dolayısıyla serbest radikal saldırısına eğilimlidir. İnsanda bulunan biyolojik bileşikler, insan vücudunun hücreyel fonksiyonunu değiştirebilen ve hatta çeşitli hastalıkların oluşmasından sorumlu hücre veya dokuların ölümüne yol açabilen serbest radikal saldırısından sonra özelliklerini değiştirir. En duyarlı biyolojik bileşikler lipid, protein, DNA'dır. Serbest radikal, hücre altı kısımlarında bulunan lipidlerle reaksiyona girerek peroksidasyon reaksiyonu üretir ve zarın akışkanlığını ve geçirgenliğini değiştiren serbest radikaller üretir. Ayrıca zara bağlı proteinlerin varlığı nedeniyle enzimlerin ve reseptörlerin fonksiyonlarını da etkileyebilir. Lipid peroksidasyon reaksiyonu sırasında, ikincil haberciler olarak hareket edebilen, yani toksik etkilerini üretim bölgesinden uzakta üretebilen bazı toksik ürünler de oluşur. Proteine doğrudan serbest radikal saldırısı ve oksidasyon reaksiyonu sonuçlarını başlatma, enzim aktivitesine ve yapısal proteinlerin işlevine müdahale ederek birçok protein türünü etkileyebilir. DNA üzerinde serbest radikal (özellikle hidroksil) hasarı sonrasında sarmal yıkımı ve ayrılması ile sitotoksikite, mutasyon ve malign değişim olaylarının oluşmasına neden olur (122).

Serbest radikal reaksiyonların, vücutta yaşla birlikte biriken ilerleyici olumsuz değişiklikler üretmesi beklenir. Yaşlanan pigmentler (lipofusin granülleri) kas liflerinin subsarkomal bölgesinde birikir ve yaşla birlikte artar. Serbest radikaller, ateroskleroz, diyabet, iske mi/reperfüzyon (I/R) hasarı, inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve pankreatit), kanser, nörolojik hastalıklar gibi çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları etkileyen insan dejeneratif hastalıklarına neden olur. Serbest radikaller her zaman zararlı değildir. Ayrıca insan vücudunda faydalı bir amaca hizmet ederler. Canlı sistemdeki oksijen radikalleri muhtemelen hücreyel yapının olgunlaşma sürecinde gerekli bileşiklerdir. Beyaz kan hücreleri, hastalıklara karşı vücut savunmasının bir mekanizması olarak istilacı patojenik mikropları yok etmek amacıyla serbest radikalleri ortama bırakır. Bu nedenle, bu radikallerin tamamen ortadan kaldırılması imkansız olmakla birlikte, vücut için aynı zamanda zararlı da olacaktır (120, 122).

2.5.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

Bir antioksidan, hücreleri serbest radikallere karşı koruyan ve oksidasyonu geciktiren veya önleyen bir maddedir. Antioksidanlar, DNA ve hücrenin oksidatif hasardan korunmasıyla ilgili diyet bölümleridir. Oksidatif DNA hasarını ve oksidatif stresi azalttıkları için serbest radikalleri temizleme olarak adlandırılırlar. DNA hasarı miktarı, Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutasyon (GSH) gibi antioksidanlar tarafından önemli ölçüde azaltılmıştır. Karotenoidler, tokoferoller, C vitamini ve flavonoidler gibi antioksidan vitaminler de dahil olmak üzere çeşitli besinler meyve ve sebzelerden elde edilir (10).

Antioksidanlar , enzimatik olmayan ve enzimatik antioksidanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılır. enzimatik olmayan antioksidanlar, eksojen ve endojenden oluşur. Diyetten elde edilen eser elementler, vitaminler ve karotenoidler, flavonoidler ve yağ asitleri dahil olmak üzere eksojen antioksidanlar ve melatonin, ürik asit, glutasyon ve koenzim Q10 gibi endojen antioksidanlar vücudun metabolizmasının ürünleridir. Antioksidanlar, substratın oksidasyonunu azaltmada veya geciktirmede önemli bir rol oynayan ve uygun sağlıklı bir vücudun sürdürülmesinde hayati parçalardır ve serbest radikallaere bağlanır, ve serbest radikallerin zincir reaksiyonu oluşturmasını durdururlar (123).

Genel olarak suda çözünen antioksidanlar hücre sitozolü ve kan plazmasındaki oksidanlarla reaksiyona girerken, yağda çözünen antioksidanlar hücre zarlarını lipid peroksidasyonuna karşı korur. Bu bileşikler vücutta üretilebilir veya diyetten alınabilir. Antioksidanların işlevleri, serbest radikal temizleme aktivitesini artırmak ve serbest radikallerin neden olduğu zararı azaltmaktır. Bir antioksidanın en önemli rolü, reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) içeren serbest radikalleri temizlemeyi içerir. Ayrıca melatoninin radyo koruyucu olarak kullanılmasında da önemli bir rol oynarlar (122, 124).

2.6. Tiyol İçeren Antioksidan Etkili Bazı Bileşikler

2.6.1. Tiyol içerikli maddelerin tanımı

Tiyoller, sülfhidril grubu (-SH) içeren organik bileşikler sınıfının bir üyesidir. Bir hidrojen atomu ve bir karbon atomuna bağlı bir kükürt atomundan oluşurlar. Organizmada ROS'un oluşturduğu oksidasyonda fazla elektronlar tiyollere geçer ve disülfidit bağları oluşur. Oksidatif denge nedeniyle, bu tersinir bağlardaki elektronlar

tiyollere geri dönebilir. Tiyol-disülfid homeostazının antioksidan yeteneği, enzimatik reaksiyonlarda, sinyal transdüksiyonunda, detoksifikasyonda, transkripsiyonda, enzimatik aktivasyonun düzenlenmesinde, hücrel sinyal mekanizmalarında ve apoptoz reaksiyonunda önemlidir (123). Sistein, taurin, metionin, lipoikasit (LA), glutatyon (GSH), N- Asetil Sistein (NAC), sarımsak yağında bulunan dialilsülfid (DAS), merkaptopropinilglisin (MPG), dialiltrisülfid (DATS) ve dialildisülfid (DADS) tiyol içeren aminoasitlerdir (125).

Tiyoller biyolojik sistemlerde antioksidan savunma mekanizmalarının koordinasyonunda rol oynar. Plazmada protein tiyolleri, protein sülfhidril grupları ve sistein, sisteinilglisin, homosistein ve GSH'den oluşan protein karışımı disülfidleri içerir. Bu tiyoller ayrıca düşük moleküler kütleli disülfidler, homosistin, sistinilglisin, sistin ve GSSG formunda mevcuttur. GSH/GSSG, özellikle indirgenmiş formda, hücre içinde düşük moleküler ağırlıklı sülfidril/disülfid havuzundan, plazmada ve hücre dışında disülfid formunda sistein/sistinden oluşur. Dinamik tiyol disülfür dengesinin antioksidan sistemde çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Toplam tiyol (TT), özellikle vücuttaki protein tiyol (-SH) grupları, canlı organizmanın ana plazma antioksidanları olarak kabul edilir. Bu tiyol (-SH) gruplarının çoğu albüminde bulunur ve vücut sıvılarında bulunan başlıca indirgeyici grupları oluşturur (19, 126, 127).

Tiyoller, kükürt gerektiren işlemlerde önemli fizyolojik roller oynarlar ve oldukça reaktiftirler, -SH grupları bir katalizör varlığında kolayca oksitlenir veya indirgenir. Tiyoller, elektron alıcıları olarak hareket edebilir, oksitleyerek kararsız serbest radikalleri azaltır, bu nedenle güçlü antioksidanlardır. Yüksek reaktivitelerine rağmen, tiyollerin antioksidan potansiyeli çevresel, yapısal ve katalitik faktörlere bağlıdır (29).

Organizmada çeşitli sistem, organ ve dokularda oluşabilen bazı hastalıklarda oksidatif strese bağlı olarak antioksidan savunma sistemi olan tiyol durumu ve tiyol-disülfid dengesi değişebilir. Çeşitli hastalıklarda tiyol durum değişikliklerinin olduğu ve sindirim sistemi, solunum sistemi, üreme sistemi, üriner sistem, metabolik hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde tiyol/disülfid homeostazının çok önemli olduğu görülmektedir. Bu da oksidatif stres aracılı hastalıkların patogeneğinde tiyol durumunun çok önemli olduğunu göstermektedir (126). Erişkinlerde plazma protein seviyelerinin yüksek olması tiyol gruplarının plazmada yer alan antioksidanlar

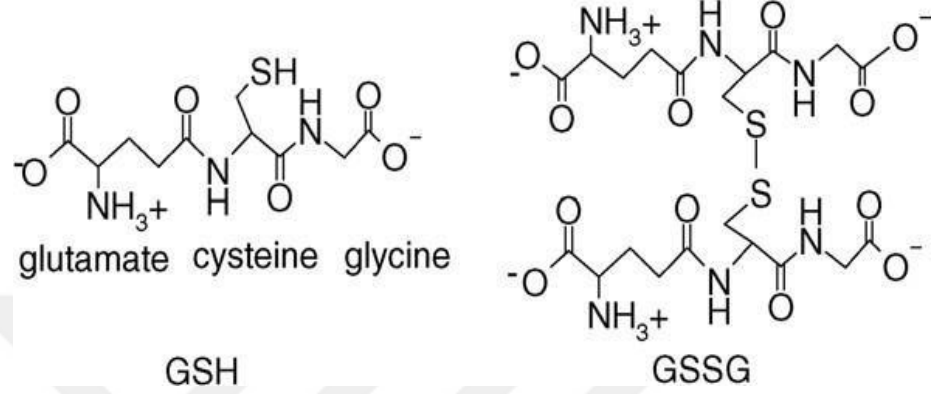
arasında en yüksek konsantrasyona sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (128).

2.6.2. Tiyol içerikli Maddeler ve Etki Mekanizmaları

- **Sistein:** Sisteinler, çeşitli farklı nükleofilik reaksiyonlara girebilen tiyol içeren yan zincirleri nedeniyle doğal olarak oluşan amino asitler arasında benzersizdir. Sülfhidril grubu, sisteinleri enzimlerdeki aktif bölgeler, prenilasyon ve palmitoilasyon etiketleri için bağlanma bölgeleri ve ayrıca çinko veya demir gibi metallerin yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri için popüler bir seçim haline getirir. Bununla birlikte, sistein tiyollerinin muhtemelen en tanımlayıcı özelliği, tersine çevrilebilir ve geri döndürülemez oksidasyon reaksiyonlarına girme yetenekleridir. Sülfhidril grubunun karşılık gelen tiolat anyonuna deprotonasyonu, nükleofilik reaksiyonlarda reaktivitesini artırır. Tiyolün yapısal bağlamı, üç boyutlu protein yapısı içinde bir sistein kalıntısının erişilebilirliğini tanımlamasının yanı sıra önemlidir. Bununla birlikte, hücresel sistemlerde, kinetik parametreler, bir protein tiyolünün diğer moleküllerle reaksiyona girme yeteneğini belirler ve hatta termodinamik olarak elverişsiz reaksiyonların meydana gelmesine izin verir (129-132).
- **Metionin:** Diyetle esansiyel bir amino asit olan metiyonin, endojen olarak homosisteine ve daha sonra sisteine metabolize edilir; Dönüşümü birkaç enzim tarafından sınırlıdır. Bir amino asit olarak sistein önemli yapısal rollere sahiptir ve tiyol yan zincirlerini enzimatik fonksiyonlar için çok önemli olan çinko, bakır ve demir gibi metallere bağlayabilir. Metionin, alkolün zararlı etkilerini toksik olan asetaldehitin düzeyini azaltarak düşürebilir. Yapılan bir çalışmada etanolla beslenen maymunlarda (babunlar) S-adenozil metioninin kullanımının mitokondrial enzimleri normale getirdiği ve GSH düzeyindeki düşüşü engellediği belirtilmiştir. Peroksinitrit ile oluşan DNA nitrasyonunu önlemede metioninin etkisi bulunmamaktadır. N-asetil –L-metionin yapısında bulunan primer amino grubu sayesinde DNA nitrasyonunu önlemede metioninden daha etkili bir antioksidandır (129, 130, 133, 134).
- **Glutatyon:** Tiyol yapısına sahip, suda çözünebilen, glutamat, glisin ve sisteinden sentezlenen bir tripeptiddir (134). Çok fonksiyonlu ve intrasellüler bir antioksidandır. Hücrede sitozolde, çekirdekte ve mitokondride bol miktarda

bulunmaktadır (135). İndirgenmiş formuna glutatyon, yükseltgenmiş formuna ise glutatyon disülfid (GSSG) denmektedir (114) (şekil 3).

