

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

**OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
TRİPTOFAN HİDROKSİLİZ GEN POLİMORFİZMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevda ÖNALAN KORKMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murad ATMACA**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murad ATMACA

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçilmesinden, çalışmamın tamamlanmasına kadar geçen süre içerisinde büyük yardımını gördüğüm, uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde çok büyük katkıları olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Murad Atmaca'ya, uzmanlık eğitimim boyunca derin bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şansına sahip olduğum değerli hocam Prof. Dr. Murat Kuloğlu'na, her zaman en büyük sevgi ve desteği veren sevgili eşim ve oğluma, maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime, tezime olan katkılarından dolayı sayın Ebru Etem Önalın'a, asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma ve kliniğimiz personeline teşekkür ederim.

ÖZET

Bir çok hastalığın etiyolojisinde suçlanan triptofan hidroksilaz 1 (TPH 1) gen A218C gen polimorfizminin obsesif kompulsif bozukluk (OKB) etiyolojisinde etkili olup olmadığı konusunda sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmamızdaki amaç TPH 1 A218C gen polimorfizminin OKB etiyolojisindeki rolünü araştırmaktır.

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran, yatarak ya da ayaktan tedavi gören, çalışma ölçütlerine uyan, OKB tanılı 60 hasta ile gerçekleştirildi. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

Tedavinin başlangıcında DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği, Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu ve Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BCOS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) uygulandı. Hastalar tedavi öyküleri ve Y-BCOS puanlarına göre tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Olguların genetik incelemeleri için tüm hastalardan 3 ml venöz kan, EDTA'lı vakum tüplerine alınarak, kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu için, standart yöntemlere göre 300µl kan kullanıldı. Kan örneklerinde TPH -1 genindeki A218C polimorfizminin değerlendirilmesinde; Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizm (RFLP; restriction fragment length polymorphism) yöntemi, istatistiklerin hazırlanmasında SPSS for Windows 12.0 paket istatistik programı kullanıldı. Çalışma sonucunda, hasta ve kontrol grubu arasında TPH1 genotipleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ancak tedaviye dirençli olan hasta grubunda TPH1 genine ait A allel sıklığında, tedaviye yanıt veren hasta grubunda ise C allel sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu polimorfizimdeki allel tipi oranlarının her hasta grubunda farklı olması, özellikle tedaviye yanıtla ilişkili olabilir. Çalışmadan elde edilen verilerin doğrulanabilmesi için aynı polimorfizimlerin farklı toplumlardaki OKB'li hastalarda çalışılarak, daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: OKB, gen, polimorfizm, triptofan hidroksilaz

ABSTRACT

THE GENE POLYMORPHISM OF THE TRYPTOPHANE HYDROXYLASE IN PATIENTS WITH OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

There has been limited investigations in obsessive-compulsive disorder (OCD) on the A218C polymorphism of tryptophane hydroxylase 1 (TPH 1) gene which are blamed for a variety of diseases. The aim of our study was to examine the role of TPH 1 A218C gene polymorphism on the etiology of OCD.

The study composed of 60 patients who met study criteria and applied to Firat University School of Medicine Department of Psychiatry. In addition, 60 healthy age and sex matched healthy controls who met the study criteria. At the beginning of the study, Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), Sociodemographical and Clinical Data Form, Yale-Brown Obsession Compulsion Scale and Hamilton Depression Rating Scale were administered. The patients were divided into two groups by their treatment history and Y-BOCS; treatment-responded and refractory patients. To examine genetically, all patients were took of 3 ml venous blood into vacuum tubes with EDTA and were stored -20°C. Three hundred µl of blood was used to isolate DNA. The method of Restriction Fragment Length Polymorphism was used to evaluate A218C polymorphism of TPH-1 gene. The statistics was performed by SPSS for Windows 12.0 statistics program.

There was no difference in regard to TPH1 genotypes between groups. The frequency of A alleles and that of C alleles were statistically significant in treatment-responded and refractory patient groups, respectively. We suggest that allele diversities may be associated with treatment response in OCD. However, our findings required new investigations which consist of larger samples in different societies.

Key Words: OCD, gene, polymorphism, tryptophane hydroxylase

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar VE ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. DSM-IV- TR’ye Göre Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri	1
1.1.2. Tarihçe	3
1.1.3. Obsesyonlar	4
1.1.4. Kompulsiyonlar	6
1.1.5. OKBnin Belirti ve Bulguları	6
1.1.6. Etiyoloji	7
1.1.6.1. Biyolojik Etkenler	7
1.1.6.1.1. .Nörotransmitterler	7
1.1.6.1.2. Nöropsikolojik İşlevler	8
1.1.6.1.3. Nöroimmünoloji	9
1.1.6.1.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	9
1.1.6.1.5. Genetik	9
1.1.6.2. Psikoanalitik Teori	10
1.1.6.3. Bilişsel Model	12
1.1.7. Prognoz	13
1.1.8. Tedavi	13
1.2. OKB ve Genetik	14
1.2.1. OKB’de Epidemiyolojik Çalışmalar	16
1.2.2. Aile Çalışmaları	17
1.2.3. İkiz Çalışmaları	19
1.2.4. Evlat Edinme Çalışmaları	20
1.2.5. Segregasyon Analiz Çalışmaları	20
1.2.6. Moleküler Genetik Çalışmaları	21

1.2.6.1. Bağlantı(Linkage) Çalışmaları	21
1.2.6.2. Asosiyasyon Çalışmaları	22
1.2.6.2.1. Serotonin ile ilgili çalışmalar	23
1.2.6.2.2. DNA ve Genetik Polimorfizm	25
1.2.6.2.3. Serotoninle İlişkili Genler	27
1.2.6.2.4. Dopamin İle İlgili Çalışmalar	31
1.2.6.2.5. COMT İle İlgili Çalışmalar	32
1.2.6.2.6. MAO-A Geni İle İlgili Çalışmalar	32
1.2.6.2.7. Opiod Reseptör Geni İle İlgili Çalışmalar	33
1.2.6.2.8. Glikoprotein Geni İle İlgili Çalışmalar	33
1.2.6.2.9. Glutamat İle İlgili Çalışmalar	33
1.2.6.2.10. BDNF Geni İle İlgili Çalışmalar	34
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Hastalar	35
2.2. Kullanılan Ölçekler	36
2.2.1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) Ölçeği	36
2.2.2. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y -BOCS)	36
2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	37
2.2.4. Değerlendirme	37
2.3. Polimorfizmlerin Tayininde Kullanılan Gereçler	38
2.4. Polimorfizmlerin tayininde kullanılan kimyasallar	38
2.5. Polimorfizmlerin tayininde kullanılan çözeltiler	39
2.6. DNA İzolasyon İşlemi	39
2.6.1. Kullanılan Solüsyon ve Gereçler	39
2.6.2. İzolasyon Aşamaları	39
2.6.3. DNA Konsantrasyonu ve Saflık Derecesinin Ölçülmesi	40
2.7. PZR çalışması	41
2.8. Polimorfizmlerin belirlenmesi	41
2.8.1. Triptofan hidroksilaz 1 genindeki A218C polimorfizminin çalışılması	41
2.9. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	41

2.9.1. Kullanılan Primerler	42
2.9.2. PZR kurulması işlemi	42
2.9.3. PZR koşulları	42
2.9.4. PZR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimiyle Kesilmesi	43
2.10. Agaroze Jel Elektrophorezi	43
2.11. İstatistik Analizler	43
3. BULGULAR	44
3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler	44
3.2. Hasta ve kontrollerde TPH1 genindeki A218C polimorfizm dağılımları	46
3.3. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri	47
4. TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	52
6. EKLER	69
7. ÖZGEÇMİŞ	75

TABLÖLAR VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve Kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.	45
Tablo 2. Kontrol ve hasta grubunda TPH1 genindeki A218C gen polimorfizminin genotip ve allel dağılımları.	46
Tablo 3. Polimorfizm allel dağılımları ve hastalık tipi	46
Şekil 1. TPH1 genindeki polimorfizmi için PZR'ye yönelik agaroz jel elektroforez görüntüsü.	47

KISALTMALAR LİSTESİ

5-HIAA	: 5-hidroksi indol asetik asit
5HT	: 5 Hidroksi Triptofan
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
COMT	: Katekolamin O metil transferaz)
DAT	: Dopamin Transporter Geni
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
ICD	: International Classification of Diseases (Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması)
IQ	: İntelligence Quotient; Zeka Bölütü
MAOI	: Monoamino Oksidaz İnhibitörleri
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SCID-I	: DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis 1 Disorders)
SPECT	: Tek Foton Emisyon Tomografisi (single photon emission computed tomography;
SSRI	: Seçici Serotonin Reuptake İnhibitörleri
Y-BOCS	: Yale-Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği

1. GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) istek dışı gelen, bireyi tedirgin eden, benliğe yabancı, bilinçli çaba ile zihinden uzaklaştırılamayan yinelenen düşünce (obsesyon) ve/veya çoğu kez saplantılı düşünceyi zihinden uzaklaştırmak için yapılan irade dışı yinelenen hareketlerle (kompulsiyon) karakterize bir hastalıktır **(1)**.

Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte suçlanan en önemli faktörlerden biri genetik yatkınlıktır(2). Bu nedenle OKB’de kalıtımın rolü üzerinde uzun süreden beri durulmaktadır. Bu amaçla çok sayıda gen varyantlarının OKB ile ilişkisi araştırılmıştır. Ancak bir çok bozukluğun etiolojisinde suçlanan triptofan hidroksilaz 1 (TPH 1) A218C gen polimorfizmin OKB etiolojisinde de etkili olup olmadığı konusunda sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Kaldı ki tedaviye dirençle ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki amaç TPH 1 A218C gen polimorfizminin OKB etiolojisindeki rolünü araştırmak olacaktır.

1.1. Genel Bilgiler

OKB, DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması Ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı)’de Anksiyete Bozuklukları başlığı altında ele alınan bir hastalıktır. İstenmeden gelen, uygunsuz olarak yaşanan, belirgin anksiyete ve sıkıntıya neden olan, benliğe yabancı ve yineleyici özellikte sürekli düşünceler, dürtüler (impulsar) veya düşlemler (imajlar) olarak tanımlanan obsesyonlar ve bunlara ikincil olarak gelişen kişinin yapmaktan kendini alıkoyamadığı yineleyici davranışlar veya zihinsel eylemler olarak tanımlanan kompulsiyonlarla karakterize bir bozukluktur. OKB, kendine özgü, karışık, heterojen bir durumdur ve hastada zihinsel ve davranışsal belirtilerin aynı anda görülmesini içerir. Ortalama başlangıç 21 -30 yaş arasındadır. Erkeklerde başlangıç yaşı biraz daha erkendir. Bununla birlikte çocuklarda ve yaşlılarda da görülebilir. Olguların %72’sinde sinisi, %28’inde akut başlangıç söz konusudur. Hastaların %25-65’inde hastalık doğum, gebelik ya da aile üyelerinden birinin ölümü gibi stresli yaşam olayları ortaya çıkarıcı rol oynarlar.

1.1.1. DSM-IV- TR’ye Göre Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tanı Ölçütleri

A. Obsesyonlar ve veya kompulsiyonlar vardır: Obsesyonlar aşağıdakilerden (1), (2), (3) ve (4) ile tanımlanır:

(1) Bu bozukluk sırasında kimi zaman istenmeden gelen ve uygunsuz olarak

yaşanan ve belirgin anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler dürtüler ya da düşlemler.

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

(3). Kişi bu düşünceleri, dürtüleri ya da düşlemlerine önem vermemeye ya da baskılamaya çalışır veya başka bir düşünce ya da eylemle bunları etkisizleştirmeye çalışır.

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

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

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

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

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

C. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boş harcanmasına yol açar (günde 1 saatten daha uzun zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini ya da toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozar.

D. Başka bir Eksen I bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örneğin; bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerine düşünüp durma; hipokondriazisin olası durumunda ciddi bir hastalığı

olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilinin olması durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da majör depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine geniş getirircesine düşün me).

E. Bu bozukluk bir maddenin (örneğin; kötüye kullanılabilen bir ilaç ya da tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

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

1.1.2. Tarihçe

Sürekli el yıkanmasıyla kendini gösteren obsesif düşünce, onyedinci yüzyılda Shakespeare'in yazdığı Macbeth'de edebiyat tarihine geçmiştir. Bu oyunda, sevgilisiyle birlikte kocasını öldüren Lady Macbeth, ellerini tekrar tekrar yıkamasına rağmen ellerinin yine de kanlı olduğunu düşünmektedir. Obsesyonlar hakkındaki dini görüş zamanla ruhsal hastalıkların tanımlanması ve tedavi yöntemlerinin denenmeye başlamasıyla birlikte, tıbbın da ilgi alanına girmiştir. Obsesif ve kompulsif belirtiler psikiyatri konulu yayınlarda ilk olarak 1838 yılında Esquirol tarafından zeka düzeyi normal olan bir kimsenin iradesi dışında, bilincine çıkan ve emosyonel özellikte olmayan düşünceler” olarak tanımlanmıştır. O yıllarda bu bozukluk Fransızca kaynaklarda “şüphe hastalığı” diye anılıyordu. Obsesyon terimi ilk kez 1860'lı yıllarda Morel tarafından kullanılmış, daha sonra Carl Frederich Westphal de obsesyonun hastanın iradesi dışında ortaya çıkan düşünceler olduğunu söylemiştir. 1900'lü yılların başında Pierre Janet, obsesyonları “psikastenî” kavramı içinde değerlendirmiş, tekrar tekrar görülen hareketlerin davranışı normalleştirme teknikleriyle tedavi edildiğini bildirmiş, Freud ise hastalığın psikodinamik nedenleri üzerinde durmuştur. OKB, yapılandırılmış sınıflandırmalara 1980'de yayınlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM -III) ile girmiştir. DSM-III-R'da 1987 yılında ise günlük yaşamı kesintiye uğratan en az bir saat süren obsesyonlar ya da kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlanmıştır. OKB' de aşırı değerlendirilmiş düşünceler ilk kez Wernicke tarafından kişinin gerçek olarak hissettiği ve davranışlarını yönlendirebilen düşünceler olarak tanımlanmıştır. Bu düşünceler daha düşük şiddet ve kesinlikte olmaları ile hezeyanlardan ve saçma olarak görülmemesi ve onunla mücadele edilmemesi ile

obsesyonlardan ayrılırlar (2). OKB’de aşırı değ erlenmiş d  ş ncelerin obsesyonlardan ayrılması etyoloji ve tedavi yanıtlarının farklı olabilmesi yönüyle önemlidir (3). Eisen ve arkadaşlarının (4) yürüttüğü çalışmada, hastaların %14’ünde hezeyanlar saptanmıştır. Bu hastaların %6’sının psikotik belirtileri OKB ile ilişkili olarak bulunmuş ve hastalar az içgörülü OKB olarak tanımlanmıştır. Psikotik bulgusu olan OKB hastalarının, nonpsikotik OKB hastaları ve az içgörülü OKB hastalarına göre daha kötü prognoza sahip olduğu ileri s r lm ştır.

Önceleri nadir görülen bir hastalık olarak düşünülen OKB’nin, tanılarının sınıflandırılması, daha sonra da epidemiyolojik çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi ile birlikte, görülme sıklığına ilişkin oranlarda da artışlar olduğu gözlenmiştir. OKB’nin ömür boyunca prevalansının % 1.9 ile % 3.3 arasında olduğu bildirilmiştir (5, 6). OKB’nin erişkinlerde kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilirken, iki cinsiyet arasında bu konuda fark olmadığını bildiren araştırmacılar da vardır (7, 8). OKB’nin erken yaşlarda görüldüğü hastaların %70’nin erkek olduğu bildirilmiştir (9). Aileden gelen özelliklerle ilgili bir bozukluk kabul edilen OKB’nin öteki aile bireylerinde de görülme oranı %20 civarındadır(10). Çocuklukta veya ergenlikte ortaya çıkan OKB hastalarında kalıtsal etmenlerin daha yüksek oranda olduğu da söylenmiştir (11). OKB patofizyolojisi epeyce karmaşık olmakla birlikte, görüntüleme yöntemlerinin, genetik çalışmaların, ve nöropsikolojik testlerin sağladığı yeni bulgular ve tedavideki gelişmeler bu hastalığı anlamada en önemli ipuçlarını sağlamıştır.

1.1.3. Obsesyonlar

OKB hastalığı içerisinde çok farklı obsesyonlar ve kompulsiyonlar vardır. Bir hastada bunların sadece biri olabileceği gibi bir kaçı da aynı anda bulunabilir.

a) Bulaşma obsesyonu: Çeşitli çalışmalarda en sık karşılaşılan obsesyon çeşitidir. OKB hastalarında bulunma oranı %45-55’tir. Bu obsesyon, kişinin mikrop, pislik, kir vb. araçlarla kirleneceğine dair zorlayıcı bir inancı içerir. Bulaşma obsesyonuna sahip kişiler aşırı temizlik yapma gibi kompulsif davranışlara sahip olabileceği gibi mikrop bulaştıracak ortamlardan uza klaşma gibi kaçınma davranışları da sergileyebilirler. Bu tür obsesyonu olan kişiler anksiyete ile birlikte utanma ve tikslenme duygularını yoğun yaşarlar.

b) Kuşku obsesyonu: Kirlenmeden sonra en sık karşılaşılan obsesyon türüdür. Bu tür obsesyonlarda yapılan şeyden ya da ihmalden kişinin kendisine ya da başkalarına zarar gelme endişesi söz konusudur. Yaşanılan duygu daha çok hata ve suçluluktur. Bu obsesyonları, kontrol etme kompulsiyonları izler.

c) Saldırganlık obsesyonu: Kişinin kendine ya da başkalarına zarar verme ile ilgili düşünceleri içerir. Obsesyonlar içindeki yaygınlığı %10 -20'dir. Obsesyonlarla mücadele etmek için, bıçak, makas gibi saldırı aracı olarak kullanılabilecek eşyalardan uzak durma, yüksek yerlerden uzak durma, sevilen kişilerden uzak durma gibi kompulsif davranışlar sergilenebilir.

d) Cinsel obsesyon: OKB içindeki yaygınlığı %13-26'dır. Ayıplanacak şekilde, kendisiyle ya da başkalarına dönük cinsel içerikli obsesyonlardır. .Çoğunlukla kişinin hemcinsiyle ya da çocuklarıyla cinsel ilişki yaşamasına dönük ortaya çıkarlar. Bu tür obsesyonlara kontrol ve yıkanma kompulsiyonları eşlik eder. Utanma, suçluluk, günahkarlık gibi duygular yoğun olarak yaşanabilir.

e) Dinsel obsesyon: Dini ve ahlaki değerlere (Allah, peygamber vb.) karşı kabul edilemez olarak algılanan düşüncelere sahip olmaktır. Yaygınlığı kültüre göre değişkenlik gösterebilir. Türkiye'deki OKB hastaları arasındaki yaygınlığı %11 -42 arasında değişmektedir.

f) Simetri obsesyonu: Her şeyin düzenli, yerli yerinde vb. olması gerekliliği ile ilgili düşüncelerdir. Bu obsesyonlara düzeltme, sıraya koyma vb. kompulsif davranışlar eşlik edebilir. Bu tür obsesyonu olan kişilerin sabah hazırlığı çok uzun süreler alabilir.

g) Somatik obsesyon: Kanser gibi hayatı tehdit eden hastalıklarla aşırı düşünme şeklinde ortaya çıkar. Hasta olma korkusu yoğun yaşanılan bir duygudur. Kişiler hastalıklardan korunmak için çeşitli (tetkik yaptırmak, tansiyonu kontrol etmek vb.) yöntemlerle aşırı ilgili olabilirler.

h) Biriktirme, saklama obsesyonu : Kişinin kendisi için maddi ya da manevi değeri olmayan eşyaları saklaması ile ilgili obsesyonlardır.

i) Diğer obsesyonlar: Yukarıda sayılanların dışında bilme ve hatırlama ihtiyacı, belirli şeyleri söyleme korkusu, doğru şeyleri söylememe korkusu, bir şeyleri kaybetme korkusu, uğurlu ve uğursuz sayılar, özel anlamı olan renkler vb. obsesyonlar da vardır.

1.1.4. Kompulsiyonlar

Kompulsiyonun Türkçe karşılığı “zorlantı”dır. Zorlantı, obsesyonların verdiği rahatsızlıklarla mücadele etmek için gerçekleştirilen, yineleyici, kişinin yapmaktan kendisini alıkoyamadığı davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir. Kapının, açık unutulma ihtimaline karşın bunaltıcı derecede kontrol edilmesi, mikrop bulaşma ihtimaline karşın ellerin yıkanması, ilgili obsesif düşüncelere karşı geliştirilen kompulsif davranışlardır.