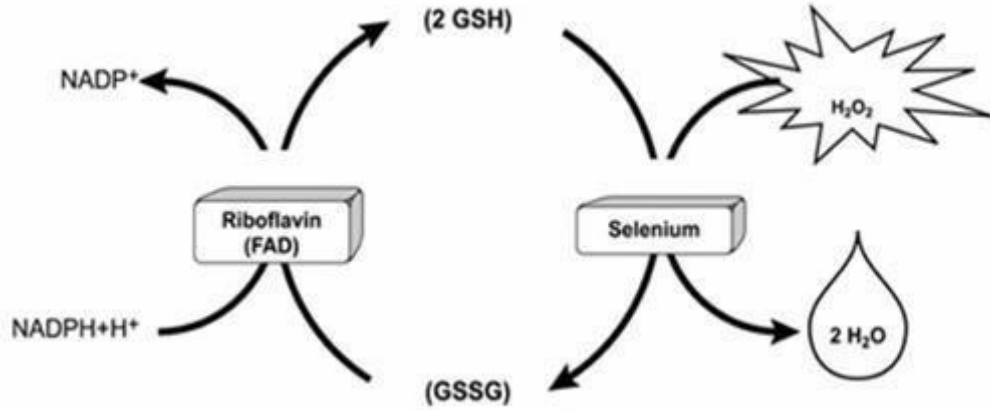
Glutatyonun indirgenme ve yükseltgenme döngüsü şekil 3’te gösterilmektedir.



Şekil 2.1. İndirgenmiş ve yükseltgenmiş glutatyon

Çekirdekteki GSH, DNA onarımında görevli önemli proteinlerin sülfidril gruplarının redoks dengesini korumaktadır. Hücrede oksidatif stresin meydana gelmesiyle proteinlerin sülfidril grupları (protein-SH), önce sülfenik aside (protein-SOH), daha sonra da til radikallerine (protein-S•) oksitlenmektedir (136). Kısmen oksitlenmiş bu ürünler GSH ile reaksiyona girerek S-glutatyolize proteinleri (protein-SSG) oluşturmaktadırlar. Oluşan bu proteinler, daha sonra glutatyon döngüsünde glutatyon redüktaz enzimi ve tiyoredoksin, glutaredoksin gibi proteinler tarafından indirgenerek protein sülfidrilere (protein-SH) dönüştürülmektedir. Eğer sülfidril gruplarının oksidasyonu GSH tarafından durdurulmazsa oksidasyon devam etmekte ve sülfenik asit (protein-SO₂H), sülfonik asit (protein-SO₃H) gibi geri dönüşümsüz oksidasyon ürünleri oluşabilmektedir (114).

Glutatyon disülfid oluştuktan sonra hücre içerisinde birikmektedir ve GSH/GSSG oranı biyolojik sistemlerde oksidatif stresin ölçümü için iyi bir göstergedir (114, 137).



Şekil 2.2. Glutasyonun oksidoredüksiyon döngüsü

Tiyol bileşiklerinin antioksidan kapasitesi genellikle bileşikte bulunan sülfür atomuna bağlıdır. Ayrıca sülfidril gruplarının oksidasyonu ile oluşan sülfür radikallerinin ömrü oksidatif stres esnasında oluşan diğer pek çok radikalden daha uzundur (114). Glutasyonun oksidatif strese karşı çeşitli koruyucu etkileri mevcuttur. Glutasyon; glutasyon peroksidaz ve glutasyon transferaz gibi oksidatif strese önleyici bazı enzimlerin kofaktörüdür. Ayrıca plazma membranından aminoasit transportunda rolü bulunmaktadır. Glutasyon, hidroksil radikali ve singlet oksijeni direkt olarak yakalamakta, glutasyon peroksidazın katalizörlüğünde hidrojenperoksit ve lipid peroksitleridetoksifiye etmektedir. Bunların dışında, E ve C vitamini gibi önemli bazı antioksidanları aktif formlarına dönüşecek şekilde rejenere etmektedir (135). Glutasyon ksenobiyotik metabolizmasında da önemli bir rol oynamaktadır. Organizma yüksek miktarda ksenobiyotiğe maruz kalınca, bu ksenobiyotiğin detoksifikasyonunda yer alan konjugasyon reaksiyonları için de glutasyon kullanılmakta, bu da GSH'ın antioksidan olarak kullanımını azaltmaktadır (134).

- **Lipoik asit (tioktik):** Alfa-lipoik asit (genellikle a-lipoik asit olarak adlandırılır ve burada a-LA olarak kısaltılır), tioktik asit olarak da bilinir, iki kükürt (tiyol) grubu içeren bir organosülfür bileşiğidir. A-LA oksitlenmiş veya indirgenmiş formunda dihidrolipoik asit (DHLA) olarak mevcuttur. Doğal olarak oluşur ve insanlar dahil tüm canlı organizmalar tarafından biyosentezlenir. Doğal formunda, proteine kovalent olarak bağlanır ve amino asit ve enerji metabolizmasında yer alan temel mitokondriyal

multienzim kompleksleri için bir kofaktör görevi görür. Bir enzim kofaktörü olarak rolüne ek olarak, α -LA, birkaç farklı mekanizma yoluyla güçlü bir antioksidan rolü de dahil olmak üzere diğer birçok hücrel ve moleküler işlevde yer alır: reaktif oksijen ve nitrojen türlerini temizleme, metalleri şelatlama ve onarıma katkıda bulunma. Lipoik asit, oksidatif stres ve glukoz dengesi üzerindeki etkileri nedeniyle diyabetik komplikasyonları ve nörodejeneratif hastalıkları ve bunların ilerlemesini önleyebilir (129, 138-143).

- **N-Asetil sistein:** N-asetilsistein (N-asetil-sistein, NAC olarak da bilinir), L-sistein amino asidinin ve dolayısıyla antioksidan glutatyonun (GSH) bir öncüsüdür. NAC molekülündeki sülfhidril grubu ($-SH$) doğrudan reaktif oksijen türlerini (ROS) temizler, N-metil-D-aspartat ve α -amino-3-hidroksi-5- redoks durumunu modüle eder. Ayrıca metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri (nörotransmitter etkisi) ve sitokin sentezini modüle etmek için (anti/pro-inflamatuar etki) aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısını (NF- κ B) inhibe eder. GSH'nin kendisinden farklı olarak NAC, daha iyi oral ve topikal biyoyararlanıma sahiptir (129, 144-146).

- **MPG (Merkaptopropionilglisin):** N-(2-Merkaptopropionil) glisin (MPG), çok çeşitli klinik uygulamalara sahip sentetik bir aminotiyol ve antioksidandır. Reperfüze sıçan kalbindemerkaptopropionilglisinin mitokondrial oksidatif fosforilasyonu düzelterek yüksek enerjilifosfat bileşiklerin artışını sağladığı belirtilmiştir (129, 143, 147-149).

- **Taurin:** Taurin veya 2-aminoetan-sülfonik asit, C-terminalinde bir sülfonil grubuna ve α -karbon yerine β -karbonunda bulunan bir amino grubuna sahip olduğu için benzersiz bir amino asittir. Kükürt içeren bir amino asit olan taurin, karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Çok sayıda çalışma, taurinin kimyasal olarak indüklenen hepatotoksisiteye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur. Ayrıca, taurinin biyolojik sistemlerde bir antioksidan görevi gördüğü rapor edilmiştir. Bir antioksidan olarak taurin, ROS'u temizleme ve lipid peroksidasyonunu azaltma yeteneğine sahiptir ve sonuç olarak biyolojik membranları stabilize eder (129, 133, 150, 151).

2.6.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif türlerin (hem oksijen hem de azot) üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. E Vitamini (tokoferoller), C (askorbik asit), A (retinol), polifenoller ve flavonoidler enzimatik olmayan antioksidanlardır, enzimatik antioksidanlar ise bunlarla sınırlı olmamak üzere sülfiredoksin, süperoksit dismutaz, aldehit dehidrojenazlar, katalaz ve glutatyon peroksidazı içerir. Ayrıca, serbest radikaller örn. nitrojen reaktif türler ve reaktif oksijen türleri, DNA hasarına, diğer redoks değişikliklerine ve lipid ve protein oksidasyonuna neden olur. Serbest radikal kaynaklı oksidatif stres, psikiyatrik bozuklukların yanı sıra merkezi sinir sisteminde çeşitli dejeneratif sendromlara yol açar. Ayrıca oksidatif stresin etkileri kalp ve akciğer hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, kanserler, merkezi sinir sistemi hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklarda gösterilmektedir (152).

Oksidatif stresin psikolojik bozukluklar üzerindeki etkilerini gösteren ilginç veriler mevcuttur. Majör depresif bozukluk (MDD), artmış lipid peroksidasyonunun sonuçlarından biridir (153).

Ayrıca oksidatif stres dikkat eksikliği, otistik bozukluk, zeka geriliği, deliryum, hiperaktivite, demans, şizofreni, sanrılı bozukluklar, alkole bağlı bozukluklar, nikotin bağımlılığı bozuklukları, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları ve uyku bozukluklarına yol açabilir (153-157).

Tek uçlu depresyonda artmış ksantin oksidaz (XO) ve peroksit düzeyleri ve artmış reaktif oksijen türevleri ve yağ asitlerinin oksidatif hasarı saptanmıştır. Ayrıca glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, vitamin E ve C, glutatyon, çinko ve koenzim Q10 gibi önemli antioksidanlar ve total antioksidan kapasite de düşük olarak tesbit edilmiştir. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı kontrole kıyasla GPX'in aktivitesinde azalma tespit edilmiştir. Azalan aktivite sonucunda serbest radikal birikimi oluşur. Bunun sonucunda depresyonun şiddeti ve otonom semptomların arttığı belirtilmiştir (153).

İki uçlu bozuklukta yapılan bir metaanalizde oksidatif stres göstergelerinin artmış olduğu ve oksidatif stresin iki uçlu bozukluk patofizyolojisinde rol oynayabileceği ortaya çıkmıştır (154). Tedavi kullanmayan ve lityum tedavisi kullanan manik hastalarla yapılan bir çalışmada, manik dönemdeki hastalarda oksidatif stres parametrelerinin ve antioksidan savunmanın arttığı ve manide lityum kullanımı ile antioksidan etkinin görülebileceği tesbit edilmiştir (155).

Şizofrenide antioksidan savunma sistemini araştıran çalışmaların büyük çoğunluğu şizofreni hastalarının antioksidan savunma sistemi seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Antioksidan enzim seviyeleri şizofreninin erken dönemlerinde düşük seviyede olmakla beraber tedavinin tipine, çevresel faktörlere ve psikopatolojinin ciddiyetine bağlı olarak değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir (156).

Alzheimer tipi demans (ATD) hastalarında yapılan bir çalışmada glutatyon seviyelerinde ve glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma saptanmıştır. ATD patogenezinde oksidatif stres artışının öncelikli gerçekleşen olaylardan biri olduğu ve anahtar rol oynadığı, antioksidan sistemlerin de yetersizlik olduğu tesbit edilmiştir (157). Erişkin dikkat eksikliği - hiperaktivite bozukluğunda toplam oksidan seviyenin arttığı, muhtemelen buna yanıt olarak da antioksidan seviyenin arttığı yani oksidatif dengenin bozulduğu ortaya konmuştur (158).

2.6.4. Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Oksidatif Stres

OKB-oksidatif stres konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır. İncelenen çalışmalardan birinde OKB hastalarında, bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehid (MDA) ve antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz (GSH-Px), superoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerine bakılmıştır. OKB hastalarında MDA, GSH-Px, SOD ve CAT seviyeleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (159). OKB hastalarında bir reaktif oksijen türü olan nitrik oksidin (NO) çalışıldığı diğer bir çalışmada, OKB hastalarında NO düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun Yale Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (YBOKÖ) ile bakılan hastalığın şiddetiyle korele olarak saptanmıştır(160). Başka bir çalışmada da benzer olarak MDA düzeyi yüksek bulunurken enzimatik olmayan antioksidanlar olan vitamin E ve C düzeyleri OKB hastalarında daha düşük olduğu gösterilmiştir (161).

OKB’de total oksidan ve antioksidan seviyelerini ve oksidatif stres indeksini (OSİ) araştıran bir çalışmada total antioksidan seviyesi (TAS) hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek , total oksidan seviyesi (TOS) ve OSİ değerleri ise daha düşük bulunmuş (152). Çocuk ve ergenlerde yapılan benzer bir çalışmada OKB hastalarında kontrollere göre TAS düşük saptanmış buna karşın TOS ve OSİ değerleri yüksek olarak bulunmuştur (162).

Chakraborty ve ark. (6) çalışmalarında yeni tanı almış, ilaç kullanmamış OKB hastalarında TBARS düzeyinin daha yüksek, askorbat düzeyinin ise daha düşük olduğunu

bildirmişlerdir. Özdemir ve ark. (163) çalışmalarında en az 1 ay ilaçsız kalan OKB hastalarının oksidatif stres parametrelerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Hastalarda MDA ve SOD seviyelerinin sağlıklı kontrollere oranla yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca hasta grubundaki diğer oksidatif stres belirteçleri (serum selenyum, GSH- Px ve CAT) sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde düşük olduğu belirtilmiştir. Diğer çalışmalarda da bulunan sağlıklı kontrollere kıyasla OKB hastalarında anlamlı düzeyde yüksek MDA düzeyi bildirilmiştir (159, 163).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Araştırmamızın örneklem grubunu İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri Polikliniğine, , Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve bir psikiyatri uzmanı/asistanı tarafından değerlendirildikten sonra DSM-5' e göre OKB tanısı konulan 47 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş 49 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır.

Yapılan power analizinde obsesif kompulsif bozukluk ve kontrol gruplarının %95 güven düzeyinde ($\alpha=0.05$) ve %80 güç ile ($\beta=0.80$) karşılaştırılabilmesi için etki büyüklüğü 0.63 olarak öngörüldüğünde grup başına alınması gereken minimum hasta sayısı 41 olarak hesaplanmıştır.

Araştırma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 19.02.2019/ 81 karar numarası ile onay alınmıştır. Tüm katılımcılardan gönüllü onam formu alınmıştır.

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Araştırma dâhil edilme kriterleri:

Hasta grubu için:

1. 18-65 yaş aralığında olmak
2. Obsesif-Kompulsif Bozukluk tanısının DSM V tanı kriterlerine göre konulmuş olması
3. Gönüllü olarak çalışmaya katılmak

Kontrol grubu için:

1. Ek tıbbi, psikiyatrik hastalık varlığı ve öyküsü bulunmaması
2. Gönüllü olarak çalışmaya katılmak

Araştırma dışlama kriterleri:

1. Ağır tıbbi rahatsızlığının bulunması (Diyabet, Hipertiroidi, hipotiroidi gibi)
2. Madde bağımlılığının bulunması (Alkol gibi)
3. Orta ve ağır derecede zeka geriliği bulunması
4. Romatolojik rahatsızlığın bulunması

5. Gebe olmak
6. Damarsal rahatsızlığın bulunması
7. Ağır kafa travması öyküsü bulunması
8. Ksantin oksidaz inhibitor kullanılması (allopurinol, folik asit)
9. Antioksidan yapıda ajanların varlığı (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein),
10. Ağır derecede nörolojik hastalık varlığı bulunması (Parkinson hastalığı, epilepsi gibi)
11. İleri obezite varlığı

3.3. İşlem

Hasta grubuna dahil edilen katılımcılara görüşmeci tarafından Sosyodemografik veri formu, Klinik Global İzlenim Ölçeği, Yale-brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği (Y-BOKÖ) uygulandı. Kontrol grubundaki katılımcılara da Sosyodemografik veri formu görüşmeci tarafından uygulandı. Ardından tüm katılımcılardan kan örnekleri alındı. Kan örnekleri hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık dönemini takiben antekubital venden alınmıştır. Antikoagülanlı tam kan tüplerine alınan kanlar 3000 rpm'de altı dakika santifüj edilerek serumları alınmıştır. Ardından eritrosit paketinin bulunduğu alt faz serum fizyolojik ile 2 defa yıkanarak eritrosit paketleri elde edildi. Hem plazma hem de eritrosit paketleri saklama tüplerine konarak çalışılncaya kadar -80°C derin dondurucuda muhafaza edildi. Analizlerin yapılacağı gün örnekler çözündürülüp MDA, TAS, TOS, Total Tiyol ve Native Tiyol ölçümleri yapıp OSI hesaplandı.

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmada klinik veri formunda araştırmaya dahil edilen hastaların mental durumu, sosyodemografik özellikleri ve hastalık öyküsü ile ilgili bilgiler değerlendirilmektedir. Hastaların sosyodemografik verileri (eğitim, cinsiyet, medeni durum, kullanılan tedavive ek ilaçlar, hastane yatış öyküsü, hastalığın süresi, intihar girişimi öyküsü, vb.) yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi yardımıyla değerlendirilmiştir (Bkz Ek 1)

3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği

Psikiyatrik bozuklukların tümünde klinik olarak ilerlemesini değerlendirmek

için Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) kullanılmaktadır (164). Ölçek 3 alt boyuttan oluşmakta ve hastalığın belirti düzelmelerini ve şiddetini ortaya koymaktadır. Ölçek görüşme sırasında doldurulan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. İlk 2 alt boyut yedili likert tipinde olup hastalıkla ilgili genel düzelme ve hastalık şiddeti düzeyini ortaya koymaktadır. Son alt boyut ise etkinlik indeksini oratya koyan 4'lü likert tipinde bir alt boyuttur.

Hastalığın düzelme derecesi ve şiddeti 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında görüşmecinin tecrübesine bağlı olarak değerlendirilir. Buna göre hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi aşağıdaki gibi yapılır:

1. Hastalık varlığı yok, normal
2. Hasta sınırda
3. Hafif seviyede hasta,
4. Orta seviyede hasta,
5. Belirgin seviyede hasta,
6. İleri seviyede hasta,
7. En ileri seviyede hasta.

Hastalığın düzelmesinin değerlendirilmesi aşağıdaki gibi yapılır:

1. Düzelme yüksek seviyede
2. Oldukça Düzelme,
3. Biraz Düzelme,
4. Düzelmede değişiklik yok,
5. Biraz kötüleşti,
6. Oldukça kötüleşti,
7. Çok kötüleşti.

İlaç etkisinin değerlendirilmesiyle yan etki şiddeti ortaya konulur. Buna göre yan etki aşağıdaki şekilde belirlenir:

1. Yan etki bulunmamakta,
2. Hastanın işlevselliğinde önemli derecede etkilenme bulunmamakta
3. Hastanın işlevselliği önemli derecede etkilenmekte
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkilemekte (Ek 2).

ölçektir (165, 166). Görüşmeci tarafından uygulanır. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır fakat toplam puanın belirlenmesi için yalnızca ilk 10 madde kullanılır. İlk 5 madde obsesyonları, 6-10. maddeler kompulsiyonları değerlendirir. 11. madde ise hastalığın içgörüsünü değerlendirmektedir. Bireylerin Kaçınma davranışı (12. Madde), Kararsızlık

düzeyi (13. Madde), Sorumluluk duygusu (14. Madde), Hareketlerde yavaşlama seviyesi (15. Madde) ve Hafıza güvenini (16. Madde) farklı maddeler ortaya koymaktadır. Anketi uygulayan uzmanın test bilgileri ile ilgili güvenilirlik, iyileşme seviyesi ve hastalık şiddeti ile ilgili değerlendirmeler 17-19. madde yardımıyla yapılmaktadır. Her soru için puan aralığı 0–4 arasındadır. Toplam puan 0–40 arasında değişmektedir. Y-BOKÖ'nün semptom şiddetine göre sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir. Karamustafalıoğlu ve ark. (167) tarafından Ölçeğin Türkçeye geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Bkz Ek 3)

Tablo 3.1. Semptom şiddetine göre Y-BOKÖ seviyeleri

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

3.5. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.5.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

TAS vücudun hücre içi ve hücre dışı total antioksidan kapasitesini ölçen bir yöntemdir. Total antioksidan seviye ölçümü ticari kit (RelAssay Diagnostic, Türkiye) yardımıyla yapılmıştır. Bu yöntemde alınan numune de bulunan antioksidanların ABTS radikalini koyu mavi-yeşil renkten renksiz ABTS durumuna dönüştürmesi prensibi bulunmaktadır (168). Kitte belirtildiği üzere 25 °C'ye ayarlanan ELİZA cihazında 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 30 µL serum karıştırılıp 660 nm'de absorbansı ölçümü yapılmıştır. Bu bileşiğe 75 µL reaktif 2 (renkli ABTS solüsyonu) konularak 10 dk. Süresince inkübasyona bırakıldı ve sonrasında 660 nm'de tekrar absorbans ölçümü yapılarak TAS seviyeleri hesaplandı.

3.5.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

TOS vucuttaki oksidatif stresin toplam değeri olarak ifade edilir. Total oksidan seviye ölçümü ticari kit (RelAssay Diagnostic, Türkiye) yardımıyla yapılmıştır. Bu yöntemde numunede bulunan oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonlara okside etmesi sonucunda meydana gelen ferrik iyonlar ve asidik ortamda kromojen madde birleşmesi sonucunda meydana gelen renk farklılığına bağlıdır (9). Kitte

belirtildiği üzere 25 °C'ye ayarlanan ELİZA cihazında 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 75 µL serum karıştırılıp 530 nm'de absorbansı ölçümü yapılmıştır. Bu bileşiğe 25 µL reaktif 2 (pro-kromojen solüsyon) konularak 10 dk. süresince inkübasyona bırakıldı ve sonrasında 660 nm'de tekrar absorbans ölçümü yapılarak TOS seviyeleri hesaplandı.

3.5.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplanması

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) formülü yardımıyla bulunmuştur (169).

3.5.4. Plazma Malondialdehit Düzeyi Ölçümü

MDA düzeyi plazmada ölçülmüştür. Lipid peroksidasyonundaki son ürünlerinden olan MDA, oksidasyonun dolaylı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Uchiyama ve ark. (170)'nın yöntemine bağlı olarak MDA ölçümü yapılmıştır. MDA seviyeleri, elde edilen süpernatantın 95 °C'de tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesiyle meydana gelen renk değişiminin n-butanol fazından alınan süpernatantın spektrofotometre yardımıyla 535 ve 520 nm de okunmasıyla ölçülmüştür.

3.5.5. Tiyo/Disülfid Düzeylerinin Ölçümü

Tiyo-disülfid serum örneklerinden değerlendirilmiştir. Tiyo-disülfid değerini native tiyo (-SH) – disülfid (-S-S-) değişimi) ticari kit yardımı ile belirlenmiştir (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye). Ticari kit metodunda ilk önce serum örneklerinde disülfid bağlarının sodyum borohidrit (NaBH_4) ile fonksiyonel tiyo gruplarına dönüştürülmesi yer almaktadır. Sonrasında ise formaldehit ile indirgeyici sodyum borohidrid, 5,5'- ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin (DTNB) azalmasını önelyici metod kullanılmaktadır (171). Bu yöntemle oluşabilecek disülfid bağları engellenmektedir. Sülfid miktarları doğal tiyo/total tiyo, disülfid/total tiyo, disülfid/doğal tiyo yüzde oranları olacak şekilde hesaplanmıştır.

3.6. Verilerin İstatiksel analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı yardımıyla değerlendirilmiştir. Analizler $p < 0.05$ anlamlılık seviyesinde yapıldı. Araştırmada gruplar arasında sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde t-testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin ortaya konulmasında ise Pearson Korelasyon analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya DSM V-TR tanı kriterlerine göre OKB tanısı alan 47 hasta ve 49 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 31.10 ± 12.08 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 29.61 ± 7.27 ' dir. Hasta grubun %51.1'i kadın, kontrol grubunun ise %51'i kadınlardan oluşmaktadır. Hasta grubun %59.6'sı bekar iken kontrol grubunun ise %55.1'i bekardır. Hasta grubun %66'sı sigara kullanmadığını belirtirken kontrol grubunun %79.6'sı kullanmamaktadır. Hasta grubun %57.4'ü üniversite mezunu iken kontrol grubunun %83.7'si üniversite mezunudur. Hasta grubunun %91.5'i şehirde yaşarken kontrol grubunun %98'i şehirde yaşamaktadır. Hasta grubun %72.3'ü herhangi bir işte çalışmazken, kontrol grubunun %57.1'i bir işte çalıştığını belirtmektedir. Hasta grubun %70.2'sinin çocuk sahibi olmadığı, kontrol grubunun ise %70.4'ünün çocuğunun olmadığı görülmektedir. Hasta grubun %97.9'u madde kullanmazken kontrol grubunun tamamı madde kullanmamaktadır. Hasta ve kontrol grubu eğitim düzeyi ve çalışma durumu yönünden karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu ancak yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara içme durumu, yaşadığı yer, çocuk sahip olma durumu ve madde kullanımı yönünden anlamlı ilişki bulunmadığı saptanmıştır(Tablo 1).