Kompulsiyonların temel amacı obsesyonların ortaya çıkardığı sıkıntıyı azaltmaktır. Ancak başlangıçta geçici bir rahatlık yaşatsalar da uzun vadede OKB hastalığının devam etmesinde en büyük etkeni oluştururlar. Kompulsiyonların bazıları gözle görülebilen davranışlar (el yıkamak gibi) bazıları da zihinde gerçekleşen davranışlardır (sayı saymak gibi). Obsesyon ve kompulsiyonlar genelde birlikte görülebildiği gibi sadece obsesyonların olduğu vakalar da vardır. OKB hastası düşüncelerinin ve davranışlarının saçma ve gereksiz olduğunu bilir; fakat bunları yapmaktan kendini alıkoyamaz. Obsesyon ve kompulsiyonlar pek çok insanın hayatında zaman zaman olabilir. Araştırmalar normal insanların yüzde sekseninin, zaman zaman OKB hastalarını rahatsız eden düşüncelere benzeyen, zorlayıcı düşüncelere kapıldıklarını göstermektedir. Bu düşünce ve davranışlar OKB’li hastalara göre daha kısa süreli, benliğe daha az yabancı, zihinden kolay atılan, belirgin sıkıntı oluşturmada ve önemli etkisizleştirme (nötralizasyon) çabası gerektirmeden yaşanır. OKB’den bahsedilebilmesi için söz konusu düşünce ve davranışların, sürekli tekrarlayıcı, kişinin günlük hayatını, sosyal yaşamını akademik ve mesleki işlevselliğini olumsuz etkileyen derecede şiddetli olmalıdır.

1.1.5. OKBnin Belirti ve Bulguları

a) Genel görünüm ve davranış: OKB’li kişiler aşırı titiz, düzenli, kontrollü ve kuralcıdır. Hastalık ilerledikçe kişinin düzeni bozabilir ve hareketlerinde bir kararsızlık söz konusu olabilir.

b) Konuşma ve ilişki kurma: Konuşma düzgün ve denetimlidir. Kelime sonlarındaki harflere baskı yapılarak konuşulur. Sözcük seçiminde dikkatli davranılır. Konuşmalarda ayrıntılara vurgu dikkat çekebilir. İlişki kurmada da titizlik, kuralcılık ve zaman zaman sıkıcı derecede saygıllık görülebilir.

c) Duygulanım: Kişi saplantı ve zorlantılarından ötürü çok büyük bir bunalı (anksiyete) yaşar. Dikkat çekici bir nokta, kişinin başından geçen olumsuz yaşantıları anlatırken duygudan yalıtılmış biçimde anlatmasıdır. Depresyonun eşlik ettiği OKB’de depresif duygular (üzüntü, ümitsizlik, çaresizlik vb.) yoğun yaşanabilir.

d) Bilişsel yetiler: OKB’li insanlar genellikle zeki ve bellekleri güçlü kişilerdir. Olayların ayrıntılarını iyi hatırlarlar. Algı ve yönelim bozukluğu olmaz. Yineleyen saplantıları nedeni ile bazen dikkatleri dağılabilir. Bazen bir şeyleri yapıp yapmama noktasında tereddütleri olsa da bu bir bellek bozukluğu göstergesi değildir.

e) Düşünce süreci ve içeriği: OKB’li kişilerin düşünceleri düzgün, eksiksiz ve ayrıntıcıdır. Düşünce içeriğinde ise obsesyonlar yer alır. Düşünce içeriğinin ayrıntılarını ise kişinin sahip olduğu obsesyonun türü belirler: kuşkuculuk, suçluluk vb. düşüncelerde ikirciklilik (tereddüt), kararsızlık çok belirgindir. Kişi çok fazla “ya öyleyse?”, “acaba mı?” vb. şeklinde düşünebilir.

f) Hareket: OKB’li kişinin hareketlerinde obsesyonların bunalımcı etkisini gidermek için zorlantılı davranışlar (kompulsiyon) görülür. Belli şeyleri yapmak ya da yapmamak, ellerini abartılı şekilde yıkamak vb. buna örnek oluşturabilir. Bu hareketler zamanla kalıplaşıp törensel bir hal (ritüel) alabilir.

g) Fizyolojik belirtiler: Kişideki fizyolojik belirtiler bunalıya özgü olarak değişebilir. Mesela ellerini ileri derecede yıkayanlarda deterjan izleri ve yaralar görülebilir.

1.1.6. Etiyoloji

1.1.6.1. Biyolojik Etkenler

1.1.6.1.1. .Nörotransmitterler

Biyokimya çalışmalarına, farmakoterapi denemelerinde SSRI’ların OKB üzerinde noradrenerjik ve dopaminerjik yoldan etki gösteren antidepresanlarla ortaya çıkmayan iyileştirici bir etki göstermesi önyak olmuştur. Bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5HIAA) beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek düzeyde bulunduğunun saptanması da serotonin hipotezini desteklemiştir (12). Klomipramin tedavisi ile BOS 5HIAA düzeyinin normale döndüğü bildirilmiştir (13). Şiddetli obsesyonları bulunan iki OKB olgusunda BOS 5HIAA düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (14). Bu sonuç pek çok çalışmada varılan uzlaşmaya ters gibi görünmektedir. Ancak, impuls kontrol bozukluklarındaki saptamalarla uyumlu olan

bu sonuç, kompulsiyonla impulsif eylem arasındaki ilintiyi göstermesi açısından anlamlı bulunmuştur. Serotonin metabolitlerinin BOS'ta artışı nedeniyle, OKB'de serotonin hiperfonksiyonu olduğu savı ortaya atılmıştır. Ancak OKB'de serotonin hiperfonksiyonu söz konusuysa serotonin düzeyini artırması gereken SSRI'lerin bu hastalıkta iyileştirici etki göstermesi beklenmemelidir. Bu konudaki hipotez, OKB'de patolojinin reseptör düzeyinde olduğu ve reseptörlerde aşırı duyarlılık bulunduğu biçimindedir. Bu hipoteze göre SSRI'lar reseptörlerde doygunluğa yol açmakta ve böylece aşırı duyarlılığı normale döndürerek etki göstermektedir. Çalışmalar, serotoninin davranış inhibisyonunda rol oynadığını düşündürmektedir.

1.1.6.1.2. Nöropsikolojik İşlevler

Nöropsikolojik işlevlere ilişkin çalışmaların çıkış noktası da OKB semptomatolojisinde baskın olan tekrarlanma davranışlarıdır. Bu görüşe göre, OKB temelde, örneğin dikkat bozuklukları gibi bir bilişsel bozukluktur ve hastalık tablosu kompensasyon amacıyla ortaya çıkmaktadır. İlgili yazında bu konuda en eski çalışmayı Flor Henry gerçekleştirmiştir. 1979'da yayınlanan çalışmada sağ hemisfer işlev bozuklukları saptanmıştır (15). Sonraki yıllarda da bu konuda fazla sayı da olmasa bile kimi araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalarda frontal lob (16; 17), kaudat çekirdek (17), ve/veya sağ hemisfer (16 -18) işlevlerinde disfonksiyondan söz edilmektedir. Ayrıca bellek bozuklukları (19) ve sözel olmayan (nonverbal) testlerde kayma (shift) bozuklukları bildirilmiştir (20). Görüldüğü gibi bu konuda halen kesin bir sonuca varılabilmiş değildir. Bu farklı sonuçlar, araştırmalardaki yöntem farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmalarda denekleri IQ (intelligence quotient; zeka bölümü) yönünden eşleme çabalarına karşın, genellikle tam bir eşlemenin yapılamadığı ve OKB'lilerin kontrollere göre belirgin şekilde düşük IQ'lu olduğu görülmektedir (15, 17). Bu durumda bilişsel işlevlerdeki farkın IQ'ya mı yoksa hastalığa mı bağlı olduğu anlaşılamamaktadır. Çünkü çalışmaların çok sayıda ölçüm içermesine karşın, tip I hatayı (gerçekte anlamlı bir fark olmadığı halde, anlamlı farklılık olduğu sonucuna ulaşma) önlemek üzere çok değişkenli analiz ya da başka yöntemler kullanılmamıştır. Belirgin depresyonu olan hastaların çalışmaya alınması (18), bilişsel kusurların hangi hastalıktan kaynaklandığının belirlenmesini güçleştirmektedir. Başka çalışmalarda izole semptomların ele alınması yine bilişsel kusurlara ilişkin sonuçların bütün OKB'lilere genelleştirilebilirliği konusunda kuşku

uyandırmaktadır.

Nörolojik “yumuşak bulgu”larla (soft signs) ilgili çalışmalarda OKB’nin bir alt grubunda ince-motor koordinasyon, istemsiz hareketler ve vizüospasyal asosiyasyon alanlarında defisitleri kaplayan hafif nörolojik işlev bozukluğu saptanmıştır (21). Bu belirtilerin farmakoterapiye kötü yanıt habercisi olduğu belirtilmektedir.

1.1.6.1.3. Nöroimmünoloji

Özellikle çocukluk çağı OKB’de otoimmünitenin rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotez Sydenham Koresi vakalarının önemli bir kısmında OKB tesbit edilmesinden kaynaklanmıştır. Sydenham Koresinde de A grubu Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonundan sonra merkezi sinir sistemindeki nöronlara karşı gelişen otoimmün bir yanıt söz konusudur. Sydenham Koresi, OKB ve tiklerden oluşan nöropsikiyatrik patoloji ile beraber giden bir hastalık grubu ‘PANDAS’ olarak tanımlanmıştır.

1.1.6.1.4. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda, OKB’de bazal ganglionlar ve frontal korteksin tutulduğu öne sürülmektedir (22). Statik görüntüleme yöntemleriyle değişken sonuçlar alınmıştır: Kimi çalışmalarda bazal ganglionlarda yapısal bozukluklar olduğu saptanmıştır (23). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyon tomografisi (single photon emission computed tomography; SPECT) incelemelerinde beynin orbital frontal korteks ve/veya bazal ganglionlarda glikoz metabolizmasında ve kan akımında bozukluklar saptanmıştır (24, 25). İlaç tedavisiyle OKB semptomatolojisinin düzelmesine paralel olarak, frontal korteks ve nücleus caudatus metabolizmasında da düzelme görülmüştür (26). Sonuç olarak şuan ki verilerle bazal ganglionlar ve frontal kortekste şu ya da bu biçimde bir işlev bozukluğu olduğu söylenebilir.

1.1.6.1.5. Genetik

Geçen on yılda araştırmacıların artmış ilgisine karşın, OKB’nin patogenezi ile ilişkin olası genetik bulgular halen yetersizdir. Bulgular çoğunlukla ikiz ve aile çalışmalarından gelmektedir. Ağır OKB’ye sahip çocuk ve ergenlerin %25 –30’da aile öyküsü bulunmaktadır (27). OKB ve obsesif kompulsif kişilik, OKB’li hastaların birinci dereceden akrabalarında sırasıyla %5 ve %11 oranında

gözlenmektedir (28). Bu oranlar genel populasyonda gözlenen değerlerden daha yüksektir. Saptanan OKB hastalarının birinci dereceden akrabalarında, OKB görülme oranı (%10.3- %11.7), kontrollerin birinci dereceden akrabalarında OKB görülme oranından (%1.9- %2.7) anlamlı olarak daha yüksektir (11). İkiz çalışmaları da genetik faktörlerin OKB'nin ortaya çıkışında önemli rolü olduğunu göstermektedir. 1936–1990 yılları arasında yapılan 14 çalışmadan elde edilen 80 monozigot (MZ) ve 29 dizigot (DZ) ikize ait verilerden, OKB'nin MZ için konkordans oranının %67.5, DZ içinse %31 olduğu bulunmuştur (29). Tahmini kalıtsallık, obsesyon için %26, kompulsiyon için %26 bulunmuştur (11). Aday genler, OKB fizyopatolojisinde birlikte rol oynayan transmitterler olan serotonin ve dopamin sistemleriyle ilişkili olanlardır (30). OKB'nin serotonin hipotezi 5-HT agonisti olan m-clorophenylpiperazinenin (m-CPP) OKB belirti şiddetinde alevlenmelere yol açtığı gözlemlendiği farmakolojik çalışmalara dayanmaktadır (31). OKB'deki serotonerjik disfonksiyon, hastalığın tedavisinde terapötik etkinlikleri iyi anlaşılmış olan antidepresanların etkin serotonin geri alım inhibitörleri olduğu gerçeğine dayanmaktadır (32). OKB ile 5HT1D (31) ve 5HT2A (33) reseptör alt tiplerini, 5HT taşıyıcısını (34) veya MAO-A'yı (35) kodlayan gen polimorfizmleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Dopamin sistemi OKB etyolojisinde rol oynamaktadır (36-38). Bu bulgu, OKB'nin tikle veya tikle birlikte olmayan formlarında serotonin geri alım inhibitörlerine dirençli çalışmalardan elde edilmiştir (32, 39). Dopamin sisteminde beş çeşit reseptör bulunmaktadır (D1-D5). D4 reseptörünü kodlayan gendeki polimorfizmle, OKB arasında ilişki saptanmıştır (40). Fakat OKB ile D2 ve D3 reseptörleri arasında önemli bir bağlantı bulunmamıştır (41). COMT (katekolamin O metil transferaz), dolaşımdaki katekolaminleri (dopamin dahil) sonlandıran bir enzimdir. COMT geninin sık rastlanılan bir aleli, enzim aktivitesini azaltmakta olup; OKB gelişimindeki yüksek riskle ilişkilidir. COMT geninin homozigot olma eğilimiyle, OKB gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (42).

1.1.6.2. Psikoanalitik Teori

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Freud, OKB hakkında ilk bilimsel hipotezleri ortaya atan kişi olmuştur. Obsesyon ve kompulsiyon, Freud'dan çok önceleri ayrı bir nozografik kategori olmaktan çok, mental dejenerasyon veya Janet'in öne sürdüğü gibi psişik zayıflıkla açıklanmıştır (43). Freud'a göre bu

hastalık nevrozların prototipi olarak, psikanalizin en ilgi çekici ve verimli alanlarından biridir. Freud, obsesyonel nevroz üzerine 14 eser yayınlamıştır (Bu konuda, diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında daha fazla eser yayınladığı görülür) . Freud obsesif kompulsif davranışları şöyle tanımlamıştır: “Hastanın zihni gerçekte kendisini hiç ilgilendirmeyen düşüncelerle doludur ve kendisine yabancı gelen dürtüler hissetmektedir; arada bir karşı duramadığı eylemlere geçmek zorunda kalır. Zihnine takılan bu düşünceler (obsesyonlar) hasta için hiçbir anlam taşımadığı gibi, çoğu kez kendisine de saçma gelir. Bu düşünceler, aslında hiçbir zaman eyleme dönüşmezse de hastanın, bu düşünceleri anımsatan durumlardan sürekli kaçmasına neden olurlar. Hastanın kendi istemi dışında yaptığı davranışlar, günlük yaşamın olağan etkinlikleri olan yıkanma gibi eylemlerin abartılmış ve törensel biçimlerinden öteye gitmez; ne var ki, obsesif eylem veya kompulsiyon denilen bu zararsız davranışlar kişinin istemi dışında yapılırlar“ (44, 45). Görüldüğü gibi, Freud’un obsesyon ve kompulsiyonlarla ilgili tanımları oldukça açıklayıcıdır ve bugünkü bilgilerimizle örtüşmektedir. Freud, obsesyonel nevrozun özgün bir bozukluk olduğunu, farklı gözlemlerini bir araya getirerek öne sürmüştür: Anal döneme saplanma ve gerileme görülmesi; yer değiştirme, yalıtma, yapma -bozma gibi bu bozukluğa özgü savunma mekanizmaları ve ego ile sadistik süperegö arasındaki sadomazoşistik ilişki gibi. Obsesyonel nevroz histeriye benzer şekilde ödipal is tekler sonucunda ortaya çıkar. Obsesif kompulsif hastanın, ödipal dönemin çatışmaları ile başedemediği, anksiyete duyduğu ve daha önceki bir psikoseksüel gelişim dönemine (anal sadistik döneme) gerilediği kabul edilir (46). Gerileme zorlanma durumlarında, ruhsal gelişimin vardığı noktadan daha önceki dönemlere geri dönülmesidir (43). Freud, başlıca anal karakter özellikleri olarak; düzenlilik, tutumluluk ve inatçılığı tanımlamıştır (47). Freud’a göre, anal karakter özellikleri obsesyonel nevrozda belirginleşirler. Abraham, anal karakter özelliklerinin çerçevesini genişletmiştir. Abraham, ayrıca, libidonun anal yapılanmasının hem obsesyonel nevrozun hem de anal kişiliğin altında yattığını; bu iki bozukluğu ayıranın, anal kişilikte bastırmanın başarısızlığı ve bastırılanın geri dönüşünün olmaması olduğunu belirtmiştir (48). OKB gelişiminde tuvalet eğitiminin önemli rolü olduğu inancı da zaman içinde sorgulanmaya ve kabul görmemeye başlamıştır (49). Obsesif kompulsif kişi, anal erotik ve saldırgan dürtülerini yalıtma, karşıt tepki oluşturma ve yapma-bozma

savunma düzeneklerinin yardımı ile bilinç dışında tutmaya çalışır. Freud, karşıt tepki oluşturma, yalıtma ve yapma-bozmayı obsesyonel nevrozun tipik savunmaları olarak tanımlamıştır (49). Freud'dan sonraki dönemde, OKB ile ilgili çalışmalar, onun görüşlerinin bir miktar genişletilmesinden öteye gitmemiştir. Anna Freud, karşıt tepki oluşturma benzeri özgül savunmaların, bu hastalığı, tekrarlayıcı davranışlar görülen diğer bozukluklardan ayırdığını savunur. Anna Freud ayrıca nesne ilişkilerindeki başarısızlık ile anal özelliklerin artışı arasında bir ilişki olduğu görüşünü ortaya koymuştur (50). Klein obsesyonları, içsel iyi nesnenin tahribi arzusuna karşı kullanılan savunmalar olarak görür. Çocuk sevdiği nesneyi tahrip ettiğinden korkmakta ve onu geri dönüşümsüz onarımı mümkün olmayan şekilde tahrip etmemek için kontrol etmektedir. Klein'a göre obsesif semptomatoloji bir tamir gayretidir (51). Mallinger ve Salzman, obsesiflerin yaşamlarının her alanında kontrol ihtiyacının hâkim olduğunu vurgulamışlardır. Obsesif kontrol çabasının altında güçsüzlük korkularının yattığını savunmuştur (52). Salzman, OKB'nin dinamiğinde öfkeden ziyade utanç, onur kaybı, zayıflık ve yetersizlik duygularının ortaya çıkışını önleme çabasının olduğunu öne sürmüştür (53). Leib, OKB hastalarının analizinde anne-çocuk ilişkisinin incelenmesinin çok önemli olduğunu ve bu hastaların çoğunda despot ve aşırı koruyucu olarak içselleştirilmiş anne tasarımları ile kurulan ilişkinin hastalığın gelişiminde rol oynadığını tespit etmiştir (54, 55).

1.1.6.3. Bilişsel Model

Bilişsel-davranışçı teoriye göre, OKB'de sık rastlanılan bilişsel çarpıtmalar, şu şekilde özetlenebilir:

A. Hep veya hiç biçiminde düşünme: “Tamamen güvende değilsem, hala tehlikede sayılırım”, “yakınlarımı tehlikeden tam olarak koruyamazsam, onların zarar görmesine neden olurum” gibi.

B. Aşırı kontrol ve mükemmeliyetçilik: “Kişi düşünceleri üzerinde tam bir kontrol sağlayabilmelidir”, “yakınlarımı en iyi şekilde koruyamazsam, bu benim hatam olur ve bu yüzden cezalandırılmam gerekir” gibi.

C. “Ya şöyle olursa” biçiminde düşünme: “Yıllar içinde AIDS olursam”, “ya yanlış yaparsam”, “ya onun zarar görmesinden ben sorumluyum” gibi.

D. Büyüsel düşünce: “Bir şeyi düşünmek, onun oluşumuna s ebep olmaya yol açar” gibi.

E. Düşünce ile eylemin kaynaşması: “Bir şeyi düşünmekle onu yapmak aynıdır”, “eşimi düşüncelerde aldatmakla, onu gerçekte aldatmak aynı şeydir” gibi.

F. Düşüncelere aşırı değer verme: “Kötü veya çılgınca bir düşünce aklıma geliyorsa, bu kötü ve çılgın olduğumun göstergesidir”, “düşüncelerim bana gerçek kişiliğimin nasıl olduğunu gösterir” gibi.

G. Belirsizliğe tahammülsüzlük: “Her şeyden %100 emin olmalıyım, emin olmadığım takdirde, belirsizliğin oluşturduğu sıkıntıya dayanamam” gibi.

H. Felaketleştirme; “Ağzımdaki yara ve halsizliğim kesin olarak AIDS olduğumu gösteriyor” gibi.

İ. Aşırı sorumluluk: “Zararı önleyememek, zarara neden olmakla aynıdır” gibi.

J. Kötümser yönde yanlılık: “Kötü bir şey olacaksa, bunun bana veya yakınlarıma olma riski diğerlerine olmasından çok daha fazla” gibi.

1.1.7. Prognoz

Yapılan bazı çalışmalarda hastaların %20 -30’unda belirgin bir düzelme, %40 -50’sinde orta derecede bir düzelme, %20 -40’ında da aynı kalma ya da kötüleşme bildirilmektedir. OKB’de kötü sonlanışın belirtileri arasında hastalığın erken başlaması, hastalığın şiddetli başlaması, evli olmama, hastalığın uzun ve süregelen olması, büyüsel düşüncenin, sanrıların, kişilik bozukluklarının olması, bipolar bozukluğun ve yeme bozukluğunun eşlik etmesi, kötü sosyal uyum, sosyal becerilerin yetersiz olması, ailede OKB hastalığının ve depresyonun olması sayılabilir. Hastalığın iyi sonlanışının göstergeleri arasında iyi sosyal ve mesleki uyum, ortaya çıkartıcı bir olayın olması ve belirtilerin epizodik s eyri sayılabilir.

1.1.8. Tedavi

Geçmişteki psikodinamik psikoterapi ve farmakoterapideki başarısızlık OKB’a daha fazla eğilmek gerektiği ve OKB’nin tedaviye oldukça dirençli olduğu gerçeğini ortaya koymuştur. Son zamanlarda etkili psikolojik ve farmakolojik tedavi metotları tesbit edilmiştir. Serotonin geri alım inhibitörlerinin tedavide etkili oldukları ve daha az yan etkiye sahip oldukları bulunmuştur. Trisiklik antidepressan olan klomipramin, OKB’deki semptomların düzelmesinde etkili bulunan ilk ilaçtır .

Fakat diğ er trisiklikler gibi yan etkiye sahiptir. Depresyonda kullanılan dozlardan daha y uksek dozlar her iki ilaç için de gerekmektedir. Bu y uzden yan etkiler daha sık karşımıza çıkar. Tedavi bırakıldığında semptomların geri geleceği unutulmamalıdır. Bu y uzden uzun s ureli ve ek olarak nonfarmakolojik destek gerekmektedir. OKB tedavisindeki psikolojik metotlar hastanın korktuğu obje veya d üş nceye y onelik davranış tedavisini içerir. Hastalar gittikçe artan şekilde kaçındıkları şeyle (kirlilik) uyarılırlar ve endişe azaltıcı davranışlarda bulunmaları engellenir. Karşılaşma teknikleri hem hasta hemde aile için zordur. Diğ er psikoterapetik yaklaşımların tersine davranış tedavisi, OKB tedavisinde daha etkili görülmüştür. Davranış tedavisi, OKB'yi %80-90 oranında d zelittiği bilinmektedir. Hafif vakalarda tek başına davranış tedavisi denenebilir Ciddi OKB'de her iki tedavinin kombinasyonu sonucu daha iyi cevap alınmaktadır.

1.2. OKB ve Genetik

Heterojen bir hastalık olan obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) etyo lojisini belirlemeye y onelik çalışmalar, genetik araştırmaların gelişmesine paralel olarak hız kazanmış ve OKB'nin nedenlerinin anlaşılmasında yeni yaklaşımlar getirmiştir. Ayrıca OKB'nin ailesel y ukl l ğ  olan bir hastalık olduğunun dikkati çekmesi ve OKB ile Tourette Bozukluğu, Kronik Motor Tik gibi genetik y on  ağır basan hastalıklar ile ilişkili olduğunun gösterilmesi (56), OKB spektrum bozukluklarının tanınması, OKB ile serotonin arasındaki ilişkinin anlaşılması, OKB de gösterilebilir beyin metabolizma değişikliklerinin olması ve OKB tanı  l   terlerinin DSM ile daha objektif hale gelmesi genetik çalışmalara prestij getirmiş ve araştırmacıları bu konuya y oneltmiştir. Ancak ne yazık ki OKB'nin kalıtsallığını araştıran çalışmalar sonuçsuz kalmıştır (57). Modern aile çalışmaların tamamı olmasa da birçoğu jenerasyonlar arasında hastalığın geçişine yatkınlık oluşturacak genetik kanıtlar ortaya çıkarmaktadır. Bununla birlikte hastalığın genetik geçişi kesin olarak tanımlanmamıştır ve sistematik geniş ikiz çalışma ları da yoktur. Yakın zamanda yapılan beyin görüntüleme ve tedavi çalışmaları, bazı hastalarda özgün otoimmün, reseptör veya nöroanatomik anormalliklerin olabileceğini göstermektedir. OKB'de genetik geçiş önemli olmakla birlikte tek belirleyici değildir. H astalığın gelişimi aşağıdaki şekilde tanımlanmaya çalışılmıştır (58).

OKB de genetik araştırmalar şu çalışmalara dayanır

1-Epidemiyolojik alışmalar

2-Aile alışmaları

3-İkiz alışmaları

4-Evlat edinme alışmaları

5-Kalıtım modeli çalışmaları (segragasyon analiz alışmaları)

6-Moleküler genetik alışmaları (Linkaj analiz çalışmaları ve asosiyasyon alışmaları)

7-Hayvan alışmaları

Epidemiyolojik zellikleri değerlendirildiğinde; ırk, sosyoekonomik durum, eğitim düzeyi, din, fiziksel sağlık durumu gibi bi leşenler ile OKB arasında bir ilişki kurulamamıştır. (63). Korno ve Golding'in Amerikanın beş eyaletinde 18500 kişi üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastalığın genç nüfusta, boşanmışlarda ve ayrı yaşayanlarda, işsizlerde daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (6). Semptomlar yaşa bağlı değildir, ocuk ve ergenler yetişkinler ile çok benzer semptomlar gösterirler. Karşıt kültürler arasında da semptomlar benzerdir. Meksika halkında OKB'nin başlangıç yaşını, cinsiyet dağılımını ve şiddetini değerlendirilen bir çalışmada, psikiyatrik hasta populasyonu içinde OKB oranını 51 aylık zaman diliminde %2.3 olarak bulunmuş ve erkeklerde daha erken yaşta başladığını, ortalama başlangıç yaşının 22.6 ± 9.1 olduğunu belirtmişler, saldırganlık obsesyonunun ileri yaşta, simetrik obsesyonunun erken yaş ile ilgisine dikkat çekmişlerdir (64). Başlangıç yaşı olarak ortalama 21-25 yaş verilmektedir. Çocukluk ağında başlangıç %20, ergenlikte başlangıç %30'dur. Olguların % 50'si 15 yaşından önce, %70'i 20 yaşından önce başlamaktadır. Erkeklerde biraz daha erken yaşlarda başladığına dair kanıtlar vardır. Ani başlangıç nadirdir, yavaş olarak olumsuz yaşam olaylarından bağımsız hastalık gelişir, kafa travması ile ilişkisi ileri sürülmüştür (63). Hastalığın gidişi kronik ve inişli çıkışlıdır. 1 yıl sonra tedavi ile iyileşme oranları % 60 -70 civarındadır. OKB de komorbidite oranları yüksektir, diğer bir çok psikiyatrik tanı ile beraber görülme durumuna klinik ortamda sık rastlanır. Fobi ile %46, M. Depresyon ile %31, Panik ile %13, şizofreni ile %12, şizofreniform Boz. ile %1.3, Alkol kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile % 24, diğer madde ve ilaç bağımlılığı ile %17 olarak bildirilmiştir

yine aynı araştırmada bu hastalarda yüksek oranda evlilik uyumsuzluğu, ortalamanın üzerinde IQ değerleri bildirilmiştir (6). Çocuklarda ve ergenlerde yapılan başka bir çalışmada anksiyete bozuklukları %35, duygulanım bozuklukları %25, bulumia %15, obsesif kompulsif kişilik bozukluğu %15, ayrıca dövüş, çalma, yalan söyleme gibi davranış bozukluklarının bekleneni n üzerinde olduğu, ergenlerde antisosyal kişilik özelliklerinin ve intihar davranışının şaşırtıcı oranda yüksek görüldüğü tespit edilmiştir (63). OKB hastalarında Tourette Bozukluğunun yaşam boyu prevalansı %10-15, Tourette Bozukluğunda OKB prevalansı ise % 40-50 oranındadır (65). OKB olan hastaların ana babalarında Major Depresyon başta olmak üzere, obsesif durumlar ve alkol bağımlılığı en sık görülen hastalıklar olarak tanımlanmıştır (28).

OKB’de kalıtımın rolü üzerinde uzun süreden beri durulmaktadır (59, 60). OKB’nin kalıtım özelliğine ilişkin ilk bulgular aile ve ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Segregasyon analizleri ise OKB kalıtımında majör bir gen bölgesinin sorumlu olabileceğine ilişkin bilgiler sağlamıştır. Yayımlanmış bulunan tek bağlantı çalışmasında 9p kromozom üzerinde çok noktalı bir bağlantı bulunduğu bildirilmiştir. Son dönemde ise genetik çalışmalar OKB etiyolojisinde rolü olduğu düşünülen bazı aday genler üzerinde yoğunlaşmış, özellikle serotonerjik ve dopaminerjik sisteme ilişkin genler üzerinde yapılan çalışmalar bu sistemlere ilişkin önceki klinik bulguları destekleyen sonuçlar sağlamıştır. Ayrıca, opioid, glutamaterjik ve immun sistemlere ilişkin genler ile nörogelişimsel genlere ilişkin ilk çalışma sonuçları gelecekteki çalışmalar açısından araştırmacılara umut veren genler olarak belirlenmiştir.

1.2.1. OKB’de Epidemiyolojik Çalışmalar

Kronikleşme olasılığı oldukça yüksek olan, birçok olguda alevlenmeler ile giden ve epizodik bir prognoz gösteren OKB, ortaya koduğu işlev bozukluğu ve yaşam kalitesinde düşme meydana getirmesi nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya üzerinde en fazla işlev kaybı yaratan ilk 10 tıbbi durum arasında kabul edilmiştir (61). OKB’nin genel nüfus içinde yaşam boyu prevalansı çeşitli toplumlarda %1.1-3.3 arasında verilmektedir (62). Kadınlarda biraz daha fazla görüldüğü bildirilmekle birlikte erkekte ve kadında eşit olarak görülen kronik gidişli ve kişinin işlevselliğini etkileyen bir bozukluktur (6). Klinik ortamında eskiden sanıldığıının aksine daha fazla görüldüğü bildirilmekte özellikle de hafif klinik

şekillerinin daha yaygın olduğu görüşü hakim olmaktadır. Sosyodemografik OK spektrum bozukluğu olarak şu hastalıklar tanımlanmıştır: Tourette Bozukluğu , anoreksiya nervoza, trikotillomani, beden dismorfik bozukluğu, depersonalizasyon bozukluğu, patolojik kumar oynama, cinsel obsesyonlar, obsesif kompulsif kişilik bozukluğu ve subklinik durumlar (66). OKB'nin, Sydenhan Koresi, post ensefalitik Parkinson hastalığı, Huntington koresi gibi bazal gangliyon hastalıklarına eşlik ettiği veya bazal gangliyon patolojileri olabileceği bildirilmiş ayrıca Tourette sendromu ve OKB'nin aynı hastalığın farklı manifestasyonları olabileceği belirtilmiştir (65, 67). Bu durum OKB'nin organik temelli ve böylelikle genetik y önünün olduğunun ya da olması gerektiğinin göstergesi olarak kabul edilebilir. Epidemiyolojik çalışmalar ile hala bir çok soru yanıt beklemektedir. DIS (Diaognostic Interview Schedule) veya SPIKE (Structured psychopathological interview and rating of Social Consequences of Psychic Disturbances for Epidemiology) gibi katı tanı özellikleri içermeyen görüşme tekniklerinin kullanılması daha yüksek prevalans oranlarının görülmesine yol açmıştır (63). Ayrıca subklinik durumlar geçerliliği olan durumlardır ancak t anı ölçütleri bu durumları belirlemede yetersiz kalmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar metodolojik nedenler ile farklı sonuçlar göstermektedir. OKB'nin ve spektrum bozukluklarının tanısı için objektif ölçütlerin olması gerekmektedir.

1.2.2. Aile Çalışmaları

OKB'de ailesel geçiş 1930'lardan bu yana araştırılan bir konudur (11). Ancak 90'lı yıllardan önce yapılan aile çalışmaları tanı ölçütlerinin yetersizliği, aile üyeleri ile direk görüşülmemesi, kontrol gruplarının olmaması , metodolojik sorunlar nedeniyle probantların birinci derece yakınlarında daha fazla OKB görüldüğünü bildirmektedir ve güvenilirliği zayıftır (62,68).

Aile çalışmaları gözden geçirildiğinde özellikle erken başlangıçlı ve tik bozukluğunun eşlik ettiği OKB olgularında genetik geçişi destekleyen sonuçlar elde edildiği (56, 69); buna karşın ailesel geçişi göstermeyen çalışma sonuçlarının da (70, 71) bildirildiği görülmektedir. Aile çalışmalarının birbirine zıt sonuçlar vermesinin bir nedeni farklı metodolojik yöntemlerin kullanılması gibi baş ka bir nedeni de ebeveynleri OKB olan hastaların hastalığı tanıdıkları ve farkındalıklarının yüksek olduğu, böylelikle bu hastalarda hekime başvurunun yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir. OKB'nin başlangıç yaşı ile ailesel geçiş arasında ilişki vardır.

Onsekiz yaşından sonra başlayan OKB ailesel geçiş göstermemektedir. Swedo ve arkadaşları (72) ile Lenane ve arkadaşları (27) OKB'li çocuk ve ergenlerin birinci derece akrabalarında %20-25 gibi yüksek oranda OKB belirlemişlerdir. Lenane ve ark. OKB'li ergen ve çocukların birinci derecede akrabaları arasında psikiyatrik bozuklukları araştırdıklarında; OKB'li probantların %30'unun birinci derecede akrabasında OKB bulmuşlardır ki bu oran normal popülasyondaki OKB oranlarından çok yüksektir. Ayrıca diğer psikiyatrik bozukluklarında OKB'li hastaların yakınlarında yüksek oranlarda görüldüğü belirtilmiştir (27). Yine aynı çalışmada OKB'li hastaların babalarında %25, annelerinde %9 OKB sıklığı toplam olarak da %17 OKB sıklığı bildirilmiştir. Genetik geçişin çocukluk çağı başlangıçlı OKB için daha yüksek oranlarda olduğu yorumu yapılmıştır (27). 1987 ile 1995 yılları arasında yapılan 10 çalışmada OKB'li hastaların birinci derecede yakınlarında OKB ve obsesif kompulsif semptomlar bulunma oranları %0.7 ile %10.3, ana baba larında ise %3.4 ile %30 olarak bulunmuştur (62). Bellodi ve arkadaşları 92 OKB'li hastanın aileleri üzerinde yaptıkları çalışmada, ailelerdeki OKB morbidite oranını %3.4 bulurken; 14 yaş altındaki OKB grubunda ailesel morbidite oranını %8.8 olarak belirle mişlerdir (73). Pauls ve arkadaşlarının yaptıkları bir aile çalışmasında ise 100 OKB ve 100 kontrol ailesi incelenmiş, OKB'li grubun birinci derece akrabalarında %18.2 oranında OKB saptandığı bildirilmiştir (11). Nestdat ve arkadaşlarının yayınladıkları daha yeni bir çalışmada ise OKB olgularının birinci derecede akrabalarında OKB tanısı kontrol yakınlarına göre yaklaşık beş kat fazla bulunmuştur (sırasıyla %11.7 ve %2.7). Yazarlar obsesyonların kompulsiyonlara göre daha yüksek ailesel geçiş özelliği gösterdiğini; ayrıca erken başlangıçlı OKB alt grubunda ailesel geçiş özelliğinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (61). OKB görülme oranları ve subklinik durumlar, OKB olan probantların birinci derece yakınlarında kontrol grubuna göre yüksek oranda görülmektedir. OKB hastalarının yakınlarında kronik tik oranları da yüksektir. Bazı olgular aileseldir ve tik bozukluğu ile ilişkisi vardır bazılarının ise tik bozukluğu ile ilişkisi yoktur, diğer olguların ise ne tik ve ne de OKB ile ilişkisi vardır (62). Mc Keon ve Murray yapmış oldukları çalışmada OKB'li hastaların ailelerinde kontrol grubuna oranla mental hastalıkların özellikle de depresyon ve nörotik bozuklukların yaşam boyu prevalansını anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Ancak OKB'li hastaların birinci derece yakınları ile kontrol grubu

arasında OKB tanısı açısından fark bulamamışlardır (74). Bu heterojenite bazı olguların kalıtsal bazılarının da kalıtsal olmadığını göstermektedir. Kalıtsallığın hastalığın başlangıç yaşı ile, nörolojik semptomların varlığı ile bozukluktaki semptom özellikleri ile ilintili olduğu görüşü ileri sürülmüştür (2). Meksika’da yapılan bir aile çalışmasında OKB olgularının 1/3’ünde aile öyküsü pozitif bulunmuş ayrıca komorbitide olarak obsesif kompulsif kişilik bozukluğu, depresyon, cinsel kötüye kullanım, intihar yüksek oranlarda tespit edilmiştir (75). Tüm çelişkili yayınlara rağmen OKB olan hastaların yakınlarında OKB’nin yaşam boyu prevalansı ve subklinik durumlar anlamlı oranlarda daha yüksektir. Bu oranlar OKB yakınlarında %10.9-%7.9 iken normal popülasyonda %1.9-%2 değerlerindedir (71). Aile ve ikiz çalışmaları OKB etiolojisinde en azından belirli alt gruplarda kalıtımla geçebilen bir özellik olduğunu göstermektedir. Simetri ve düzen obsesyonlarının OKB’nin genetik olarak geçiş gösteren alt tipleri olabileceği ileri sürülmüştür (76). Ancak şimdiye kadar elde edilen sonuçlar yalnızca genetik geçişin olabileceğini göstermekte, fakat bu genetik özelliğin ne olduğu, geçişte major bir gen etkisinin olup olmadığı konusunda tanımlama ya pmaya yetmemektedir (77).

1.2.3. İkiz Çalışmaları

OKB’de sınırlı sayıda ikiz çalışması vardır. İkiz çalışmalarının önemi tek ve çift yumurta ikizleri arasında eş hastalanma oranlarının farklı olması ile ortaya çıkar. Tek yumurta ikizleri genetik yapıları itibarı ile özdeşirler. Çift yumurta ikizleri ise kardeşlerde olduğu gibi genetik yapıları birbirine benzerdir. Eğer çift ve tek yumurta ikizlerinin çevrelerinin benzer olduğunu varsayarsak, tek yumurta ikizlerinde daha yüksek eş hastalanma oranlarının bulunması halinde hastalığın genetik geçişinin olduğunun göstergesi olarak kabul edebiliriz (62).

İkiz gruplarında yapılan araştırmalarda monozigot ikizlerde OKB için eş - hastalanma (konkordans) oranı dizigot ikizlere göre oldukça yüksek bulunmuştur (78, 79). Bir çalışmada tek yumurta ikizleri arasında OKB’nin eş hastalanma oranı %63 olarak verilmiş, ancak çift yumurta ikizleri ile karşılaştırma olmaması zayıf yönü olarak değerlendirilmiştir (71). Onbeş çift yumurta 15 tek yumurta ikizi ile yapılan başka bir çalışmada, çift ve tek yumurta ikizleri arasında OKB tanısı açısından fark bulunamamış ancak subklinik olgularda tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranları %87, çift yumurta ikizlerinde %47 olarak bulunmuştur. Ancak

subklinik OKB tanısı kesin ve iyi tanımlanmış bir bozukluk değildir (71). Jonnal ve arkadaşları en uygun kalıtım modelinin obsesyonlar için %33, kompulsiyonlar için %26 oranında kalıtılabilirlik öngördüğünü bildirmişlerdir (80). Andrews ve arkadaşları ise OKB için %26'luk kalıtım oranı saptamışlardır, genetik özelliklerin özgül bir bozukluğa neden olmaktan çok yatkınlaştırıcı bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (81). Öte yandan Torgersen üç monozigot ve 9 dizigot ikiz üzerinde yürüttüğü araştırmasında çiftlerden hiçbirinde eş-hastalanma belirlemediğini bildirmiştir (82). Clifft ve arkadaşları 419 ikiz üzerinde yaptıkları çalışmada obsesyonel semptomların kalıtsal yüklülüğünü %47 olarak bulmuşlardır, ancak tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine oranla daha fazla hastalandığına dair kanıt gösterememişlerdir. Tek yumurta ikizleri arasında eş hastalanma oranı nörotisizm açısından çift yumurta ikizlerine oranla daha yüksektir. Genetik kontrolün nörotisizm üzerinde olduğu düşünülmektedir (62, 68, 82). Cavallini ve Bellodi ise monozigot ikizlerde bulunan yüksek eş-hastalanma oranının OKB'de genetik temel varsayımını desteklediğini ancak teorik olarak monozigot örnekleme eş-hastalanma oranının %100 olması beklendiğini belirtmişlerdir (77). Bazı çalışmalar OKB'de kalıtsal faktörlerin varlığını desteklerken bazıları desteklememektedir. Tek yumurta ikizlerinde %100 eş hastalanma olmadığı için OKB'nin fenotipik ekspresyonunda çevresel faktörlerinde rol oynadığı görüşü de dışlanmamaktadır.

1.2.4. Evlat Edinme Çalışmaları

OKB'de yapılmış evlat edinme çalışması bulunmamaktadır.