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin tanımlayıcı istatistiğine ait verilerin karşılaştırılması

		Hasta Grubu (n:47)	Kontrol Grubu (n:49)	p değeri
Yaş (ort±ss)		31.10±12.08	29.61±7.27	0.463
Cinsiyet (n/%)	Erkek	23 (%48.9)	24 (%49)	0.998
	Kadın	24 (%51.1)	25 (%51)	
Medeni durum	Evli	14(%29.8)	21(%42.9)	0.130
	Bekar	28 (%59.6)	27(%55.1)	
	Boşanmış	5 (%10.6)	1(%2)	
Sigara	Var	16(%34)	10(%20.4)	0.133
	Yok	31(%66)	39(79.6)	
Eğitim düzeyi	İlköğretim	8(%17)	0 (%0)	0.006
	Lise	10(%21.3)	8(%16.3)	
	Üniversite	27(%57.4)	41(%83.7)	
	Diğer	2(%4.3)	0(%0)	
Yaşadığı yer	Köy	2(%4.3)	1(%2)	0.154
	Şehir	43(%91.5)	48(%98)	
	Diğer	2(%4.3)	0(%0)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	13(%27.7)	28(%57.1)	0.004
	Çalışmıyor	34(%72.3)	21(%42.9)	
Çocuk sahibi olma	Var	14(%29.8)	15(%30.6)	0.930
	Yok	33(%70.2)	34(%70.4)	
Madde kullanımı	Var	1(%2.1)	0(%0)	0.305
	Yok	46 (%97.9)	49(%100)	

ort±ss: Ortalama±Standart Sapma, Chi-square test

Çalışmaya katılan hasta grubun YBOK obsesyon alt boyutu (min:1 max:20) puan ortalaması 13.04±4.27 olup YBOK kompulsiyon alt boyutu (min:3 max:20) puan ortalaması 9.89±4.74 dir. YBOK toplam ölçek (min:6 max:40) puan ortalaması 22.93±8.42 dir. Hastaların CGI'den aldıkları (min:5 max:14) puan ortalaması 8.70±2.04 dür (Tablo 4).

Tablo 4.2. Hasta Grubundaki Katılımcıların YBOK Ölçeği ve CGI'den aldıkları puanların minimum-maksimum ve ortalama değerleri

	Min-Max.	Ort±S.S
YBOK-Obsesyon	1-20	13.04±4.27
YBOK-Kompulsiyon	3-20	9.89±4.74
YBOK-TOPLAM	6-40	22.93±8.42
CGİ	5-14	8.70±2.04

Min-Max: Minimum Maksimum, Ort±S.S: Ortalama±Standart Sapma, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) , Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGİ), Means (aritmetik ortalama)

Çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu plazma TAS, TOS, OSİ ve MDA değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenemedi. Ancak hasta grubunda TAS-ERİTROSİT düzeylerinin sağlam kontrollerin göre düşük olduğu ve anlamlı farklılık oluşturduğu görülmüştür($p<0.05$). Hastaların OSİ-ERİTROSİT düzeyleri ise sağlam kontrollere göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu tespit edilmiştir($p<0.05$). Hasta grubundaki PLAZMA TOTAL TİYOL düzeylerinde sağlam kontrollere göre bir değişiklik gözlenmezken, PLAZMA-NATİVE TİYOL düzeyleri açısından anlamlı derecede daha yüksekti($p<0.001$). Hasta grubunun PLAZMA-DİSÜLFİT düzeyleri ise anlamlı derecede daha düşüktü($p<0.05$). Dolayısı ile bu çalışmada hasta grubunda DİSÜLFİT/TOTAL TİYOL oranı sağlıklı kontrollere göre daha anlamlı derecede daha düşükkken ($p<0.05$), NATİVE TİYOL/TOTALTİYOL oranı anlamlı derecede ($p<0.05$) daha yüksek olarak gözlendi. Hasta grubunda DİSÜLFİT/NATİVE TİYOL oranı ise sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) daha düşüktü (Tablo 5).

Tablo 4.3. Katılımcıların plazma ve eritrositlerdeki TAS, TOS, OSI, MDA, Total Tiyol ve Native Tiyol düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta grubu (n:47) Ort±S.S*	Kontrol grubu (n:49) Ort±S.S	T	p
TAS-ERİTROSİT	0.15±0.02	0.16±0.02	2.036	0.045
TOS-ERİTROSİT	5.71±0.93	5.80±0.86	-0.503	0.616
OSI-ERİTROSİT	36.73±2.90	34.97±2.73	3.073	0.032
PLAZMA-MDA	3.90±0.42	3.84±0.47	0.740	0.461
TOS-PLAZMA	1.18±0.50	1.33±0.86	-0.995	0.322
TAS-PLAZMA	0.50±0.17	0.56±0.14	-1.778	0.079
OSI-PLAZMA	2.73±1.87	2.57±1.88	0.414	0.680
PLAZMA-TOTAL TİYOL	305.83±32.33	294.57±35.12	1.632	0.106
PLAZMA-NATİVE TİYOL	231.24±30.45	200.31±38.30	4.367	0.000
PLAZMA-DİSÜLFİT	37.29±15.39	47.12±18.94	-2.784	0.006
NATİVE TİYOL /TOTAL TİYOL	0.75±0.09	0.68±0.11	3.556	0.001
DİSÜLFİT/TOTAL TİYOL	0.12±0.04	0.15±0.05	-3.556	0.001
DİSÜLFİT / NATİVE TİYOL	0.16±0.08	0.27±0.25	-2.651	0.009

Ort±S.S: Ortalama±Standart Sapma, Independent sample t test, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi, OSI: Oksidatif Stres İndeksi, MDA: Malondialdehit

Çalışmaya katılan hasta grubunun YBOK obsesyon alt boyutu ile TAS-PLAZMA düzeyi arasında negatif yönlü, zayıf anlamlı bir ilişki bulunmaktadır($p<0.05$). YBOK kompulsiyon alt boyutu ile TAS-PLAZMA düzeyi arasında negatif yönlü zayıf ve anlamlı bir ilişki vardır($p<0.05$). YBOK toplam ölçek ile TAS-PLAZMA düzeyi arasında negatif yönlü zayıf ve anlamlı bir ilişki görülmüştür($p<0.05$). Hastalık yılı ile TOS-PLAZMA düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf kuvvette anlamlı bir ilişki bulunmaktadır($p<0.05$). Hastalık yılı ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 6).

Çalışmaya katılan hasta grubun CİG, YBOK toplam ve alt boyutları ve hastalık yılı ile PLAZMA-DİSÜLFİT, NATİVE TİYOL/TOTAL TİYOL, DİSÜLFİT/TOTAL DİSÜLFİT/NATİVE TİYOL arasında anlamlı olan bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 6).

Tablo 4.4. Hastaların CGI, YBOK ölçeği, Hastalık süresi ile plazma ve eritrositlerdeki TAS, TOS, OSI, MDA, Total Tiýol , Native Tiýol ve Disülfid düzeylerinin korelasyonu

		TOS- ERİTROSİT	TAS- ERİTROSİT	OSİ- ERİTROSİT	PLAZMA -MDA	TOS- PLAZMA	TAS- PLAZMA	OSİ- PLAZMA
CİG	R	-0,009	0,018	-0,070	-0,090	0,154	-0,232	0,210
	P	0,953	0,907	0,642	0,549	0,302	0,117	0,157
YBOK- obsesyon	R	0,224	0,252	-0,088	-0,113	0,071	-0,444(**)	0,274
	P	0,130	0,088	0,554	0,451	0,638	0,002	0,063
YBOK- kompulsiyon	R	0,242	0,197	0,078	-0,114	0,031	-0,302(*)	0,109
	P	0,101	0,184	0,602	0,444	0,838	0,039	0,466
YBOK- Toplam	R	0,246	0,237	-0,007	-0,118	0,053	-0,388(**)	0,197
	P	0,096	0,108	0,963	0,430	0,724	0,007	0,183
Hastalık yılı	R	0,071	0,145	-0,157	0,042	0,316(*)	-0,117	0,221
	P	0,636	0,331	0,292	0,779	0,030	0,433	0,135

		PLAZMA- TOTALTİYOL	PLAZMA- NATİVE TİYOL	PLAZMA- DİSÜLFİT	NATİVE TİYOL /TOTAL TİYOL	DİSÜLFİT /TOTAL TİYOL	DİSÜLFİT / NATİVE TİYOL
CİG	R	-0,079	-0,195	0,110	-0,153	0,153	0,190
	P	0,597	0,189	0,463	0,304	0,304	0,201
YBOK-obsesyon	R	0,027	-0,214	0,240	-0,270	0,271	0,284
	P	0,856	0,148	0,104	0,066	0,066	0,053
YBOK- kompulsiyon	R	-0,068	-0,160	0,087	-0,119	0,119	0,122
	P	0,652	0,283	0,560	0,425	0,425	0,413
YBOK-Toplam	R	-0,023	-0,188	0,162	-0,194	0,194	0,204
	P	0,877	0,205	0,276	0,191	0,191	0,170
Hastalık yılı	R	-0,126	-0,175	0,041	-0,094	0,094	0,057
	P	0,397	0,238	0,786	0,531	0,531	0,702

** p<0.01 * p<0.05, Pearson korelasyon test, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGİ) , TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidan Seviyesi,OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, MDA: Malondialdehit

Bu çalışmada, OKB hastalarında total oksidan-antioksidan kapasiteyi değerlendirmek amacıyla sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık. Ayrıca daha bütüncül bir yaklaşım amacıyla, erişkin OKB hastalarında daha önceki çalışmalarda değerlendirilmemiş olan tiyol ve tiyol/disülfid ölçümleri de bu çalışmaya dahil edildi. Dinamik tiyol/disülfid dengesi ve oksidasyon son ürünü olan MDA sadece plazmada ölçülürken, toplam oksidan ve antioksidan durumları yansıtan parametreler olan TAS, TOS, OSI değerleri hem plazma hemde eritrosit içinde karşılaştırıldı.

Bu çalışma sonucundaki özetlenecek olursa, en önemli bulgularımız;

-Plazma TAS TOS OSI ve MDA değerlerinde de, hastalar ile kontrol grubu arasında fark izlenmemiştir.

-Eritrosit içindeki parametreleri değerlendirdiğimiz OKB'li hasta grubunda kontrollere göre TAS düzeyi düşük bulunurken, OSI değerleri daha yüksekti. TOS değerleri ise, hastalar ile kontrol grubu arasında benzerdi. Dolayısı ile TOS/TAS oranı olan OSI yüksekliğinin total antioksidan kapasitedeki yani TAS düzeyindeki azalmadan kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Total oksidan kapasite kısmen yüksek olmakla birlikte anlamlılık düzeyinde bir yükselmeyi yansıtmadığı görülmüştür.

-Bir diğer oksidasyon belirtici olan Tiyol-Disülfid değerlerinden plazma Total Tiyol değeri hasta ve kontrollerde benzer olmasına rağmen indirgenmemiş tiyol olan Native Tiyol plazma değeri hastalarda yüksekti. İndirgenmiş tiyol olan Disulfid değeri ise hastalarda daha düşüktü. Dolayısı ile Native Tiyol/Total tiyol oranı hastalarda yüksekken, Disülfid/Native Tiyol ve Disülfid/Total Tiyol oranı hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulundu.

Literatür taramamıza göre bu çalışma erişkin OKB hastalarında Tiyol/Disülfid düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Organizmada serbest radikal üretimi ve tüketimi arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu durum serbest radikal oluşumunda artış, antioksidan savunma mekanizmasında bozulma ve sonuçta doku hasarı ile sonuçlanabilir. Organizmada oksidatif stresten en fazla etkilenen hücrelerin başında eritrositler yer almaktadır (172). Çekirdeğinin bulunmaması nedeniyle, olgun eritrositlerin protein-enzim sentezleme yeteneği yoktur. Bu nedenle kırmızı kan hücresi, yaşam ömrünü sürdürecekt kadar sınırlı bir metabolizma kapasitesine sahiptir (173). Eritrositlerin bu kısıtlı metobolizmaları onları oksidatif stres maruziyeti

gibi etkilere duyarlı yapar. Dolayısı ile bu tür araştırmalarda plazma oksidatif parametreleri yanında eritrosit içi oksidatif stres parametrelerinin de değerlendirilmesi oldukça önemli olabilir. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan seviye (TOS) olarak ifade edilir. Total Antioksidan Seviye (TAS) ise total antioksidan kapasiteyi gösterir ve antioksidanların tek tek düzeylerinin ölümünden daha değerli bilgi verir. Total oksidanların, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indeks ise Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) olarak ifade edilir (174). Literatüre baktığımızda OKB hastalarında plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerini inceleyen çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte çalışma sonuçları arasında çelişkiler bulunmaktadır. Selek ve ark (2008), obsesif kompulsif bozukluğu olan bireylerde plazma TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna göre daha düşük, TAS seviyesi ise daha yüksek olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada hasta grupta plazma 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 edilmesi bir karıştırmacı faktör olarak düşünülebilir (152). Ancak Kandemir ve ark (2013) , medikal tedavi almayan ve komorbid hastalığı bulunmayan ocuk ve ergen OKB hastalarında kontrollere göre plazma TAS düzeyi düşük bulunurken; TOS ve OSİ değerlerini yüksek saptamışlardır (162). Alıcı ve ark (2016) ise, psikotrop ilaç kullanan, sigara kullanan ve komorbid psikiyatrik hastalığı bulunan OKB'li bireylerle sağlıklı gönüllülerde plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır(175). Bizim alışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasında Alıcı ve ark (2016) tarafından yapılan bu çalışmaya benzer şekilde plazma oksidatif stres parametrelerinden TAS TOS OSİ değerlerinde anlamlı bir fark ortaya koymadığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda total oksidan antioksidan değerlendirme yanın sıra lipid peroksidasyonunun son ürünü olan ve lipid peroksidasyonunun bir indeksi olarak öne sürülen plazma MDA düzeylerini inceledik. Bizim alışmamızda plazma MDA değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Akyol ve arkadaşları (2002) , OKB hastalarla sağlıklı kontroller arasında plazma MDA düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir (172). Kuloglu ve arkadaşlarının (2002) , OKB tanılı

bireylerde lipid peroksidasyon ve antioksidaz enzim düzeylerinin değerlendirildiği çalışmaları MDA düzeyinin OKB tanılı bireylerde sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu saptamışlardır (15). Ersan ve arkadaşları (2006) , OKB'lilerde kontrollere göre oksidatif stres belirteci olan malondialdehit (MDA) düzeyini yüksek, non-enzimatik antioksidan yapılar olan vitamin E ve C düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur(161). Ozdemir ve arkadaşları (2009) , OKB hastalarında kontrollere göre MDA düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır(163). Bu çalışmanın sonuçlarına bütüncül bakıldığında, hem MDA gibi tek tek bakılan oksidan parametresinde hem de total oksidan parametrelerinde plazmadaki düzeyler değerlendirildiğinde OKB hastaları ve kontrol grubu arasında farklılık olmadığı gözlenmiştir.