1.2.5. Segregasyon Analiz Çalışmaları

Segregasyon analiz çalışmaları hastalıklara yatkınlığı oluşturan olası monogenetik veya Mendeliyan mekanizmaların doğasını araştırır. OKB'de yapılan segregasyon analiz çalışmaları otozomal dominant ve resesif modeller arasındaki ayırımı yapamamıştır ancak istatistik olarak azalmış penetrans ile dominant model olma olasılığı daha kuvvetlidir (83). Bununla birlikte otozomal dominant modele ek olarak diğer major lokus çözümleri de dışlanmamaktadır. OKB'nin prezantasyonunda görece olarak kalıtım modeli basit genetik modele ve bazı genlerin major etkisi hipotezine dayandırıldığı belirtilmektedir (49). Tourette sendromu hastalarında ve ailelerinde yüksek oranda OKB görülmesi, OKB'nin bazı formlarının ortaya çıkmasında genetik faktörlerin etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Tourette Bozukluğu olan probantlarda yapılan segregasyon analiz çalışmaları OKB'nin ve Kronik Motor Tiklerin benzer spektrumda olduğunu göstermektedir (62, 65). OKB, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor Tik aynı otozomal dominant genin farklı fenotipik ekspresyonu ile gelişen hastalıklardır (84). . Nicolini ve arkadaşları ise OKB ve Tourette sendromlu 24 hasta üzerinde yaptıkları bir segregasyon çalışmasında OKB'li ailelerde OKB'nin geçişi için Mendelyan modeli uygun bulmuşlar, ancak resesif ya da dominant ayırımına varmak için örneklem büyüklüğünün yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir (77). Benzer şekilde Cavallini ve arkadaşları da kadınlarda daha belirgin olmak üzere 0.01'lik gen frekansı ve %8 homozigot AA-heterozigot Aa şeklinde yüksek penetrans ile Mendelyan bir dominant modelin en uygun model olduğunu ileri sürmüşlerdir (86). Öte yandan Alsobrook ve arkadaşları OKB olgularını alt gruplara ayırmadan analiz ettikleri nde en uygun geçiş modelinin non-Mendelyan model olduğunu; pozitif aile öykülü alt grupta ise tek büyük bölge (single major locus) ve çok etkenli zemin modeli şeklinde karışık bir modelin olduğunu, simetri/düzenleme obsesyon ve kompulsiyon içeriği olan grupta ise tek major bölge modelinin en uygun model olduğunu ileri sürmüşlerdir (76). Sonuç olarak segregasyon çalışmaları OKB'de muhtemelen dominant olan ve kadınlarda daha kuvvetli etkiye sahip olan bir major gen bölgesinin olabileceğini göstermektedir (87).

1.2.6. Moleküler Genetik Çalışmaları

1.2.6.1. Bağlantı(Linkage) Çalışmaları

OKB gibi kompleks hastalıkların genetik nedenlerini araştırmaya yönelik diğer bir yaklaşım da linkaj çalışmalarıdır. Mendel ilkelerine bağlı davranış özelliği gösteren genetik geçiş materyali farklı kromozomlar üzerinde oturmuş genler ile olurken aynı kromozomda bulunan genler ile geçiş gösteren nitelikler Mendel yasalarına uymaz. İşte aynı kromozom üzerinde bulunan genlere bağlı (linked) genler ve bu olguya da bağlantı (linkaj) denir (85). Gen sıklığı ve penetransı gibi genetik parametrelerin belirlenmesi için linkaj çalışmalarında lod skorlamaları gerekir. Lod skorlarının 3'ün üzerinde olması bağlantı olduğunu 2'nin altında olması bağlantı olmadığını gösterir. Bu amaçla rekombinant DNA (rDNA), komplemanter DNA(cdDNA) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri psikiyatrik bozukluklarda rol oynayan aday genleri belirlemeye yönelik yöntemlerdir (62).

OKB olguları üzerinde yapılmış ve yayımlanmış ilk bağlantı çalışmasında Hanna ve arkadaşları 349 markır (marker) ve ortalama 11.3 cm'lik markırlar arası mesafe parametresi kullanmışlar ve kromozom 9p üzerinde 2.25 LOD puanı ile parametrik; 19q üzerinde de 1.73 LOD puanı ile non-parametrik çok noktadan (multipoint) bağlantı işareti saptamışlar, özellikle 9p24 üzerinde bir aday bölgenin daha ileri araştırmalar ile incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (88). 2004 yılında Willour ve arkadaşları yayımladıkları bir çalışmada bu çalışma sonuçlarını destekler bulguların belirlendiğini bildirilmiştir (89).

OKB ve tiklerin olduğu 3 jenerasyonlu geniş bir aile çalışmasında 4p13 kromozom bölgesinde odds skorları 1.3 olarak bulunmuştur. OKB ve davranış bozuklukları ile beraber olan bir olguda 18. kromozomun uzun kolunda (18q) delasyon bildirilmişse de bu bulgu diğer başka çalışmalarla tekrar gösterilememiştir (62). Tourette Bozukluğu, OKB, kronik motor tik arasındaki ilişkiyi dikkate alarak, Tourette bozukluğunda triptofan oksijenaz geninde mutasyon nedeniyle, serotonerjik reseptörlerin genetik varyasyonu olup olmadığını araştıran bir linkaj çalışmasında hastalığa yatkınlığı oluşturacak serotonin 5-HT_{1A} genetik varyasyonu ile triptofan oksijenaz geni arasında ilişki olduğuna dair kanıt elde edilememiştir (90). OKB, mevsimsel duygulanım bozukluğu, anoreksiya nervoza, alkol bağımlılığı olan hastalarda yapılan triptofan hidroksilaz (TPH) geni belirleme çalışmasında PCR yöntemi ile 88 OKB hastası değerlendirilmiş ve 1 OKB hastası ile 2 anoreksiya nervoza hastası genetik materyali benzer özellikler göstermiştir. TPH serotonin sentezinde miktar belirleyici enzimdir ve serotonin metabolizmasında önemli rolü vardır. Bu çalışmada TPH geni ile major psikiyatrik hastalıklara yatkınlık oluşturacak serotonin turnover azalması arasında ilişki gösterilememiştir (91). Serotonin transporter protein (5HTT) geni veya 5HT_{2A} reseptör (5HT_{2AR}) geni, serotoninin etkinliğinin rol oynadığı düşünülen hastalıklarda aday gen olarak sorumlu tutulmaktadır. Serotonin transporter protein SLC6A4 geni tarafından kodlanır ve 17. kromozom üzerine yerleşmiştir. Kronik SSRI kullanımının 5HTT geninin ekspresyonunda değişime yol açtığı gösterilmiştir (92).

1.2.6.2. Asosiyasyon Çalışmaları

Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen pozitif sonuçlar ve özellikle de segregasyon analizlerinde üzerinde durulan tek gen bölgesi modeli OKB riskini

arttırabilecek birçok aday gen üzerinde araştırma yapılmasına yol açmıştır.

1.2.6.2.1. Serotonin ile ilgili çalışmalar

Gelişim sırasında nörotrofik faktör olarak da iş gören serotonin, kan -beyin engelini aktif olarak geçen amino asit, triptofandan sentez edilir. İlk basamakta triptofan hidroksilaz tarafından 5-hidroksitriptofan sentezlenir, ardından vitamin B6'ya bağlı olan L-aromatik amino asit dekarboksilaz enzimi, serotoninini ortaya çıkarır. Pineal bezde bu işlem bir basamak daha ileri götürülerek melatonin sentez edilir. Serotonin sentezinde kontrol altında tutulan ve hız kısıtlayıcı basamak triptofan hidroksilaz enzimidir. Etkinliği kısa süre için fosforlanarak, uzun süre için yeni enzim sentezlenmesi yoluyla değiştirilir.

Diyetten triptofanın uzaklaştırılması beyindeki serotonin düzeylerini azaltır ve serotonin geri alımı üzerinden etki eden antidepresanların etkisini ortadan kaldırır. Sinaps aralığına salıverilen serotoninin işlevi sinaps öncesi nöron a serotonin taşıyıcı protein (SERT) tarafından geri alınarak sonlandırılır. SERT sodyum ve klora bağımlı taşıyıcı protein ailesindendir. SERT proteininin etkinliği, protein kinazlar tarafından fosforlanarak geçici bir süre hücre içine alınmasıyla azaltılır . Sinaps öncesi nörona geri alınamayan az miktarda serotonin önce MAO enzimi ardından aldehid dehidrojenaz enzimi tarafından 5-hidroksiindol asetik asite (5-HIAA) çevrilir ve idrar yoluyla vücuttan atılır.

Serotonin (5-HT), organizmada yaygın olarak bulunan, önemli bir nörotransmitterdir (yetişkin bir insanda ortalama 5 -10mg). Serotoninin vücutta bulunduğu başlıca yerler şunlardır:

GIS: İntestinal mukozada bulunan enterokromafin hücrelerde lokalize olmuştur. Serotonin burada düz kasları stimüle ederek gastrointestinal motiliteyi artırır (organizma toplamının % 90'ı).

SSS: Serotonerjik hücre gövdelerinin büyük kısmı ponsun üst bölümünde, özellikle orta beyinde dorsal raphe nükleusunda, caudal locus ceruleus, area postrema ve interpeduncüler alanda bulunmaktadır (buradan nöronlar basal ganglionlara, limbik ve kortikal yapılara projekte olmaktadır). Serotoninin %2'lik kısmı burada bulunur.

Trombositler: Kandaki tüm serotonin sentezlenmediği trombositlerde depolanır. Trombositler serotoninini plazmaya serbest leyebilir ve özellikle ve buradaki

damarlar üzerinde lokalize etki oluşturur (%8’lik kısım burada bulunur)

Serotonin etkilerini kendine özgü reseptörler üzerinden gerçekleştirir. Son 10 yılda biyolojik tekniklerle 14’den fazla reseptör alt tipi belirlenmiş ve bugün için 7 ana grup kabul edilmektedir. Bunlardan sadece bir tanesi (5HT₃) iyon kanalına bağlıyken; diğerleri G proteinine bağlıdır. Bu reseptörler kendi içlerinde de alt tiplere ayrılır

a) 5-HT_{1A}: En sık çalışılan reseptör subtipidir. Daha çok depresyon ile ilişkili bulunmuştur. 5-HT₁ reseptör ailesi siklik AMP’yi azaltır, potasyum kanallarını açar ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ederler. 5HT_{1A} reseptörleri korteks, hipokampus, amigdala, septum ve rafe çekirdeklerinde bulunur.

b) 5-HT_{1B}: Otoresseptör olarak görev yapar. Nörotransmitter salınımını inhibe eder. 5-HT_{1B} reseptörleri bazal gangliyonlar ve substansiya nigra da bulunur.

c) 5-HT_{1C}: Bu reseptör choroid plexusda yoğun olarak bulunur. BOS yapımını ve sirkülasyonunu regüle eder. Analjezi, uyku ve kardiyovasküler fonksiyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir.

d) 5-HT_{1D}: 5-HT_{1B} gibi otoresseptör olarak rol oynar. Agonistleri akut migren tedavisinde etkilidir. 5-HT_{1D} reseptörleri hipokampus, striatum, nükleus akumbens ve substansiya nigra da saptanmıştır. Serotonin nöronlarının gövdelerinde ve dendritlerinde 5-HT_{1A}, aksonlarında 5-HT_{1D} reseptörleri otoresseptör olarak işlev görürler.

e) 5-HT₂: Primer olarak vasküler düz kaslarda, trombositlerde, akciğerlerde, SSS’inde ve gastrointestinal yolakta bulunur. GIS ve vasküler düz kasların kontraksiyonu, trombositlerin agregasyonu, migren ve hipertansiyon ile ilgili görünmektedir. 5HT₂ reseptör ailesi G_q proteini aracılığıyla fosfolipazları etkinleştirir ve ikinci haberciler DAG ve kalsiyumu artırır. 5-HT_{2A} reseptörleri SSS’de, kortekste ve hipokampusta 5-HT_{2C} reseptörleri bazal gangliyonlar ve substansiya nigra da yoğun olarak bulunurlar. 5-HT_{2A} reseptörleri kortekste piramidal nöronların apikal dendritleri üzerinde bulunur ve birçok kortikal işlevi düzenlenmesine katkısı vardır. Serotonin 5-HT_{2A} reseptörleri üzerinden noradrenerjik nöronların bulunduğu locus ceruleus etkinliğini kontrol eder; buradaki nöronların kendiliğinden ateşlemesini azaltıp çevreden gelen uyaranlara yanıtını arttırır. Serotonin nöronları, dopamin nöronları ile de sıkı bir etkileşim içindedir.

Sinaps sonrası reseptör alt tipleri ve anatomik yerleşime göre dopamin etkilerini arttırabilir ya da baskılayabilir. Örneğin striatumda serotonin 5-HT_{2A} reseptörleri aracılığıyla dopamin nöronlarını inhibe eder.

f) 5-HT₃: Primer olarak periferik ve santral sinir sisteminde (entorinal bölge, hipokampus, area postrema, beyin sapı ve serebral korteks) lokalize olmuştur. Periferik sinirlerin depolarizasyonu, ağrı ve bulantı refleksi ile ilgili dir. İyon kanalı içeren 5-HT₃ reseptörleri daha çok akson uçlarında yer alır ve serotonin dahil birçok nörotransmitterin salıverilmesini module eder.

g) 5-HT₄: SSS, kalp ve GIS’de bulunmaktadır. Nörotransmitter salınımını aktive eder. 5-HT₄ reseptörleri SSS’de; striatum, nükleus akumbens, substansiya nigra ve hipokampusta bulunur.

h) 5-HT₅: Farelerde yapılan çalışmalarda frontal kortekste, hipokampus ve serebellumda tespit edilmiştir. Otoresptör olarak rol oynadığı düşünülmektedir.

i) 5-HT₆ ve 5-HT₇: 5-HT₆ reseptörleri korteks, hipokampus ve striatumda; 5-HT₇ reseptörleri korteks, talamus ve hipotalamusta daha yoğun yerleşmişlerdir. Dopaminerjik nöronların serotonin ile modülasyonuna kısmen aracılık ederler. Ponsta bulunan dorsal rafe çekirdeğindeki nöronlardan kortekse ve limbik yapıları kapsayacak şekilde beyine geniş bir dağılım gösterirken, medullada bulunan ventral rafe çekirdeğindeki nöronlardan ise medulla spinalise doğru projeksiyonla yayılım gösterir (93)

Serotonerjik sistemin disfonksiyonu ile ortaya çıkan klinik tablolar anatomik yerleşim ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Örneğin raphe bölgesinden prefrontal kortikal bölgeye projekte olan serotonerjik nöronların disfonksiyonu obsesif kompulsif bozukluğa, hipokampus ve limbik sisteme projekte olanların disfonksiyonu panik bozukluğa, hipotalamusa projeksiyonların disfonksiyonu yeme bozukluklarına, beyin sapına projekte olan nöronların disfonksiyonunun uyku bozukluklarına neden olabileceği varsayılmaktadır.

1.2.6.2.2. DNA ve Genetik Polimorfizm

Deoksiribonükleik asit (DNA), tüm hücreli canlıların ve bazı virüslerin biyolojik gelişimleri için gerekli genetik bilgiyi taşıyan nükleik asittir. DNA, canlının özelliklerinin soydan soya geçmesini sağladığı için bazen kalıtım molekülü olarak da adlandırılır. İnsan DNA’sının yaklaşık %99.9’u iki insan arasında aynıdır. İnsanlar

arasındaki genetik çeşitlilik DNA zincirindeki bu küçük farklılıktan kaynaklanmaktadır. Kromozomlarda bulunan genler "allel" denilen çiftler halinde bulunurlar. Her homolog kromozomda her karakter için genin işgal ettiği belli bir yer vardır ve bunlara lokus denilir. Homolog (eş) kromozomların aynı lokuslarında yer alan, iki veya bazen daha çok sayıda alternatif karakterin genleri allel genler olarak bulunurlar. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her biri alleldir. Örneğin göz rengini belirleyen genin ela rengi ortaya çıkaran versiyonu ile kahverengi rengi ortaya çıkaran versiyonu alleldir. Farklı genom lokuslarındaki allellerde çok çeşitli mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu mutasyonlar toplumda normalin bir varyasyonundan kalıtsal hastalıklara kadar değişen çeşitlilikte sonuçlar doğurmaktadır.

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülemez orarlarda varolan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumuna polimorfizm denilmektedir. Eğer toplumun %2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Polimorfizm tanımına uygun bir allel sıklığına ulaşmaya, seleksiyon neden olabilir. İnsanda polimorfik olan genetik özelliklere örnek olarak, Y kromozomu sentromerik heterokromatin boyutu, kan grupları, doku uygunluk antijenleri (Human Leukocyte Antigens - HLA) DNA'sı belirli noktalarda kesen ve farklı uzunluklarda DNA parçalarının oluşmasına neden olan restriksiyon enzimi uzunluk polimorfizmleri (restriction fragment length polymorphism – RFLP) verilebilir (94). Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir işlev üstlenmiştir. Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırdedilebilmesi önemli bir konudur. Bu açıdan şu anda DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayısında bir patlama yaşanmaktadır. Polimorfizm bu bakımdan bir genetik işaretleyici gibi görev yapmaktadır. Bu açıdan şu alanlarda kullanıma girmiştir; ebeveynlik testi, suçluların tanımlanması, organ nakilleri için doku tiplmesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıklarının heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması (95, 96).

Serotonin geri alım engelleyicilerin obsesif-kompulsif belirtiler üzerindeki etkinliği ve mCPP (metil kloro fenil piperazin) maddesinin obsesif-kompulsif belirtilere yol ağması serotonerjik yollarda işlev bozukluğu olabileceğini gösteren göstergeler olarak kabul edilmektedir. Bu durum OKB’de serotonin metabolizmasında işlevi olan genlerin araştırılmasına yol ağmıştır.

1.2.6.2.3. Serotoninle İlişkili Genler

a) Serotonin taşıyıcı gen: Serotonin transporter (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT, SERT) gen, serotoninin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) taşınmasındaki rolü nedeniyle psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde rol oynadığı ne sürülmektedir. SERT gen polimorfizmlerinin, serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesinde özellikle, anksiyete, depresyon, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk ve mevsimsel affektif bozukluğuunu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda (106 -110) ve fibromyalji ve migren gibi psikosomatik bozukluklarda (111, 112) etkili olabileceği bildirilmektedir. 5-HTT geni, SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4) gen koduyla, kromozom 17q 11.1-q12’ye haritalanmıştır. 5-HTT geni 31 kb uzunluğuunda ve 14 ekson içermektedir. Bu gen için iki polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi; genin 2. intronunda 17 bp’lik bir bölgenin 9, 10 veya 12 d efa tekrar etmesine bağlı VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) polimorfizmi, ikincisi ise; transkripsiyonel kontrol bölgesinde (5-HTT gene-linked polymorphic region 5-HTTLPR) 44 bp’lik bir dizinin farklı sayıda insersiyon/delesyon tekrarına bağlı olarak S ve L allellerinin oluşturduğu polimorfizmdir. 44bp’lik tekrar dizisi 16 defa tekrarlanırsa long (L) formu, 14 defa tekrarlanırsa short (S) formu olarak adlandırılan allelleri meydana gelir. Bu polimorfizme göre genotipler; L/L, L/S ve S/S olarak değerlendirilmektedir. Bu polimorfizmin de ender görülen bazı allelleri tanımlanmıştır. Bu alleller LJ (17 defa tekrar), XL (18 defa tekrar), XXL (20 defa tekrar) olarak adlandırılmaktadır (113). Bu ender görülen allellere de bazı popülasyonlarda rastlanmayabilir. 5-HTT geninde tanımlanan bu iki polimorfizmin, psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde rol oynadığı ayrıca, ırksal değişim gösterdiği bildirilmektedir.

Kromozom 17 zerindeki serotonin taşıyıcısı (SLC6A4) serotonin geri alım engelleyicilerin klinik etkinlikleri için hedef bölgedir. Heils ve arkadaşları bu bölge

üzerindeki gen promotor bölgesi (5HTTLPR) içinde bir mutasyon saptamışlar (105); daha sonra Lesch ve arkadaşları 44-bp sekansının bulunmaması şeklinde bir polimorfizmin genin transkripsiyon aktivitesinde bir azalmaya yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (97). OKB’de bu polimorfizmin L ve S varyantları ndan özellikle L alleli üzerinde durulmaktadır. McDougale ve arkadaşları (106) ile Bengel ve arkadaşları (34) 5HTTLPR’nin l alleli ile OKB arasında anlamlı ilişki belirlemişlerdir. Meira-Lima ve arkadaşları ise OKB grubunda 5HTTLPR’nin L allelinin yüksek miktarda temsil edildiğini bildirmişler, ancak homojen LL genotipi sıklığı açısından hastalar ve kontroller arasında fark saptamamışlardır (107). Öte yandan söz konusu polimorfizm ile OKB arasında herhangi bir ilişki saptanmayan çalışma sonuçları da yayınlanmıştır (108,109).

b) 5HT2A reseptör geni: OKB tedavisinde 5-HT2A reseptörlerinin serotonin geri alım engelleyicileri ile aktivasyonu serotonin trans misyonunu artırarak etkili olmaktadır. Enoch ve arkadaşları 5HT2A’yı kodlayan gen üzerindeki bir promoter polimorfizmin bozukluğa yatkınlığı artırdığını, 5-HT2A reseptör geni -1438 G/A promoter polimorfizminin mükemmeliyetçilik veya obsesyonallite gibi davranış özelliklerine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir (33, 110). Ancak bu sonuçlar sonraki çalışmalarda tekrarlanmamıştır (37). Son dönemde yapılan bir araştırmada ise Tot ve arkadaşları 5HT2A reseptör geninin -1438 G/A ve T102C polimorfizmlerinin OKB riskinin artışı ile ilişkili olmadığı ancak T102C’nin TT genotipinin ve -1438 G/A’nın AA genotipinin OKB’nin klinik şiddeti ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (111). Bu konuda yapılan başka bir çalışmada T102C ile OKB arasında herhangi bir ilişki belirlenmediği, ancak C516T varyantı ile OKB arasında anlamlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (107).

c) 5HT2B reseptör geni: 5-HT2B reseptörü görece daha yeni bulunarak, serotonin reseptör ailesine katılan bir reseptördür. Bu reseptörü kodlayan gen, HTR2B geni farmakolojik ve pozisyonel olarak özellikle erken başlangıçlı OKB’de aday gen olarak görülmektedir. Güncel bilgilere göre 5-HT2B reseptörünün fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte serotoninin embriyojenik morfojenesis üzerindeki etkilerine aracılık ettiği (112) ve aktivasyonunun anksiyolitik etki yarattığı (113, 114) bildirilmiştir. Bu prelinik çalışma sonuçlarından yola çıkarak, 5-HT2B reseptör geni olan 5-HTR2B geninin erken

başlangıçlı OKB ile ilişkisini araştıran Kim ve arkadaşları herhangi bir ilişki saptamamışlar, ancak bu sonucun 5-HT2B2'nin mRNA tarafından transkripsiyon sonrasında modülasyonunu dışlayamayacağını ileri sürmüşlerdir (115).

d) 5HT1DB reseptör geni: 5-HT1DB bir terminal otoreseptördür. Otistik hastalarda ağır, yineleyici davranışların yüksek 5-HT1D duyarlılığından kaynaklanabileceği bildirilmiş, bu reseptörün geninin özellikle yineleyici tipte davranışlar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (116). Selektif olmayan mCPP ve selektif agonist olan sumatriptan'ın OKB belirtilerinde akut kötüleşmeye neden olması bu reseptör geninin de OKB genetiğinde aday gen olarak incelenmesine yol açmıştır. Mundo ve arkadaşları 5-HT1Db reseptör geninin G861C polimorfizmi ile OKB arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlar, özellikle G varyantının OKB gelişme riski ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (117). Aynı araştırmacı grubu, 2002 yılında yayımladıkları bir çalışmada, önceki çalışmada sundukları sonuçları daha geniş OKB ailesi örnekleminde destekleyen sonuçlar elde ettiklerini ileri sürmüşlerdir (118). Ancak di Bella ve arkadaşları italyan örneklem üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5-HT1Db geni ile OKB'ye yakınlık arasında herhangi bir ilişki belirlemediklerini bildirmişlerdir (119).

e) Triptofan Hidroksilaz (TPH) Geni: Triptofan hidroksilaz (TPH), serotonin sentezinin başlangıç ve hız kısıtlayıcı basamağıdır. Bu enzimin TPH1 ve TPH2 olmak üzere iki tane izoformu tesbit edilmiştir. Her iki enzimi kodlayan genler farklı kromozomlar üzerinde yer alır. Beyine özgü olan TPH'nin ikinci izoformu TPH2 geni, 12q15 kromozomu üzerinde bulunmaktadır (120).

İnsanda TPH1 ekspresyonunun periferik dokulara özgün olduğu görüşü yaygınsa da son yıllarda yapılmış bir çalışmada, rafe çekirdeğinde TPH2 mRNA düzeyi daha yüksek oranlarda olmakla birlikte, TPH1 mRNA düzeyi de önemli oranlarda saptanmıştır (121). TPH gen polimorfizmi bölgesel triptofan yoğunluğunun artışına ve serotonin yoğunluğunun azalmasına neden olur. TPH geni 29 kilobaz (kb) uzunluğunda olup tek promoter (genin kopyalanmasına imkan tanıyan DNA dizisi) ve tek kopyalama başlama dizisi olan 11 eksondan (DNA'nın protein sentezi için bilgi kodlayan kısımları) oluşmuştur (122). Ledley ve ark. yaptığı bir çalışmada TPH1 geninin 11. kromozomda olduğunu tespit etmişlerdir(123).Yapılan başka bir çalışmada da TPH'nin D11S151 ve D11S134 arasında olduğu gösterilmiştir (124).

Hayvan deneyleri TPH geni olmayan fareler üretilerek yapılmış ve TPH'nin serotonin aktivitesini nasıl etkilediği araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonunda fare beyinde TPH2'nin predominant izoform olduğu açıklanmıştır (124, 123). TPH geni üzerinde yapılan çalışmalarda bu gen bölgesinde 12 tane polimorfizm tanımlanmıştır ve bunlar yedi başlık altında sınıflandırılmıştır (125).

1. TPH promoter (TPH-P) bölgesinde, TPH gen kodlanmasını düzenleyen polimorfizmler:

- 7180. pozisyonda T_G dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim (Single Nucleotid Polymorphism) polimorfizmi (TNP).
- 7065. pozisyonda C_T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
- 6526. pozisyonda A_G dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
- 5806. pozisyonda G_T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

2. İntron (genlerin kodlamaya katılmayan bölümleri) 1b'de iki polimorfizm:

- 4 (GTT) üçlüsü içinde bir (GTT) delesyonuna (silinmesine) karşılık gelen 2581. (-GTT) polimorfizmi.
- 3792. pozisyonda T_A dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

3. Ekson 1c'de 3804. pozisyonda T_C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

4. İntron 7'de güçlü bir eşitlik gösteren biallelik polimorfizmler:

- 218. pozisyonda A_C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.
- 779. pozisyonda A_C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

5. İntron 8'de -465. pozisyonda T_C dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

6. İntron 9'da -160. pozisyonda C_T dönüşümünün neden olduğu tekli nükleotid değişim polimorfizmi.

7. 3' bölgesinde [(CT)_n (CA)_n (CT)_n] polimorfizmi, ekson 11'den 5657 bp uzakta bulunan polimorfizm.

Yapılan çalışmalar sonucu belirlenen polimorfizmlerden A218C, GATA kodlama faktör bağlama bölgesinde yerleşik olduğundan gen ifadesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle psikiyatrik ve davranışsal hastalıklarla daha çok bu gen arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada intron 7'deki TPH gen polimorfizmleri arasında güçlü bir denge olduğu bulunmuştur (96). İntron 7'deki A218C polimorfizmine göre belirlenen genotipler A/A, C/C ve A/C olarak değerlendirilmektedir. Kesici enzim içeren polimorfik allel C alleli (L alleli), kesici enzim içermeyen polimorfik allel A alleli (U alleli) olarak belirtilmiştir (123, 126).

TPH A218C polimorfizmi 7. introndaki 218. pozisyonundaki adenin → sitozin dönüşümü ile ortaya çıkan tekli nükleotid değişim polimorfizmidir. TPH A218C gen polimorfizminin major depresyon, şizofreni, intihar girişimi, agresyon, öfke ve serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesiyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir.(127-128)

1.2.6.2.4. Dopamin İle İlgili Çalışmalar

Tourette sendromunda dopaminerjik mekanizmaların muhtemel işlev bozukluğu ve OKB ile Tourette sendromunun yüksek komorbidite oranları OKB etiyojisinde dopaminerjik işlevlerin de incelenmesine yol açmıştır (11,57, 65, 129). Son dönemde yapılan bir çalışmada Denys ve arkadaşları OKB hastalarında sol kaudat çekirdekte D2 reseptör bağlanma alanlarının önemli derecede azaldığını belirlemişlerdir (131). Ayrıca D4 reseptörünü kodlayan gendeki polimorfizm (DRD4) ile OKB arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (40, 132). Billet ve arkadaşları OKB hastalarında dopamin transporter, D2 reseptör geni, D3 reseptör geni ve D4 reseptör geni polimorfizmlerini araştırmışlar ve yalnızca DRD4 varyantı ile OKB arasında ilişki saptamışlardır (41). Öte yandan Hemmings ve arkadaşları OKB hastalarında dopamin transporter geni (DAT) A9 -alleli içeren genotiplerin arttığını belirlemişlerdir (133). Aynı araştırmacı grubu 2004 yılında yayımladıkları bir araştırmada erken bangıçlı ve geç başlangıçlı OKB'yi genetik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırmışlar, DRD4 geninin A7 allelinin erken başlangıçlı OKB'lerde daha düşük sıklıkta bulunduğunu; bu sonucun DRD4 polimorfizmi nin özellikle erken

başlangıçlı OKB'nin ortaya çıkmasında rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (134). Son dönemde elde edilen bu olumlu sonuca karşın dopamin transporter geni (DAT) ve D4 geni (DRD4) polimorfizmleri ile ilgili çalışmaların erken başlangıçlı, pozitif aile öyküsü olan OKB olgularında yinelenmesi gereği bulunmaktadır.

1.2.6.2.5. COMT İle İlgili Çalışmalar

Katekol-o-metil transferaz (COMT) katekolaminlerin (adrenalin, nöradrenalin, dopamin) temel yıkım enzimidir. Karayiorgou ve ark. erkek OKB olguları ile 22q kromozom üzerindeki COMT enzim geni polimorfizmi arasında pozitif ilişki belirlemişlerdir (35). Daha yeni bir çalışmada Schindler ve arkadaşları COMT homozigotesi (HH veya LL) ile OKB arasında anlamlı ilişki belirlemişlerdir (135). 2001 yılında Niehaus ve ark. OKB hastalarında H/L genotipini daha yüksek sıklıkla saptamışlardır (136). Alsobrook ve arkadaşları ise kadın OKB olgularında ile düşük aktiviteli COMT alleli arasında ilişki belirlediklerini bildirmişlerdir (137). Öte yandan bu konuda yayınlanan son çalışmada Meira - Lima ve arkadaşları OKB ile COMT gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (107). Bu çalışma sonuçları COMT'un allelik varyasyonlarının OKB'ye yakınlığa neden olabileceğini göstermektedir. Öte yandan Erdal ve arkadaşları COMT gen polimorfizmi ile OKB arasında doğrudan bir ilişki belirlemediklerini, ancak L alleli için homozigot ya da heterozigot olan olgularda H alleli için homozigot olanlara göre daha yüksek içgörü puanları saptadıklarını bildirmişlerdir (138). Son dönemde yayınlanan bir metaanalizde COMT gen polimorfizmi ile OKB arasında, cinsiyet ilişkisi de dahil olmak üzere bir ilişki olduğuna ilişkin yeterli bir kanıt olmadığı ileri sürülmüştür (139).

1.2.6.2.6. MAO-A Geni İle İlgili Çalışmalar

MAO-A enzimi, X kromozomu MAO-A geni tarafından kodlanmaktadır. MAO inhibitörlerinin OKB olgularının tedavisinde etkin olduğunun gösterilmesi (140, 141) bu gen polimorfizmi ile OKB arasındaki olası ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. MAO-A geninin özellikle 49 allelinin OKB'li kadınlarda anlamlı düzeyde daha sık olduğu bildirilmiştir (142, 143). Öte yandan son dönemde yapılan bir çalışmada ise MAO-A gen polimorfizmi ile OKB arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (133).

1.2.6.2.7. Opiod Reseptör Geni İle İlgili Çalışmalar

Opioid antagonisti naloksonun OKB belirtilerini alevlendirmesi, opioid agonisti tramadolun bazı hastalarda tedavi edici etkilerinin olması opioid reseptörleri üzerinde genetik çalışma yapılmasına yol açmıştır. Urraca ve arkadaşları opioid reseptör geninin C17T ve A118G polimorfizmlerini incelemiş ve özellikle tiklerin eşlik ettiği OKB olgularında OKB ile A118G polimorfizminin +G allelik varyantı arasında istatistiksel anlamlılığa çok yakın ilişki belirlediklerini bildirmişlerdir (144).

1.2.6.2.8. Glikoprotein Geni İle İlgili Çalışmalar

Streptokok enfeksiyonlarından sonra gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik tabloda obsesif-kompulsif bulguların belirlenmesi immün yanıtla ilgili genlerin OKB’de aday gen olarak incelenmesine neden olmuştur. MOG (myelin oligodendrosit glikoprotein) bu genlerden biridir. MOG geninin dört polimorfizmi (dinukleotid CA repeat-MOG2, tetranukleotid TAAA repeat MOG4, intronik tek (single) nukleotid C1334T ve intronik tek nukleotid C1099T) OKB ile ilişkileri açısından incelenmiş, MOG4’un 459-bp alleli ile OKB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (145).

1.2.6.2.9. Glutamat İle İlgili Çalışmalar

Son dönemde OKB’de glutamat tarafından düzenlenen talamo -kortikal-striatal işlev bozukluğundan söz edilmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak glutamat reseptörü iyonotropik NMDA 2B (GRIN2B) ve OKB ilişkisi incelenmiş, bu genin (GRIN2B) 5072T/G varyantı ile OKB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (146). Delorme ve ark. ise bir başka glutamat sistemine dahil iki kainat reseptörü olan glutamat reseptörü iyonotropik kainat 2 (GRIK2) ve glutamat reseptörü iyonotropik kainat (GRIK3) ile OKB arasındaki ilişkiyi incelemişler, bir bağlantı sağlanmamasına karşın otizmle ilişkili bulunan GRIK2 SNP (tek nukleotid polimorfizm) 1867 polimorfizminin OKB olgularında beklenenden daha düşük düzeyde kalıtıldığını belirlemişlerdir (147). Otizm ile obsesif -kompulsif belirtiler arasındaki ilişki başka çalışmalarda da gösterilmiştir. Obsesif -kompulsif belirtilerin otizm spektrumu bozukluklarında daha sık görüldüğü (148); iki bozukluk grubunda serotoninin önemli rol oynaması, her iki bozukluk etiyolojisinde de endojen opioidler ve oksitosinin adının geçmesi ve benzer beyin görüntüleme sonuçlarının elde edilmesi (149) glutamat reseptör geni ile ilişkili pozitif bulguları anlamlı hale

getirmektedir.

1.2.6.2.10. BDNF Geni İle İlgili Çalışmalar

Beyin türevli nörotrofik faktor (BDNF) hücrenin yaşamsal faaliyetleri, farklılaşması ve ölümü ile büyüme faktörlerinden oluşan nörotransmisyonlere mensup bir faktördür. Fareler üzerinde yürütülen bir hayvan çalışmasında BDNF ifadesindeki kısmi bozulmanın erken erişkinlik çağında merkezi serotonerjik nöronlarda fizyolojik bozukluğa ve sonuçta da ileri yaşlarda bu nöronlarda yapısal bozulmaya yol açtığı belirlenmesi, kromozom 11p13 üzerindeki BDNF lokusunun OKB ile ilişkisinin araştırılmasına yol açmıştır. BDNF geni ile OKB'ye yatkınlık arasında ilişki olup olmadığının araştırıldığı çalışmada Hall ve ark. OKB'li hastalarda, özellikle proBDNF protein dizilişini etkileyen bir Val66 - Met varyasyonunun anlamlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yazarlar BDNF ifadesindeki ya da işlevlerindeki kısmi bozulmaların merkezi santral nörotransmisyonda bozulmalara yol açabileceğini ve ancak başka tip genetik yatkınlık özelliklerine bağlı olarak OKB, bipolar bozukluk, major depresif bozukluk v.s tablolarının ortaya çıkabileceği şeklinde bir açıklamanın akla yatkın olduğunu belirtmişlerdir (150, 151).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastalar

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine başvuran yatarak ya da ayaktan tedavi gören, çalışma ölçütlerine uyan, OKB tanılı 60 hasta çalışmaya alınacaktır. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 sağlıklı kontrol grubu oluşturulacaktır. Çalışmaya dahil edilebilmesi için aşağıdaki ölçütleri karşılamaları gerekli görülmüştür:

1. 18-50 yaşlar arası olma,
2. DSM-IV (American Psychiatric Association 1994)'e göre OKB tanısı konması
3. Başka bir eksen I bozukluğun eşlik etmemesi (major depresif bozukluk dışında)
4. Nörolojik bir hastalık bulunmaması
5. Yazılı onam vermesi

Fırat Üniversitesi Hastanesinde sağlık personeli olarak çalışan, çalışma ölçütlerini karşılayan 60 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu için çalışmaya alma ve dışlama ölçütleri

1. Bireysel ve ailesel psikiyatrik hastalık hikâyesi olmaması
2. Önceden geçirilmiş stresli yaşam olayı bulunmaması
3. Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikâyesi olmaması

Tedavinin başlangıcında DSM-IV Eksen-I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Ölçeği (SCID-I), tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu uygulandı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum, aile yapısı gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıcında psikososyal stres etmeni gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur. Ayrıca obsesyon ve kompulsyonların şiddetini belilemede Yale -Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği kullanıldı.

2.2. Kullanılan Ölçekler

2.2.1. DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) Ölçeği

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme(SCID -I), major DSM-IV Eksen I tanılarının konulması için geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. 1997 yılında DSM III-R tanı ölçütlerine uyarlanan testin DSM IV tanı ölçütlerine göre yeniden gözden geçirilmesi ile Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından oluşturulmuştur. Bir sosyodemografik veri kılavuzu ile başlar ve duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, alkol madde ile ilgili bozukluklar, anksiyete bozuklukları, somatoform bozukluklar, yeme bozuklukları ve uyum bozuklukları olmak üzere yedi tanı grubunu kapsar. Klinik çalışmalarda tanıyı doğrulamak için standart görüşme olarak kullanılmaktadır. Türkçe uyarlama ve güvenilirlik çalışması Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır.(155)

2.2.2. Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y -BOCS)

Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y -BOCS) Goodman ve arkadaşları (156) tarafından geliştirilmiştir. Y -BOCS'da obsesyonlar ve kompulsiyonlara yönelik sınıflandırma başlıkları altında her biri değişen sayıda olmak üzere toplam 74 soruluk bir semptom kontrol listesi vardır. Bu semptom kontrol listesi, ayrıntılı semptom tarama ve bunların şiddetini değerlendirme imkanı sağlar. Ölçeğin değerlendirilmesi klinisyen tarafından yapılır. Semptom şiddetleri değerlendirilirken semptom tipi, sayısı ya da içeriği dikkate alınmaz. Her bir semptomun hastanın ne derecede zamanını aldığına, normal yaşamını etkilediğine, öznel rahatsızlığa neden olduğuna, bunlara hastanın ne oranda aktif direnç gösterdiğine ve ne kadar kontrol edebildiğine göre puanlar alır.Y -BOCS'un puanlandırılmasında obsesyon ve kompulsiyonlar 5'er madde ile ve her bir madde 4 puan üzerinden olmak üzere ayrı ayrı puanlandırılmakta, obsesyon ve kompulsiyon alt toplam puanları ve sonunda en fazla 40 puan üzerinden toplam bir puan elde edilmektedir.Ölçekten elde edilen puanlar ise şu şekilde kendi içinde sınıflandırılmaktadır: 0-7 subklinik; 8-15 hafif; 16-23 orta; 24-31 şiddetli.

İçgörü, kaçınma, kararsızlık, patolojik sorumluluk, yavaşlama, patolojik kuşku, 1-4 arasında puanlanmakta, ancak toplam puana katılmamaktadır. Ölçek Uluğ

ve Savaşır tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, Karamustafalıoğlu ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır.(157)

2.2.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

Klinisyen tarafından tanı konulduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriyak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. HDDÖ'de 0 -2 arası üçlü ve 0-4 arası beşli Likert tipi puanlandırma şekilleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada 17 maddeli şekli kullanılmıştır. HDDÖ'ye göre toplam skor puanlaması; 7 depresyon yok, 8-12 hafif düzeyde depresyon, 13-17 orta düzeyde depresyon, 18-29 majör depresyon ve 30-52 ağır majör depresyon şeklindedir (91). HDDÖ, depresyonlu hastaların depresyon düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (92) tarafından yapılmış bir ölçektir.

2.2.4. Değerlendirme

Görüşme yapılan her hastaya Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I), hastaların obsesyon ve kompulsiyon çeşitlerinin ve şiddetinin değerlendirilmesi için Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOCS) kullanıldı. Ölçek skorlarına göre hastalar tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Görüşmede depresif belirtileri saptanan hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği uygulandı ve 12 puan ve üstü alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Değerlendirmeler ayaktan tedavi birimine başvuran hastalara daha sonraki bir randevu verilerek ve yüzyüze görüşme yöntemiyle uygulandı..

Çalışma ve kontrol grubuna alınan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onayları alındı. Çalışma, 26.02.2009 tarihinde toplanan Fırat Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay aldı.