Bu konuda bugüne kadar yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlar ortaya koyduğu gözlenmektedir. Bu çelişkili sonuçların farklı ölçüm teknikleri, incelenen materyal (eritrosit, plazma, serum vb.), nöroleptik maruziyet, hastalığın farklı evrelerinde numune alınması, farklı etnik kökenler, yaşam tarzı ve diyet özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Ancak biz bu çalışmada oksidatif stres parametrelerini hem plazmada hem de eritrosit içinde değerlendirerek incelenen materyale ait çelişkili sonuçları azaltmayı amaçlamıştık. Hasta ve kontrol gruplarının eritrosit içi değerlere bakıldığında gördük ki hasta grubunda eritrosit içi TAS düşük, OSI değeri ise yüksekti. Dolayısıyla incelenen materyale bağlı çelişkili sonuçları gidermek adına eritrosit içi bu sonuçlarımızın yeni bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Literatüre bakıldığında OKB hastalarında genellikle plazma oksidatif stres belirteçlerinden oksidan düzeylerinin yüksek, antioksidan düzeylerinin ise düşük olduğu gözlenmektedir (176). Genel kanı OKB hastalarında plazma antioksidan kapasitenin düşük olduğu şeklinde olsa da biz bu sonucu OKB hasta grubumuzun plazmalarında gözlemleyemedik. Ancak eritrosit içi oksidatif stres parametrelerinde anlamlı farklılıklar oluştuğunu gözlemledik. Bizim OKB hastalarımızda kontrollere göre eritrosit TAS düzeyinin düşük, TOS değeri ise değişmemişti. Buna bağlı olarak hastalarda TOS/TAS oranı olan OSI değerleri kontrollerden yüksekti. OKB hastalarında plazma ve eritrosit içindeki oksidatif değerlere ait bu farklı bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde oksidatif strese parametrelerindeki değişimlerin asıl olarak eritrosit içinde başladığı şeklinde yorumlanabilir. Eritrositlerin tüm vücuttaki hatta beyindeki metabolizmayla etkileşimi olduğu düşünülürse bu durumun OKB hastalarındaki nörofizyolojik değişimlerle ilişkili olduğu ileri sürülebilir.

Çalışmamızda OKB tanılı erişkin hastalarda önceki çalışmalardan farklı olarak oksidatif stresin önemli belirteçlerinden plazma tiyol/disülfid düzeylerini de inceledik. Bilindiği gibi plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanlarından olan tiyoller hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik role sahiptirler. Bu özelliklerini yapılarında bulunan sülfidril (-SH) grubu ile sağlarlar. Reaktif oksijen türevleri ortamdaki tiyoller ile oksitlenerek disülfidleri oluştururlar. Dinamik tiyol/disülfid dengesi antioksidan koruma, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücrel uyarı mekanizmalarında anahtar rolündedir (171). Çalışmamızda plazma Native tiyol ve Native tiyol/Total tiyol oranı OKB tanılı hastalarda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Disülfid, Disülfid/Total Tiyol ve Disülfid/Native Tiyol düzeyinin OKB tanılı hastalarda düşük olduğunu saptadık.

Literatüre bakıldığında tiyol/disülfid dengesini inceleyen çalışmalar OKB dışı psikiyatrik bozukluklarda mevcuttur. OKB hastalarında bizim bulabildiğimiz kadarıyla sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada Özkan ve ark. (2021) , medikal tedavi almayan çocuk ve ergen OKB hastalarında plazma Total tiyol, Disülfid, Disülfid/Native Tiyol ve Disülfid/Total Tiyol düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızla benzer bir zamanda yürütülen bu çalışmayla bizim bulgularımız örtüşmemektedir. Bu farklı sonuçların bizim çalışmamızda erişkin OKB hastalarında ve adı geçen çalışmanın ise çocuk hastalarda yapılmasıyla ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu hastalığın başladığı çocukluk yıllarında plazma disülfid düzeyleri yükselirken erişkin yıllarda belki hastalığın kronikleşmesiyle birlikte plazma disülfid düzeyleri düşmekte, netiv titol ise kompanseuar bir mekanizmayla artmakta olabilir. Diğer psikiyatrik hastalıklardaki veriler incelendiğinde, Erzin ve ark (2020) , bipolar afektif bozukluğu ve unipolar depresyonu olan hastalarda plazma Disülfid , Disülfid/Native Tiyol ve Disülfid Total Tiyol oranının belirgin yüksek olduğunu, her iki hasta grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (177). Şahin ve ark (2019) , medikal tedavi almayan yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu olan hastalarda bizim çalışmamızın tersine plazma native tiyol düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin düşük, disülfid düzeyleri ve Disülfid/Native Tiyol oranının ise belirgin yüksek olduğunu, her iki hasta grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir(178). Asoğlu ve arkadaşları (2018) , yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerde bizim çalışmamızın tersine plazma disülfid

düzeyleri ile Disülfid/Total Tiyol oranı ve Disülfid/Native Tiyol oranının belirgin yüksek olduğu bildirilirken Native tiyol/Total tiyol oranının düşük olduğunu saptamışlardır. (179). Kulaksızoğlu ve ark. (2017), panik bozukluk tanılı hastalarda plazma native tiyol, total tiyol ve Native tiyol/Total tiyol oranı göstergelerinin belirgin düşük, Disülfid/Native Tiyol oranı ve Disülfid/Total Tiyol oranı göstergelerinin ise belirgin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Disülfid seviyeleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (180). Baykan ve ark. (2018), tedavi almayan depresyon tanılı hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde plazma native tiyol düzeylerinin belirgin yüksek olduğu bildirilirken disülfid konsantrasyonlarının belirgin düşük olduğu saptanmışlardır. Total tiyol düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (181). Erzin ve ark. (2018), remisyon dönemindeki BB hastalarında ve kontrol grubunda plazma total tiyol ve native tiyol düzeylerinin manik dönemdeki BB hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, disülfid düzeylerinin manik dönem BB hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile benzer olduğunu bildirmiştir (182). BB li hastalar ile yürütülen başka bir çalışmada benzer şekilde manik ve remisyon dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontroller değerlendirilmiş ve hastalığın klinik evresinden bağımsız olarak native tiyol ve total tiyol düzeylerinin hastalarda önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. (183). Ünal ve ark. (2018) pozitif semptom gösteren şizofreni hastaları (n=44) ile sağlıklı kontrolleri (n=33) tiyol/disülfid dengesi belirtileri açısından karşılaştırmışlardır. Çalışma sonuçlarına göre disülfid düzeylerindeki yüksekliğin hem şizofreni ile hem de ilaç kullanımı ile ilişki olabileceği düşünülmüştür (184). Topçuoğlu ve ark. (2017), tedavi almayan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla bizim çalışmamızın aksine belirgin azalmış plazma native tiyol ve total tiyol konsantrasyonu ile birlikte, artmış disülfid konsantrasyonları saptanmış ve tiyol/disülfid dengesinin disülfid yönüne yani oksidatif tarafa kaymış olduğunu bildirmişlerdir. Şizofreni tedavisinde tiyol açığının kapatılması ve artmış disülfid yapılarının çözülmesine yönelik antioksidan tedavilerin destekleyici etkilerinin olabileceği vurgulanmıştır (185). Bakırhan ve arkadaşlarının (2017), eroin bağımlısı yetişkin erkeklerde (n=31) sağlıklı kontrollere göre azalmış plazma native tiyol konsantrasyonları ve artmış disülfid konsantrasyonları bildirilmiştir (186). Bütün bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde psikiyatrik hastalıklarda tiyol/disülfid dengesini inceleyen çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği anlaşılmaktadır. Bu çelişkili sonuçların da hastaların farklı dönemlerin yapılmasından, kullanılan ilaç ve komorbid hastalıklardan kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Bizim çalışmamızdaki bulguların OKB tanılı hastalarda oksidasyon mekanizmalarında bozulma olabileceğini desteklemesi açısından literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz. Oksidan-antioksidan dengeyi dinamik tiyol/disülfid homeostazı üzerinden değerlendirdiğimizde, OKB grubunda istatistiksel olarak belirgin farkla artmış plazma Native tiyol ve Native tiyol/Total tiyol oranı ile ilişkili parametreler mevcutken, azalmış disülfid konsantrasyonu ve Disülfid/Total Tiyol oranı düzeyleri saptanmıştır. Bu durum tiyol/disulfid dengesinin OKB' li hastalarda native tiyol tarafına, proliferatif bir şekilde indirgeyici taraf olan dengenin sol tarafına kaydığı yönünde yorumlanmaktadır. Bu veriler, bir OKB modelinde, dinamik tiyol/disülfid homeostazının oksidatif stres yükünün telafi edici mekanizmalarında yer alabileceğini ve bunun da tiyol lehine bir kayma ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Sonuçlarımız, OKB' de oksidatif stresin arttığı bildirilmiş olmasına rağmen, OKB' li hastaların dinamik tiyol/disülfid homeostazı gibi oksidatif strese ait diğer yollarla birlikte düşünüldüğünde karmaşık bir etkileşim içinde olabileceği fikrini desteklemektedir. Bildirilen diğer sistemik hastalıkların aksine, OKB hastalarında dinamik tiyol/disülfid homeostazı, oksidatif strese yanıt olarak artan anti-oksidatif telafiler gibi farklı mekanizmalarla ilişkili olabilir.

Ayrıca araştırmamızda değerlendirdiğimiz oksidasyon belirteçleri ile YBOK, CIG, ölçeklerinden aldığı ortalama puanlar ve hastalık yılı ile arasındaki ilişkiyi inceledik. YBOK-O, YBOK-K, YBOK-T puanları ile plazma TAS düzeyi arasında zayıf düzeyde ters yönde , hastalık yılı ile TOS düzeyi arasında zayıf düzeyde aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. Daha önce bir çalışmada TOS seviyeleri ve OKB' nin kronikleşmesi arasında bir ilişki olduğu saptanmış olup bu OKB tanılı hastalarda oksidatif dengenin antioksidan tarafa doğru kaymasının bir rebound fenomen veya kronikleşme göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca ek psikiyatrik hastalık tanısı olan hastalar da dahil edilmiştir (152). OKB hasta grubunda reaktif oksijen türevlerinden nitrik oksit (NO) düzeyinin araştırıldığı bir başka çalışmada, hasta grupta NO düzeyleri daha yüksek saptanmış; ayrıca bu seviyelerin OKB hastalarında YBOK-Ö ile belirlenen hastalık şiddeti ile de korele olduğu bildirilmiştir (160) . Bizim çalışma sonuçlarımıza göre de hastalık şiddeti arttıkça TAS düzeyinin azalmış olması ve hastalık yılı arttıkça TOS düzeyinde artış saptanmasının oksidatif dengenin hastalık şiddetinden ziyade kronikleşmeden daha fazla etkilenebileceği çıkarımını desteklemektedir.