2.3. Polimorfizmlerin Tayininde Kullanılan Gereçler

Bu araştırmada, aşağıda açıklamalarıyla sunulmuş olan araçlar kullanılmıştır;

- Agaroz Jel Elektroforez Güç Kaynağı, Agaroz Jel Tankı ve Düzenegİ (Consort N.V. Parklaan 36 B-2300 Turnhout, Belgium)
- Eppendorf Mastercycler Gradient (Netheler Mlnz GmbH, 23331 Hamburg, Germany)
- UV lambası ve ilgili okuma, kaydetme, fotoğraflama ünitesi (TCP -20-M, Vilber Lourmat, Cedex, France)
- Otomatik Mikropipetler, Eppendorf (France)
- Soğutmalı Mikrosantrifüj (Ole Dich Intrumentmakers APS, type 157.MP, Germany)
- Elektronik Hassas Terazı (Shimadzu Corparation Libror AEG -320, Japan)
- Etüv, Nüve (NP 400, Türkiye)
- Elektro-Mag (Türkiye)
- Ph Metre (Hana Intruments HI8521 pH meter, Italy)
- Otoklav, Nüve (Türkiye)
- Buzdolabı, Arçelik (Türkiye)
- Derin Dondurucu –20 °C, Uğur (Türkiye)
- Su Banyosu (Kötterman labortechnic type 3643, Germany)
- Vorteks (Labinco L46, The Netherlands)

2.4. Polimorfizmlerin tayininde kullanılan kimyasallar

- Borik asit (Merck, Frankfurt, Germany)
- EDTA (Sigma, Germany)
- Tris HCL (Sigma, Germany)
- Etidium Bromide (Sigma, Germany)
- Fikol (Serva, Germany)
- Bromofenol Mavisi (Sigma, Germany)
- Xylene Cyanol (Sigma, Germany)
- Mutlak Etanol (Kimetsan, Türkiye)

100bç'lik DNA boyur Markırı (Fermentas, Litvanya)

- Agaroza (Sigma, Germany)

2.5. Polimorfizmlerin tayininde kullanılan çözeltiler

Agaroz jel yükleme tamponu (6X)

- %15 fikol
- %0.05 bromofenol mavi
- %0.05 ksilen siyanol

Tris-borik asit-EDTA tamponu (TBE) (10 X) (1L)

- 108 g Tris HCl
- 55 g Borik asit
- 20 ml 0.5 M EDTA
- 1000 ml ddH₂O ile tamamlanır.

EDTA Çözeltisi (0.5 M, 50 ml)

- 18.6gr EDTA tartılır. pH=8.0'e EDTA çözülünceye kadar NaOH eklenerek ayarlanır.

Etidium bromüd(EtBr) çözeltisi (10mg/ml)

- 10mg EtBr tartılır, üzerine 1 ml ddH₂O eklenir. Karanlıkta +4°C'de saklanır.

2.6. DNA İzolasyon İşlemi

2.6.1. Kullanılan Solüsyon ve Gereçler

DNA purifikasyon kiti (Promega Cat.#1125), 1.5 ml'lik tüpler (Axygen scientific MCT-150-A), 100 ve 1000 µl'lik pipet (Eppendorf research series 2100 pipettes, Germany), pipet uçları (Deltalab 327 -17), mikrosantrifüj, vorteks, izopropil alkol, % 70'lik etil alkol

2.6.2. İzolasyon Aşamaları

1. 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne 900 µl cell lizis solüsyonu eklendi.
2. Kan tüpü kanın tamamen karışması sağlanana kadar hafifçe sallandı, sonra 300 µl kan cell lysis solusyonu içeren mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Karışması için tüp 5-6 kez alt-üst edildi.

Kırmızı kan hücrelerinin lizisi için 10 dakika oda ısısında bekletildi, bu esnada tüp 2-3 defa alt-üst edildi. 13 000-16 000 rpm'de de 20 saniye santrifüj edildi.

3. Görünen beyaz pellete dokunmaksızın süpernatant yaklaşık 10 -20 µl residüel sıvı bırakacak şekilde atıldı.

4. Beyaz kan hücreleri resüspanse olana dek tüp 10 -15 saniye kadar hafifçe vortekslendi.

5. 300 µl Nuclei lysis solüsyonu resüspanse hücrelerin bulunduğu tüpe eklendi. Beyaz kan hücrelerinin lizisi için solüsyon 5 -6 kere pipetlendi. Solüsyonun visköz bir hale geldiği gözlemlendi. Karıştırma sonunda hücre çökeltileri görünür e bunlar çözülene kadar solüsyon 37°C de inkübe edildi. Eğer 1 saat sonra hala çökeltiler görülüyorsa ek olarak 100 µl nuclei lysis solüsyonu ilave edilip inkübasyon tekrarlandı.

6. 1.5 µl RNase solüsyonu eklendi ve tüp 25 defa alt-üst edilerek karıştırıldı. Karışım 37°C de 15 dakika inkübe edildi. Devam etmeden önce karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi.

7. Nükleer pellete 100 µl protein presipitasyon solüsyonu eklendi.10-20 saniye vortekslendi. Vortekslemeden sonra küçük protein çökeltileri görüldü.

8. 13 000-16 000 rpm’de 3 dakika santrifüj edildi. Koyu kahverengi protein pelleti görüldü.

10. İçinde DNA bulunan süpernatant, içine 300 µl isopropanol konulmuş temiz bir 1.5 ml lik mikrosantrifüj tüpüne aktarılarak karıştırıldı.

Solüsyon alt-üst edilerek ağ şeklinde DNA kütlesi görülene kadar karıştırıldı.

11. 13 000-16 000 rpm’de 1 dakika santrifüj edildi. DNA küçük beyaz bir pellet şeklinde görüldü.

12. Süpernatant atılarak 300 µl %70 lik etanol eklendi ve -20°C’de saklandı.

2.6.3. DNA Konsantrasyonu ve Saflık Derecesinin Ölçülmesi

DNA konsantrasyonu ve saflık derecesinin belirlenmesi UV spektrofotometresi ile yapılabilmektedir. DNA örneğinin içerisinde bulunduğu solüsyon tarafından absorbe edilen UV miktarı örnekteki DNA miktarı ile doğru orantılıdır. Absorbans genellikle 260 nm dalga boyunda ölçülür. Bu dalga boyundaki ölçümlerde çift iplikli DNA için absorbans değeri 50 µg/ml’lik konsantrasyon değerlerine karşılık gelir. UV absorbansı DNA’nın saflığının belirlenmesinde de kullanılabilir (260 nm’de nükleik asitler, 280 nm’de de proteinler pik verir). Saf bir DNA örneğinin 260 ve 280 nm’deki absorbans oranı (A_{260nm}/A_{280nm}) 1.8’dir. Bu değer elimizdeki DNA örneğinin verimini gösterir. Dolayısıyla bulduğumuz değer 1.8’e ne kadar yakınsa verim o kadar yüksektir. 1.8’den düşük değerler örnekte fenol

ya da protein kontaminasyonu, 1.8'den büyük değerler ise RNA kontaminasyonu varlığını gösterir (115). Hasta ve kontrol grubuna ait DNA rnekleri ölçülerek konsantrasyonları ve saflıkları belirlendi. 1.8'e yakın olmayan değerlere sahip örneklerin DNA'ları tekrar izole edildi.

2.7. PZR alışması

*** PZR materyalleri**

Taq DNA polimeraz (5U/l)	Fermentas EP0402
10XPZR buffer (10mM)	Fermentas EP0402
MgCl ₂ (25mM)	Fermentas EP0402
100mM dNTP set	Fermentas R0186
Primerler	İontek, İstanbul, Türkiye

***Restriksiyon enzimleri**

XspI (10u/l) (Takara, Japan)

2.8. Polimorfizmlerin belirlenmesi

2.8.1. Triptofan hidroksilaz 1 genindeki A218C polimorfizminin çalışılması

Olguların genetik incelemeleri için tüm hastalardan 3 ml v enz kan, EDTA'lı vakum tüplerine alınarak -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu standart yöntemlere göre 300l kan kullanılarak yapıldı. TPH-1 genindeki A218C polimorfizminin değerlendirilmesinde Monteleone P. ve ark. (154) restriksiyon fragment uzunluk polimorfizm (RŞP; restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanıldı.

2.9. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, zel bir DNA parçasının oligonükleotid primerler tarafından yönlendirilerek enzimatik olarak kopyalarının sentez lenmesi şeklinde tanımlanan in vitro bir yöntemdir. PCR ift iplikli bir DNA molekülünde hedef dizilere iki oligonükleotid primerlerin bağlanması esasına dayanır. Primerler, yüksek sıcaklık derecelerinde denatüre edilerek tek iplikli hale getirilen DNA'nın komplementer bölgelerine bağlanırlar. DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonklozid trifosfat (dNTP) varlığında primerin 3' hidroksil ucundan uzamasını sağlar. Böylece yeni DNA molekülü sentezlenmiş olur. Bir PCR döngüsü denatürasyon, primerin bağlanması ve uzama olarak adlandırılan üç aşamadan oluşur. Ard arda tekrarlanan denatürasyon, primerlerin bağlanması ve

primerlerin uzaması evreleri ile DNA parçaları üssel olarak artar.

Potansiyel olarak her döngünün %100 verimle gerçekleştiği varsayılırsa, örneğin 20 döngü sonucu 2^{20} kat ürün meydana gelir.

2.9.1. Kullanılan Primerler

TPH-1-F(5-TTCAGATCCCTTCTATACCCCAGAG -3) ve

TPH-1-R (5-GGACATGACCTAAGAGTTCATGGCA -3)'dir.

PZR (Polimeraz Zincir reaksiyonu) koşulları 94 °C ilk denatürasyon, 94 °C de 1 dakika (denatürasyon), 60 °C de 1 dakika (primer bağlanması), 72 °C de 1 dakika (uzama) olmak üzere 30 siklus ve 72 °C de 7 dk son uzama şeklinde yapıldı. PZR ürünlerinin BfaI restriksiyon enzimiyle kesimi 37 °C'de yaklaşık 16 saatte gerçekleştirildi. Kesilmemiş PZR ürünleri 860bp'dir (allel A). Kesim sonrası 615 ve 245bp (allel C)'lik ürünler elde edildi. Fragmentler %1.5'lik agarez jelde yürütülerek Etdium Bromüd (EtBr) boyamasıyla Ultraviole Işık (UV) ışık altında görüntülenerek değerlendirildi.

Restriksiyon enzim kesim sonrası AA genotipi için kesilmemiş PZR ürünleri 860bp'dir (allel A). Kesim sonrası CC genotipi için 615 ve 245bp (allel C)'lik ürünler elde edildi. Heterozigot AC genotipi için ise 860bp+615bp ve 245bp'lik ürünler elde edildi.

2.9.2. PZR kurulması işlemi

PZR 0.5 ml'lik tüplerde toplam hacim 30µl olacak şekilde gerçekleştirildi. Her bir tüpe 6 µl hasta DNA'sı ve üzerine 3 µl MgCl₂, 3 µl 10X buffer, 3 µl dNTP (2.5mM), 1 µl primer 1 (30 pmol), 1 µl primer 2 (30 pmol), 0.1 U Taq DNA polimeraz ve 13 µl ddH₂O konuldu. Hazırlanan tüpler vortekslendi ve PZR cihazına önceden girilmiş olan programda PZR işlemi gerçekleşti. PZR sonrası ürünler agaroz jel elektroforezi ile analiz edildi.

2.9.3. PZR koşulları

Değerlendirilen tüm polimorfizmler için aynı PZR koşulları kullanıldı.

94 °C de 5 dakika

55 °C de 1 dakika

1 döngü

72 °C de 1 dakika

94 °C de 1 dakika (denatürasyon)

60 °C de 1 dakika (eşleşme)

35 döngü

72 °C de 1 dakika (sentez)

94 °C de 1 dakika

55 °C de 1 dakika

1 döngü

72 °C de 7 dakika

2.9.4. PZR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimiyle Kesilmesi

Kesim 25 µl üzerinden yapılmıştır. 20 µl PZR ürünü, 2,5 µl 10Xbuffer, 0.5 U restriksiyon enzimiyle toplam hacim 25 µl'ye tamamlanmıştır. Kesim işlemi 37° C'de 16 saat bekletilmek suretiyle gerçekleştirilmiştir. Tüm enzimler için aynı kesim protokolü uygulandı.

2.10. Agaroz Jel Elektroforezi

Yapılan bu çalışmada PZR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için agaroz jel elektroforezi uygulandı. Elde edilen ürünlerin büyüklüklerini tanımlayabilmek için % 4'lük jel kullanıldı. Kullanılan elektroforez düzeneğine uygun hacim; toz halindeki agarozun 0.5X TBE tamponunda manyetik karıştırıcılı bir mikrodalga fırında kaynatılarak çözülmesi ile oluşturuldu. Ardından kaynamış çözelti 55–60 °C'ye soğutularak 0.25 µg/ml EtBr ilave edildi. Kuyuları oluşturacak olan tarak, tabağına yerleştirildikten sonra hazırlanan jel, hava kabarcığı kalmayacak şekilde buraya döküldü. Jelin polimerizasyonu sonrası tarak di kkatlice çıkarılarak jel platformu 0.5XTBE tamponu ile dolu olan elektroforez tankına yerleştirildi. Bu tampondan jelin üzerini 1–2 mm geçecek kadar eklendi. Örnekler ve belirteç DNA, 6X yükleme boyası ile 5:1 oranında karıştırılarak kuyulara 15'er µl yüklendi. Güç kaynağı açılarak 90 V'a ayarlandı. Yaklaşık yarım saat sonra güç kaynağı kapatıldı. Jel görüntüleme sisteminde UV ışını altında incelendi (6, 27).

2.11. İstatistik Analizler

İstatistiklerin hazırlanmasında SPSS for Windows 12,0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontroller genotip ve allel sıklıklarının dağılımı ki-kare analizi ile yapıldı. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Değerlendirmelerde p<.,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Çalışma grubu 24'ü erkek (%40) ve 36'ı kadın (%60) olmak üzere toplam 60 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları 33.0 idi (18-50 arası ve S.D.±10.06). Kadınların yaş ortalaması 29.9 (18-50 arası ve S.D.±1.9), erkeklerin yaş ortalaması 35.1olarak belirlendi (18-41 arası ve S.D. ±9.3). Hasta grubunda 27 (%45) kişi bekar, 32 (%53) kişi evli ve 1(%1.6) kişi dul idi. Yine hastaların 19'u (%31.7) ilkokul mezunu, 8'i (%13.3) ortaokul mezunu, 14'ü (%23.3) lise ve 13'ü (%21.7) yüksekokul mezunu iken; 6 (%10) kişi okur yazar değildi. Sosyoekonomik durumlarına göre hastaların 12'si (%20) düşük gelirli, 30'u (%50) orta gelirli ve 18'i (%30) yüksek gelir düzeyine sahipti. Hastaların 11'i bir kez, 27'si iki ya da daha fazla sayıda hastanede yatarak tedavi görmüştü. Hastaların 22'si ise sadece ayaktan tedavi görmüştü. Yirmibeş hasta tedaviye iyi yanıt verirken 35 hasta tedaviye dirençli idi. Aile hikayesi olguların 36 tanesinde vardı. Ortalama hastalık süresi 8.1±3.4 yıld (1- 28 yıl arası).

Kontrol grubu 28 kadın, 32 erkek olmak üzere toplam 60 sağlıklı bireyi içermektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 33.28±10.32 (18-56 arası) olarak hesaplandı. Kadınların yaş ortalaması 32.8±11.4 ve erkeklerin yaş ortalaması 33.6±9.3 yıl idi. Kontrol grubunda 21 (%35) birey ilkokul, 12 (%20) birey ortaokul, 22 (%36.6) birey lise ve 5 (%8.3) birey üniversite mezunu idi. Kontrol grubundaki bireylerin sosyoekonomik düzeyleri düşük (n=14, %23.3), orta (n=41, %68.3) ve yüksek (n=5, %8.3) şeklinde sınıflandırıldı. Medeni durum açısından 46'sı (%76.6)'sı evli, 13'ü (%21.6) bekar ve 1 (%1.6)'si duldu.

Tablo 1. Hasta ve Kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.

Demografik Özellik	Hasta grubu Ortalama ± SD (N=60)	Kontrol grubu Ortalama ± SD (N=60)
Yaş (yıl, min-mak)	33.6±10.06(15-50)	33.28±10.32(18-56)
Cinsiyet n,(% erkek)	24(%39.3)	32(%53.3)
Hastalık süresi (yıl)	8.15±5.25(1-28)	-
Hastanede yatış sayısı		
Bir kez n(%)	11(%18.3)	-
İki ve daha fazla n(%)	27(%44.3)	-
Hiç yatmamış n(%)	22(%36.7)	-
Sosyoekonomik durum		
Hafif n(%)	12(%19.7)	14(%23.3)
Orta n(%)	30(%49.2)	41(%68.3)
Yüksek n(%)	18(%29.5)	5(%1.6)
Eğitim durumu		
İlkokul n(%)	19(%31.7)	21(%35)
Ortaokul n(%)	8(%13.3)	12(%20)
Lise n(%)	14(%23.3)	22(%36.6)
Üniversite n(%)	13(%21.7)	5(%8.3)
Okur yazar değil n(%)	6(%10)	-
Hastalık tipi		
Tedaviye yanıt veren n(%)	25(%41)	-
Tedaviye dirençli n(%)	35(%57.4)	-
Medeni durum		
Evli n(%)	32(%52.5)	46(%76.6)
Bekar n(%)	27(%44.3)	13(%21.6)
Dul n(%)	1(%1.6)	1(%1.6)

3.2. Hasta ve kontrollerde TPH1 genindeki A218C polimorfizm dağılımları

Hasta ve kontrol grubu arasında TPH1 genotipleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($X^2=0.7$, $df=2$, $p=0.6$).

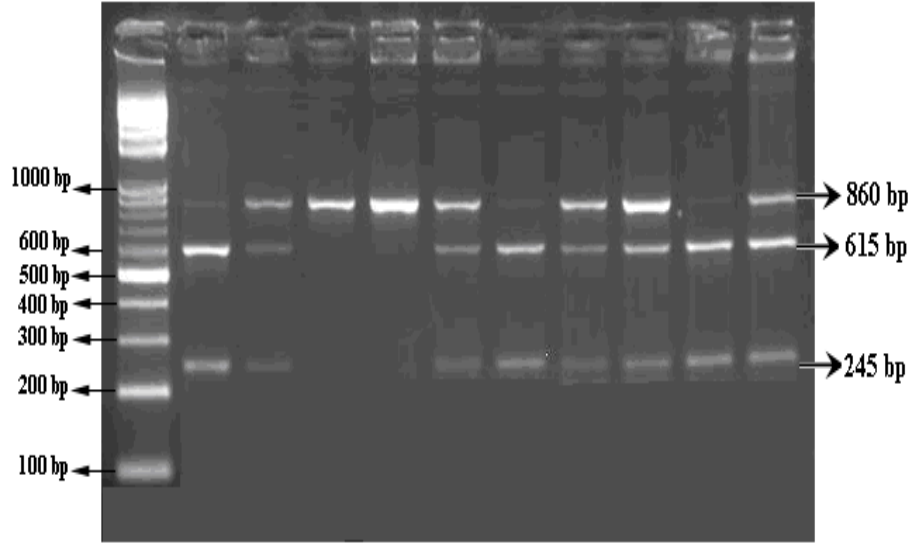
Tablo 2. Kontrol ve hasta grubunda TPH1 genindeki A218C gen polimorfizminin genotip ve allel dağılımları.

TPH1 Geni	Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	X^2	p
Genotipler				
CC	18	14	0.7	0.6
AC	33	37		
AA	9	9		
Alleller				
C	0.51	0.54	0.2	0.6
A	0.49	0.46		

Hastaların demografik özellikleri ve TPH1 genotipleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Ancak TPH1 C allel sıklığının tedaviye cevap veren hasta grubunda ve A allel sıklığının da tedaviye dirençli hasta grubunda artmış sıklığa sahip olduğu belirlendi ($p=0.04$). Hastalık tipi ve polimorfizm dağılımları Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3. Polimorfizm allel dağılımları ve hastalık tipi

Genotipler	Hastalıktipi		Toplam
	Tedaviye Cevap Veren	Tedaviye Dirençli	
AA	1	8	9
AC	13	20	33
CC	11	7	18
Toplam	25	35	60



Şekil 1. TPH1 genindeki polimorfizmi için PZR'ye yönelik agaroz jel elektroforez görüntüsü. Sütun1: 100bç'lik DNA Boyut Markırı, Sütun 2 : 860bç (AA: wild örnek)., Sütun 3: 860bp+615bç ve 245bç (AC: heterozigot örnek), Sütun 4: 615bç+245bç (CC: mutant örnek).

Şekil 1'de TPH1 genindeki polimorfizme ait agoroz jel resmi gösterilmektedir.

3.3. Ölçek Puanları ve Korelasyon Analizleri

OKB'li hastalarda belirlenen Y-BOCS skorlarına göre hastalar tedaviye cevap veren ve tedaviye dirençli olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında TPH 1 polimorfizmi açısından bir fark gözlenmezken; Y -BOCS skorları yüksek olan tedaviye dirençli hasta grubunda, A allel sıklığında anlamlı bir artış belirlendi ($p=0.04$). Ne Y-BOCS ne de Hamilton Depresyon Ölçeği puanları ile değerlendirilen herhangi bir klinik parametre ya da polimorfizm arasında korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

OKB gibi kompleks ve heterojen klinik özelliklere sahip psikiyatrik bozuklukların tanı belirsizliği ve metodolojik sorunları, genetik çalışmaların başarısını etkilemektedir ve çelişkili bulgulara neden olmaktadır. Bazı OKB olgularının kalıtsal özelliği varken bazılarının yoktur. Başlangıç yaşı, nörolojik semptomlar, bozukluktaki semptom özellikleri gibi alt tiplerinin belirlenmesi, çalışmalardan alınan sonuçları etkilemektedir (2).

Özellikle son dönemde streptokoksik enfeksiyonlara ilişkin pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk tablolarında obsesif-kompulsif belirtilerin görülmesinden yola çıkılarak uzun süreden beri bilinen klinik kanıtlara moleküler genetik düzeyde destekleyici sonuçlar sağlanmıştır. Aile ve ikiz çalışmaları açık olarak OKB'nin ailesel geçiş gösterdiğini kanıtlamaktadır (27, 71). Ancak son dönem COMT ve MAO-A gen çalışmalarında önceki olumlu sonuçların aksine bu genlerin OKB kalıtımındaki rolleri açısından olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Tik bozukluğunun eşlik ettiği OKB alt grubundaki opioid reseptör genlerine ilişkin bulguların elde edilmesi opioid sisteminin (144); otizm-OKB benzerliğinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda elde edilen ilk bulgular glutamaterjik sisteminin (148), OKB kalıtımı açısından incelenmeye değer sistemler olarak değerlendirilmesine olanak tanımıştır.

Segregasyon analiz çalışmaları, özellikle simetri ve düzen semptomları olan hastalarda tek gen geçiş mekanizmalarına uymaktadır. Moleküler çalışmalar OKB de olası lokusu belirlemede zayıf kanıtlar elde etmiştir. Serotonin transporter gen allelleri ile, dopamin D2, D3, D4 ve 5-HT2A reseptör genleri ile OKB arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Birtakım klinik gözlemlere dayandırılarak belirlenen aday genler üzerinde yapılan moleküler genetik araştırmalarda, serotonerjik ve dopaminerjik sistemlere olan rolleri açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir (108, 109).

TPH, serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı ilk basamak olan triptofanın 5-hidroksitriptofana (5-HTT) dönüştürülmesini sağlayan enzimdir (158, 159). Araştırmacılar, TPH'nin serotonin miktarını belirleyen, serotonin sentezinin kritik bir elemanı olduğunu ve değişken serotonin sentez ve iletiminin çeşitli psikiyatrik, davranışsal ve ağrı ile ilgili bozukluklara yol açmasından dolayı TPH enzimiindeki

değişikliklerin serotonin seviyesinde önemli değişimlere neden olacağını bildirmişlerdir. Bu nedenle TPH gen polimorfizmi ile çeşitli psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki araştırılmıştır; TPH geninin iki uçlu bozukluk ile ilişkilendirme çalışmalarından birinde, 152 bipolar hasta ve 94 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda iki uçlu bozukluk ile Triptofan Hidroksilaz gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(160). Daha sonra yapılan bir başka çalışmada ise aynı ilişki gösterilememiştir(161). Yine dürtüsel-öfkeli davranışlarda (162), antidepresan tedaviye yanıtta (163) ve intihar davranışında bu gen polimorfizmleri araştırılmıştır. Nielsen ve arkadaşlarının 1997 yılında TPH polimorfizmin intihar davranışındaki rolünü araştıran çalışmalarını, 2001 ve 2004 yılında yapılan başka çalışmalar izlemiştir(165,166). Önemli bir psikiyatrik hastalık olan şizofreni (167) ile ve bu hastaların sigara içme davranışı ile de ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır. 2001 yılında yapılan bir çalışmada 249 sigara içen ve 202 sigara içmeyen kişi karşılaştırılmış ve TPH genindeki intron 7 polimorfizminin nikotin bağımlılığı ile anlamlı bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir(168). Yine psikiyatrik semptomlarında eşlik ettiği bir hastalık olan migren (169, 170) ile de ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır (169, 170).

Ancak literatürde, TPH geninin OKB ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu çalışmalardan bir tanesi, Han ve arkadaşlarının bipolar bozukluk, OKB, anoreksia nervosa (AN), mevsimsel duygulanım bozukluğu (SAD), panik bozukluk (PD) ve alkolizm (ALC) gibi psikiyatrik hastalıklarda TPH gen bölgesinin 1332 nükleotidlik kodlacı bölgesinin %93'ünü taradıkları genetik bir çalışmadır. Tespit edilen tek varyant pozisyon 1095'deki CTT'nin CTC'ye sinonim substitüsyondur. Araştırmacılar bu substitüsyonun TPH'nin aktivitesini doğrudan değiştirmediğini ve TPH geninin kodlayıcı genomik bölgesinin taranan mental bozukluklar için yatkınlığa neden olmadığını belirtmişlerdir (91). Frisch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OKB ve TPH1 arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (37). Daha sonraki yıllarda Walitza ve arkadaşları, çocuk ve ergen OKB hastalarında etiyolojide rol oynayabilecek serotonerjik yollarla ilgili aday genlerin polimorfizmlerini araştırmışlardır. Bu amaçla 64 tane erken başlangıçlı OKB hastasında, TPH-1(rs1800532), 5-HTTLPR ve serotonin 1 B reseptör (rs6296) gen polimorfizmlerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda; erken başlangıçlı

OKB hastalarında bu polimorfizmlerin önemli bir rolünün olmadığını tesbit etmişlerdir (171). TPH2 genindeki 2 varyantın araştırıldığı son zamanlarda yapılan bir çalışmanın sonuçları erken tip OKB'nin etyolojisinde TPH2'nin bu iki varyantının rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (172). Bizim yaptığımız bu çalışmada ise hastaların demografik özellikleri ve TPH1 genotipleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Ancak TPH1 C allel sıklığının tedaviye cevap veren hastalık tipinde ve A allel sıklığında tedaviye dirençli hastalık tipinde artmış sıklığa sahip olduğu ki kare analizleriyle bulundu ($p=0.04$). Bu durum oldukça önemli gibi duruyor. Çünkü, OKB'de tedaviye direnç, bakir ve etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir klinik antite olarak kalmıştır. Fakat klinik pratikte de gördüğümüz bir gerçek var ki; tedaviye hızla cevap veren ve tedaviye dirençli hastalar birbirinden ayrı alttipler görünümü veriyor. Yaşam kalitesini altüst eden bozukluk, dirençli haliyle kendisini daha fazla ortaya koyuyor. Bu nedenle dirençliliğe giden yolda elde edilecek her verinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. A alleleline yoğunlaşan ve daha çok hasta örneklemelerinde yapılacak çalışmalar bulgularımızın daha gerçekçi sonucunu görme açısından önemlidir.

Çalışmamız, bir dizi tartışılabilir kısıtlılıklar içermektedir. Bunlardan birincisi çalışmamızda kullanılan örneklem sayısının küçüklüğü çalışmamızdaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Yine çalışmamızda kullandığımız ölçüm tekniğinin uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanan değişimler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Son zamanlarda insan genomundaki doğal genetik varyasyonlar ve bunların klinik ve fonksiyonel önemleriyle ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu ilerlemeler bize bazı multifaktöriyel hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynayan genetik faktörlerin anlaşılmasında yol gösterici olacaktır. İnsan genomunda polimorfizmlerin çoğu fonksiyonel olarak nötraldir. Yani, genin oluşturduğu protein yapısını ya da fonksiyonunu etkilemezler. Bununla birlikte bazı polimorfizmler gen yapısındaki kodlayıcı alanları ya da düzenleyici bazı dizileri etkileyerek gen transkripsiyonu, mRNA stabilitesi, RNA uç birleştirme, protein yapısı ve fonksiyonunu etkileyebilmektedirler. Böyle değişiklikler hastalık yatkınlığını ve ciddiyetini arttırma ya da azaltma, tedaviye cevap ve ilacın yan etkilerine karşı hassasiyet gibi farklı klinik etkiler ortaya çıkarabilirler (6).

Polimorfizmlerin değerlendirilmesinde kullanılan restriksiyon enzim uzunluk polimorfizm yöntemi gerçek zamanlı PZR gibi yöntemlerin gelişmesine rağmen halen spesifik, hızlı ve diğer yöntemlerle kıyaslandığında daha ekonomik bir şekilde polimorfizm ve mutasyonların tespitini sağlamaktadır. Çalışmada elde edilen verilerin doğrulanabilmesi için aynı polimorfizmlerin farklı toplumlarda OKB'li hastalarda çalışılarak, daha fazla araştırılmayla desteklenmesi gerekmektedir.

Yine bu gende yer alan diğer polimorfizmlerin hastalığa katkı sağlayıp sağlamadığının gösterilmesi için, farklı populasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanatındeyiz. Çünkü spesifik kromozonların haritalanması OKB'ye neden olan genler veya kromozomal bölgelerdeki genetik çeşitlilikler hakkındaki bilgilerimizi arttıracaktır. Yapılacak yeni çalışmalarda daha büyük bölgelerde yer alan haplotip blokların kullanılarak aday genlerin taranması amaçlanmalıdır. Ayrıca insan genom dizileri ve polimorfizmler hakkında artan bilgiler OKB'nin gelişmesinde bu varyasyonların potansiyel rolünün ve beyinde sentezlenen genlerin dizi varyasyonlarının belirlenmesini sağlayacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Kaplan IH, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, 6th edition. Wiliams & Wilkins, 1998: 257-280.
2. Kozak MJ, Foa EB. Obsessions, overvalued ideas, and delusions in obsessive compulsive disorder. Behav Res Ther 1994; 32: 343-353.
3. Neziroglu F, Pinto A, Yaryura-Tobias JA, McKay D. Overvalued ideation as a predictor of şuvoxamine response in patients with obsessive -compulsive disorder. Psychiatry Research 2004; 125: 53-60.
4. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsi ve disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry 1993; 54: 373-379.
5. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimsek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara: Eksen Tanıtım Ltd. Sti, 1998: 74 -79.
6. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epi demiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 1094-1099.
7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive -compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1994; 55: 5-10.
8. Stein MB, Forde DR, Anderson G, Walker JR. Obsessive -compulsive disorder in the community: an epidemiologic survey with clinical reappraisal. Am J Psychiatry 1997; 154: 1120.
9. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, Koby EV, Lenane MC , Cheslow DL, Hamburger SD. Treatment of obsessive -compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double -blind crossover comparison. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 1088-1092.
10. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 1992; 15: 743-758.
11. Pauls DL, Alsobrook JP , Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1995; 152: 76-84.
12. Insel TR, Mueller EA, Alterman I. Obsessivecompulsive disorder and serotonin: is there a connection? Biol Psychiatry 1985; 20: 1174-1185.

13. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1289-1294.
14. Leckman JF, Dolansky ES, Hardin MT. Perinatal risk factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 220-266.
15. Flor-Henry P, Yeudall LT, Koles ZJ. Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive compulsive syndrome. *Biol Psychiatry* 1979; 14: 119-130.
16. Behar D, Rapoport JL, Berg CJ. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 363-369.
17. Cox C, Fedio P, Rapoport JL. Neuropsychological testing of obsessive-compulsive adolescents. JL Rapoport (editor). *Obsessive Compulsive Disorder in Children and Adolescents*. Washington: American Psychiatric Press, 1989: 73-85.
18. Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 741-751.
19. Christensen KJ, Won Kim S, Dysken MW. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 4-18.
20. Head D, Bolton D, Hymas N. Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorders. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 929-937.
21. Hollander E, Schiffman E, Cohen B. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 27-32.
22. Modell J, Mountz J, Curtis G. Neuropsychologic dysfunction in basal ganglia/limbic, striatal and thalamocortical circuits as a pathogenic mechanism of OCD. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1989; 1: 27-36.
23. Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1089-1093.
24. Swedo SE, Shapiro MG, Grady CL. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 518-523.

25. Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD. Elevated medial-frontal cortical blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1240-1242.
26. Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder, patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 840-48.
27. 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 Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 407–412.
28. Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive–compulsive disorder. *Am. J Psychiatry* 1986; 143: 317–322.
29. Billiet EA, Richter MA, Kennedy JL. Genetics of obsessive– compulsive disorder. Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter M A (editors). *Obsessive– Compulsive Disorder Theory, Research, and Treatment*. New York, Guilford Press, 1998: 181–206.
30. Pato MT, Pato CN, Pauls DL. Recent findings in the genetics of OCD. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 30–33.
31. Zohar J, Mueller EA, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, Murphy DL. Serotonergic responsivity in obsessive–compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 946–951.
32. McDougle CJ. The neurobiology and treatment of obs essive– compulsive disorder. Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (editors). *Neurobiology of Mental Illness*. New York, Oxford University Press, 1999: 518–533.
33. Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5-HT2A promoter polymorphism-1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive – compulsive disorder. *Lancet* 1998; 351: 1785–1786.
34. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, Murphy DL. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive–compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 463–466.

35. Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, Galke BL, Malinova L, Goldberg P. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1178–1189.
36. Baxter LR. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (editors). *Neurobiology of Mental Illness*. New York, Oxford University Press, 1999: 534–47.
37. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 205–209.
38. Schwartz JM. A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J Consciousness Stud* 1999; 6: 115–142.
39. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Pric LH, et al. A double blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794–801.
40. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am. J Med Genet* 2003; 116: 55–59.
41. Billiet EA, Richter MA, Sam F, Swinson RP, Dai XY, King N, et al. Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 163–169.
42. Schindler KM, Richter MA, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *Am J Med. Genet* 2000; 96: 721–724.
43. Laplanche J, Pontalis JB. *The Language of Psychoanalysis*. London, W.W. Norton & Company, 1973: 34-47.
44. Fenichel O. *Nevrozların Psikoanalitik Teorisi*. Tuncer S (Çeviren) s.246-284, İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1945.

45. Geçtan E. Çağdaş Yaşam ve Normal Dışı Davranışlar. İstanbul: Remzi Kitabevi, 1989: 220-221.
46. Freud S. Saplantı nevrozuna yatkınlık (Nevroz Seçimi Sorununa Bir Katkı) Psikopatoloji Üzerine. Budak S (Çeviren) s. 125-143. Ankara, Öteki Yayınları, 1913.
47. Jonest E. Hate and anal erotism in the obsessional neurosis. DJ Stein ve M Stone (editors). Essential Papers on Obsessive-Compulsive Disorder. New York, New York University Press, 1913: .65-72.
48. Abraham K. Contributions to the theory of the anal character. DJ Stein, M Stone (editors). Essential Papers on Obsessive-Compulsive Disorder. New York, New York University Press, 1921: 73-90.
49. Judd L. Obsessive-compulsive neurosis in children. Arch Gen Psychiatr 1965; 12: 136-143.
50. Freud A. Obsessional neurosis: A summary of psychoanalytic views as presented at the congress. DJ Stein, M Stone (editors). Essential Papers on Obsessive-Compulsive Disorder. New York, New York University Press, 1966: 100-112.
51. Klein M. Mourning and its relation to manic depressive states . London, Vintage; 1940: 344-370.
52. Mallinger A. The obsessive myth of control. J Am Acad Psychoanal 1984; 12: 147-165.
53. Salzman L. Treatment of the Obsessive Personality. New York, Aronson, 1985: 182-184.
54. Leib PT. Integrating behavior modification and pharmacotherapy with the psychoanalytic treatment of obsessive compulsive disorder: A case study. Psychoanalytic Inquiry 2001; 21: 222-242.
55. Meares R. A specific developmental deficit in obsessive disorder: The example of the wolf man. Psychoanalytic Inquiry 2001; 21: 289-320.
56. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ . Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 1180-1182.

57. Fyer AJ. Anxiety disorder: Genetics. Sadock BJ, Sadock VA(editors). In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th Edition. Philadelphia, Lipprincott Williams and Wilkins, 2000: 1462.
58. Moldin SO, Gotlesman II. Population genetic methods in psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA(editors). In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th Edition. Philadelphia, Lipprincott Williams and Wilkins, 2000: 172-198.
59. Nestdat G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ, Liang KY, LaBuda M, et al. A family study of obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 358-363.
60. Woodruff R, Pitts FM. Monozygotic twins with obsessional illness. Am J P sychiatry 1964; 120: 1075-1080.
61. Murray CL, Lopez AD. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected. Cambridge. Harvard University Pres; 1996.
62. Nicolini H, Cruz C, Camerena B, Paez F, Fuente JR. Understanding the genetic basis of obsessive compulsive di sorder. CNS Spectrums 1999; 4: 32-48.
63. Angst J. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (editors). Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder. England, John Wiley and Sons, 1994: 93-104.
64. Nicolini H, Orozco B, Guiffra L, Paez F, Mejia J, Carmona MS, et al. Age of onset, gender and severity in obsessive compulsive disorder. A study on Mexican population. Salud Mental 1997; 20: 1-4.
65. Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, Ret tew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: A 2-to 7- year follow-up of 54 obsessive compulsive children. Am J Psychiatry 1992; 149: 1244-1251.
66. Simeon D, Hollender E, Cohen L. Obsessive compulsive related disorders. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (editors). Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder. England, John Wiley and Sons, 1994: 53-63.

67. Saba PR, Dastur K, Keshavan MS, Katerji MA. Obsessive compulsive disorder, Tourette's syndrome, and basal ganglia pathology on MRI (Letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 116-117.
68. Rasmussen SA. Genetic studies of obsessive compulsive disorder. Hollender E, Zohar J, Marazziti D (editors). *Current Insight in Obsessive Compulsive Disorder*. England, John Wiley and Sons, 1994: 93-114.
69. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 154-163.
70. Rosenberg CM. Familial aspects of obsessional neurosis. *Br J Psychiatry* 1967; 113:405-413 Insel TR, Hoover C, Murphy DL. Parents of patients with obsessivecompulsive disorder. *Psychol Med* 1983; 13: 807 -811
71. McKeon P, Murray R. Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 528-534.
72. Swedo SE, Rapoport JL, Leonard HL, Cheslow DL. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 335-341.
73. Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42: 111-120.
74. Mc Keon P, Murray R. Familial aspect of obsessive compulsive neurosis. *British Journal of Psychiatry* 1987; 151: 528-534.
75. Nicolini H, Weissbecker K, Mejia JM, Sanchez de Carmona M. Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res* 1993; 24: 193-198.
76. Alsobrook II JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive compulsive disorder using symptom -based factor scores. *Am J Med Genet* 1999; 88: 669-675.
77. Cavallini MC, Bellodi L. Genetics of anxiety disorder: Part I. Griez EJJ, Faravelli C, Nutt D, Zohar D(editors). *John Wiley & Sons Ltd*, 2001: 341-342.
78. Inouye E. Similar and dissimilar manifestations of obsessivecompulsive neurosis in monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1965; 21: 1171-1175.

79. Carey G, Gottesman I. Twin and family studies of anxiety, phobia, and obsessive-compulsive disorder. Klein D, Rabkin J (editors). *Anxiety New Research and Changing Concepts*. New York, NY-Raven Press; 1981: 117-136.
80. 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.
81. Andrews G, Stewart G, Allen R, Henderson AS. The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *J Affect Disord* 1990; 19: 23-29.
82. Torgersen S. Genetic factor in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1085-1089.
83. Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weissbacker K. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. Preliminary results. *Urcus Medicus* 1991; 1: 25-28.
84. Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H. Increased prevalence of the seven repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive compulsive disorder with tics. *Neuroscience Letters* 1997; 231: 1-4.
85. Başaran N. *Tıbbi Genetik Ders Kitabı*. 6. Basım, İstanbul, Bilim Teknik Yayınevi, 1996; 298.
86. Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet* 1999; 88: 38-43.
87. Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorder: new findings and challenges. *Brain & Development* 2003; 25: 55-61.
88. 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 and related disorders. *Am J Med Genet* 2002; 114: 541-552.

89. Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu OJ , et al. Replication study supports evidence for linkage to 9p24 in obsessive - compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 508-513.
90. Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling H. Exclusion of the 5-HT1A serotonin neuroreceptor and tryptofan oxygenase genes in large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tic, and obsessive compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 437-440.
91. Han L, Nielsen DA, Rosenthal NE, Jefferson K, Kaye W, Murphy D, et al. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive compulsive disorder, anorexia nervosa and alcoholism. *Biological Psychiatry* 1999; 45: 615-619.
92. Stein MB, Chartier MJ, Kozak MV, King N, Kennedy JL. Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Research* 1998; 81: 283-291.
93. Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement and consciousness. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors). *Principles of Neural Science* New York: McGraw-Hill, 2000: 889-909.
94. Akın H. Tıbbi Genetik Terimleri Sözlüğü. "Tıp Terimleri Sözlüğü", Sendrom III. Logos Tıp Yayınları, 2003: 1-24.
95. Kruglyak L. The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies. *Nat Genet* 1997; 17: 21-24.
96. Shen P, Buchholz M, Sung R, Roxas A, Franco C, Yang WH, et al. Population genetic implications from DNA polymorphism in random human genomic sequences. *Human Mutat* 2002; 20: 209-217.
97. Lesch KP, Bengel D, Heils A. Association of anxiety- related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531.
98. Klauck SM, Pautska F, Benzer A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2233-2235.