OKB'nin etyolojisinde beynin orbitofrontal korteks, limbik sistem, bazal gangliyon ve talamus gibi yapılarında fonksiyonel bozukluk olduğu ve serotonerjik sistem ile dopamine gibi nörotransmitterlerin bu bozuklukta rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak, hastalığın nöroanatamik ve biyokimyasal modeli arasında kesin olarak bağlantılar kurulamamıştır (3). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, OKB hastalarında beynin farklı bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikal kaynaklı hasar bulunmuştur (152, 159, 161). İnsan vücudunun toplam oksijen tüketiminin yüzde yirmisi beyinde gerçekleşir. Nöronlar, zar potansiyellerini korumak, nörotransmitterleri paketlemek ve nörotransmitterleri serbest bırakmak için yüksek miktarda ATP kullanır. Bu durum mitokondrinin yüksek düzeyde aktivite göstermesini ve yüksek oksijen tüketimini gerektirir (187). Bazal gangliyonların, yüksek katekolamin konsantrasyonları nedeniyle serbest radikallerin hasarına karşı özellikle savunmasız olduğu bildirilmiştir (161). OKB'nin bazal gangliyonlarla ilişkisini ve beynin bu bölgesinin serbest radikal kaynaklı hasara duyarlılığını öne sürmüşlerdir. Oksidatif stres ve serbest radikallerin makro seviyede beyin dokusunda kan-beyin bariyeri fonksiyonunu bozarak, hem sitotoksik hem vazojenik ödemi başlattığı (188), mikro seviyede de oksidan kaynaklı nöronal hasara sebep olarak nörogelişimsel hastalıkların patofizyolojik süreçlerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (189). Kan-beyin bariyeri (K-BB), merkezi sinir sistemi (CNS) ve periferik dolaşım sistemi arasında bulunan, beyinin homeostazinin korunmasında ve dolayısıyla beyin işleyişinde, mikrogliya aktivasyonunun yanı sıra nöronal fonksiyon ve hayatta kalmayı etkilemede vazgeçilmez bir role sahiptir (190-192). Eikozanoidler, serbest oksijen türevi radikaller, histamin, bradikinin, serotonin, sitokinler, platelet aktive eden faktör, kompleman faktörler, araşidonik asit ve metabolitleri kan-beyin engelini aşan ajanlardandır (193-195). Serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan kapasitenin yetersiz kaldığı durumlarda, oksidatif stres hücre proteinleri, deoksiribonükleik asit (DNA) ve lipidleri doğrudan hasara uğratar. Böylece hücrelerin işlevleri olumsuz etkilenir (196). Kronik olarak yükselmiş oksidatif stres mitokondriyal işlev bozukluğu ve mikrogliyal aktivasyona yol açarak reaktif oksijen radikallerinin artmasına, bunun sonucu olarak K-BB de bulunan TJ proteinleri claudin 5, 1 ve 11'in, ZO-1 ve okludin'in bozulmuş transkripsiyona neden olur (197-200). Ayrıca artan reaktif oksijen radikalleri nöronlarda lipid peroksidasyonuna ve matriksmetalloproteinaz artışına yol açarak K-BB bütünlüğünün kaybına neden olur (201, 202). Serbest radikaller reaktif ve kısa ömürlü olduğu için kanda direkt olarak ölçülmeleri zordur. Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan

çeşitli ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır. K-BB geçirgeliğindeki artışa bağlı olarak hücre dışına geçen reaktif oksijen radikalleri nörovasküler üniteye geçerek kan ile taşınır (203).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların eğitim düzeyi ve çalışma durumu dışında yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara içme durumu, yaşadığı yer, çocuk sahip olma durumu ve madde kullanımı yönünden benzer özellik göstermesi sosyo demografik özellikler yönünden karşılaştırılan grupların heterojenite göstermemesi açısından güçlü bir yönü olarak sayılabilir. Çalışmamızın bir diğer önemli ve güçlü tarafı; erişkin tedavi altındaki OKB'li hastaların, daha önce çalışılmamış bir oksidatif denge göstergesi olan dinamik tiyol/disülfid homeostazı ölçümü ile değerlendirildiği ilk çalışma olması ve bu yeni parametrenin daha önce çalışılmış ve anlamlı sonuçlara ulaşılmış başka oksidatif stres parametreleri (MDA, TAS, TOS, OSI) ile birlikte çalışılıp değerlendirilmiş olmasıdır. Bu sayede farklı oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi göstergeleri ile tiyol/disülfid dengesi parametrelerinin ilişkisi değerlendirilebilmiştir. Çalışmada oksidatif belirteçler, olguların plazma ve eritrositlerinden bakılarak değerlendirilmiştir. Önceki çalışmalarda sadece plazmadan bakıldığı için çalışmamız oksidatif parametreleri daha net yansıması açısından değerli olmaktadır. Bunun yanında çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontroller yaş ve cinsiyet açısından eşitlenmiş, yaşları 18-65 yaş arası ile sınırlı tutulmuş, olguların antioksidan ajan kullanmamış olması ve nörolojik, genetik veya kronik tıbbi bir hastalıklarının olmaması gözetilerek oksidatif sistemi etkileyen faktörler devre dışı bırakılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızın kesitsel nitelikte bir çalışma olması başlıca kısıtlılıklarımızdan sayılabilir. Hastaların atak ve remisyon dönemlerinin ayrı değerlendirilmesi daha sağlıklı sonuçlar doğurabilirdi. Çalışmaya, polikliniğimize klinik başvuruda bulunan OKB grubu hastalar dahil edilmiştir; bu nedenle toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konulan sonuçlar farklılık gösterebilir. Çalışmamızda homojen özellikli bir hasta grubu seçilmesinde dolayı diğer psikiyatrik komorbiditelerin sonuçlara olası etkisi araştırılamamıştır. Ayrıca kullanılan değerlendirdiğimiz hasta grubunda psikotrop ilaç kullanan ve kullanmayan hastaları ayırmaksızın değerlendirmemiş olmamızda başka bir kısıtlılığımızdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyolojik psikiyatrideki gelişmelere rağmen OKB etyolojisi henüz net olarak anlaşılamamıştır (53). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, serbest radikal bozuklukları ve antioksidan savunma sisteminin insanda nöral dokular üzerinde patojenik etkisinin olduğu ve bunların çeşitli beyin hastalıklarının gelişiminde önemli faktörler olabileceği belirtilmektedir (204, 205). Literatürde oksidatif stresin ve antioksidan sistemin OKB ile ilişkisini araştıran ve bu alanda tiyol/disülfid dengesinin bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak erişkin tedavi alan OKB de tiyol/disülfid dengesini araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olup çalışmamız bu alandaki ilk rapordur. Yukardaki bilgiler ışığında çalışmamızın sonuçları bütüncül olark değerlendirildiğinde; OKB hastalarında plazma oksidatif stres parametrelerinden TAS TOS değerlerinin değişmediğini gözlemledik. Ancak eritrosit içindeki oksidatif parametrelerden total antioksidan kapasitenin bir göstergesi olan TAS düzeyi OKB'li hasta grubunda kontrollerden düşük, oksidan kapasitenin antioksidan kapasiteye oranı olan OSI'nin hastalarda sağlıklı kontrollerden yüksekti. Tiyol-Disülfid gibi diğer oksidatif stres parametreleriyle birlikte değerlendirme yaptığımızda ise aslında plazmada indirgenmemiş tiyol olan Native Tiyol değerinin ve Native Tiyol/Total tiyol oranının hastalarda yüksek olduğunu yani genel kanının aksine antioksidanların yükseldiğini gördük. Bütün bu veriler OKB hastalarında oksidatif strese ait parametrelerin kompanseuar bir mekanizmayla oluşan oksidatif stres oluşumunu dengeleme çabasının bir sonucu olabilir. Yani plazmada antioksidan bir molekül olan Native Tiyol'un artmış olması OKB hastalarında eritrosit içinde azalan antioksidan kapasiteyi kompanse etme çabası olarak yorumlanabilir. Biz bu sonuçlar ışığında OKB gibi psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres parametreleri değerlendirilirken plazma total oksidan kapasite yanında tiyol/disülfid oranının da çalışılmasının önemli olduğu ayrıca sadece plazma değil eritrosit içinde de bu parametrelerin ölçülmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

1. Isık E, Taner E, Isık U. Guncel Klinik Psikiyatri Ankara Golden Print Matbaası. 2008; 180- 181.
2. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biological psychiatry*. 2000; 47:296-304.
3. Eşel E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi. *Klinik Psikiyatri*. 2000; 3:46-55.
4. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*. 2004; 18: 377-90.
5. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolarpatients: impact of past episodes.*World Journal of Biological Psychiatry*. 2006; 7: 51- 5.
6. Chakraborty S, Singh OP, Dasgupta A, Mandal N, Nath Das H. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2009; 33:363-366.
7. Halliwell B. Free radicals and antioxidants - quo vadis Trends in pharmacological sciences. 2011; 32:125-130.
8. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-9.
9. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38(12): 1103-11.
10. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem*. 2006; 31(2); 41–45.
11. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. Vol. 32, *Cardiovascular Research*. 1996. p. 654–67. .
12. Takuma, K., A. Baba, and T. Matsuda, Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection. *Progress in neurobiology*, 2004. 72(2): p. 111-127.
13. Brown, N.C., A.C. Andreazza, and L.T. Young, An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 2014. 218(1-2): p. 61-68.
14. Berk, M., et al., Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 2011. 35(3): p. 804-817.
15. Kuloglu, M., et al., Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochemistry and Function*, 2002. 20(2): p. 171-175.
16. Ranjekar, P.K., et al., Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*, 2003. 121(2): p. 109-122.

17. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant / antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 25: 354-7.
18. M. Atmaca, E. Tezcan, M. Kuloglu, B. Ustundag, H. Tunckol Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2004; 254: 231–5.
19. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013;65:244–53.
20. Jones, D.P. and Y. Liang, Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*, 2009. 47(10): p. 1329-38.
21. Kolagal, V., et al., Determination of oxidative stress markers and their importance in early diagnosis of uremia-related complications. *Indian J Nephrol*, 2009. 19(1): p. 8-12.
22. Perez, Y.G., et al., Malondialdehyde and sulfhydryl groups as biomarkers of oxidative stress in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*, 2012. 52(4): p. 658-60.
23. Prakash, M., S. Upadhyay, and R. Prabhu, Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia. *Scand J Clin Lab Invest*, 2004. 64(6): p. 599-604.
24. Go, Y.M. and D.P. Jones, Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*, 2011. 50(4): p. 495-509.
25. Kundi, H., et al., Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J*, 2015. 49(2): p. 95-100.
26. Eren, Y., et al., Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*, 2015. 115(4): p. 643-9.
27. Biswas, S., A.S. Chida, and I. Rahman, Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*, 2006. 71(5): p. 551-64.
28. Circu, M.L. and T.Y. Aw, Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*, 2010. 48(6): p. 749-62.
29. Gumusayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr*. 2016;1-6.
30. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with 67 thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51:47-51.
31. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1567-1571.
32. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, (11.Basım) Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 480-496.
33. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Washington DC, Amerikan Psikiyatri Birliği, 2000, Köroğlu E (çeviri ed.), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007;660 –671.
34. Sözen M: Bilissel Açından Farklı Obsesyonlara Sahip Obsesif-Kompulsif Bozukluğu (OKB) Olan Hastalarda Fluoksetin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Magnetik

Rezonans Spektroskopi (MRS) Bulguları, VAN, Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi 2010. (yayınlanmamış).

35. Jenike M, Minichiello WE, Baer L. Management of the Individual Patient. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, eds. Obsessive Compulsive Disorders: Theory and Management. Littleton: PSG Publishing, 1986.

36. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry. 1998; 45:1094– 1099.

37. Karamustafalıoğlu, O. (2016). Obsesif Kompulsif Bozukluk. Turkish Family Physician, 1-10.

38. Bayar R, Yavuz M. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi. Obsesif Kompulsif Bozukluk. İstanbul, 2008; 185-192.

39. 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.

40. Doğan O, Gülmez H, Ketenoğlu C. Ruhsal Bozuklukların Epidemiyolojisi, Dilek Matbaası, Sivas, 1995.

41. Çilli AS, Telcioğlu M, Aşkın R, Kaya N, Bodur S, Kucur R. Twelve month prevalence of obsessive compulsive disorder in Konya, Turkey. Comp Psychiatry. 2004;45:367- 374.

42. Deniz F: Manisa İl Merkezinde Obsesif Kompulsif Bozukluk Yaygınlığının ve İlişkili Etmenlerin Belirlenmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, 2005.

43. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Clinical phenomenology of 70 consecutive cases. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(4):335-341.

44. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, Tsakiris F, Monteiro WO. Genderdivergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry. 1991;158:260- 263.

45. Demet MM, Deveci A, Deniz F, Taşkın EO, Şimşek E, Yurtsever F. Obsesif kompulsif bozuklukta sosyodemografik özellikler ve Fenomenoloji. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2005; 6:133-144.

46. Şahin AR. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (editörler).Psikiyatri Temel Kitabında (2. baskı). Ankara. Hekimler Yayın Birliği, 2007:343-352.

47. Demet MM.Obsesif- kompulsif bozuklukta genetik çalışmalar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2005;15:45-52.

48. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. J Am Acad Child Adoles Psychiatry 1990; 29:407-412.

49. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, Walkup J, Grados M, Hoehn-Saric R. A family study of obsessivecompulsive disorder. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57:358-363.

50. Jonnal AH, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *Am J Med Genet.* 2000; 96:791-796.
51. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of general psychiatry.* 1983; 40:1085-1089.
52. Cavallini MC, Bellodi L. Genetics of anxiety disorder: Part I. In: *Anxiety Disorder* (eds. E.J.L. Griez, C. Faravelli, D. Nutt, D. Zohar, John Wiley & Sons Ltd. 2001.
53. Vardar E. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Genetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2000; 10:153-159.
54. Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *American journal of medical genetics.* 1999; 88:38-43.
55. Grad LR, Pelcovitz D, Olson M, Matthews M, Grad GJ. Obsessive-compulsive symptomatology in children with Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1987; 26:69-73.
56. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *The American journal of psychiatry.* 1992; 149:1244-1251.
57. Grados MA, Walkup J, Walford S: Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain & development.* 2003; 25 Suppl 1:S55-61.
58. Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, et al. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet.* 2002; 114:541-552.
59. Zai G, Bezchlibnyk YB, Richter MA, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive-compulsive disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics.* 2004; 129B:64- 68.
60. Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *The American journal of psychiatry.* 2000; 157:281-283.
61. Karşlıoğlu EH, Yüksel N. Obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri.* 2007; 10(13):13-13.
62. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1995; 34:307-311.
63. Swedo SE, Snider LA. *The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder*, Oxford, New York, Oxford University Press, 2004.
64. Bayraktar E. Obsesif -kompulsif bozukluk. *Psikiyatri Dünyası.* 1997; 1:25-32.
65. McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: a review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry.* 2002; 10:127-137.
66. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Hedegaard KB, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessivecompulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001; 16:75-86.

67. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellstrom B, Sjoqvist F, Traskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Archives of general psychiatry*. 1980; 37:1289-1294.
68. Leckman JF, McDougle CJ, Pauls DL. Tic-related versus non-tic-related obsessive-compulsive disorder. In: Goodman WK, Rudorfer MV, Maser JD (eds) *Obsessive-compulsive disorder: contemporary issues in treatment*. Erlbaum, Hillsdale, 2000; 43-68.
69. Gross-Isseroff R, Cohen R, Sasson Y, Voet H, Zohar J. Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology*. 2004; 50:200-205.
70. Stein DJ, Van Heerden B, Wessels CJ, Warwick J, Wasserman HJ. Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neurosychopharmacol Biol Psychiatry*. 1999; 23:1079-1099.
71. Berney A, Sookman D, Leyton M, Young SN, Benkelfat C. Lack of effects on core obsessive-compulsive symptoms of tryptophan depletion during symptom provocation in remitted obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:853-857.
72. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*. 2004 Feb; 72(3):195-221.
73. Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry*. 1998; 43:623-640.
74. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000; 39:1096-1103.
75. Arnold PD, Rosenberg DR, Mundo E, Tharmalingam S, Kennedy JL, Richter MA. Association of a glutamate (NMDA) subunit receptor gene (GRIN2B) with obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychopharmacology*. 2004; 174:530-538.
76. El Mansari M, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*. 2006; 30:362-373.
77. Freud S. Kişilik ve anal erotizm. Cinsellik Üzerine Üç Deneme, Budak S. (Çeviri Ed.), Ankara: Öteki Yayınları, 1997, 199-209.
78. Freud S. Bir saplantı nevrozu olgusu üzerine notlar "Sıçan Adam". Olgu Öyküleri 2, Eğrilmez A. (Çev Ed.), İstanbul: Payel Yayınları, 1996, 29-111.
79. Erkmen H. OKB ve Obsesif kompulsif spektrum bozuklukları. Işık E, Taner E, Işık U (editörler). *Güncel Klinik Psikiyatri kitabında* (2. Baskı). Ankara, Asimetrik Paralel, 2008:177-188.
80. Köroğlu E. Anksiyete Bozuklukları, PsikoNöroloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2004. 325-381.

81. Judd LL. Obsessive Compulsive Neurosis in Children. Archives of general psychiatry. 1965; 12:136-143.
82. Gabbard GO. Anxiety Disorders Dynamic Aspects to Axis I Disorders Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice. (3th ed). Washington DC, American Psychiatric Pres. 2000:233-267.
83. Tükel R. Nevrotik bir fenomen olarak yineleme kompulsiyonu. Psikanaliz Yazıları – Nevrozlar. İstanbul, Bağlam Yayınları, 2004:43-51.
84. Tükel R, Demet MM, Topçuoğlu V. Obsesif – Kompulsif Bozukluğun Fenomenolojisi ve Patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.) Anksiyete Bozuklukları, 1. Baskı, Türk Psikiyatri Derneği Yayınları. 2006:277-380.
85. Rachman S, de Silva P. Abnormal and normal obsessions. Behaviour research and therapy. 1978; 16:233-248.
86. Karamustafalıoğlu O, Karamustafalıoğlu N. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Komorbid Durumlar. Psikiyatri Dünyası. 2001;5:62-67.
87. Uğuz F, Aşkın R, Çilli AS. Obsesif Kompulsif Bozukluğun Eksen I ve Eksen II Bozuklukları ile Birlikteliği. Türkiye’de Psikiyatri. 2006; 8:1-5.
88. Tamam L, Saygılı M, Ünal M. Obsesif kompulsif bozukluğu olan hastalarda diğer anksiyete bozukluklarının komorbiditesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2003; 4:69-80.
89. Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG, Zitterl W. Obsessive-compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction. Psychopathology. 1993; 26:145-150.
90. Tükel R, Polat A, Ozdemir O, Aksut D, Turksoy N. Comorbid conditions in obsessive- compulsive disorder. Comprehensive psychiatry. 2002; 43:204-209.
91. Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL, Cohen DJ. "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. The American journal of psychiatry. 1994; 151:675-680.
92. Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. Journal of affective disorders. 1995; 34:117- 120.
93. Perugi G, Akiskal HS, Gemignani A, Pfanner C, Presta S, Milanfranchi A, et al: Episodic course in obsessive-compulsive disorder. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 1998; 248:240-244.
94. Spitzer RR, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria: Instrument No. 58. New York, NY: New York State Psychiatric Institute, 1975.
95. Hollander E. Anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO (eds). The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry, (5th ed). Arlington, American Psychiatric Press Inc, 2008:505-581.
96. Sayar K, Uğurad IK, Acar B. Obsessif-kompulsif bozuklukta fenomenoloji. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 1999; 9:142-147.
97. Egrilmez A, Gulseren L, Gulseren S, Kultur S. Phenomenology of obsessions in a Turkish series of OCD patients. Psychopathology. 1997; 30:106-110.
98. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive- compulsive disorder: Familial-developmental history, symptomatology,

comorbidity and course with special references to gender related differences. Br J Psychiatry. 2006; 101-107.

99. Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, Hollander E, Jenike MA, Rasmussen SA. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. The American journal of psychiatry. 1995; 152:90-96.

100. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru El kitabı. Köroğlu E (Çeviren), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013: 129-140

101. Austin LS, Lydiard RB, Fossey MD, Zealberg JJ, Laraia MT, Ballenger JC. Panic and phobic disorders in patients with obsessive compulsive disorder. The Journal of clinical psychiatry. 1990; 51:456-458.

102. Kaplan A, Hollander E. A review of pharmacologic treatments for obsessive- compulsive disorder. Psychiatr Serv. 2003; 54:1111-1118.

103. Cherian AV, Math SB, Kandavel T, Reddy YC. A 5-year prospective follow-up study of patients with obsessive-compulsive disorder treated with serotonin reuptake inhibitors. Journal of affective disorders. 2014 Jan;152-154:387-94.

104. Pigot TA, Seay S. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int Rev Psychiatry. 1997; 133-147.

105. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. The American journal of psychiatry. 2005; 162:228- 238.

106. Lochner C, Stein DJ. Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: a literature review. Harvard review of psychiatry. 2003; 11:113-132.

107. Lack CW: Obsessive-compulsive disorder: Evidence-based treatments and future directions for research. World journal of psychiatry. 2012; 2:86-90.

108. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. The American journal of psychiatry. 1997; 154:396-401.

109. Mishra B, Sahoo S, Mishra B. Management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An update on therapeutic strategies. Official Journal of Indian Academy of Neurology. 2007; 10:145-153.

110. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT Jr., Martuza R, Cosgrove R, Cassem E, et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. Archives of general psychiatry. 1995; 52:384-392.

111. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F: DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2009; 7(2): 61-70.

112. Salkovskis PM. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. Behaviour research and therapy. 1999; 37 Suppl 1:S29-52.

113. Salih S: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2007.

114. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006; 160:1-40.
115. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004;15(1- 2):91-96.
116. Gergerlioglu HS, Savaş HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in neuro- psychopharmacology & biological psychiatry*. 2007; 697–702.
117. Çöpoğlu ÜS: Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi., Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2012.
118. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 899:136-147.
119. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992; 257(5074); 1220-1224.
120. Bulut M: İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2009.
121. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi*. 2006; 85-89.
122. Erenel G, Erbaş D, Aricioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Medical Journal*. 1992; 3:243-250.
123. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical pharmacology*. 1995; 49:1341-1348.
124. Ermiş B: İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
125. Abdo E.E., Cunha J.E., Deluca P., Coelho A.M., Bacchella T., Machado MC. Protective effect of N2-mercapto-propionylglycine on rats and dogs liver during ischemia/reperfusion process. *Arq Gastroenterol* 2003; 40: 177-80.
126. Ozcan E, Salim N. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326-332.
127. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 13 2013;288(37):26489–96.
128. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-5.
129. Atmaca G. Sarımsağın ve tiol içeren bazı bileşiklerin antioksidatif etkileri *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;20: 1-3.
130. Kim Y.G., Kim S.K., Kwon J.W., Park O.J., Kim S.G., Kim Y.C. Effects of cysteine on amino acid concentrations and transsulfuration enzyme activities in rat liver with protein- calorie malnutrition. *Life Sci* 2003; 72:1171-81.
131. Varela-Moreiras G. Nutritional regulation of homo-cysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother* 2001; 5 (5): 448-53.

132. Puka-Sundvall M., Sandberg M., Hagberg H. Brain injury after neonatal hypoxia-ischemia in rats: a role of cysteine? *Brain Res* 1998; 797:328-32.
133. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev* 2002; 7: 22-44.
134. Percival, M. Antioxidants. *nut031 1/96 rev. 10/98 Clinical nutrition insights* 1998;.
135. Masella R., Di Benedetto R., Vari R., Filesi C., Giovannini C., Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes, *J. Nutr. Biochem* 2005; 16: 577-86.
136. Ji, Y.B., Akerboom, T.P.M., Sies, H., Thomas, J.A., S-nitrosylation and S-glutathiolation of protein sulfhydryls by S-nitroso glutathione, *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 362: 67-78.
137. Hwang, C., A.J. Sinskey, H.F. Lodish, Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic-reticulum, *Science* 1992; 257:1496-502.
138. Navari-Izzo F., Quartacci M.F., Sgherri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol Biochem* 2002; 40:463-70.
139. Marangon K., Devaraj S., Tirosh O., Packer L., Jialal I. Comparison of the effect of alpha- lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999; 27:1114-21.
140. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha- tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300:535-43.
141. Garcia-Estrada J., Gonzalez-Perez O., Gonzalez-Castaneda R.E., Martinez-Contreras A., Luquin S., de la Mora P.G. An alpha-lipoic acid-vitamin E mixture reduces post-embolism lipid peroxidation, cerebral infarction, and neurological deficit in rats. *Neurosci Res* 2003; 47: 219-24.
142. Bustamante J., Lodge J.K., Marcocci L., Tritschler H.J., Packer L., Rihn BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1023-39.
143. Fuchs J., Zimmer G., (1986) ³¹P-NMR spectroscopic investigations and mitochondrial studies on the cardio protective efficiency of 2-mercFailli P., Palmieri L., D'Alfonso C., Giovannelli L., Generini S., Rosso AD., Effect of N-acetyl - l-cysteine on peroxynitrite and superoxide anion production of lung alveolar macrophages in systemic sclerosis. *Nitric Oxide* 2002; 7: 277-82.
144. Han D., Sen C.K., Roy S., Kobayashi M.S., Tritschler H.J., Packer L. Protection against glutamate-induced cytotoxicity in C6 glial cells by thiol antioxidants. *Am J Physiol* 1997; 273: 1771-8.
145. Bulut H., Sayar GH., N-Acetylcysteine in Treatment of Trichotillomania; *The Journal of Neurobehavioral Sciences*; 2015;2(3):110-113.
146. Charney DS Substance P antagonist: mechanism of action and clinical implications. Program and abstracts of the 153rd annual meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, Chicago, American Psychiatric Press:132-145, 2000.