99. Flory JD, Manuck SB, Ferrell RE. Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 93-96.
100. Lenzinger E, Neumeister A, Praschak-Reider N. Behavioral effects of tryptophan depletion in seasonal affective disorder associated with the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res* 1999; 22: 241-246.
101. Ohara K, Suzuki Y, Ochiani M. A variable-number tandem repeat of the serotonin transporter gene and anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 55-65.
102. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*; 42: 2482-2488.
103. Ogilvie AD, Russel MB, Dhall P. Altered allelic distribution of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalgia* 1998; 18: 23-26.
104. Michaelovsky E, Frisch A, Rockah R. A novel allele in the promoter region of the human serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 97-99.
105. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66: 2621-2624.
106. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 270-273.
107. Meira-Lima I, Shavitt RG, Migueta K, Ikegana E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase(COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain and Behavior* 2004; 3: 75-79.
108. Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive-compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 403-406.

109. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Hernandez S, IF Jr, Nicolini H. Association study of the serotonin transporter gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 269-272.
110. Enoch MA, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 385-388.
111. Tot F, Erdal ME, Yazıcı K, Yazıcı AE, Metin Ö. T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 249-254.
112. Choi DS, Ward SJ, Messaddeq N, Launay J, Maroteaux L. 5-HT2B receptor-mediated serotonin morphogenetic functions in mouse cranial neural crest and myocardial cells. *Development* 1997; 124: 1745-1755.
113. Kennett GA, Wood MD, Bright F, Cilia J, Piper DC, Gager T, et al. In vitro and in vivo profile of SB, a potent 5-HT2C/5-HT2B receptor antagonist with anxiolytic-like properties. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 427-434.
114. Duxon MS, Kennett GA, Lightowler S, Blackburn TR, Fone KCF. Activation of 5-HT2B receptors in the medial amygdala causes anxiolysis in the social interaction test in the rat. *Neuropharmacology* 1997; 36: 601-608.
115. Kim SJ, Veenstra J, Hanna GL, Gonen D, Leventhal BL, Cook EH. Mutation screening of human 5-HT2B receptor gene in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Molecular and Cellular Probes* 2000; 14: 47-52.
116. Hollander E, Pallanti S. 5-HT1D function and repetitive behaviors. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 972-973.
117. Mundo E, Richter MA, Sam F, Macciardi F, Kennedy JL. Is the 5-HT1Db receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1160-1161.
118. Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F, Kennedy JL. 5HT1Db receptor gene implicated in the pathogenesis of obsessive-compulsive disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 805-809.

119. Di Bella D, Cavallini MC, Bellodi L. No association between obsessive-compulsive disorder and the 5-HT_{1D} receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1783-1785
120. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299: 76.
121. Zill P, Buttner A, Eisenmenger W. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 168-73.
122. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene and major psychoses. *Psych Res* 2001; 103: 79-86.
123. Ledley FD, Grenett HE, Bartos DP, van Tuinen P, Ledbetter DH, Woo SL. Assignment of human tryptophan hydroxylase locus to chromosome 11: gene duplication and translocation in evolution of aromatic amino acid hydroxylases. *Somat Cell Mol Genet* 1987; 13: 575-80.
124. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988; 16: 1215-1217.
125. Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, et al. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 360-368.
126. Sun HS, Tsai HW, Ko HC, Chang FM, Yeh TL. Association of tryptophan hydroxylase gene polymorphism with depression, anxiety and comorbid depression and anxiety in a population-based sample of postpartum Taiwanese women. *Genes Brain Behav* 2004; 3: 328-36.
127. Nielsen DA, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, London JC, et al. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 593-602.
128. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 603-614
129. Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1166-1171

130. Grad LR, Pelcovitz D, Olson M, Matthews M, Grad JL. Obsessive compulsive symptomatology in children with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Psychiatry* 1989; 26: 69-73
131. Denys D, Wander Wee N, Janssen J, De Geus F, Westenberg HG. Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessivecompulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1041-1045
132. Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamin D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci* 1997; 231: 1-4
133. Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Niehaus DJH, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, et al. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 93-98
134. Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJH, Knowles JA, Moolman - Smook JC, et al. Early-versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2004; 128: 175-182
135. Schindler KM, Richter MA, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessivecompulsive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 721-724
136. Niehaus DJ, Kinnear CJ, Corfield VA, Toit PL, Kradenburg J, Moolman-Smook JC, et al. Association between a catechol-Ometil transferase polymorphism and obsessive-compulsive disorder in the Afrikaner population. *J Affect Disord* 2001; 65: 61-65
137. Alsobrook JP, Zohar AH, Leboyer M, Chabane N, Ebstein RP, Pauls DL. Association between the COMT locus and obsessivecompulsive disorder in female s but not males. *Am J Med Genet* 2002; 114: 116 -120.
138. Erdal ME, Tot S, Yazici K, Yazici A, Herken H, Erdem P, et al. Lack of association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in obsessive -compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2003; 18: 41-5
139. Azzam A, Mathews CA. Meta-analysis of the association between the catecholamine-O-methyl-transferase gene and obsessivecompulsive disorder. *Am J Med Genet* 2003; 123: 64-69

140. Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon M. Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 665-670
141. Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph M L. Placebocontrolled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessivecompulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1261-1264
142. Camarena B, Cruz C, de IF Jr, Nicolini H. A higher frequency of a low activity - related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 255-257
143. Camarena B, Rinetti G, Cruz C, Gomez A, de IF Jr, Nicolini H. Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 279-282
144. Urraca N, Camarena B, Gomez-Caudillo L, Esmar MC, Nicolini H. Mu opioid receptor gene as a candidate for the study of obsessivecompulsive disorder with and without tics. *Am J Med Genet* 2004; 127: 94-96
145. Zai G, Bezchlibnyk YB, Richter MA, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, Kennedy JL. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene is associated with obsessive - compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2004; 129: 64-68
146. 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
147. Delorme R, Krebs MO, Chabana N, Roy I, Millet B, Mouren -Simeoni MC, et al. Frequency and transmission of glutamate receptors GRIK2 and GRIK3 polymorphisms in patients with obsessive -compulsive disorder. *Neuroreport* 2004; 15: 699-702
148. Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls DL, Leckman JF. Obsessivecompulsive symptoms in parents of Tourette Syndrome probands and autism spectrum disorder probands. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 348-352
149. Gross-Isseroff R, Hermesh H, Weizman A. Obsessive -compulsive behaviour in autism-towards an autistic-obsessive compulsive syndrome? *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 193-197

150. Hall D, Dhillon A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 370-376
151. Vardar E. Obsesif kompulsif bozukluğun genetiği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 153-159
152. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serino I, Di Filippo C, Maj M. Association between A218C polymorphism of the tryptophan-hydroxylase-1 gene, harm avoidance and binge eating behavior in bulimia nervosa. *Neurosci Lett* 2007; 42: 42-46.
153. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıl. DSM IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme-Klinik Versiyon. Ankara: Hekimler Birliği Yayınevi, 1999. 73-75.
154. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL. The Yale-Brown Obsessive Scale 1. Development, use, reliability. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 1006-1011.
155. Karamustafalıoğlu KO, Üçlık AM, Ulusoy M, Erkmen H. Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeğinin geçerlilik-güvenilirlik çalışması. *Ulusal Psikiyatri Kongresi özet bildiri kitabı*, 1993: 17.
156. Mockus SM, Vrana KE. Advances in the molecular characterization of tryptophan hydroxylase. *J Mol Neurosci* 1998; 10: 163-179.
157. Arango V, Huang Y, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatric Research* 2003; 37: 375-386.
158. Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufile B, Samolyk D et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic -depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1-5.
159. Rietschel M, Schorr A, Albus M, Franzek E, Kreiner R, Held T , et al. Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal controls. *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2000; 96: 310-311.

160. Staner L, Uyanik G, Correa H, Treméau F, Monreal J, Crocq MA, et al. A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: A pilot study in well - characterized impulsive inpatients. *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2002; 114: 553 -557.
161. Serretti A, Zanardi R, Cusin C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 375-380.
162. Nielsen DA, Jenkins GL, Stefanisko KM, Jefferson KK, Goldman D. Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. *Mol Brain Res* 1997; 45: 145-148.
163. Zalsman G, Frisch A, King RA, Pauls DL, Grice DE, Gelernter J, et al. Case control and family-based studies of tryptophan hydroxylase gene A218C polymorphism and suicidality in adolescents, *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2001;105: 451-457.
164. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis, *Am J Med Gen Part B (Neuropsych Gen)* 2004 ; 124B; 87-91.
165. Hong CS, Tsai SJ, Wang YC. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders, *Schizophr Res* 2001; 49: 59-63.
166. Lerman C, Caporaso NE, Bush A, Zheng YL, Audrain J, Main D, et al. Tryptophan hydroxylase gene variant and smoking behavior. *Am J Med Gen (Neuropsych Gen)* 2001; 105: 518-520.
167. Estevez M, Estevez AO, Cowie RH, Gardner KL. The voltage-gated calcium channel UNC-2 is involved in stress-mediated regulation of tryptophan hydroxylase. *J Neurochem* 2004; 88: 102-113.
168. Erdal N, Erdal ME, Çamdeviren H, Gökdoğan T, Herken H. Bir grup sağlıklı gönüllüde katekol-O-metiltransferaz (COMT) gen polimorfizmi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 2: 20-23.
169. Walitza S, Wewetzer C, Gerlach M, Klampfl K, Geller F, Barth N, et al. Transmission disequilibrium studies in children and adolescents with obsessive - compulsive disorders pertaining to polymorphisms of genes of the serotonergic pathway. *J Neural Transm* 2004; 111: 817-25

170. Mössner R, Walitza S, Geller F, Sherag A, Gutknecht L, Jacob C, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase - 2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int j Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 1-6

6. EKLER

1.EK 1: Yale Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BCOS)

1. Obsesif Düşüncelerle Geçen Zaman

0. Yok
1. Hafif, günde 1 saatten az veya seyrek.
2. Orta, günde 1 – 3 saat veya sık.
3. Ciddi, günde 3 – 8 saat veya çok sık.
4. İleri boyutlarda, günde 8 saatten fazla veya yaklaşık sürekli.

2. Obsesif Düşüncelerden Etkilenme

0. Hiç
1. Hafif, sosyal ve mesleki uğraşlar çok hafif olarak etkilenmekle birlikte, genel performansta değişiklik yok.
2. Orta, sosyal ve mesleki uğraşlar kesin olarak etkilenmiş olmakla birlikte hâlâ başa çıkılabilir durumda.
3. Ciddi, sosyal ve mesleki performans belirgin olarak azalmış.
4. İleri derecede, iş göremez durumda.

3. Obsesif Düşüncelere Karşı Duyulan Rahatsızlık Hissi

0. Hiç
1. Hafif, fazla rahatsızlık vermeyen.
2. Orta derecede, rahatsız edici, fakat başedilebilir.
3. Ciddi, çok fazla rahatsız edici.
4. İleri derecede, yaklaşık sürekli ve kısıtlayıcı rahatsızlık.

4. Obsesif Düşüncelere Direnç Gösterme

0. Her zaman direnmeye çalışmaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.
1. Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.
2. Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
3. Çaba göstermeden tüm obsesyonlara teslim olmuş durumdadır, fakat bu durumdan bir miktar hoşnutsuzluk duymaktadır.
4. Tam ve gönüllü olarak tüm obsesyonlara boyun eğmiş durumdadır.

5. Obsesif Düşünceleri Kontrol Etme Derecesi

0. Tam olarak kontrol edebiliyor.
1. Büyük oranda kontrol edebiliyor, genellikle biraz çaba ve dikkatini toplayarak obsesyonları durdurabiliyor veya aklından çıkarabiliyor.
2. Orta derecede kontrol edebiliyor. Obsesyonları bazen durdurabiliyor veya aklından çıkarabiliyor.
3. Az miktarda kontrol edebiliyor. Obsesyonları durdurmada veya aklından çıkarmada nadiren başarılı oluyor. Dikkatini sadece zorlukla başka konulara yöneltebiliyor.
4. Kontrol edemiyor, tamamıyla istemsiz olarak obsesyonlar mevcuttur. Bir an bile aklından çıkaramamaktadır.

6. Kompulsif Davranışlar İçin Harcanan Zaman

0. Hiç
1. Hafif, günde 1 saatten az veya seyrek.
2. Orta, günde 1 – 3 saat veya sık sık kompulsif davranışlar.
3. Ciddi, günde 3 – 8 saat veya çok sık kompulsif davranışlar.
4. İleri derecede, günde 8 saatten fazla veya neredeyse sürekli olarak kompulsif davranışlar (sayılamayacak kadar fazla).

7. Kompulsif Davranışların Yaşamı Etkilemesi

0. Hiç
1. Hafif, sosyal ve mesleki uğraşlar çok hafif olarak etkilenmekle birlikte, genel performansta değişiklik yok.
2. Orta,, sosyal ve mesleki uğraşlar kesin olarak etkilenmiş olmakla birlikte hâlâ başa çıkılabilir durumda.
3. Ciddi, sosyal ve mesleki performans belirgin olarak azalmış.
4. İleri derecede, iş göremez durumda.

8. Kompulsif Davranışlara Karşı Duyulan Rahatsızlık

0. Hiç.
1. Hafif. Kompulsif davranışın engellenmesi halinde veya kompulsif davranışın gerçekleştirilmesi esnasında hafif anksiyete.
2. Orta derecede. Kompulsiyonları engellendiğinde sıkıntı duyduğunu, fakat başedilebilir düzeyde olduğunu veya kompulsiyonun

gerçekleştirilmesi sırasında anksiyetenin artabildiğini fakat başa çıkabildiğini bildirmektedir.

3. Ciddi, kompulsiyonların engellenmesi halinde veya kompulsif davranışlar sırasında, anksiyete belirgin şekilde artmaktadır.
4. İleri derecede, kompulsif davranışa en ufak bir müdahale halinde veya kompulsiyon sırasında iş göremez duruma sokan anksiyete.

9. Kompulsif Davranışlara Karşı Direnme

0. Her zaman direnmeye çalışmaktadır veya semptomlar o kadar azdır ki bir çaba harcama gereksinimi duymamaktadır.
1. Çoğu zaman direnmeye çalışmaktadır.
2. Direnmek için bir miktar çabalamaktadır.
3. Çaba göstermeden tüm kompulsiyonlara teslim olmuş durumdadır, fakat bu durumdan bir miktar hoşnutsuzluk duymaktadır.
4. Tam ve gönüllü olarak tüm kompulsiyonlara boyun eğmiş durumdadır.

10. Kompulsif Davranışları Kontrol Etme Derecesi

0. Tam olarak kontrol edebiliyor.
1. Büyük oranda kontrol edebiliyor. Davranışın yapılması için bir miktar baskı hissediyor, fakat genellikle kontrol edebiliyor.
2. Orta derecede kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için büyük baskı hissediyor, zorlukla kontrol edebiliyor.
3. Az miktarda kontrol edebiliyor, gerçekleştirmek için çok büyük baskı hissediyor, tamamlamak zorunda kalıyor, sadece güçlüklerle geciktirebiliyor.
4. Kontrol edemiyor, tamamıyla istemsiz olarak kompulsiyonları gerçekleştirmektedir, bir an için bile geciktirememektedir.

11. Hastanın Obsesyon ve Kompulsiyonlarına Hakkında içgörüsü

0. Mükemmel içgörü, tümüyle mantıklı.
1. İyi bir içgörü. Düşünce ve davranışlarının saçmalığını ve aşırılığını kabul etmekle birlikte anksiyete dışında dikkate alınacak bir şey olmadığı konusunda tatmin olmuş değil (örn.uzun süre şüpheleri vardır).

2. Orta derecede bir içgörü isteksizce de olsa düşünce ve davranışlarının saçmalığını veya aşırılığını kabul etmekle birlikte kararsızdır. Gerçekçi olmayan korkuları olabilir, fakat değişmeyen inançları yoktur.
3. Zayıf içgörü. Düşünce ve davranışlarının mantıksız veya aşırı olmadığına inanmaktadır.
4. İçgörüsü kaybolmuş, hayal dünyasında. Düşünce ve davranışlarının mantıklı olduğuna tam olarak inanmış durumdadır, karşı kanıtlara karşı tepkisizdir.

12. Kaçınma

0. Görünür bir kaçınma yok.
1. Hafif, en alt düzeyde kaçınma davranışı var.
2. Orta, görülen, açık bir kaçınması var.
3. Ciddi, çok fazla kaçınma davranışı var.
4. İleri derecede, aşırı boyutlarda kaçınma, semptomları başlatabilecek olan hemen her şeyi yapmaktan kaçınmaktadır.

13. Kararsızlık Derecesi

0. Yok.
1. Hafif, bazı küçük şeyler hakkında karar verme güçlüğü.
2. Orta, başkalarının ikinci bir kez düşünmeyecekleri şeyler hakkında bile karar verirken güçlük çektiğini belirtmektedir.
3. Ciddi, önemli olmayan konularda bile sürekli yarar/zarar değerlendirmesi yapmaktadır.
4. İleri derecede, karar verme yetisi kaybolmuş, iş göremez durumdadır.

14. Aşırı Sorumluluk Hissi

0. Yok.
1. Hafif, sadece sorulduğunda bahsedilen hafif sorumluluk artışı.
2. Orta, hastanın kendiliğinden bahsettiği, açıkca görünen düşünceler; hasta kendi kontrol edebileceği olayların dışında kalanlar için aşırı sorumluluk hissetmektedir.
3. Ciddi, bu tür duygular yaygındır ve önde gelmektedir; kesinlikle kendi kontrolü dışında kalan olaylardan bile kendini sorumlu

hissetmektedir. Kendini anlamsız, hatta saçma bir şekilde suçlamaktadır.

4. İleri, delilik derecesinde sorumluluk (örn. Kompulsiyonlarını gerçekleştiremediği için, binlerce kilometre ötede olan bir depremde kendini suçlu hissetmek)

15. Hareketlerde Belirgin Yavaşlama ve Rahatsızlık Hissi

0. Yok.
1. Hafif, bazen başlarken bitirirken gecikme.
2. Orta, sıklıkla olağan işlerin uzun sürmesi, ancak genellikle tamamlanması. Sıklıkla geç olması.
3. Ciddi, olağan görevlerin başlamasında ve bitirilmesinde yaygın ve belirgin zorlanma. Genellikle geç olması.
4. İleri derecede, işlerin tümünde yardım görmeden, olağan işlevlere başlayamama ve tamamlayamama.

16. Patolojik Kuşku

0. Hiç.
1. Hafif, sadece sorulduğu zaman bahsedilen hafif patolojik kuşku. Verilen örnekler normal sınırlar içinde olabilir.
2. Orta, hasta bu düşünceleri kendisi belirtir, hastanın bazı davranışlarında açık olarak vardır; hasta patolojik kuşkudan rahatsızdır. Performansını bir miktar etkilemekle birlikte başedilebilir boyutlardadır.
3. Ciddi, algıları hakkında kuşkuları belirgindir; patolojik kuşku sıklıkla performansını etkilemektedir.
4. İleri derecede, algıları hakkındaki kuşkuları sürekli; patolojik kuşkuları hemen her tür faaliyetini belirgin olarak etkilemektedir. iş göremez durumdadır (örneğin hasta “Gördüklerime aklım güvenmiyor” diye belirtir).

17. Global Ciddiyet

0. Hastalık yok.
1. Hafif, şüpheli , gelip geçici hastalık. işlevsel bozukluk yok.
2. Hafif belirtiler, işlevsel bozukluk az.

3. Orta derecede semptomlar, Çabayla işlevsel olabiliyor.
4. Orta –ciddi derecede semptomlar, işlevsellik kısıtlanmış.
5. Ciddi semptomlar, büyük oranda yardımla işlevsel olabiliyor.
6. İleri boyutlarda ciddi semptomlar, iş göremez durumda.

18. Genel Düzelleme

0. Çok daha kötü.
1. Daha kötüye.
2. Biraz daha kötü.
3. Değişiklik yok.
4. Bir miktar iyileşme var.
5. Daha iyi
6. Çok daha iyi.

19. Güvenilirlik

0. Mükemmel. Elde edilen bilgilerin şüphelenmek için neden yok.
1. İyi. Güvenilirliği kötü yönde etkileyebilecek faktör(ler) var.
2. Orta. Güvenilirliği kesin olarak azaltan faktör(ler) var.
3. Zayıf. Güvenirlik çok az.

7. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi İstanbul'da tamamladım. 1996 yılında Elazığ İmam Hatip Lisesi'nden mezun olduktan sonra, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime başladım ve 2002 yılında mezun oldum. 2005 yılı Eylül dönemi TUS sonrası 31 Ocak 2006 tarihinde Fırat Üniversitesi Psikiyatri A.B.D'da asistanlık eğitimime başladım.