147. Tanonaka K., Iwai T., Motegi K., Takeo S. Effects of N-(2-mercaptopropionyl)-glycine on mitochondrial function in ischemic-reperfused heart. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 416-25.
148. Ayene I.S., Al-Mehdi A.B., Fisher A.B. Inhibition of lung tissue oxidation during ischemia/reperfusion by 2-mercaptopropionylglycine. *Arch Biochem Biophys* 1993; 303: 307-12.
149. Lourenco R., Camilo M.E. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp* 2002;17: 262-70.
150. Aerts L., Van Assche F.A. Taurine and taurine-deficiency in the perinatal period. *J Perinat Med* 2002; 30: 281-6.
151. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *European Journal of Endocrinology*. 1996; 134:412-20.
152. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA et al. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008; 32:487-491.
153. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011; 35(3):676-692.
154. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2008; 111(2-3):135-144.
155. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr., da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience letters*. 2007; 421(1):33-36.
156. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology*. 2011; 9:301-312.
157. Puertas MC, Martinez-Martos JM, Cobo MP, Carrera MP, Mayas MD, Ramirez Exposito MJ. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Experimental gerontology*. 2012; 47:625-630.
158. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoglu A, Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *Journal of psychiatric research*. 2012; 46:451-455.
159. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46:27-32.
160. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B. Plasma nitrate values in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005; 59:621- 623.
161. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-

compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2006; 30:1039-1042.

162. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of psychiatric research*. 2013; 47:1831-1834.

163. Ozdemir E, Cetinkaya S, Ersan S, Kucukosman S, Ersan EE. Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:62-5.

164. Guy W. Clinical global impression. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976; 218-221.

165. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of general psychiatry*. 1989; 46:1006-1011.

166. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of general psychiatry*. 1989; 46:1012-1016.

167. Karamustafalıoğlu KO, Üçisık AM, Ulusoy M. Yale-Brown obsesyon kompulsiyon derecelendirme ölçeği'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Bursa, Savaş Ofset* 1993; 86.

168. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37(4): 277-85.

169. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005; 100:61-64.

170. Uchiyama M, Mihara M. Determination of MDA precursor in tissue by TBA test. *Anal Biochem* 1978; 36: 271-78.

171. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochem*. 2014;47(18):326–332.

172. Pandey KB, Rizvi SI. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(1):2–12. .

173. Matteucci E, Giampietro O. Electron Pathways through Erythrocyte Plasma Membrane in Human Physiology and Pathology: Potential Redox Biomarker? *Biomark Insights*. 2007;2:117727190700200. .

174. Cao G, Russell RM, Lischner N, Prior RL. Human Nutrition and Metabolism Serum Antioxidant Capacity Is Increased by Consumption of Strawberries, Spinach, Red Wine or Vitamin C in Elderly Women 1,2. *Journal of Nutrition* 1998;128(12):2383-90.

175. 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.

176. 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.
177. G. Erzin, G. Özkaya, C. Topçuoğlu, R.N. Yüksel, Ö. Erel, E.F. Yurt, E. Göka, S. Gülöksüz
Thiol/disulfide homeostasis in bipolar and unipolar depression
Clin. Psychopharmacol. Neurosci., 18 (2020), pp. 395-401,.
178. Şahin EK, Turan G, Neselioglu S, Can SS, Atagun MI, et al. Thiol-disulphide homeostasis in patients with general anxiety disorder and panic disorder. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2019; 4(32): 289-294.
179. Asoğlu M, Kilicaslan F, Beginoğlu Ö, Fedai Ü, Akil Ö, Çelik H, et al. Thiol/disulphide homeostasis as a new oxidative stress marker in untreated patients with generalized anxiety disorder. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2018; 19(2):143-149.
180. Kulaksizoglu B. Kulaksizoglu S. Thiol-Disulfide Homeostasis in Patients with Panic Disorder. *International Journal of Clinical Medicine* 2017;8:34.
181. Baykan, H., et al., Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel oxidative stress marker in women with major depressive disorder. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2018. 19(2): p. 135-142.
182. Erzin G, Kotan VO, Topçuoğlu C, et al. Thiol/disulphide homeostasis in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2018;261:237-242.
183. Cingi Yirün M, Ünal K, Yirün O, Kiliç OHT, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis in manic episode and remission phases of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry.* 2018;72(8):572-577.
184. Ünal K, Erzin G, Yüksel RN, Alisik M, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis in schizophrenia patients with positive symptoms. *Nord J Psychiatry* 2018;8:1-4.
185. Topcuoglu C, Bakirhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2017;251:212-216.
186. Bakirhan A, Goka E. Thiol/Disulphide Homeostasis in Men with Heroin Addiction. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2017;30:95-100.
187. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment *Drugs Aging*, 18 (2001), pp. 685-716.
188. Heo, J.H., S.W. Han, and S.K. Lee, Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med*, 2005. 39(1): p. 51-70.
189. Popa-Wagner, A., et al., ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev*, 2013. 2013: p. 963520.
190. Abbott, NJ, Patabendige, AA, Dolman, DE. (2010) Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease* 37: 13–25.
191. Hawkins, BT, Davis, TP (2005) The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacological Reviews* 57: 173–185.

192. Jin, L, Nation, RL, Li, J. (2013) Species-dependent blood-brain barrier disruption of lipopolysaccharide: Amelioration by colistin in vitro and in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57: 4336–4342.
193. Fenstermacher JD, Rapaport ST. Blood brain barrier. In *Handbook of Physiology - The Cardiovascular System*. 4 th ed. New York: American Physiological Society; 1984. p. 969-1000.
194. Stanness KA, Westrum LE, Fornaciari E, et al. Morphological and functional characterization of an *In vitro* blood-brain barrier model. *Brain Res* 1997; 771:329-342.
195. The Davis Lab. About the blood brain barrier.(December 13, 2004) <http://users.ahsc.arizona.edu/davis/bbb.htm> (July 15, 2006).
196. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2007:440-613.
197. Asahi, M, Wang, X, Mori, T. (2001) Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *Journal of Neuroscience* 21: 7724–7732.
198. Rosenberg, GA, Cunningham, LA, Wallace, J. (2001) Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. *Brain Research* 893: 104–112.
199. Schreibelt, G, van Horssen, J, van Rossum, S. (2007) Therapeutic potential and biological role of endogenous antioxidant enzymes in multiple sclerosis pathology. *Brain Research Reviews* 56: 322–330.
200. Yamagata, K, Tagami, M, Takenaga, F. (2004) Hypoxia-induced changes in tight junction permeability of brain capillary endothelial cells are associated with IL-1beta and nitric oxide. *Neurobiology of Disease* 17: 491–499.
201. Y. Gu, C.M. Dee, J. Shen Interaction of free radicals, matrix metalloproteinases and caveolin-1 impacts blood–brain barrier permeability *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 3 (2011), pp. 1216-1231.
202. W.R. Markesbery, M.A. Lovell Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease *Neurobiol. Aging*, 19 (1998), pp. 33-36.
203. Chodobski, A, Zink, BJ, Szmydynger-Chodobska, J (2011) Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury. *Translational Stroke Research* 2: 492–516.
204. Dubinina EE, Pustygina AV. Free radical processes in aging, neurodegenerative diseases and other pathological states. *Biomeditsinskaia khimiia*. 2007; 53:351-372.
205. Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *The International journal of neuroscience*. 2008; 118:1025-1037.

8.EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1.AD SOYADI;

Dosya No:

Tel No:

Adres:

2.YAŞINIZ? _____

3.CİNSİYET

a)Erkek

b)Kadın

4.MEDENİ DURUMUNUZ

a) Evli

b) Bekar

c) Boşanmış

d) Eşinden ayrı yaşıyor e) Dul

5.BOY _____cm

6 .KİLO _____kg

7 EĞİTİM DÜZEYİNİZ?

a)İlköğretim

b)Lise

c) Yüksek okul veya üniversite d) Diğer_____

8.SAHİP OLDUĞUNUZ ÇOCUK SAYISI _____adet

9.ŞU AN YAŞADIĞINIZ YER?

- a) Köy b)Kasaba c)Şehir d)Diğer_____ belirtiniz

10.YAPMAKTA OLDUĞUNUZ BİR İŞİNİZ VAR MI?

- a) Evet Çalışmakta olduğunuz birim\ ünite_____ lütfen belirtiniz
b) Hayır

11. MESLEKTE ÇALIŞTIĞINIZ SÜRE NEDİR?

- a) 1 yıldan az b) 1-5 yıl arası c) 5-10 yıl d) 11 yıl ve üzeri

12. HASTALIK KAÇ YILDIR VAR?_____yıl

13. BAŞKA BİR KRONİK FİZİKSEL BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

- a)Evet ise lütfen belirtiniz_____
b)Hayır

14. KRONİK RUHSAL BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

- a)Evet ise lütfen belirtiniz _____
b)Hayır

15. SİĞARA KULLANIMI

- a) evet_____YIL _____ADET
b)hayır

16. ALKOL KULLANIMI

- a) evet_____YIL _____TÜR _____MİKTAR

b)hayır

17.MADDE KULLANIMI

a) evet____YIL ____TÜR ____MİKTAR

b)hayır

18. YBOK-Ö

19.CGI



Ek-2 : Klinik Global İzlenim Ölçeği

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

Ek-3 : Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ)

YALE-BROWN OBSESYON KOMPULSİYON ÖLÇEĞİ (Y-BOKÖ)

OBSESYONLAR

1. Obsesif düşüncelerle geçen zaman

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

2. Obsesif düşüncelerin yaşamı etkilemesi

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

3. Obsesif düşüncelerle birlikte olan rahatsızlık hissi

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

4. Obsesif düşüncelere direnç gösterme

- 0: Her zaman
- 1: Çoğu zaman.
- 2: Direnmek için bir miktar çabalamaktadır. 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-4 : Gönüllü Onam Formu

Tarih: 30.03.2018 Versiyon: 1.0

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi Dr. Ömer Furkan YILMAZ Tarafından yürütülen “ Obsesif Kompulsif Bozukluk Olan Olgularda Dinamik Tiyo/Disüfit Dengesi ve Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Çalışmadan ayrılmanız durumunda herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmayacak olup, hiçbir hak kaybına uğramadan araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen Araştırma amacı ile kullanılacaktır. Araştırma yayınlanırsa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahsa verilmeyecektir. Sizlerden biyolojik materyaller (kan, idrar, doku vs.) alındığı takdirde materyallerin neler olduğunu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) verilecektir. Hazırlamış olduğumuz Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğten kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

18 yaşının altındaki katılımcı/gönüllülerin, velayet veya vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir. Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayınız.

1.Araştırmanın açık adı Obsesif Kompulsif Bozukluk Olan Olgularda Dinamik Tiyo/Disüfit Dengesi ve Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi

2.Gönüllüye çalışmanın bir araştırma olduğunu açıkladınız mı? Evet

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

3. Araştırmanın amacı nedir? Obsesif Kompulsif bozukluk hastalarında kan oksidatif parametrelerinde değişiklikleri olup olmadığını araştırmak

4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre nedir? – Hasta sadece 1 kez değerlendirilecektir

5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı nedir? 41

6. Varsa araştırmada uygulanacak tedaviler nelerdir? - yok

7. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma ihtimali var mı? –yok

8. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümünü anlayabileceği ifadelerle açıklayınız:

Tanılanma için ilgili hekimle muayene görüşmesi yapmak

Sosyodemografik veri formu, klinik global izlem ölçeği, yale brown obsesif kompulsif değerlendirme ölçeği doldurmak

12 saatlik açlık dönemini takiben koldan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almak

9. Araştırmanın deneysel kısımlarını açıklayınız: hastalardan ve sağlıklı kontrollerden bir tüp kan alınacaktır, gerekli ölçekler doldurulacaktır.

10. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil olmak üzere) açıklayınız: yok

11. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecek mi? evet

12. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve risklerini açıklayınız: yok

13. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve/veya sağlanacak tedaviler, gereken masraflar Dr. Şükrü KARTALCI ve Dr. Ömer Furkan YILMAZ tarafından karşılanacaktır.

14. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler tarafından karşılanacaktır; yok

15. Gönüllülerin sorumlulukları nelerdir, yazılı olarak listeyerek gönüllüye imzalatınız mı? Evet

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma katıldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstedığınızde Günün 24 Saati Ulaşılabilecek Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:

Dr. Ömer Furkan YILMAZ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

İş: 04223410660/5413

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

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 ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum ve çocuğuma anlayacağı şekilde açıkladım. Çocuğumun araştırmadan istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğini biliyorum. Çocuğumun Anne/ Baba veya yasal vasi (kanuni temsilci) olarak araştırmaya gönüllü olarak katılmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

VELİ/ VASİ (Varsa)		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ARAŞTIRMACI		İMZASI:
ADI-SOYADI ve GÖREVİ	Prof. Dr. Şükrü KARTALCI Arş. Grv. Dr. Ömer Furkan YILMAZ	
ADRES	İnönü üniversitesi TÖTM psikiyatri anabilim dalı- Malatya	
TELEFON		
TARİH		







